
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

DOĞRUSAL OLMAYAN SİSTEMLER İÇİN MODEL REFERANS UYARLAMALI KONTROL YAKLAŞIMLARININ GELİŞTİRİLMESİ VE KİŞİYE ÖZGÜ İLAÇ VERME PROTOKOLLERİNİN BELİRLENMESİ İÇİN KANSER TEDAVİSİNDE UYGULAMALARI

Naser BABAEI

DOKTORA TEZİ
MAKİNA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEMMUZ 2016

Naser BABAEI tarafından hazırlanan "DOĞRUSAL OLMAYAN SİSTEMLER İÇİN MODEL REFERANS UYARLAMALI KONTROL YAKLAŞIMLARININ GELİŞTİRİLMESİ VE KİŞİYE ÖZGÜ İLAÇ VERME PROTOKOLLERİNİN BELİRLENMESİ İÇİN KANSER TEDAVİSİNDE UYGULAMALARI" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi MAKİNA MÜHENDİSLİĞİ Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Metin Uymaz SALAMCI

Makine Mühendisliği, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum .....

Başkan: Prof. Dr. Nizami AKTÜRK

Makine Mühendisliği, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum .....

Üye: Prof. Dr. M. Kemal ÖZGÖREN

Makine Mühendisliği, Orta Doğu Teknik Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum .....

Üye: Doç. Dr. Mehmet Timur AYDEMİR

Elektrik Elektronik Mühendisliği, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum .....

Üye: Doç. Dr. Tayfun ÇİMEN

TUSAŞ-Türk Havacılık ve Uzay Sanayii A.Ş.

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum .....

Tez Savunma Tarihi: 26 / 07 / 2016

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

.....

Prof. Dr. Hadi GÖKÇEN

Fen Bilimler Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Naser BABAEI

26.07.2016

DOĞRUSAL OLMAYAN SİSTEMLER İÇİN MODEL REFERANS UYARLAMALI KONTROL YAKLAŞIMLARININ GELİŞTİRİLMESİ VE KİŞİYE ÖZGÜ İLAÇ VERME PROTOKOLLERİNİN BELİRLENMESİ İÇİN KANSER TEDAVİSİNDE UYGULAMALARI

(Doktora Tezi)

Naser BABAEI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Temmuz 2016

ÖZET

Bu tez çalışması biri genel diğeri ise özel uygulama içeren iki amaç doğrultusunda biçimlenmiştir. Genel amaç; doğrusal olmayan ve belirsizlik içeren sistemlere yönelik yeni Model Referans Uyarlamalı Kontrol (MRAC) yaklaşımları geliştirmektir. Bu çalışmada Durum Bağımlı Riccati Denklemi (SDRE) ve doğrusal zamanla değişen ardışık yaklaşımlara dayalı iki farklı model referans uyarlamalı kontrol tasarım yöntemleri önerilmektedir. Önerilen her iki yöntemde; referans model olarak doğrusal olmayan dinamiğe sahip sistem ele alınmaktadır. Geliştirilen SDRE tabanlı MRAC'de uyarlama kuralının kararlılığı ve takip hatasını sıfıra gitmesini garanti etmek için Lyapunov kararlılığı kullanılmıştır. Bu tez çalışmasında doğrusal olmayan ve belirsizlikler içeren doğrusal olmayan sistemler için zamanla değişen ardışık yaklaşımlara dayalı başka bir uyarlamalı kontrol yaklaşımı da geliştirilmiştir. Buradaki uyarlama kuralı, zamanla değişen referans model ile gerçek modelin durum değişkenleri arasındaki takip hatasını sıfıra yakınsatma amacı ile Lyapunov kararlığına dayalı olarak elde edilmiştir. Tezin özel amacı ise; geliştirilen uyarlamalı kontrol yöntemlerinin kanser tedavisinde kişiye özgü ilaç verme protokollerinin belirlenmesi için kullanılmasıdır. Tezin ilk aşamasında geliştirilen model referans uyarlamalı kontrol yaklaşımları ile kişiye özgü ilaç verme protokolleri geliştirilmiştir. İki farklı doğrusal olmayan kemoterapi ve karışık kemo-immünoterapi tedavisi içeren kanser dinamikleri ele alınmıştır. Önerilen uyarlamalı kontrol yaklaşımları, hastanın boy, kilo ve vücut yüzey alanına dayalı klasik ilaç dozu belirleme yöntemlerinin aksine, hekimler için her hastaya özgü ilaç verme senaryolarını hesaplamak için büyük avantaj sağlamaktadır. Ayrıca uyarlama oranının değiştirilmesi ile düzgün veya tam-doz ve sıfır-doz ilaç verme protokolleri elde edilebilmektedir.

Bilim Kodu	:	91418
Anahtar Kelimeler	:	Doğrusal olmayan sistemler, model referans uyarlamalı kontrol, durum bağımlı Riccati denklemi yöntemi, ardışık yaklaşımlar, kanser, kişiye özgü ilaç verme protokolü
Sayfa Adedi	:	284
Danışman	:	Prof. Dr. Metin Uymaz SALAMCI

THE DEVELOPMENT OF MODEL REFERENCE ADAPTIVE CONTROL APPROACHES FOR NONLINEAR SYSTEMS AND THEIR APPLICATIONS TO CANCER TREATMENT FOR PERSONALIZED DRUG DELIVERY PROTOCOLS

(Ph. D. Thesis)

Naser BABAEI

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

July 2016

ABSTRACT

This thesis study focuses on two objectives; developing general rules and applications to specific case studies. The general aim is to develop novel adaptive control approaches for nonlinear systems having parametric uncertainty and/or unmodeled dynamics. Based on State-Dependent Riccati Equation (SDRE) and Successive Approximation Approach (SAA), two new Model Reference Adaptive Control (MRAC) design approaches are proposed in this thesis. In the proposed approaches, nonlinear reference models are considered. In the proposed SDRE based MRAC methodology, the Lyapunov stability theory is used to develop the adaptation rule and to prove the stability of the system to guarantee the convergence of the plant response to the response of the reference model. Another MRAC methodology which is based on linear time-varying successive approximation approach is proposed in this study. The adaptation rule is derived using the Lyapunov stability theorem to guarantee the convergence of the tracking error between the nonlinear plant states and linear time-varying reference model states to zero. The specific aim of this dissertation is to utilize the proposed adaptive control approaches for obtaining personalized drug delivery protocols in cancer treatment. Two different nonlinear cancer mathematical models which include chemotherapy and chemo-immunotherapy are considered. The proposed adaptive control methods give physicians the opportunity of administration of personalized drug delivery scenarios without considering height, weight and body surface area of the patient. It is also shown that continuous or full-dose and zero-dose drug delivery protocols can be designed by changing the adaptation rate.

Science Code	:	91418
Key Words	:	Nonlinear systems, model reference adaptive control, state-dependent Riccati equation, successive approximation approach, cancer, personalized drug delivery protocol
Page Number	:	284
Supervisor	:	Prof. Dr. Metin Uymaz SALAMCI

TEŞEKKÜR

Bu konu üzerinde çalışma fırsatı vererek, çalışmalarım boyunca, kıymetli bilgi, zaman ve desteklerini esirgemeyen ve her zaman değerli tecrübelerini paylaşan ve uyarıları ile yol gösteren saygıdeğer tez danışman hocam Prof. Dr. Metin U. SALAMCI 'ya sonsuz teşekkürlerimi sunar, şükranlarımı arz ederim. Ayrıca tez çalışmam boyunca tez izleme komitesi üyeleri Doç. Dr. Mehmet Timur AYDEMİR, özelikle tez çalışmalarımda katkı, tavsiye ve yönlendirmelerde bulunan Doç. Dr. Tayfun ÇİMEN ve emeği geçen tüm hocalarıma teşekkür ederim. Ayrıca tezimin Türkçe düzeltmesinde yardımlarından dolayı arkadaşım araştırma görevlisi Fettah KODALAK'a teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım Türkiye bilimsel ve teknolojik araştırma kurumu (TÜBİTAK) tarafından desteklenen 112M209 nolu "Tümör büyüme modelleri kullanarak kanser tedavisinde optimum ilaç miktarının belirlenmesi" başlıkta projesi kapsamında gerçekleşmiştir. Bu nedenle maddi destek sağlayan TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasını hayatım boyunca beni sabır ve şefkatle destekleyen annem ve özlemi gün be gün artan rahmetli babam ve doktora sürecinde beni sürekli motive eden ve büyük fedakârlıklarla daima yanımda olan ve asla benden yardımını esirgemeyen sevgili eşim Negar VALIZADEH'ye armağan ediyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT..... v

TEŞEKKÜR..... vi

İÇİNDEKİLER vii

ÇİZELGELERİN LİSTESİ..... xi

ŞEKİLLERİN LİSTESİ..... xii

SİMGELER VE KISALTMALAR..... xxi

1. GİRİŞ…… 1

2. DOĞRUSAL OLMAYAN DİNAMİK SİSTEMLER İÇİN KONTROLCÜ TASARIMI YAKLAŞIMLARI……... 21

2.1. Optimum Kontrol……..... 21

2.1.1. Hamilton-Jacobi-Bellman denklemi…….. 21

2.1.2. Doğrusal karesel düzenleyici (*Linear Quadratic Regulator, LQR*) …….. 28

2.1.3. Sonsuz-zaman LQR problemi……..... 30

2.2. Durum Bağımlı Riccati Denklem İle Doğrusal Olmayan Geri-Besleme Kontrol Tasarımı……..….. 31

2.2.1. SDRE yöntemi……... 32

2.2.2. Genişletilmiş doğrusallaştırma……..... 33

2.2.3. SDRE kontrolün yapısı ve temel koşulları……... 35

2.2.4. SDRE yönteminin esnekliği ve avantajları…… 39

2.2.5. Doğrusalsızlık (*nonlinearity*) içeren kontrol girişi…… 41

2.2.6. Durum değişkenlerinde kısıtlamalar…….. 42

2.2.7. Durum değişkenlerinde bağımsız (*bias*) terimlerin varlığı…… 46

2.2.8. Durum bağımlı ve orijin içermeyen terimlerin varlığı…….….. 47

Sayfa

2.3. Doğrusal Olmayan Sistemler İçin Ardışık Doğrusal Zamanla Değişen Yaklaşımlar Yöntemi……... 48

2.3.1. Yakınsama durumları……. 48

2.3.2. Ardışık zamanla değişen doğrusal yaklaşımlar için optimum kontrol…... 51

2.3.3. Doğrusal olmayan sistemler için optimum kontrol ile ardışık zamanla değişen doğrusal yaklaşımlar yöntemi …….. 51

3. KANSER DİNAMİĞİ…….. 57

3.1. Üç Hücreli ve Kemoterapi Tedavisi İçeren Kanser Dinamiği……. 57

3.1.1. Tedavi etkisi içermeyen kanser matematiksel modeli…… 57

3.1.2. Sistemin denge noktaları ve kararlılık analizi…… 60

3.1.3. Parametre değerleri…… 64

3.1.4. Kemoterapi tedavi etkisi içeren kanser matematiksel modeli…… 70

3.2. Dört Hücreli ve Kemo-İmmünoterapi Tedavisi İçeren Kanser Dinamiği…..… 71

3.2.1. Vücudun immun sistemi ve immünoterapi çerçevesi…… 71

3.2.2. Tedavi etkisi içermeyen kanser matematiksel modeli……... 72

3.2.3. Deneysel veriler ve parametre türetimi……. 77

3.2.4. Tedavi etkisi içermeyen modelin denge noktaları ve kararlık durumları.. 79

3.2.5. Karışık kemo-immünoterapi tedavi etkisi içeren kanser matematiksel modeli…… 85

4. DOĞRUSAL OLMAYAN DİNAMİK SİSTEMLER İÇİN MRAC TASARIMI…….. 91

4.1. Model Referans Uyarlamalı Kontrol……..…. 91

4.1.1. Doğrusal zamanla değişmeyen birinci mertebeden sistemler için komut takip eden model referans uyarlamalı kontrol…… 91

4.1.2. Doğrusal zamanla değişmeyen n-boyutlu sistemler için komut takip eden model referans uyarlamalı kontrol……...……. 101

4.1.3. Doğrusal zamanla değişmeyen sistemler için model referans uyarlamalı kontrol kararlılığı……... 111

Sayfa

4.2. Durum Bağımlı Riccati Denklemi Tabanlı Model Referans Uyarlamalı Kontrol Kararlılığı……... 120

4.2.1. Durum bağımlı Riccati denklemi tabanlı doğrusal olmayan referans model için optimum kontrolcü sarımı…… 120

4.2.2. Doğrusal olmayan ve parametre belirsizlikleri içeren sistem için durum bağımlı Riccati denklemi ile model referans uyarlamalı kontrolcü tasarımı……... 122

4.3. Doğrusal Olmayan Sistemler İçin Ardışık Yaklaşım Tabanlı Model Referans Uyarlamalı Kontrol Tasarımı…….. 138

4.3.1. Dinamiği ve parametreleri bilinen doğrusal olmayan sistemler için ardışık yaklaşım tabanlı model referans uyarlamalı kontrol tasarımı……..... 138

4.3.2. Dinamiği ve parametreleri bilinmeyen doğrusal olmayan sistemler için ardışık yaklaşım tabanlı model referans uyarlamalı kontrolcü tasarımı…….. 154

5. SDRE TABANLI MRAC YÖNTEMİ İLE ÜÇ HÜCRELİ KANSER DİNAMİĞİ İÇİN KİŞİYE ÖZGÜ KEMOTERAPİ İLAÇ VERME PROTOKOLÜ…… 177

5.1. SDRE Yöntemiyle Referans Hasta için İlaç Verme Senaryosu…….. 177

5.1.1. Kanser dinamiğinin doğrusala benzer şekilde ifade edilmesi…… 177

5.1.2. Referans hasta için ilaç dozunun sınırlandırılması…… 180

5.1.3. Referans hastanın normal hücreleri için alt sınırlama……... 182

5.1.4. Gerçek hasta için kişiye özgü ilaç verme protokolü belirleme…….. 186

5.1.5. Benzetim sonuçları…… 188

6. ARDIŞIK YAKLAŞIMLAR TABANLI MRAC YÖNTEMİ İLE ÜÇ HÜCRELİ KANSER DİNAMİĞİ İÇİN KİŞİYE ÖZGÜ KEMOTERAPİ İLAÇ VERME PROTOKOLÜ……...…… 209

6.1. Ardışık Yaklaşımlar ile Referans Hasta için İlaç Verme Senaryosu……..…… 209

6.2. MRAC ile Gerçek Hasta için Kişiye Özgü İlaç Verme Senaryosu Belirlenmesi…… 215

Sayfa

6.3. Rastgele Farklı Gerçek Hastalar ve Farklı Kanser Evreleri için İlaç Verme Protokollerin Belirlenmesi…….. 224

7. SDRE TABANLI MRAC YONTEMİ İLE DÖRT HÜCRELİ KANSER DİNAMİĞİ İÇİN KİŞİYE ÖZGÜ KARIŞIK KEMOTERAPİ VE İMMÜNOTERAPİ İLAÇ VERME PROTOKOLÜ……..... 235

7.1. SDRE Yöntemi ile Referans Hasta için Karışık İlaç Verme Senaryosu……. 235

7.1.1. Kanser dinamiğinin doğrusala benzer şekilde ifade edilmesi…… 235

7.1.2. Referans hasta için ilaç dozunun sınırlandırılması…… 238

7.1.3. Referans hastanın dolaşımdaki lenfositleri için alt sınırlama…… 240

7.2. Gerçek Hasta İçin Kişiye Özgü Karışık İlaç Verme Senaryosunun Belirlenmesi…….. 244

7.3. Benzetim Sonuçları……. 248

7.3.1. Hasta 9'un referans hasta ve hasta 10'un gerçek hasta olarak ele alınması……. 249

7.3.2. Hasta 10'un referans hasta ve hasta 9'un gerçek hasta olarak ele alınması…….. 257

8. SONUÇLAR VE YORUMLAR …….. 265

KAYNAKLAR 269

ÖZGEÇMİŞ 283

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 3.1. Tedavi içermeyen kanser matematiksel modelinin iki farklı hasta için parametreleri ve değerleri [108, 153] 64

Çizelge 3.2. Kanser matematiksel modelinde kemoterapi etkisinin iki farklı hasta için parametreleri [108, 153] 71

Çizelge 3.3. İlaç tedavisi içermeyen kanser matematiksel modelinin parametrelerinin açıklaması ve birimleri [107]..... 78

Çizelge 3.4. Hasta 9 ve hasta 10 için model parametreleri [107] 79

Çizelge 3.5. Kanser matematiksel modelinde ilaç etkisini ifade eden terimlerin parametreleri ve birimleri [107] 88

Çizelge 3.6. Hasta 9 ve hasta 10 için ilaç etkisi parametrelerinin değerleri [107] 89

Çizelge 4.1. Referans ve gerçek ters sarkaç parametreleri 133

Çizelge 4.2. Referans ve gerçek iki kollu manipülatörün parametreleri..... 147

Çizelge 5.1. SDRE yöntemi ve üç farklı uyarlama oranı ile yapılan benzetimlerin maliyet değerleri 200

Çizelge 5.2. Gerçek hastanın altı farklı tümör büyüklüğü ve farklı normal ve immun hücre popülasyonları için elde edilen maliyet fonksiyonun değerleri 204

Çizelge 5.3. Gerçek hastanın altı farklı tümör büyüklüğü ve farklı normal ve immun hücre popülasyonları için elde edilen maliyet fonksiyonun değerleri 208

Çizelge 6.1. Farklı uyarlama oranları için maliyet fonksiyonunu ve toplam uygulanan ilaç dozu karşılaştırılması 223

Çizelge 7.1. Maliyet fonksiyonu ve uygulanan ilaçlarının toplam dozu 256

Çizelge 7.2. Maliyet fonksiyonu ve uygulanan ilaçlarının toplam dozu 263

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 1.1. Kendi kendini ayarlayan düzenleyicilerin blok diyagramı 3

Şekil 1.2. Model referans uyarlamalı kontrolün blok diyagramı 4

Şekil 1.3. Geliştirilmiş olan SDRE veya ardışık yaklaşım tabanlı MRAC algoritma ile gerçek hasta için kişiye özgü ilaç uygulama protokolünün blok diyagramı .. 18

Şekil 2.1. Durum bağımlı Riccati denklemi kontrol tasarımının blok diyagramı..... 38

Şekil 2.2. Durum bağımlı kontrol edilebilirlik matrisin determinantı 41

Şekil 2.3. Ardışık doğrusal zamanla değişen yaklaşım kontrol tasarımının blok diyagramı..... 55

Şekil 3.1. Normal, tümör ve immun hücreleri arasındaki etkileşim 59

Şekil 3.2. Parametre seti 1 için faz uzayında $Gy = 0$ denklemin cevabı, Eş. 3.13'den elde edilen hücrelerin popülasyonu ve $Tc1$ve $Tc2$'den geçen $dTdt = 0$ yüzeyler 67

Şekil 3.3. Parametre seti 2 için faz düzeyinde $Gy = 0$ denkleminin cevabı, Eş. 3.13' den elde edilen hücrelerin popülasyonu ve $Tc1$ve $Tc2$'den geçen $dTdt = 0$ yüzeyler 68

Şekil 3.4. Tedavi müdahalesi olmadığında parametre seti 1 için hücre popülasyon değerlendirilmesi 69

Şekil 3.5. Tedavi müdahalesi olmadığında parametre seti 2 için hücre popülasyon değerlendirilmesi 69

Şekil 3.6. Hasta 9 için tüm hücrelerin aynı anda bulunduğu 3 farklı denge noktası 84

Şekil 3.7. Hasta 10 için tüm hücrelerin aynı anda bulunduğu denge noktası 84

Şekil 4.1. Referans model ve gerçek sistemin cevabı 96

Şekil 4.2. Takip hatası $e(t)$..... 97

Şekil 4.3. Uyarlamalı kontrol sinyali 97

Şekil 4.4. İdeal ve uyarlamalı kontrol parametreleri..... 98

Şekil 4.5. Referans model ve gerçek sistem cevabı 99

Şekil 4.6. Takip hatası $e(t)$..... 99

Şekil **Sayfa**

Şekil 4.7. Uyarlamalı kontrol sinyali 100

Şekil 4.8. İdeal ve uyarlamalı kontrol parametreleri..... 100

Şekil 4.9. Model referans uyarlamalı kontrol 105

Şekil 4.10. Kütle-yay-amortisör sistemi 106

Şekil 4.11. Referans model ve gerçek sistemin durum değişkenleri ($\Gamma_K = 10^4 I_4, \Gamma_M = 10^4 I_2$) 108

Şekil 4.12. Takip hataları ($\Gamma_K = 10^5 I_4, \Gamma_M = 10^5 I_2$) 109

Şekil 4.13. Uyarlamalı kontrol sinyali ($\Gamma_K = 10^4 I_4, \Gamma_M = 10^4 I_2$) 109

Şekil 4.14. Referans model ve gerçek sistemin durum değişkenleri ($\Gamma_K = 10^5 I_4, \Gamma_M = 10^5 I_2$) 110

Şekil 4.15. Takip hataları ($\Gamma_K = 10^5 I_4, \Gamma_M = 10^5 I_2$) 110

Şekil 4.16. Uyarlamalı kontrol sinyali ($\Gamma_K = 10^5 I_4, \Gamma_M = 10^5 I_2$) 111

Şekil 4.17. Model referans uyarlamalı kontrolün kararlılaştırma blok diyagramı..... 115

Şekil 4.18. Referans model ve gerçek sistemin durum değişkenleri ($\Gamma_K = 10^2 I_4$)..... 117

Şekil 4.19. Referans model için optimum kontrol ve gerçek sistem için uyarlamalı kontrol sinyalleri ($\Gamma_K = 10^2 I_4$)..... 117

Şekil 4.20. Uyarlama katsayıları ($\Gamma_K = 10^2 I_4$) 118

Şekil 4.21. Referans model ve gerçek sistemin durum değişkenleri ($\Gamma_K = 10^3 I_4$)..... 118

Şekil 4.22. Referans model için optimum kontrol ve gerçek sistem için uyarlamalı kontrol sinyali ($\Gamma_K = 10^3 I_4$)..... 119

Şekil 4.23. Uyarlama katsayıları ($\Gamma_K = 10^3 I_4$) 119

Şekil 4.24. SDRE tabanlı MRAC'de zaman aralıklarında sabit ideal $K_p^*(x_p, x_m)$ ve zamanla değişen uyarlama kontrolün $K_p(t, x_p, x_m)$ kazanç matrisinin hesaplanma şekli 128

Şekil 4.25. SDRE tabanlı MRAC blok diyagramı 130

Şekil 4.26. Ters sarkaç mekanizması..... 131

Şekil 4.27. Referans ve gerçek sarkacın dikey eksen ile yaptığı açı ve açısal hız ($\Gamma_1 = 10^2$) 134

Şekil **Sayfa**

Şekil 4.28. Referans ve gerçek sarkaç sistemindeki arabanın yatay eksende konumu ve hızı ($\Gamma_1 = 10^2$) 134

Şekil 4.29. Gerçek ters sarkacın uyarlamalı kontrol kazanç katsayıları ($\Gamma_1 = 10^2$)..... 135

Şekil 4.30. Referans ve gerçek sarkaç için SDRE ve MRAC ile elde edilen kontrol sinyalleri ($\Gamma_1 = 10^2$) 135

Şekil 4.31. Referans ve gerçek sarkacın dikey eksen ile yaptığı açı ve açısal hız ($\Gamma_1 = 10^4$) 136

Şekil 4.32. Referans ve gerçek sarkaç sistemindeki arabanın yatay eksende konumu ve hızı ($\Gamma_1 = 10^4$) 136

Şekil 4.33. Gerçek ters sarkaç için uyarlamalı kontrol kazanç katsayıları ($\Gamma_1 = 10^4$)... 137

Şekil 4.34. Referans ve gerçek sarkaç için SDRE ve MRAC ile elde edilen kontrol sinyalleri ($\Gamma_1 = 10^4$) 137

Şekil 4.35. Bilinen gerçek sistem için ardışık yaklaşım tabanlı MRAC blok diyagramı 144

Şekil 4.36. İki kollu manipülatör 145

Şekil 4.37. Ardışık yaklaşımlar $x_{m_1}^{[i]}, i = 1;\ 2;\ 4$ ve doğrusal olmayan referans model x_{m_1} cevabı 148

Şekil 4.38. Ardışık yaklaşımlar $x_{m_2}^{[i]}, i = 1;\ 2;\ 4$ ve doğrusal olmayan referans model x_{m_2} cevabı 149

Şekil 4.39. Ardışık yaklaşımlar $x_{m_3}^{[i]}, i = 1;\ 2;\ 4$ ve doğrusal olmayan referans model x_{m_3} cevabı 149

Şekil 4.40. Ardışık yaklaşımlar $x_{m_4}^{[i]}, i = 1;\ 2;\ 4$ ve doğrusal olmayan referans model x_{m_4} cevabı 150

Şekil 4.41. Ardışık yaklaşım tabanlı MRAC ile gerçek sistemin $x_{p_1}^{[i]}, i = 1;\ 2;\ 6$ ve doğrusal olmayan gerçek sistem x_{p_1}cevabı 150

Şekil 4.42. Ardışık yaklaşım tabanlı MRAC ile gerçek sistemin $x_{p_2}^{[i]}, i = 1;\ 2;\ 6$ ve doğrusal olmayan gerçek sistem x_{p_2}cevabı 151

Şekil 4.43. Ardışık yaklaşım tabanlı MRAC ile gerçek sistemin $x_{p_3}^{[i]}, i = 1;\ 2;\ 6$ ve doğrusal olmayan gerçek sistem x_{p_3}cevabı 151

Şekil **Sayfa**

Şekil 4.44. Ardışık yaklaşım tabanlı MRAC ile gerçek sistemin $x_{p_4}^{[i]}, i = 1;\ 2;\ 6$ ve doğrusal olmayan gerçek sistem x_{p_4}cevabı 152

Şekil 4.45. Doğrusal zamanla değişen referans modelin dördüncü yinelemede elde edilen optimum kontrol sinyalleri 152

Şekil 4.46. Doğrusal zamanla değişen gerçek sistemin altıncı yinelemede elde edilen uyarlamalı kontrol sinyalleri 153

Şekil 4.47. Gerçek sistemin u_{p_1} kontrolcüsü için kontrol kazanç katsayıları..... 153

Şekil 4.48. Gerçek sistemin u_{p_2} kontrolcüsü için kontrol kazanç katsayıları..... 154

Şekil 4.49. Belirsizlikler içeren gerçek sistem için Ardışık yaklaşım tabanlı MRAC blok diyagramı 164

Şekil 4.50. Ardışık yaklaşımlar $x_{m_1}^{[i]}, i = 1;\ 2;\ 3;\ 5;\ 10$ ve doğrusal olmayan referans model x_{m_1} cevabı 166

Şekil 4.51. Ardışık yaklaşımlar $x_{m_2}^{[i]}, i = 1;\ 2;\ 3;\ 5;\ 10$ ve doğrusal olmayan referans model x_{m_2} cevabı 167

Şekil 4.52. Modelin doğrusal zamanla değişen yaklaşımının onuncu yinelemede elde edilen optimum kontrol sinyali 167

Şekil 4.53. Onuncu yinelemede elde edilen kontrol kazanç katsayıları 168

Şekil 4.54. Riccati diferansiyel denklemi için son değer probleminin onuncu yinelemede çözümü..... 168

Şekil 4.55. $\Gamma_1 = 50$ ve $\Gamma_2 = 800$ uyarlama oranı için gerçek sistemin x_{p_1}durum değişkeni 170

Şekil 4.56. $\Gamma_1 = 50$ ve $\Gamma_2 = 800$ uyarlama oranı için gerçek sistemin x_{p_2}durum değişkeni 171

Şekil 4.57. $\Gamma_1 = 50$ ve $\Gamma_2 = 800$ uyarlama oranı için gerçek sistemin uyarlamalı kontrol sinyalleri 171

Şekil 4.58. $\Gamma_1 = 50$ ve $\Gamma_2 = 800$ uyarlama oranı için uyarlamalı kontrolün katsayıları 172

Şekil 4.59. Lyapunov denkleminin çözümü $P_{ad}(t)$..... 172

Şekil 4.60. $\Gamma_1 = 75$ ve $\Gamma_2 = 100$ uyarlama oranı için gerçek sistemin x_{p_1}durum değişkeni 174

Şekil **Sayfa**

Şekil 4.61. $\Gamma_1 = 75$ ve $\Gamma_2 = 100$ uyarlama oranı için gerçek sistemin x_{p_2} durum değişkeni 175

Şekil 4.62. $\Gamma_1 = 75$ ve $\Gamma_2 = 100$ uyarlama oranı için gerçek sistemin uyarlamalı kontrol sinyalleri 175

Şekil 4.63. $\Gamma_1 = 75$ ve $\Gamma_2 = 100$ uyarlama oranı için uyarlamalı kontrol katsayıları..... 176

Şekil 4.64. Lyapunov denklemin çözümü $P_{ad}(t)$ 176

Şekil 5.1. SDRE yöntemi ile referans hastanın normal, tümör ve immun hücre popülasyonu..... 190

Şekil 5.2. SDRE yöntemi ile referans hastanın ilaç verme senaryosu 190

Şekil 5.3. Uyarlama oranına göre maliyet fonksiyonunun değerleri 192

Şekil 5.4. SDRE yöntemi ile referans hasta ve uyarlamalı kontrol ($\Gamma_1 = 55$) ile gerçek hasta için hücre popülasyonu..... 193

Şekil 5.5. SDRE yöntemi ve uyarlamalı kontrol ($\Gamma_1 = 55$) ile gerçek hasta için hücre popülasyonu..... 193

Şekil 5.6. SDRE kontrol ile gerçek hasta için ilaç verme senaryosu..... 194

Şekil 5.7. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_1 = 55$) ile gerçek hasta için ilaç verme senaryosu 194

Şekil 5.8. Uyarlamalı kontrol ve ($\Gamma_1 = 55$) ile gerçek hasta için kontrol kazançları 195

Şekil 5.9. SDRE yöntemi ile referans hasta ve uyarlamalı kontrol ($\Gamma_2 = 100$) ile gerçek hasta için hücre popülasyonu..... 196

Şekil 5.10. SDRE yöntemi ve uyarlamalı kontrol ($\Gamma_2 = 100$) ile gerçek hasta için hücre popülasyonu 196

Şekil 5.11. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_2 = 100$) ile gerçek hasta için ilaç verme senaryosu . 197

Şekil 5.12. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_2 = 100$) ile gerçek hasta için kontrol kazançları..... 197

Şekil 5.13. SDRE yöntemi ile referans hasta ve uyarlamalı kontrol ($\Gamma_3 = 1200$) ile erçek hasta için hücre popülasyonu 198

Şekil 5.14. SDRE yöntemi ve uyarlamalı kontrol ($\Gamma_3 = 1200$) ile gerçek hasta için hücre popülasyonu 198

Şekil 5.15. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_3 = 1200$) ile gerçek hasta için ilaç verme senaryosu..... 199

Şekil **Sayfa**

Şekil 5.16. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_3 = 1200$) ile gerçek hasta için kontrol kazançları.... 199

Şekil 5.17. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_1 = 100$) ile altı farklı kanser evresi için gerçek hastanın normal hücre popülasyonu..... 201

Şekil 5.18. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_1 = 100$) ile altı farklı kanser evresi için tümör hastanın normal hücre popülasyonu..... 202

Şekil 5.19. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_1 = 100$) ile altı farklı kanser evresi için gerçek hastanın immun hücre popülasyonu..... 202

Şekil 5.20. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_1 = 100$) ile altı farklı kanser evresi için gerçek hastanın kişiye özgü ilaç verme senaryoları 203

Şekil 5.21. Uyarlamalı kontrol ve ($\Gamma_2 = 200$) ile altı farklı kanser evresi için gerçek hastanın kişiye özgü ilaç verme senaryoları 203

Şekil 5.22. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_3 = 1000$) ile altı farklı kanser evresi için gerçek hastanın kişiye özgü ilaç verme senaryoları 204

Şekil 5.23. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_1 = 100$) ile altı farklı kanser evresi için gerçek hastanın normal hücre popülasyonu..... 205

Şekil 5.24. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_1 = 100$) ile altı farklı kanser evresi için tümör hastanın normal hücre popülasyonu..... 206

Şekil 5.25. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_1 = 100$) ile altı farklı kanser evresi için gerçek hastanın immun hücre popülasyonu..... 206

Şekil 5.26. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_1 = 100$) ile altı farklı kanser evresi için gerçek hastanın kişiye özgü ilaç verme senaryoları 207

Şekil 5.27. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_2 = 200$) ile altı farklı kanser evresi için gerçek hastanın kişiye özgü ilaç verme senaryoları 207

Şekil 5.28. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_3 = 1000$) ile altı farklı kanser evresi için gerçek hastanın kişiye özgü ilaç verme senaryoları 208

Şekil 6.1. Ardışık yaklaşım ile birinci, ikinci, dördüncü, altıncı, on birinci yaklaşım ve doğrusal olmayan referans hasta dinamiğin normal hücre popülasyonu 212

Şekil 6.2. Ardışık yaklaşım ile birinci, ikinci, dördüncü, altıncı, on birinci yaklaşım ve doğrusal olmayan referans hasta dinamiğin tümör hücre popülasyonu 213

Şekil 6.3. Ardışık yaklaşım ile birinci, ikinci, dördüncü, altıncı, on birinci yaklaşım ve doğrusal olmayan referans hasta dinamiğin immun hücre popülasyonu... 213

Şekil **Sayfa**

Şekil 6.4. Ardışık yaklaşım ile referans hasta için ilaç verme senaryosu (on birinci yaklaşım kontrol girişi) 214

Şekil 6.5. Ardışık yaklaşım ile referans hasta için kontrol kazançları 214

Şekil 6.6. Ardışık yaklaşım ile referans hasta ve uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}00005$) ile gerçek hasta için hücre popülasyonu 218

Şekil 6.7. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}00005$) ile gerçek hasta için ilaç verme senaryosu 219

Şekil 6.8. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}00005$) ile gerçek hasta için kontrol kazançları .. 219

Şekil 6.9. Ardışık yaklaşım ile referans hasta ve uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}001$) ile gerçek hasta için hücre popülasyonu 220

Şekil 6.10. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}001$) ile gerçek hasta için ilaç verme senaryosu 220

Şekil 6.11. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}001$) ile gerçek hasta için kontrol kazançları 221

Şekil 6.12. Ardışık yaklaşım ile referans hasta ve uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 1$) ile gerçek hasta için hücre popülasyonu 222

Şekil 6.13. Uyarlamalı kontrol ve ($\Gamma = 1$) ile gerçek hasta için ilaç verme senaryosu .. 222

Şekil 6.14. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 1$) ile gerçek hasta için kontrol kazançları 223

Şekil 6.15. Monte Carlo yöntemi ile elde edilen gerçek hasta için rasgele başlangıç koşulları 225

Şekil 6.16. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}00005$) ile yirmi farklı rasgele başlangıç koşulları için gerçek hastanın normal hücre popülasyonu 226

Şekil 6.17. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}00005$) ile yirmi farklı rasgele başlangıç koşulları için gerçek hastanın tümör hücre popülasyonu 226

Şekil 6.18. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}00005$) ile yirmi farklı rasgele başlangıç koşulları için gerçek hastanın immun hücre popülasyonu 227

Şekil 6.19. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}00005$) ile yirmi farklı rasgele başlangıç koşulları için gerçek hastanın ilaç verme senaryoları 227

Şekil 6.20. Monte Carlo yöntemi ile kırk farklı rastgele hasta parametre seti ($a_1, a_2, a_3, c_2, r_2, \alpha$ ve ρ) ve kırk farklı gerçek hasta 229

Şekil 6.21. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}00005$) ile kırk farklı rastgele gerçek hastanın normal hücre popülasyonu 230

Şekil **Sayfa**

Şekil 6.22. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}00005$) ile kırk farklı rastgele gerçek hastanın tümör hücre popülasyonu 230

Şekil 6.23. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}00005$) ile kırk farklı rastgele gerçek hastanın normal immun popülasyonu 231

Şekil 6.24. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}00005$) ile kırk farklı rastgele gerçek hasta için ilaç verme senaryoları 231

Şekil 6.25. Uyarlamalı kontrol (Γ=0,00005) ile kırk farklı rastgele gerçek hastan ve farklı başlangıç koşullar için normal hücre popülasyonu 232

Şekil 6.26. Uyarlamalı kontrol (Γ=0,00005) ile kırk farklı rastgele gerçek hasta ve farklı başlangıç koşullar için tümör hücre popülasyonu 233

Şekil 6.27. Uyarlamalı kontrol (Γ=0,00005) ile kırk farklı rastgele gerçek hastan ve farklı başlangıç koşullar için immun hücre popülasyonu 233

Şekil 6.28. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}00005$) ile kırk farklı rastgele gerçek hasta ve farklı başlangıç koşullar için ilaç verme senaryoları 234

Şekil 7.1. Karışık kemoterapi ve immünoterapi için kişiye özgü ilaç verme protokolü. 248

Şekil 7.2. SDRE kontrol ile referans hasta (hasta 9) için hücre popülasyonu (Durum 1) 250

Şekil 7.3. SDRE kontrol ile referans hasta (hasta 9) için ilaç verme senaryosu (Durum 1) 251

Şekil 7.4. SDRE tabanlı MRAC yaklaşımı ile gerçek hasta (hasta 10) için hücre popülasyonu (Durum 1) 252

Şekil 7.5. SDRE tabanlı MRAC yaklaşımı ile gerçek hasta (hasta 10) için ilaç verme senaryosu (Durum 1) 252

Şekil 7.6. SDRE kontrol ile referans hasta (hasta 9) için hücre popülasyonu (Durum 2) 254

Şekil 7.7. SDRE kontrol ile referans hasta (hasta 9) için ilaç verme senaryosu (Durum 2) 254

Şekil 7.8. SDRE tabanlı MRAC yaklaşımı ile gerçek hasta (hasta 10) için hücre popülasyonu (Durum 2) 255

Şekil 7.9. SDRE tabanlı MRAC yaklaşımı ile gerçek hasta (hasta 10) için ilaç verme senaryosu (Durum 2) 256

Şekil **Sayfa**

Şekil 7.10. SDRE kontrol ile referans hasta (hasta 10) için hücre popülasyonu (Durum 3)..... 257

Şekil 7.11. SDRE kontrol ile elde edilen referans hasta (hasta 10) için ilaç verme senaryosu (Durum 3)..... 258

Şekil 7.12. SDRE tabanlı MRAC yaklaşımı ile gerçek hasta (hasta 10) için hücre popülasyonları (Durum 3)..... 259

Şekil 7.13. SDRE tabanlı MRAC yaklaşımı ile gerçek hasta (hasta 10) için ilaç verme senaryosu (Durum 3)..... 259

Şekil 7.14. SDRE kontrol ile referans hasta (hasta 10) için hücre popülasyonları (Durum 4)..... 261

Şekil 7.15. SDRE kontrol ile referans hasta (hasta 10) için ilaç verme senaryosu (Durum 4)..... 261

Şekil 7.16. SDRE tabanlı MRAC yaklaşımı ile gerçek hasta (hasta 10) için hücre popülasyonları (Durum 4)..... 262

Şekil 7.17. SDRE tabanlı MRAC yaklaşımı ile gerçek hasta (hasta 10) için ilaç verme senaryosu (Durum 4)..... 263

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	**Açıklamalar**
$\forall$	Bütün değerler için
$\in$	Elemanıdır
$\|\cdot\|$	Norm
$<$	Küçüktür
$\leq$	Küçük eşit
$>$	Büyüktür
$\geq$	Büyük eşit
$\mathbb{R}$	Gerçek sayılar kümesi
$\mathbb{Z}$	Tam sayılar kümesi
$\boldsymbol{t}$	Zaman
$\boldsymbol{t_f}$	Son zaman
$\boldsymbol{x}$	Durum değişkenleri vektörü
$\mathbf{A}$	Sistem matrisi
$\mathbf{B}$	Kontrol matrisi
$\boldsymbol{A(x)}$	Durum bağımlı sistem matrisi
$\boldsymbol{B(x)}$	Durum bağımlı kontrol matrisi
$\boldsymbol{A(t)}$	Zamanla değişen sistem matrisi
$\boldsymbol{B(t)}$	Zamanla değişen kontrol matrisi
$\boldsymbol{f(x)}$	Durum bağımlı vektör
$\boldsymbol{A_{cl}(x)}$	Kapalı çevrim sistem matrisi
$\boldsymbol{M_c(x)}$	Kontrol edilebilirlik matrisi
$\boldsymbol{T(t)}$	Tümör hücre popülasyonu
$\boldsymbol{N(t)}$	Normal hücre popülasyonu
$\boldsymbol{I(t)}$	İmmun hücre popülasyonu
$\boldsymbol{M(t)}$	Kemoterapi ilacının kandaki konsantrasyonu
$\boldsymbol{L(t)}$	$CD8^+$T hücre popülasyonu

Simgeler	Açıklamalar
$\boldsymbol{C(t)}$	Lenfosit (akyuvar hücreleri) sayısı
$\boldsymbol{u}$	Kontrol giriş vektörü
$(\cdot)_{\boldsymbol{m}}$	Referans model
$(\cdot)_{\boldsymbol{p}}$	Gerçek sistem
$\frac{\boldsymbol{\partial}}{\boldsymbol{\partial x}}$	Kısmi türev
Q	Simetrik, pozitif veya pozitif yarı tanımlı bir matris
R	Simetrik, pozitif tanımlı bir matris
P	Simetrik, pozitif tanımlı bir matris
M	kütle
m	kütle
$\boldsymbol{c}$	Sönümleme katsayısı
$\boldsymbol{k}$	Yay sabiti
$\boldsymbol{l}$	Uzunluk
g	Yerçekimi ivmesi
θ	Sarkaç konum açısı
$\boldsymbol{q}$	Manipülatör konum açısı
e	Takip hatası
$\boldsymbol{l_c}$	Ağırlık merkezinin pozisyonu
$\boldsymbol{I}$	Kolun atalet momenti
$\boldsymbol{\tau}$	Motor torku
$\boldsymbol{\mu(\cdot)}$	Logaritmik norm
$\boldsymbol{\lambda}$	Matrisin özdeğeri
$\boldsymbol{\lambda_{min}}$	Matrisin minimum özdeğeri
$\boldsymbol{K_p^*}$	İdeal uyarlamalı kazanç katsayısı
$\boldsymbol{K_m^*}$	İdeal uyarlamalı kazanç katsayısı
$\boldsymbol{K_p(t)}$	Uyarlamalı kazanç katsayısı
$\boldsymbol{M_p(t)}$	Uyarlamalı kazanç katsayısı
$\boldsymbol{\widetilde{K}_P(t)}$	Uyarlamalı kazanç katsayısının tahmin hatası
$\boldsymbol{\widetilde{M}_P(t)}$	Uyarlamalı kazanç katsayısının tahmin hatası

Kısaltmalar	Açıklamalar
ARE	Algebraic Riccati equation (Cebirsel Riccati denklemi)
BOD	Biologically optimum dose (Biyolojik optimum doz)
BSA	Body surface area (Vücut yüzey alanı)
HIV	İmmun yetmezliği virüsü
HJB	Hamilton-Jacobi-Bellman
IL-2	Artış faktörü uygulaması (Interlökin-2)
LQR	Doğrusal karesel regülatör
LTI	Linear Time Invariant (Doğrusal zamanla değişmeyen)
MRAC	Model referans uyarlamalı kontrol
MSAT	Anti-kanser tedavisinin metronomik zamanlama
MTD	Maksimum tahammül edilebilen kemoterapi dozu
PDE	kısmi diferansiyel denklemi
SAA	Doğrusal zamanla değişen ardışık yaklaşım
SDC	Durum bağımlı katsayı
SDRE	Durum bağımlı Riccati denklemi
STR	kendi kendini ayarlayan düzenleyici
VD	Volume of distribution (Sanal dağılım hacmi)
Y.M.T	Yüksek mertebe terimler

1. GİRİŞ

Uyarlamalı kontrol

Uyarlamalı kontrol konusunda ilk çalışmalar altmışlı yıllarda uçakların kontrolü için ortaya çıkmıştır ve sezgisel fikirlere dayanmaktadır [1, 2]. İlk yıllarda durağan olmayan parametrelerin (*nonstationary parameters*) kararlılık analizindeki kısıtlı bilgilerden dolayı uyarlamalı kontrol tasarımı başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Ayrıca 19. yüzyılın başında Lyapunov tarafından geliştirilmiş olan kararlılık analizinin modern yöntemler için uygulamaları ilk yıllarda yaygın bir şekilde bilinmemekteydi [3].

Altmışlı yıllarda uyarlamalı kontrol tekniklerinin uygulamalarında karşılaşılan sorunlar nedeniyle, kararlılık analizi ile ilgili araştırma ve geliştirme çalışmaları odak nokta haline gelmiştir. Birçok araştırmacı uyarlamalı kontrolün daha iyi anlaşılması, daha etkin şekilde modellenmesi ve gelişmesine katkıda bulunmuşlardır. Örneğin Monopoli [4, 5], Narendra [6-8], Aström [9, 10], Goodwin [11-13], Landau [14, 15], Ioannou [16, 17], Krstic [18] ve diğer araştırmacılar [19-26]'de uyarlamalı kontrolün ana temellerin kurulmasında ve daha sonra gelişmesinde ve yaygınlaşmasında çok önemli katkıları olmuştur.

Neden uyarlamalı kontrol?

Kontrol edilecek birçok dinamik sistem sabit veya değişken parametreli belirsizlikler içermektedir. Bazı durumlarda bu belirsizlikler zaman içinde parametrelerdeki değişiklikler olarak da gözlenebilir. Örneğin güç sistemleri yüklenme koşullarında büyük değişikliklere maruz kalırken, bir uçağın kütlesi ve ağırlık merkezi yakıt deposunun doluluk oranına göre değişiklik gösterebilir. Aynı şekilde seyir halindeki bir geminin dümen kontrol parametreleri dış etkilerden ve kütlesinden dolayı değişebilmektedir. Bu da kontrol sisteminde kararsızlığa ve sistemin kontrol edilememesine sebep olmaktadır. Uyarlamalı kontroldeki temel amaç bu tarz belirsizlikleri tahmin ederek kontrol etmektir [27]. Bundan dolayı uyarlamalı kontrol yöntemleri bu tip belirsizlik içeren sistemler için yaygın olarak kullanılan bir yaklaşımdır.

Başka bir ifade ile uyarlamalı kontrolde temel düşünce, ölçeklendirilmiş sistem sinyalleri üzerinde aynı anda, bilinmeyen kontrol edilen sistem parametrelerini hesaplamak ve hesaplanmış parametreleri kullanarak kontrol girişlerini belirlemektir. Bir uyarlamalı

kontrol sistemi böylece gerçek zamanlı parametre hesabı ile bir kontrol sisteminin davrandığı gibi davranabilir [27].

Uyarlamalı kontrol türleri

Uyarlamalı kontrol yöntemleri iki farklı yaklaşım altında gerçekleştirilmektedir:

- Doğrudan uyarlamalı kontrol

Bu yöntemde uyarlama kuralı, kontrolcünün parametrelerini doğrudan tahmin etmekte ve güncellemektedir. Başka bir ifade ile doğrudan uyarlamalı kontrolde açık sistem dinamiğinden tahmin edilen sistem parametreleri doğrudan uyarlamalı kontrol parametresi olarak kullanılmaktadır [10, 27].

- Dolaylı uyarlamalı kontrol

Bu yöntemde ilk olarak sistemin bilinmeyen veya belirsizlik içeren parametreleri tahmin edilip, daha sonra bu tahmin edilen parametreleri kullanarak, dolaylı olarak kontrolcünün parametrelerinin hesaplanması gerekmektedir. Başka bir ifade ile dolaylı uyarlamalı kontrolde, tahmin edilen sistem parametreleri gerekli kontrol parametrelerini elde etmek için kullanılmaktadır [10, 27].

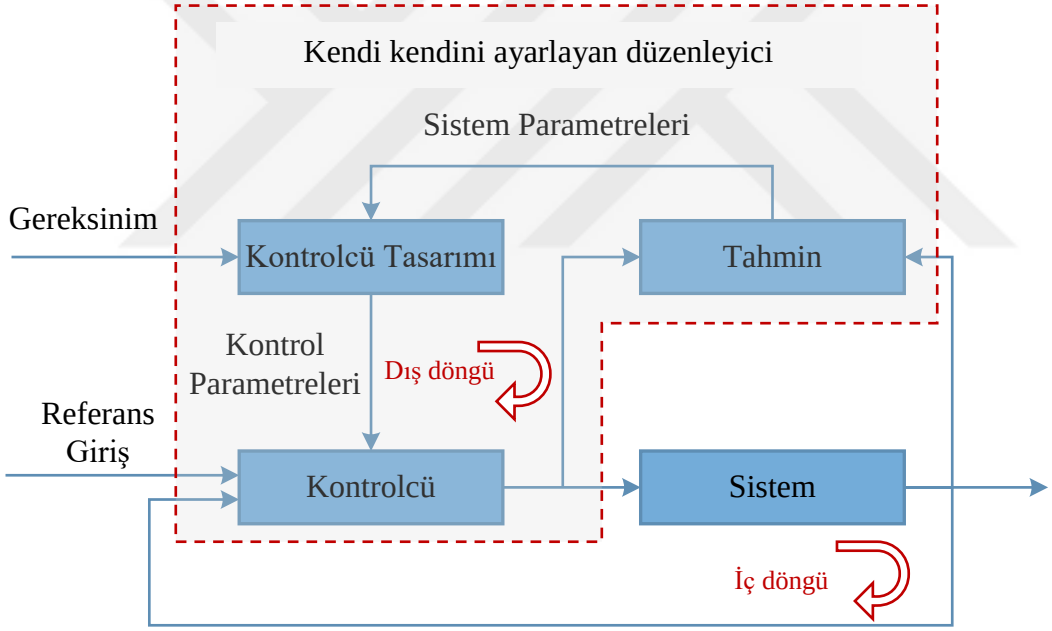
Bu iki yaklaşımı kullanarak, uyarlamalı kontrol yöntemi iki ana başlık altında, kendi kendini ayarlayan düzenleyici (*Self-Tuning Regulator, STR*) ve model referans uyarlamalı kontrol (*Model Reference Adaptive Control, MRAC*) incelenebilir.

Kendi kendini ayarlayan kontrol

Kendi kendini ayarlayan düzenleyiciler, kapalı çevrim sistemlerin istenilen özelliklerini elde etmek için kendi parametrelerini otomatik olarak ayarlayan kontrolcülerdir. İç ve dış çevrim olarak iki ayrı kapalı çevrimden oluşmaktadır (Şekil 1.1). İç döngü sistemi, klasik geri-besleme kontrolcüyü içermektedir. Kontrol parametreleri ise dış döngü tarafından ayarlanmakta ve bu döngü parametre tahmin mekanizması ve tasarım hesaplamasını içermektedir. Şekil 1.1'de "kontrolcü tasarımı" etiketli blok, parametreleri bilinen bir

sistemin kontrol tasarımı için çevrimiçi çözüm sunmaktadır kendi kendini ayarlayan düzenleyicilerin yapısı, kontrolcü tasarımı ve tahmin yöntemlerinin seçimi açısından çok esnektir. Birçok farklı kombinasyonlar araştırılmıştır. Kontrolcü parametreleri Şekil 1.1'de görüldüğü gibi tasarım hesaplamaları ile dolaylı olarak kendi kendini düzenleyici mekanizma ile güncellenmektedir. Bazen kontrolcü tasarımı ile kontrolcüyü birleştirilerek düzenleyici daha basit bir hale gelmektedir ve neticede kontrolcünün parametreleri doğrudan güncellenebilmektedir.

Kendi kendini ayarlayan düzenleyicilerde sistem parametreleri gerçek zamanlı olarak tahmin edilmektedir. Daha sonra bu tahmini parametreler sanki gerçek parametrelere eşit gibi (Yani, tahminlerdeki belirsizlikler dikkate alınmaz) kontrolcü tasarımında kullanılmaktadır. Buna kesin denklik ilkesi (*certainty equivalence principle*) denir.

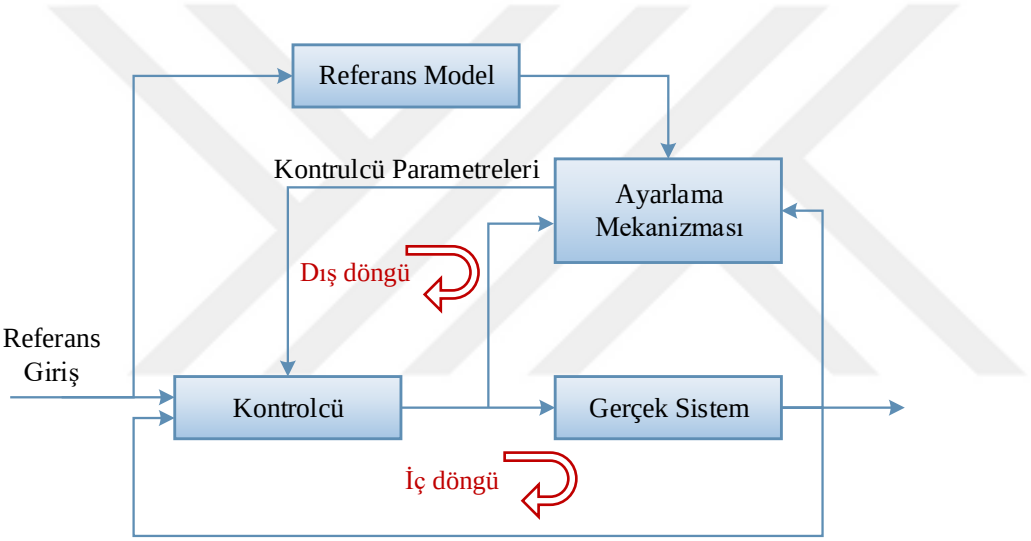


Şekil 1.1. Kendi kendini ayarlayan düzenleyicilerin blok diyagramı

Model Reference Uyarlamalı Kontrol

Model Referans Uyarlamalı Kontrol (MRAC)'de modellenmemiş dinamikler veya parametre belirsizlikleri içeren gerçek sistemin kontrolü için arzu edilen çıkışı sergileyen ve tamamen bilinen bir referans model ele alınmaktadır. MRAC teorisinde, gerçek sistemin çıkışı referans model çıkışı ile karşılaştırılmakta ve aradaki fark en aza indirgenmeye çalışılmaktadır (Şekil 1.2). Referans model, istenilen sistem çıkışını belirtmektedir. Gerçek sistem ile referans modelin çıkışlarının arasındaki fark takip hatası olarak tanımlanmakta ve

teoride takip hatasını azaltmak için bir uyarlama mekanizması kurulmaktadır. Bu mekanizma kontrolcüdeki parametreleri ayarlamak için kullanılmakta ve bu sayede modelin gerçek sistemi takip etmesi sağlanmaktadır. MRAC kontrol, iki döngüden oluşmaktadır. İç döngü sistem ve kontrolcüden oluşan bir geri-besleme döngüsüdür. Dış döngü ise takip hatasını azaltmak amacı ile kontrolcünün parametrelerini ayarlamaktadır. Literatürde uyarlama kuralının tasarımını sağlayan birçok kural vardır. Örneğin Lyapunov teorisi, hiperstabilite teorisi ve pasivite teorisi bu amaçla kullanılmaktadır. Bu tez çalışmasında Lyapunov teorisi kullanılmıştır. Teoride parametreler bilinmese de gerçek sistemin ana yapısı bilinmek zorundadır. Örneğin doğrusal sistemler için kök ve sıfır sayıları bilinmelidir [27].



Şekil 1.2. Model referans uyarlamalı kontrolün blok diyagramı

Doğrudan uyarlamalı kontrol ve dolaylı uyarlamalı kontrol, model referans uyarlamalı kontrol ve kendi kendini ayarlayan düzenleyiciler için de uygulanabilir ancak model referans uyarlamalı kontrol dolaylı uyarlamalı kontrol ile ve STR de doğrudan uyarlamalı kontrol ile daha ilişkilidir. Her iki uyarlamalı kontrol türünde benzer olarak, birinde tanımlama modeli ve diğerinde ise referans model kullanılmaktadır [8].

Genelde MRAC yöntemi doğrudan uyarlamalı kontrol yaklaşımı olarak sürekli zaman alanında ve deterministik sistemler için kullanılmaktadır. Diğer taraftan kendi kendini ayarlayan düzenleyiciler yöntemi, dolaylı uyarlamalı kontrol yaklaşımları altında yer almaktadır ve çoğu zaman ayrık zamanlı ve stokastik sistemler için uygundur.

Bunlara ek olarak uyarlamalı kontrol başlığının altında, ikili kontrol (*Dual Control*), kazanç düzenleme (*Gain Scheduling*), uyarlamalı kök yerleştirme (*Adaptive Pole Placement*) gibi birçok farklı yöntem yer almaktadır [10, 17]. Genellikle uyarlamalı kontrol, diğer kontrol türlerine göre daha büyük belirsizliklerin üstesinden gelebilir fakat belirsizlik büyüdükçe klasik uyarlamalı kontrol istenilen kontrol performansını gösteremez. Yüksek performans için çoklu referans model kullanılabilir [28].

Uyarlama kuralında küçük bozuculardan kaynaklanan kararsızlıklar ve yüksek kazanç katsayıları, yüksek frekanslar, hızlı uyarlama ve zamanla değişen parametreler gibi kararsızlıklara neden olan hususlar 1980'lerde araştırmacıları gürbüz uyarlamalı kontrol yaklaşımlarına yönlendirmiştir [29]. Bu da gürbüz uyarlamalı kontrol ve farklı uyarlama kurallarının oluşumuna yol açmıştır. Öne çıkan gürbüz uyarlamalı kontrol tekniklerinden en önemlileri σ-değişikliği [16], ϵ-değişikliği [30], parametre izdüşümü [12] ve ölü bölge [31] olarak tanımlanmıştır.

Doğrusal olmayan sistemler için uyarlamalı kontrol

Gerçek dünyada fiziksel bileşenlerin hiçbiri doğrusal değildir ve gerçek sistemlerin birçoğu, doyma noktası, ölü bölge, histerezis, geri tepme ve sürtünme gibi doğrusal olmama durumları içermektedir. Doğrusal olmayan sistemler için uyarlamalı kontrolcü tasarımı, geri-besleme doğrusallaştırma [18, 32] ile birlikte otaya çıkmıştır.

Doğrusal olmayan sistemler için uyarlamalı kontrol geliştirilmesi 1980'lerin son yılarında, sıfır dinamikler (*zero dynamics*) ve geri-beslemeli doğrusallaştırma (*feedback linearization*) kavramlarını kullanarak, belirli ve sınırlı bir grup doğrusal olmayan sistemler için gerçekleştirilmiştir [32-38]. Ancak bu teknikler, kısıtlayıcı olan uyum koşulu (*matching condition*) altında düşük göreceli derece (*low relative degree*) sistemlerle sınırlıdır. Genellikle önerilen yaklaşımlar geri-besleme ile sistemin doğrusal olmama durumunu gidermeye dayanmaktadır ve bu da verimsiz kontrolcü tasarımlarına neden olabilir çünkü geri-beslemeli doğrusallaştırıcı (*feedback linearizing*) kontrolcüler, sistemin doğrusal olmama durumlarını gidermek için gereksiz yere büyük kontrol çabalarına sebep olabilir.

Doğrusal olmayan sistemlerin büyük bir bölümünü kapsayan uyarlamalı kontrolcü tasarımında önemli bir gelişme tekrarlanan geri-adımlama (*recursive backstepping*)

yaklaşışımın geliştirilmesi ile tanımlandı [18, 39, 40]. Krstic ve diğerleri [18], 1990'ların başında doğrusal olmayan sistemler için geri-adımlama yaklaşışımın gelişmesi ve geri-adımlama tabanlı uyarlamalı kontrollerin daha iyi anlaşılmasında önemli yer tutmaktadır. Sonra geri-adımlama kontrolü, doğrusal olmayan uyarlamalı kontrolde çok popüler ve güçlü bir araç haline gelmiştir.

Geri-adımlamalı uyarlamalı kontrol yönteminin popüler olmasının nedeni, kapalı çevrim sistem için Lyapunov fonksiyonunun belirlemede sistematik bir prosedür sağlaması ve ardından kapalı çevrim sistem yörüngeleri boyunca uyarlamalı Lyapunov fonksiyonunun zamana göre türevi negatif olacak şekilde bir uyarlamalı kontrol seçimini gerçekleştirmektir.

Tekrarlanan geri-adımlama prosedüründe belirsiz sistemin aynı parametrelerini tekrardan tahmin edilmesini önlemek ve aşırı-parametre belirlenmesinin (*overparameterization*) üstesinden gelmek için, tekrarlanan uyarlama kurallarını değiştirerek Krstic ve diğerleri tarafından ayarlama fonksiyonları (*tuning functions*) tanımlanmıştır [18, 41]. Ancak bu yaklaşım, doğrusal olmayan sistemlerin küçük bir grubuna uygulanabilmektedir. Bu yaklaşımın uygulanacağı sistemler, kontrol girişine göre doğrusal (*affine*) olmalı ve bilinen fonksiyonlarda bilinmeyen parametreler doğrusal şekilde olmalıdır [18, 39, 42, 43]. Birçok araştırmacı tarafından doğrusal olmayan sistemler için birçok yaklaşım önerilmiştir [44, 45].

Durum bağımlı Riccati denklemi yöntemi

Doğrusal sistemler için optimum kontrolcü tasarımına yönelik teoriler literatürde geniş bir yer tutmakta ve gerçek zamanlı (*pratik*) uygulama sonuçları yer almaktadır. Ancak son yıllarda teknolojide meydana gelen hızlı değişimler ve talepler doğrultusunda doğrusal olmayan sistemlerin kontrolü de önem kazanmıştır. Doğrusal olmayan sistemler için kontrolcü tasarımına yönelik standart bir yöntem olmamakla birlikte, doğrusal sistemlerde kontrolcü tasarımı için kullanılan yöntemler bir nevi taklit edilerek doğrusal olmayan sistemleri kontrol etmek için önerilmektedir. Ancak, doğrusal olmayan sistemlerin kontrolünde meydana gelen son ilerlemelere rağmen, hala çözülmemiş birçok problemin bulunması nedeniyle geliştirilen yöntemlerin gerçek zamanlı uygulamaları sınırlı kalmaktadır.

SDRE tekniği ilk kez 1962 yılında Pearson [46] tarafından ortaya atılmış ve sonra Wernli ve Cook [47] tarafından geliştirilmiştir. Daha sonra 1996'da Friedland [48] ve ardından Cloutier ve Mracek [49, 50] yönteme gösterdikleri ilgi ve incelemelerinden dolayı tekrardan gündeme gelmiştir. Kısa zamanda, SDRE yöntemi kontrol algoritması araştırmacıları tarafından doğrusal olmayan kontrol uygulamaları alanında daha fazla ilgi çekmeye başlamıştır. SDRE yöntemi doğrusal olmayan dinamiği matris değerli bir fonksiyon (durum bağımlı matris) ile durum vektörü çarpımı olarak çarpanlarına ayrılmasına (*factorization*) dayalıdır [47, 49-51]. Bunu yaparken, SDRE algoritması, sistemin tüm doğrusal olmayan özeliklerini kapsayarak, doğrusal olmayan sistemi (sonsuz sayıda farklı [49]) durum bağımlı katsayı (SDC) matrislerden oluşan doğrusal yapıya benzer şekilde ifade ederek karesele benzer ama karesel olmayan maliyet fonksiyonunu minimize eder. Doğrusal olmayan sistemin durum bağımlı katsayı matrisleri ile gösterimi tek olmadığından dolayı, kontrolcünün performansını artırmak için tasarımcıya ekstra serbestlikler sunmaktadır. SDC matrisleri kullanılarak, çevrimiçi olarak (*online*) cebirsel Riccati denklemi (ARE) çözülmekte ve alt-optimum (ve bazı durumlarda optimum, örneğin skaler durum) kontrol kuralları elde edilmektedir. Cebirsel Riccati denkleminin katsayıları durum uzayında verilen her nokta (durum değişkeni) ile değiştirilmektedir. Algoritmada durum uzayında her noktada, cebirsel durum bağımlı Riccati denklemi çözülerek, her zaman adımında noktasal kararlılık çözümlerinden SDRE doğrusal olmayan geri-besleme kontrol kuralı elde edilmektedir.

SDRE yönteminde durum bağımlı ağırlık matrislerin seçimi [52, 53], durum değişkenlerini sınırlandırma [54] ve kontrol girişini sınırlandırma [49] gibi avantajları, basit ve sistematik prosedür sayesinde tasarımcı tarafından kontrolcü tasarımında uygulanabilmektedir. SDRE sadece mevcut durum değişkenlerine bağlı olduğu için, hesaplama işlemi, çevrimiçi olarak yapılabilmektedir ve bu kapalı çevrim şeklinde gerçek zaman (*real time*) uygulamalarına imkan sağlamaktadır. Sayısal (*computational*) bakış açısından, SDRE kontrolü, sadece cebirsel Riccati denklemlerin çözümünü içerdiği için etkili bir sayısal yöntemi sağlamaktadır. SDRE yaklaşımı çok genel ve fazla sayıda geri-besleme kontrol yapısına sahip problemler için uygulanabilmektedir. SDRE yönteminde, doğrusal olmayan sistemler için ağır olmayan kısıtlar dikkate alındığında yöntemin kullanılması ve uygulaması kolaydır. SDRE tekniği tasarım esnekliği gibi birçok önemli avantajlar sağlamaktadır.

SDRE yöntemi birçok farklı alanda özellikle uzay ve askeri uygulamalarda kullanılmaktadır. Bazı örnek uygulamalar olarak otopilot kontrolü [55, 56], petrol tankerinin hareket kontrolü

[57], uydu ve uzay aracı kontrolü [58-60], helikopter kontrolü [61], füze kontrolü [55, 62-64], insansız hava aracı [65], robot kontrolü [66], aeroelastik sistemlerin kontrolü [67, 68], araç direksiyon kontrolü [69], senkron motor kontrolü [70, 71] karşılaştırma (*Benchmark*) problemlerinin kontrolü [50, 72] ve süreç (*proses*) kontrolü [73, 74] verilebilir. Ayrıca SDRE yöntemi farklı biyolojik sistemlere de uygulanmıştır. Örneğin insan immun yetmezliği virüsü (HIV) ilerlemesini kontrol etmek için ilaç uygulama protokolü [75] ve kanser tedavisinde optimum ilaç dozunu belirlemek [76, 77] için SDRE kullanılmaktadır.

Ardışık Doğrusal Zamanla Değişen Yaklaşımlar Yöntemi

Bu bölümde doğrusal olmayan sistemler için ardışık doğrusal zamanla değişen yaklaşımlar tekniği kısaca özetlenmiştir. Doğrusal olmayan sistemler için çoklu yöntemler geliştirilmiştir. Bu yaklaşımların birçoğu sofistike yöntemlerdir ve sert koşullar (*strong condition*) gerektirmektedir. Diğer taraftan, doğrusal sistemlerin kontrol yöntemleri çok iyi bir şekilde incelenmiş ve konu ile ilgili geniş bir literatür mevcuttur (Bkz. [78]). Doğrusal olmayan sistemlerin kontrol yaklaşımlarına göre doğrusal sistemlerin yaklaşımları ve matematiksel altyapının basitliği açıktır. Bu yüzden doğrusal olmayan sistemlerin kontrolünde, doğrusal sistem yaklaşımlarından ve kontrol yöntemlerinden yararlanmak her zaman araştırmacılar için cazip bir alandır.

Ardışık doğrusal zamanla değişen yaklaşımlar, bir anlamda, genel doğrusal olmayan diferansiyel denklemler teorisinde kullanılan Picard yinelemesinin bir uyarlamasıdır ve Banks ve McCaffrey tarafından 1998'de ortaya atılmıştır [79]. Bu yöntem, orijinal doğrusal olmayan sistemin bir dizi ardışık doğrusal zamanla değişen sistemler ile değiştirilmesine dayanmaktadır. Sınırlı sayda yinelemeden sonra ardışık doğrusal zamanla değişen sistemlerin cevabı doğrusal olmayan orijinal sistem cevabına yakınsar. Bu yöntemi kullanabilmek için, gerekli tek koşul hafif (*mild*) Lipschitz koşulunun doğrusal olmayan sistemin, doğrusala benzer şekilde ifadesinin matrisleri tarafından sağlanmasıdır [80].

Doğrusal olmayan sistem, doğrusal zamanla değişen dizisi şeklinde ifade edilebildiği için bu yaklaşım ile klasik doğrusal sistemlerde kullanılan teoriler ve kontrol yöntemleri birçok doğrusal olmayan sistemlere uygulanabilmektedir. Bu yöntem optimum kontrol [81], doğrusal olmayan gecikmeli sistemler [82] ve kaos teorisi [79] gibi uygulamalarda

literatürde yer almaktadır. Birçok doğrusal olmayan sistemin kontrolünde çok başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Tomas-Rodriguez ve diğerleri [83]'de kayan kipli kontrol (*sliding mode control*) ve ardışık yaklaşımını birleştirerek doğrusal olmayan sistemlerin kontrolü için yeni bir yinelemeli kayan kipli kontrol yaklaşımı geliştirmişlerdir. Ayrıca ardışık yaklaşımları füze otopilot tasarımı için [84, 85] kullanılmıştır. Kodalak ve Salamci [86, 87] ve Babaei ve Salamci [88] tarafından ardışık yaklaşımlar ile MRAC yöntemini birleştirilerek, dinamiği ve parametreleri bilinen doğrusal olmayan sistemler için uyarlamalı kontrol tasarımı geliştirmişlerdir.

Kanser dinamiği ve kanser tedavisinde matematiksel modellerin önemi

Kanser, tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. ABD'de öne çıkan ölüm sebeplerinde ikinci sırada yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2016 yılında, 1 685 210 yeni kanser vakası ve 595 690 kanserden kaynaklı ölümün olacağı tahmin edilmektedir [89]. Sağlık Araştırma ve Kalite Ajansı (*Agency for Healthcare Research and Quality*) 2013 yılında sadece ABD'de kanserden kaynaklı tıbbi maliyetlerin (tüm sağlık için harcamalarının toplamı) 74 800 000 000 $ olduğunu tahmin etmektedir [90].

Bu istatistikleri dikkate alarak, kanser için yeni tedavi yöntemleri ve optimum ilaç uygulama metotların geliştirilmesinin ne kadar önemli olduğu açıktır. Klinik çalışmalarda, ilaç uygulama ve zamanlama konusunda sadece deneme-yanılma gibi basit yaklaşımlar kullanılmaktadırlar. Bu zamana kadar neredeyse klinik araştırmaların hiçbirinde daha karmaşık veya standart olmayan protokoller ortaya koyulmamıştır. Bunun nedeni, bir laboratuvar ortamında karmaşık protokollerin geliştirilmesi ve test edilmesi imkânsız olmasa da, çok büyük bir maliyet gerektirmektedir. Bu eksikliğin üstesinden gelmek için, teorik bilgileri ele alarak tedavi protokolleri geliştirilmesi veya tıbbi gerçekleşebilir protokoller için kriterler oluşturulması amacıyla, alternatif bir işlem olarak kanser dinamiğini ifade eden matematiksel modeller geliştirilmiştir [91].

Matematiksel modeller yaygın bir şekilde kanser dinamiğini anlamak ve optimum tedavi stratejileri geliştirmek için kullanılmıştır. Birçok hücre türü ve karmaşık mekanizmalar kanser gelişiminde rol aldığı için tümör büyümesinin matematiksel modellenmesi kesinlikle çok zor bir iştir. Tümör büyümesinin matematiksel modelleri, tümör büyüme dinamiğini

analiz etmek ve farklı matematiksel kontrol yöntemlerinden yararlanarak, yeni ve etkin tedavi stratejileri geliştirmek amacıyla bilim adamları tarafından kullanılmıştır [92-110]. Mevcut deneysel sonuçlara dayanarak, hastaların immun sistemi ve kanser tipine göre farklı matematiksel modeller geliştirilmiştir. Bu modeller daha sonra kemoterapi, immünoterapi, radyoterapi ve bazı durumlarda karışık tedavilerin geliştirmesinde önemli rol almışlardır. Genel olarak, kansere uygulanan tedavinin etkisi, kontrol girişi olarak tümör büyümesinin matematiksel modellerine ilave edilmektedir.

Kanser dinamiği, karmaşık bir yapıya sahip olduğu için, tümör büyüme matematiksel modelleri genelde doğrusal olmayan diferansiyel denklemler ile ifade edilmektedir. Neticede, doğrusal olmayan kanser modellerine doğrusal kontrol stratejilerinin uygulaması, genel olarak, başarısız olmaktadır. Diğer taraftan, kanser modellerinin doğrusallaştırılması, tedavi esnasında kanserin kontrolsüz şekilde vücutta yayılmasına veya gereksiz fazla ilaç dozu ve toksisite (*toxicity*) etkileri gibi hastanın vücuduna zarar veren ve hayatını tehlikeye atan istenmeyen sonuçlara neden olabilmektedir. Bu yüzden, kanser için tedavi yönetimi, bir doğrusal olmayan kontrol problemi olarak ele alınmalı, tümör hücrelerin azalması ve sonuçta yok olması ve aynı anda immun sisteminin tedavi esnasında minimum sağlık seviyesinin üstünde tutulmasına yönelik çözülmelidir.

Kanser, sayısız farklı belirtilerle birlikte son derece karmaşık bir hastalıktır. Ana tedaviler, cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve yanı sıra aynı zamanda immünoterapi gibi yeni tedavi yaklaşımları kanser hastalığının çok geniş türleri için uygulanabilmektedir. Tüm tedavi yöntemleri başarılarına rağmen, zarar verici yan etkileri de içermektedirler. Örneğin, en yaygın tedavilerden olan kemoterapi, kanser hücrelerini öldürürken, aynı zamanda sağlıklı hücrelerin toksisitesine neden olmaktadır. Bu nedenle "uygulanan tedavi edici ilaçlar ve tedavi yöntemlerin faydaları ve yan etkileri arasında nasıl bir denge sağlanmalıdır? " sorusu ortaya çıkmaktadır [91]. Bu temel soruyu cevaplamak için, kanserin vücutta nasıl geliştiği ve yayıldığı ve aynı zamanda tedavinin etkilerinin iyi bir şekilde anlaşılması gerekmektedir. Buna bağlı olarak tedaviler optimum veya mümkün olduğu kadar en iyi biçimde uygulanmalıdır. Bu yüzden kanser dinamiği için farklı matematiksel modeller geliştirilmiştir ve ardından optimum kontrol yaklaşımları bu modeller için uygulanmıştır.

Matematik modellerin sadeliğine rağmen, bu modellerin analizi çok genel tedavi senaryolarından bazılarını aydınlatmaktadır. Elde edilen sonuçlar, deneysel çalışmaları ve

klinik verileri doğrulamaktadır. Örneğin, tıp literatüründe "*chemo-switch*" olarak bilinen kemoterapi uygulaması optimum kontrolde "*Bang-Bang*" kontrole karşılık gelmektedir [91].

Matematiksel modeller ile kanser tedavisinde optimum ilaç dozu ve zamanlaması

Optimum kontrol yaklaşımları iyi araştırılmış matematiksel alandır ve mühendislik, ekonomi ve yakın zamanlarda biyolojik sistemler gibi birçok durum için uygulanmıştır. Optimum kontrol dinamik sisteme bağlı bir performans indeksini, bazı kısıtlamalar altında, minimize etmeyi amaçlamaktadır. Bölüm 2.1'de optimum kontrol kısaca anlatılmaktadır. Optimum tedavinin amacı, tümör hücreleri ortadan kaldırma ve hastanın yaşam kalitesi ile ilgili bazı iyileştirmeleri (örneğin normal hücrelerin popülasyonu belli bir seviyenin altına düşmemesi) sağlamaktır. Kanser tedavisinde optimum kontrol teorisi uygulamaları ilk başlarda sadece kanser kemoterapisi için kullanılmıştır [92-94, 111-113].

Eisen [92]'de bu katkılara genel bir bakış sağlamıştır. 1980'lerin başında, araştırmacılar tarafından hücre döngüsünün özgül modelleri büyük oranda ilgi çekmeye başlamıştır. Örneğin, Dibrov ve diğerleri [96]'de özellikle sitotoksik ilaçların faz-özgül uygulanmasının tedavi seçiciliğini geliştirmişlerdir. Swierniak [114]'de lösemi (*leukemia*) çoğalma döngüsünü modellemiştir. Bu çalışmalar, 1990'larda ikinci aşamada güçlü bir şekilde araştırmacılar tarafından bölmeli (*compartmental*) modellerin daha fazla geliştirilmesi ve analizi ile devam ettirilmiştir. Buda özgül bölümlerde ilaçların etkilerini kontrol teorisi açısından açıklamıştır [115-118]. Bu modellerde, ön plana çıkan kanser hücreleridir. İlacın yan etkileri ise sadece uygulanan ilaçların toplam doz üzerinden dolaylı olarak ölçülmektedir. Panetta ve Fister [100]'de bir ters bakış ile Eisen tarafından [92]'de geliştirilmiş bölmeli bir model analiz edilerek kemik iliği üzerinde kemoterapinin yan etkilerini ana konu olarak ele alınmıştır.

Billy ve arkadaşları [119] ve Sbeity ve arkadaşları [120] kanser kemoterapisi için iki optimizasyon yöntemini ele almışlardır. Bu araştırmalarda, konu ile alakalı alternatif modelleme yaklaşımları tanımlanmış ve yaklaşımlar yardımıyla, optimum kontrol yerine genel sayısal optimizasyon prosedürleri kullanılmıştır. İlaç direnci olduğu durumlarda, optimum kemoterapi ilaç uygulanması konusunda geniş bir literatür bulunmaktadır [97, 121-129].

2000'li yıllarda tıp literatüründe yeni kanser tedavileri için ortaya çıkan matematiksel modellerde optimum kontrol yöntemlerinin kullanımı hızlı bir şekilde arttığı gözlenmektedir. Bu yeni tedavi yöntemlerinden biri immünoterapi dir ve bu konuda birçok araştırma yapılmıştır. Kirschner ve Panetta [130]'de tümör-immun etkileşimi içeren immünoterapi modeli geliştirmişlerdir. de Pillis ve Radunskaya immun direnci içeren bir modele optimum kontrol yaklaşımı ile ilaç tedavisi önermişlerdir [110]. Bu araştırmada de Pillis ve diğerleri [131]'de kendileri tarafından geliştirilmiş ve klinik veriler ile onaylanmış immun tepkisi içeren tümör büyüme matematiksel modelini kullanmıştır. Ayrıca immünoterapi için optimum kontrol yaklaşımı, Burden ve diğerleri [132] ve Fister ve Donnelly [133] tarafından da önerilmiştir.

Motivasyon ve Tezin Önemi

Farmakolojide, sanal dağılım hacmi (*volume of distribution, VD*) kan plazması içinde gözlenen ilaç konsantrasyonu ve aynı konsantrasyonda toplam uygulanan ilacı içeren teorik hacimdir. İri hastaların daha büyük sanal dağılım hacmine ve daha yüksek metabolizma kapasitesine sahip oldukları varsayılmaktadır. Bu teoriye dayanarak, iri hastalar küçük hastalar ile eşit ilaç konsantrasyona ulaşması için, iri hastalarda ilacın daha yüksek dozda uygulanması gerekli olduğu varsayılmaktadır [134].

Bu nedenle, genellikle uygulanan doz, hastaların vücut yüzey alanına göre ayarlanmaktadır. Vücut yüzey alanını (*Body Surface Area, BSA*) aslında 1916 yılında Du Bois tarafından geliştirilmiştir ve insanların boy ve ağırlığına dayalı bir formül ile hesaplanmaktadır [135]. İlaç dozunu belirleme konusunda fazla yararlı çalışma olmadığı için, yetişkin insanların ilaç dozu hesaplaması BSA faktörüne dayalı olarak hesaplanmaktadır. Günümüzde hala en çok kullanılan kanser ilaçların doz belirlemesi için, standart olarak hekimler tarafından BSA formülü kullanılmaktadır [136]. Du Bois tarafından önerilen BSA formülü $\text{BSA}(m^2) = 0{,}007184 \times Boy(cm)^{0{,}725} \times Ağırlık(Kg)^{0{,}425}$ olarak tanımlamıştır [135]. Daha sonra çok farklı, fakat sonuçları birbirine yakın, BSA formülleri araştırmacılar tarafından ortaya atılmıştır (Bkz. [134]). Örneğin, Mosteller 1987'de orijinal formülü $\text{BSA}(m^2) = \sqrt{Boy(cm) \times Ağırlık(Kg)}/3600$ şeklinde değiştirmiştir ve bu formülün sonucu DuBois'in orijinal formülüne oldukça yakındır ve aynı zamanda kullanımı basitleştirilmiştir [137].

Genelde ilaçların standart dozu mg/m^2 olarak tanımlanmaktadır ve hekimler sadece hastanın vücut yüzey alanına göre bu dozu her hasta için ayarlamaları gerekmektedir.

Bu tür ilaç uygulaması, her hasta için maksimum tahammül edilebilen kemoterapi dozu (*Maximum Tolerated Doses,* MTD) uygulanması düşüncesine dayalıdır. MTD uygulaması ardından normal hücrelere dinlenme süresi verilmesi, standart medikal yöntemdir ve tıp literatürlerinde "*chemo-switch*" olarak tanımlanmaktadır. Dinlenme süreleri, sağlıklı dokuyu güçlü toksik saldırıdan korumak için gerekmektedir. İlaç dozunun belirlemesinde, MTD yöntemi geleneksel onkolojik "daha çok daha iyi" inanca dayanmaktadır. Yani, eğer yüksek doz yoğunluğu uygulanırsa ilaç direnci aşılabilir ve klinik işlemlerin etkinliği daha yüksek düzeylere taşınabilir. Hemen hemen tüm mevcut kanser tedavilerinde, doz belirlenmesi bu ilkeye göre hesaplanmaktadır [138].

Geçtiğimiz on yılda, kemoterapi ilaçlarının dozunun vücut yüzey alanını kullanarak mevcut yöntemler ile hesaplanmasının doğru olmadığı tespit edilmiştir [139-141]. Vücut yüzey alanı ile ilaç doz belirlemenin beklenmeyen sonuçlarından birisi hastaya düşük doz verilmesi ve neticede kemoterapi etkinliğinin azaltılmasıdır. Ancak, daha iyi bir yöntem bulunana kadar, BSA ile doz hesaplama, geçen 50 yılık geçmişi gibi, geçerli olacaktır çünkü "eski alışkanlıklar zor bırakılır" [142]. Genellikle genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak, kişiler arasında vücuttan sitotoksik ilaç temizlenmesi 4 ila 10 kat arasında değişim göstermektedir [139]. Kanserlerin birçoğunda kemoterapide doz yanıt eğrisinde bir plato olduğu görülmektedir. Yani ilaç dozunu bir standart dozun üstüne çıkartmak toksisiteyi artırırken tümöre karşı etkisi olmamaktadır [143, 144]. Bununla birlikte, son yirmi yılın doz yoğunluğu konusundaki çalışmalara göre, uygulanan ilacın dozu standart dozun altına düştüğünde, anti-kanser etkisi büyük ölçüde azalmaktadır. 1999 yılında Gamelin ve diğerleri [145] tarafından yapılan çalışmaya göre, vücut yüzey alanına dayanarak hesaplanan ilaç dozu birçok durumda (bu çalışmada %80) eksik-doz (*under-dose*) ve neticede etkisiz tedaviye sebep olmaktadır. Genelde, BSA ile doz hesaplandığında %40 yanlış sonuçlar elde edilmektedir. Hastalarda yaklaşık %10 fazla-doz (*overdose*) ve %30 eksik-doz (*under-dose*) hataları tespit edilmiştir [142].

BSA düzeltmesinden sonra bireyler arasında farmakokinetik değişkenlik küçüktür. Ayrıca çok düşük ve çok yüksek BSA değerlerine sahip olan hastalarda ilacın vücuttan çıkma (*clearance*) oranları büyük fark göstermektedir. Loos ve diğerleri [146]'de bu gerçekleri göz

önünde bulundurarak, sabit doz protokollerini üç farklı BSA kümesi ($\text{BSA} \leq 1{,}65m^2, 1{,}66m^2 \leq \text{BSA} \leq 2{,}04m^2$, ve $\text{BSA} \geq 2{,}05m^2$) için tavsiye etmişlerdir. Buna benzer birçok çalışma düz sabit doz (*Flat-Fixed Dosing*) protokollerini önermektedir [134, 146]. Başka bir ifade ile bu araştırmalarda her BSA kümesinde yer alan hastalar için aynı ilaç dozu uygun görülmektedir.

Neticede, mevcut kemoterapi ilaç uygulamalarında, anti-kanser ilaçların dozunun hesaplanmasında vücut yüzey alanı kullanımı yarım yüzyıl önceden klinik onkolojide yer almış durumdadır. Diğer taraftan, bir ilacın farmakokinetik profil ölçüsü ile BSA gibi demografik özelliklerin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin var olduğu garanti edilmemektedir [147]. Bu yüzden araştırmacılar vücut yüzey alanına dayalı doz hesaplamanın doğru olmadığını fark edip ve yeni yaklaşımları geliştirmeye gayret etmişlerdir.

Örneğin kanser araştırmacıları yeni kan damarlarının gelişmesinin (*angiogenesis*) tümör büyümesini desteklediğini tespit etmişlerdir. Bu yüzden kanseri durdurmak için, hastada yeni kan damarlarının gelişmesini engellemek amacıyla ilaç uygulanması tavsiye edilmektedir. Daha sonra araştırmacılar klasik sitotoksik kemoterapi ilaçlarını düşük doz ve uzun zamanda uygulandığında yeni kan damarlarının gelişmesini engellediğini (a*nti-angiogenic*) fark etmişlerdir. Böylece nispeten düşük dozlarda, uzun vadeli ve hiçbir dinlenme zamanı verilmeden tedavi edici ilaçların uygulanması metronomik (*metronomic*) kemoterapi kavramını ortaya çıkarmıştır. Bu ilaç uygulama yöntemi, tıp literatüründe anti-kanser tedavisinin metronomik zamanlama (*Metronomic Scheduling of Anticancer Treatment,* MSAT) olarak tanımlanmaktadır ve bir sürekli ilaç uygulama yöntemidir [148-150].

Araştırmacılar, mevcut tedavi ve ilaç verme protokolleri ile ilgili birçok cevaplanması gereken sorularla karşılaşmışlardır:

- BSA, MTD, MSAT tabanlı ilaç dozu belirleme yöntemleri en iyi stratejiler midirler?

- Değilse, nasıl ve hangi yaklaşımlar ile optimum bir ilaç dozu ve zamanlama senaryosu elde edilebilir?

Bu sorular araştırmacıları optimum ilaç uygulama yöntemlerine yönlendirmiştir ve araştırmacılara göre kanser tedavisinde optimum ilaç dozu uygulanması hastanın hayatta kalma şansı artırmaktadır [93]. Ayrıca, insanların hepsi birbirinden farklıdır ve bu farkların bazıları vücudun ilaçlara karşı vereceği tepkiyi etkilemektedir. Bu nedenle hastaya yönelik tedavilerin geliştirilmesi ön plana çıkmaktadır. Örneğin, geçtiğimiz yıllarda biyolojik optimum doz (*Biologically Optimum Dose, BOD*) kavramı, yani biyolojik sistemin mevcut durumu dikkate alınarak ilaç dozu belirlenmesi, tıbbi ve ilaç literatüründe önemli bir konu olarak tanımlanmıştır.

Sonuç olarak, her hastaya üzgü ilaç verme protokolünün geliştirilmesi ve kolayca her hastaya uygulanabilmesi; hem hastaların hayata kalma hem de ekonomi açısından çok büyük önem taşımaktadır. Bu çalışma, bu konu üzerinde odaklanmış durumdadır ve etkin ilaç dozu ve zamanlama protokollerin geliştirilmesi için yeni yollar göstermektedir.

Tezin Amacı ve Katkıları

Bu tez çalışması, bir genel ve bir spesifik hedefi elde etme amacıyla yapılmıştır.

Doğrusal olmayan sistemler için sistematik MRAC yöntemi geliştirilmesi

Genel amaç, doğrusal olmayan sistemler için sistematik ve kolay bir model referans uyarlamalı kontrol geliştirmektir. Bunun için SDRE yönteminin doğrusal olmayan sistemlerin kontrolünde sağladığı avantajları, klasik doğrusal sistemler için tanımlanan MRAC yöntemine taşımak ve doğrusal olmayan sistemler için uyarlamalı kontrolcü tasarlamaktır. Bu nedenle, SDRE ve MRAC yaklaşımlarını birleştirilerek parametre belirsizlikleri ve/veya modellenmemiş dinamikler içeren doğrusal olmayan sistemler için, sistematik ve kullanışlı bir yaklaşım ortaya çıkartılmaktadır [151].

Yöntemde, daha önce doğrusal olmayan sistemlere geliştirilen MRAC yöntemlerin (örneğin geri-adımlama) aksine çok sert şartlar gerekmemektedir. SDRE tabanlı MRAC'ın tek dezavantajı sadece lokal kararlılığın sağlanmasıdır. Bunun nedeni, SDRE tekniğin doğasından kaynaklanmaktadır. Bu dezavantajın üstesinden gelmek için, doğrusal zamanla değişen ardışık yaklaşımlar ile MRAC tekniğini belirleştirilerek, global kararlılığı sağlayan zamanla değişen ardışık yaklaşımlar tabanlı MRAC yöntemi geliştirilmektedir [88]. Böylece

doğrusal olmayan ve belirsizlik içeren sistemlerin kontrolü için iki sistematik ve doğrusal klasik MRAC yöntemi kadar tasarımı kolay olan yaklaşımlar geliştirilmektedir.

Kanser tedavisinde kişiye özgü ilaç verme protokolleri geliştirilmesi

Diğer taraftan tezin spesifik amacı ise kanserin kemoterapi ve kemo-immünoterapi karışık tedavisi için geliştirilen kontrol algoritması ile "kişiye özgü ilaç verme" optimum senaryoları geliştirmektir. Günümüzde, büyük bir hasta popülasyonu için ilaç dozu ve uygulama zamanlamasında küçük bir fayda elde etmek, hem hastaların hayata kalma şansını artırma açısından hem de ekonomik (ilaç ve tedavi maliyeti) açıdan çok büyük ve olağanüstü avantajlara sebep olabilmektedir.

Geçen bölümlerde anlatıldığı gibi, hekimlerin birçoğu, kanser hastalarına ilaç dozu belirlemesinde sadece klasik BSA parametresi kullanımı ile hastanın boy ve ağırlık gibi faktörleri göz önüne alınarak ilacın mg/m^2 olarak belirlenen standart dozunu değiştirerek hastaya uygulamaktadır [138]. Bu şekilde ilaç dozunun hesaplanmasında, sağlam farmakolojik mantığın olmadığı açıktır [134] ve herhangi bir kişiye özgü ilaç yaklaşımı dikkate alınmamaktadır.

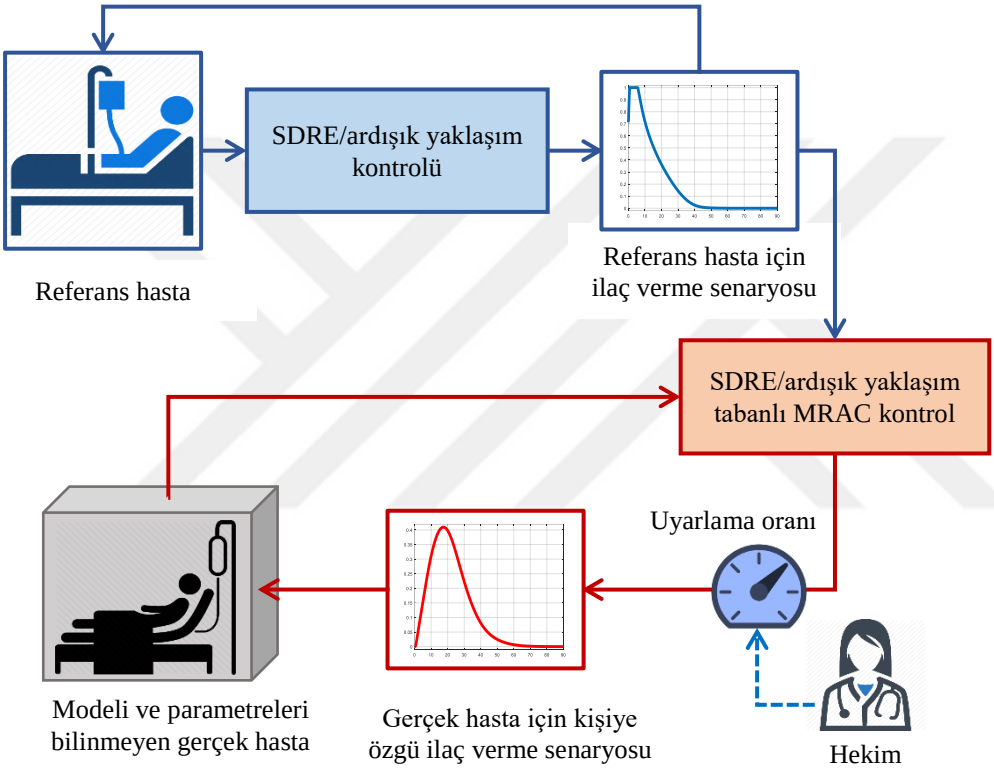
Bu tezde önerilen yaklaşımlar, "Doğru zamanda doğru dozda, doğru hastaya doğru tedaviyi sağlanması" ile tanımlanan "kişiye özgü ilaç vermesi " için bir araç olarak kabul edilebilir. Ele alınan temel düşünce model referans uyarlamalı kontroldür. Bu yaklaşımda çok iyi şekilde tedavi olan bir hastanın tedavi sonuçları (ilaç verme protokolü ve durum değişkenleri) ile birlikte referans hasta olarak ele alınmaktadır. Daha sonra farklı hastalar farklı kanser evreleri (başlangıç koşuları) ile gerçek hasta olarak ele alınmaktadır. Gerçek hastaların matematiksel modeli, modelin parametreleri veya başlangıç koşullarının bilinmesine gerek yoktur. Nedeni ise, gerçek hastalar için geliştirilen MRAC yönteminde, hastalar sadece bir siyah kutu olarak düşünülmektedir. Başka bir ifade ile bu hastalara kontrol girişi olarak sadece ilaç uygulanmakta, hastaların hücre popülasyonu ve ilaç konsantrasyonu ölçülmekte ve böylece hastanın vücut etkisine uygun bir şekilde ilacın dozu ve uygulama zamanı ayarlanmaktadır. Böylece bir referans hastayı örnek alarak, gerçek hastaya, modelin parametrelerine ve başlangıç koşullarına gerek duyulmadan, kişiye özgü ilaç verme protokolü elde edilmektedir.

Bu tezde, geliştirilen yaklaşım, literatürdeki diğer matematiksel modellemeler için önerilen optimum kontrol yaklaşımlarına göre birçok avantaj sağlamaktadır. Kanser dinamiği için geliştirilmiş olan matematiksel modellerde, hiçbir zaman elde edilen modelin tamamen doğru olduğu iddia edilmemektedir. Bu yüzden tümör büyüme matematiksel modelleri, modellenmemiş dinamikler (ve bazen yanlış modelleme sorunları) içermektedir. Başka bir büyük problem ise, geliştirilen modelin parametrelerini belirlemektir. Bu parametreler hastalar arasında fark göstermektedir ve klinik/laboratuvar çalışmaları ile hesaplanabilmesine rağmen, her hasta için hesaplanması hem çok maliyet gerektiren hem de çok zaman isteyen bir iştir. Ayrıca matematiksel işlemler ve zaman alıcı parametre belirlemesi, hekimlere çok uzak bir alan olduğu için, sıcak karşılanmamaktadır. Bu tezde geliştirilen yaklaşım, ifade edilen sorunların üstesinden gelmektedir ve kişiye özgü ilaç verme protokolünün hesaplanmasında, matematiksel modelin ve sabit parametrelerine ihtiyaç duymamaktadır.

Ayrıca geliştirilen uyarlamalı kontrole dayalı yaklaşımda, farklı uyarlama oranları ile farklı ilaç verme senaryoları elde edilebilmektedir. Uyarlamalı kontrolde, uyarlama oranı gerçek modelin durum değişkenleri referans modelin durum değişkenlerine yakınsama hızını ayarlamaktadır. Bu tezde geliştirilen algoritmada, küçük uyarlama oranları ile sürekli bir ilaç uygulama protokolünü elde edilirken, büyük uyarlama oranları "*Bang-Bang"* ilaç verme senaryolarını vermektedir. Neticede önerilen yaklaşımda, gerçek hasta için metronomik zamanlama (*metronomic scheduling*) gibi sürekli bir ilaç uygulaması isteniyorsa, uyarlama oranını küçük seçilmesi gerekmektedir. Ayrıca, "*chemo-switch*" şeklinde bir ilaç verme protokolü elde etmek için uyarlama oranının yüksek seçilmesi gerekmektedir.

Bu tezdeki yüksek uyarlama oranları ile elde edilen "*Bang-Bang*" şeklindeki ilaç verme senaryoları ise "*chemo-switch*" protokoller ile fark göstermektedir. Geliştirilen yaklaşım ile elde edilen "*Bang-Bang*" ilaç uygulama senaryosu, optimuma yakın bir cevap olarak elde edilmektedir. Bu yüzden periyodik bir ilaç verme ve dinlenme şeklinde değildir. İlaç verme ve dinlenme aralıkları hastaya ve başlangıç koşularına göre değişmekte ve klasik "*chemo-switch*" gibi sabit periyodik yapı içermemektedir. Tez de benzetimlerin tamamı hem küçük uyarlama oranı ile sürekli olarak hem de yüksek uyarlama kuralı ile "*Bang-Bang"* şeklinde incelenmektedir. Ayrıca her iki tür ilaç verme protokolleri için maliyet fonksiyonların değerleri birbiri ile kıyas edilmektedir.

Bu çalışmada kişiye özgü ilaç verme protokolü geliştirmek için SDRE tabanlı MRAC [152, 153] ve ardışık yaklaşım tabanlı MRAC [77] ile iki farklı yaklaşım dikkate alınmaktadır. İlk aşamada referans hasta için SDRE veya ardışık yaklaşım ile optimum ilaç verme protokolü hesaplanmaktadır. Ardından SDRE tabanlı MRAC veya ardışık yaklaşımlar tabanlı MRAC ile gerçek hastalar için kişiye özgü ilaç verme protokolleri geliştirilmektedir. Geliştirilmiş olan algoritmada kullanılan temel düşüncenin blok diyagram gösterimi Şekil 1.3'de verilmektedir.



Şekil 1.3. Geliştirilmiş olan SDRE veya ardışık yaklaşım tabanlı MRAC algoritma ile gerçek hasta için kişiye özgü ilaç uygulama protokolünün blok diyagramı

Tezin Yapısı

Çalışmanın ikinci bölümünde, ilk olarak optimum kontrolün temel kavramları, Hamilton-Jacobi-Bellman Denklemi, doğrusal karesel regülatör ve Riccati denklemi kısaca anlatılmaktadır. Ardından durum bağımlı Riccati denklemi ile doğrusal olmayan sistemler için geri-besleme kontrol tasarımı yönteminin avantajları, özelikleri ile birlikte verilmektedir. Daha sonra ardışık yaklaşımlar yöntemi, doğrusal olmayan sistemlerin kontrolü için ele alınmaktadır.

Üçüncü bölümde, iki farklı kanser dinamiği incelenmektedir. İlk olarak de Pillis ve Radunskaya tarafından geliştirilmiş olan [108]'deki üç hücreli model ilaç etkisinin olmadığı durum ve sonra kemoterapi ilaç etkisi altındaki durum ile birlikte anlatılmaktadır. Daha sonra de Pillis ve diğerleri tarafından karışık kemoterapi ve immünoterapi için önerilen dört hücreli model [107, 131] ilaç etkisi olmadığı durumda ve kemo-immünoterapi tedavileri etkisi altında incelenerek detaylı olarak verilmektedir. Her iki kanser modeli için denge noktalarının kararlılığı incelenmektedir. Ayrıca her iki model için iki farklı parametre dizisi, de Pillis ve diğerleri [107, 108, 131] ve Babaei ve Salamci [77, 152, 153]'nın çalışmalarından alınarak referans ve gerçek hasta için benzetimlerde kullanılmaktadır.

Dördüncü bölümde, doğrusal olmayan dinamik sistemler için MRAC tasarımı verilmektedir. Bu bölümde ilk olarak doğrusal zamanla değişmeyen sistemler için model referans uyarlamalı kontrolün temel kavramları farklı örnekler ve benzetim sonuçları ile incelenmektedir. Sonra SDRE tabanlı MRAC tasarımı verilmektedir. Doğrusal olmayan referans model ve gerçek sistem, durum bağımlı katsayı matrisleri kullanılarak her zaman aralığında doğrusal sisteme dönüştürülmekte ve böylece bilinen doğrusal tasarım tekniklerinin doğrusal olmayan sistemlere uygulanmasını sağlamaktadır. Bu yaklaşım örnek olarak bir ters sarkaca uygulanmaktadır. Daha sonra dinamiği ve parametreleri bilinen doğrusal olmayan sistemler için ardışık yaklaşımlar tabanlı MRAC tasarımı anlatılmaktadır. Yaklaşım iki kollu robot manipülatör modeline uygulanmaktadır. Ardından dinamiği ve parametreleri bilinmeyen doğrusal olmayan sistemler için ardışık yaklaşımlar tabanlı MRAC tasarımı verilmektedir.

Beşinci bölümde, kanser tedavisi için üç hücreli kanser dinamiği ele alınıp SDRE tabanlı MRAC ile kişiye özgü kemoterapi ilaç verme senaryosu geliştirilmektedir. Altıncı bölümde, de Pillis'in üç hücreli kanser dinamiği dikkatte alınarak ardışık yaklaşımlar tabanlı MRAC ile kişiye özgü kemoterapi ilaç verme senaryosu geliştirilmektedir. Bu bölümde Monte Carlo metodu ile birçok gerçek hasta parametreleri belli aralıklarda tahmin edilmekte ve geliştirilen algoritma ile kişiye özgü ilaç verme protokolleri hesaplanmaktadır. Gerçek hastaların hepsinde elde edilen ilaç verme protokolleri başarıyla tümör hücrelerini yok etmektedir. Yedinci bölümde, dört hücreli kanser dinamiği ele alınmakta ve kemo-immünoterapi için gerçek hastaya kişiye özgü ilaç verme senaryoları bir kemoterapi ve iki immünoterapi ilaçları için verilmektedir. Sekizinci bölüm ise, sonuçlar ve tartışmaları içermektedir.

2. DOĞRUSAL OLMAYAN DİNAMİK SİSTEMLER İÇİN KONTROLCÜ TASARIMI YAKLAŞIMLARI

Bu bölümde doğrusal olmayan sistemlerin kontrolü için, SDRE kontrolü ve doğrusal zamanla değişen ardışık yaklaşım (*successive approximation approach, SAA*) kısaca temel kavramları anlatılmaktadır. Bu iki farklı yaklaşım optimum kontrole dayalıdır ve her iki yöntemde Riccati denklemi çözülmesi gerekmektedir. SDRE yönteminde sonsuz zaman ve SAA yöntemi sonlu zaman optimum kontrol problemleri olarak sırasıyla sonsuz ve sonlu zamanda bir maliyet fonksiyonunu minimize etmektedir. Bunun için ilk olarak Bölüm 2.1'de optimum kontrolün temel yapısı kısaca anlatılmaktadır ve ardından Bölüm 2.2'de SDRE kontrol ve Bölüm 2.3'de doğrusal zamanla değişen ardışık yaklaşımlar anlatılmaktadır. Burada anlatılan yöntemler tezin bölüm 5, 6 ve 7'de kanser dinamiğinin kontrolü için kullanılmaktadır.

Bu bölümde tezin bütünlüğü ve izlenebilirliği açısından, bölüm 2.1'de optimum kontrol teorisi, doğrusal karesel düzenleyici ve matris Riccati denklemi [154]'nın ikinci bölümünden ve bölüm 3.1'de SDRE yöntemi [53]'den büyük ölçüde yararlanarak özetlenmiştir.

2.1. Optimum Kontrol

Optimum kontrol problemi, kontrolcü tasarımında bir performans indeksini (maliyet fonksiyonu) minimize etmek amacı ile ortaya atılmıştır. Doğrusal ve doğrusal olmayan sistemler, zamanla değişen veya zamanla değişmeyen dinamikler için, sabit bir zaman aralığında veya sonsuz zamanda farklı tiplerde performans endeksleri ile birçok farklı durum vardır. Optimum kontrol problemlerin çözülmesi karesel performans indeksli doğrusal sistemler dışında çok zordur.

Optimum kontrol teorisi kullanımında temel zorluklardan biri klasik kontrolde frekans alanındaki performans ve kararlılık şartlarını zaman alanı gereksinimlerine dönüştürülmesidir. Karesel performans indeksi kullanılarak çok değişkenli optimum kontrolcü tasarımı, zaman alanında tasarımı optimize etmektedir.

2.1.1. Hamilton-Jacobi-Bellman denklemi

Aşağıdaki gibi doğrusal olmayan bir dinamik sistem ele alınsın.

$$\dot{x} = f(x, u, t),\ x(t_0) = x_0 \tag{2.1}$$

Burada $x \in \mathbb{R}^n$ sistemin durum değişkeni ve $u \in \mathbb{R}^m$ kontrol girişidir. Ayrıca $f(x, u, t)$'in sürekli türevlenebilir olduğu kabul edilmektedir. Bu varsayım, başlangıç değer (*initial value*) problemi, Eş. 2.1'in sonlu bir zaman aralığı üzerinde eşsiz bir çözüm olduğu için yeterlidir [155]. Ayrıca T'nin yeterince küçük olduğu ve sistem çözümünün tanımlandığı zaman aralığında var olduğu kabul edilmektedir. Burada, x_0 başlangıç koşulundan başlayan ve sistemin durum değişkenlerini belirli bir konuma taşıyan "optimum" kontrol ile ilgilenilmektedir. Optimalite kavramı, uygulanan kontrol girişi $u(t)$'den kaynaklanan sistem yörüngeleri $x(t)$ boyunca bir integral maliyet performans endeksi ile değerlendirilmektedir.

$$J = \int_{t_0}^{T} L(x(\tau), u(\tau), \tau) d\tau + S(x(T)) \tag{2.2}$$

Burada, anlık maliyet $L(x, u, \tau)$ ve son maliyet, $S(x(T))$ skaler ve negatif olmayan fonksiyonlar olarak tanımlıdır.

Esasen, J maliyet sistemi başlangıç koşulundan son manifold $S\big(x(T)\big) = 0$ civarına yönlendirmek için harcanan bütün kontrol çabalar ve durum değişkenleri enerjisidir. Örneğin, sistem dinamiği skaler ise, o zaman karesel anlık ve son maliyetler sırasıyla pozitif ağırlıklar q ve w ile $L(x, u, \tau) = x^2(\tau) + qu^2(\tau)$ ve $S\big(x(T)\big) = wx^2(T)$ olarak tanımlanabilir. Burada $L(x, u, \tau)$ sistemin anlık kinetik enerjisi olarak düşünülebilir ve son maliyet $S\big(x(T)\big)$ ise T saniyede veya daha az zamanda sistemin durum değişkenini orijine ne kadar yaklaştırılabilineceğini ölçmektedir. Bu yüzden, uygun ağırlıklar (q, w) seçmeyle sistemin durum değişkeninin sıfıra gitmesini sağlamakla birlikte, harcanan kinetik enerjiyi minimize etmesinin önemi vurgulanabilir.

Eş. 2.1'deki sistem dinamiği göz önüne alındığında, kontrolcü tasarımında ilgili konu, $[t_0, T]$ zaman aralığında maliyet endeksi J'yi minimize eden bir u^* optimum kontrol politikası bulunmasıdır. Optimum kontrol, Eş. 2.1'e uygulandığında $[t_0, T]$ zaman aralığında optimum durum değişkenleri yörüngesi x^* olmaktadır. Görüldüğü gibi, Eş. 2.2'deki J maliyet indeksi, sistemin başlangıç koşulu $x(t_0)$, kontrol politikası $u(\cdot) = u(t)|_{t_0 \le t \le T}$ ve başlangıç zamanı t_0'e bağlıdır,

$$J = J(x(t_0), u(\cdot), t_0) \tag{2.3}$$

u^* optimum kontrol politikası için, optimum (minimum) maliyet J^* olarak düşünülürse

$$J^*(x_0, t_0) = \int_{t_0}^{T} L(x^*(\tau), u^*(\tau), \tau) d\tau + S\big(x^*(T)\big) = \min_{u_{[t_0,T]}} J(x_0,\ u,\ t_0) \tag{2.4}$$

Görüldüğü gibi, optimum performans indeksi J^* ise kontrol $u_{[t_0,T]}$, başlangıç durumu ve zamana bağlı fonksiyondur.

$$J^*(x_0, t_0) = \min_{u_{[t_0,T]}} J(x(t_0),\ u(\cdot),\ t_0) = \min_{u_{[t_0,T]}} \left[\int_{t_0}^{T} L(x, u, \tau) d\tau + S(x(T))\right] \tag{2.5}$$

Sistemin keyfi bir x başlangıç koşulu ve t zamanında başladığı düşünülürse, optimum maliyet x için t zamanında T'ye gitmek için aşağıdaki şekilde tanımlanabilmektedir.

$$J^*(x, t) = \min_{u_{[t,T]}} \left[\int_{t}^{T} L(x, u, \tau) d\tau + S(x(T))\right] \tag{2.6}$$

Eş. 2.6'de tanımlanan optimum maliyet $[t, t_1]$ ve $[t_1, T]$ zaman aralıklarında iki integralle bölünürse

$$J^*(x, t) = \min_{u_{[t,T]}} \left[\int_{t}^{t_1} L(x, u, \tau) d\tau + \int_{t_1}^{T} L(x, u, \tau) d\tau + S\big(x(T)\big)\right] \tag{2.7}$$

daha sonra minimizasyonu açıkça iki zaman aralığında

$$J^*(x, t) = \min_{u_{[t,t_1]}} \min_{u_{[t_1,T]}} \left[\int_{t}^{t_1} L(x, u, \tau) d\tau + \int_{t_1}^{T} L(x, u, \tau) d\tau + S\big(x(T)\big)\right] \tag{2.8}$$

olur.

Burada ana düşünce, integrali zaman dilimlerine bölmek ve her dilim için toplam maliyet *J* minimize eden optimum kontroller seçmektir. Bu iddia 1950'lerin sonlarında Richard Ernest Bellman tarafından geliştirilen optimalite prensibine (*Principle of Optimality*) yol açmaktadır.

Optimalite prensibi

Optimalite prensibine göre t zamanında $x(t)$'den son değer $x(T)$'ye gitmek için optimum maliyet aşağıdaki maliyetlerin toplamını minimize etmekle hesaplanabilmektedir,

1. $x = x(t)$'den $x_1 = x(t_1)$'ye gitme maliyeti
2. x_1'den ileriye doğru gitme optimum maliyeti

Böylece min operasyonu parantez içine taşınabilir:

$$J^*(x,t) = \min_{u_{[t,t_1]}} \left[\int_t^{t_1} L(x,u,\tau)d\tau + \underbrace{\min_{u_{[t_1,T]}} \int_{t_1}^{T} L(x,u,\tau)d\tau + S(x(T))}_{J^*(x_1,t_1)} \right] \tag{2.9}$$

Burada parantez içindeki ikinci integral x_1'den $x(T)$'ye gitmek için optimum maliyettir.

$$J^*(x,t) = \min_{u_{[t,t_1]}} \left[\int_t^{t_1} L(x,u,\tau)d\tau + J^*(x_1,t_1) \right] \tag{2.10}$$

Sonra $t_1 = t + \Delta t$ olarak tanımlanarak Eş. 2.10'de yerine konursa

$$J^*(x,t) = \min_{u_{[t,t+\Delta t]}} \left[\int_t^{t+\Delta t} L(x,u,\tau)d\tau + J^*(x(t+\Delta t), t+\Delta t) \right] \tag{2.11}$$

tüm fonksiyonların düzgün olduğu varsayılarak, Eş. 2.11'in sağ tarafı Taylor serisi ile genişletilebilir

$$J^*(x(t),t) = \min_{u_{[t,t+\Delta t]}} \left[L(x,u,\tau)\Delta t + J^*(x,t) + \left(\frac{\partial J^*(x,t)}{\partial x}\right)^T \Delta x + \frac{\partial J^*(x,t)}{\partial t}\Delta t + \underbrace{O(\Delta t^2)}_{Y.M.T.} \right] \tag{2.12}$$

Burada $O(\Delta t^2)$ Taylor açılımında yüksek mertebeden terimleri (Y.M.T.) ifade etmektedir. Ayrıca

$$\frac{\partial J^*}{\partial x}(x,t) = \left[\frac{\partial J^*}{\partial x_1} \quad \cdots \quad \frac{\partial J^*}{\partial x_n}\right] \in \mathbb{R}^{1\times n} \tag{2.13}$$

ifadesi bir satır vektörü olarak tanımlanabilir. Bunun transpozu $\nabla_x J^*(x,t)$ kolon vektörü olarak tanımlanabilir. Her iki tarafında $J^*(x,t)$ terimi, $u[t,t+\Delta t]$ bağımlı olmadığından, kaldırılabilir. Daha sonra, her iki taraf Δt'ye bölünürse

$$0 = \min_{u_{[t,t+\Delta t]}} \left[L(x,u,\tau) + \frac{\partial J^*(x,t)}{\partial x}\frac{\Delta x}{\Delta t} + \frac{\partial J^*(x,t)}{\partial t}\Delta t + O(\Delta t) \right] \tag{2.14}$$

sonra $\Delta t \to 0$ iken

$$-\frac{\partial J^*(x,t)}{\partial t} = \min_u \left[L(x(t),u,\tau(t)) + \frac{\partial J^*(x,t)}{\partial x} \underbrace{\dot{x}(t)}_{f(x,u,t)} \right] \tag{2.15}$$

olmaktadır. Burada sistem durum değişkeni Eş. 2.1'de tanımlanmaktadır. Şimdi Hamiltoniyen aşağıdaki gibi tanımlanabilmektedir.

$$H(x,\nabla_x J^*(x,t),u,t) = L(x,u,\tau) + \frac{\partial J^*(x,t)}{\partial x} f(x,u,t) \tag{2.16}$$

ve Eş. 2.15 aşağıdaki gibi ifade edilebilmektedir

$$-\frac{\partial J^*(x,t)}{\partial t} = \min_u H(x,\nabla_x J^*(x,t),u,t) \tag{2.17}$$

Tüm fonksiyonların düzgün olduğu kabul edildiğinden dolayı, H'i kontrol u'ya göre minimize etmek için, fonksiyonun gradyanı hesaplanarak sıfıra eşitlenirse

$$\nabla H_u(x,\nabla_x J^*(x,t),u,t) = 0 \tag{2.18}$$

olmaktadır ve bu da gradyan vektörü ∇H_u'nun her bileşeninin optimum noktasında sıfır olduğu anlamına gelmektedir. Buna ek olarak, gradyan türevinin $\partial^2 H/\partial u^2$ pozitif yarı tanımlı olup olmadığı kontrol edilmelidir. Buda bu optimum noktasının, Hamiltoniyenin gerçek minimum olduğuna işaret etmektedir. Bu eşitsizlik Legendre-Clebsch şartı olarak bilinmektedir. Eş. 2.18'deki formülasyon Eş. 2.4 gibi fonksiyonel minimizasyon problemi, bir fonksiyon minimizasyon şeklinde dönüştürülmesine ve adi hesap (*ordinary Calculus*) ile çözülmesine imkân vermektedir. Sonra

$$H^*(x, \nabla_x J^*(x,t), t) \equiv \min_u [H(x, \nabla_x J^*(x,t), u, t)] \tag{2.19}$$

olarak tanımlansın. Eğer Eş. 2.18 optimum kontrol $u = u^*$ için çözülebilir ise ve Eş. 2.17'de yerine konursa, HJB kısmi diferansiyel denklemi (*partial differential equation, PDE*) elde edilmektedir ve bunun çözümü optimum maliyet $J^*(x(t), t)$ dir;

$$-\frac{\partial J^*(x,t)}{\partial t} = H^*(x, \nabla_x J^*(x,t), t) \tag{2.20}$$

Eş. 2.20 sınır koşulu için Eş. 2.2'deki maliyet indekste $t_0 = T$ olarak tanımlanırsa

$$J^*(x(T), T) = S(x(T)) \tag{2.21}$$

Bellman'ın optimalite prensibini kullanarak, optimum kontrol çözümünü var olması yeterli koşullar elde edilmiştir. Eş. 2.20'deki HJB denklemi ve Eş. 2.21'deki sınır koşulu ile birlikte tanımlanmaktadır. Optimum kontrol problemlerin çoğunda maliyet J^*'ın yerine, optimum kontrol politikası u^*'ın hesaplanması ile ilgilenilmektedir. Eş. 2.20'nin çözümü, düşük-mertebeden problemler için oldukça zordur. Hala maliyet fonksiyonu $J^*(x(t), t)$ için bir PDE'nin çözülmesi gerekmektedir. Burada görüldüğü gibi optimum politikası $u^*(t)$ açık çevrim kontrol stratejisini temsil etmektedir ve bunun anlamı $u^*(t)$'nin zamana bağlı bir fonksiyon olarak hesaplanmasıdır. Pratik uygulamalar için, sistemin gürbüzlüğünü artırmak ve sistemin dinamiğinde ortaya çıkan belirsizliklere karşı sistemin hassasiyetini azaltmak için, $u^* = u^*(x)$ gibi geri-besleme kontrol stratejisi tercih edilmektedir.

Sonraki bölümde görüleceği üzere sistemin dinamiği doğrusal ve performans indeks ceza (*index penalty*) fonksiyonu $L(x, u, \tau)$ karesel olursa, problem kolayca çözülmektedir.

Örnek 2.1

Bu örnekte bir doğrusal olmayan sistemin HJB denkleminn elde edilmesi gösterilmektedir. Aşağıdaki doğrusal olmayan sistem ele alınsın

$$\dot{x}_1 = x_2$$
$$\dot{x}_2 = -2x_1 - 3x_2 + u \tag{2.22}$$

Sistemin başlangıç koşulu $x(0) = [1 \quad 2]^T$ ve performans indeksi

$$J = \int_0^1 (x_1^4 + u^2)dt + x_1^2(1) + x_2^2(1) \tag{2.23}$$

olarak tanımlanmaktadır. Burada, $L(x,u,t) = x_1^4 + u^2$ ve $S\big(x(T)\big) = x_1^2(1) + x_2^2(1) = x_1^T(1)x_1(1)$ dir.

Hamiltoniyeni ise

$$\begin{aligned} H(x, \nabla_x J^*(x,t), u, t) &= L(x, u\,, t) + \frac{\partial J^*}{\partial x} f(x,u) \\ &= x_1^4 + u^2 + \frac{\partial J^*}{\partial x_1}\dot{x}_1 + \frac{\partial J^*}{\partial x_2}\dot{x}_2 \\ &= x_1^4 + u^2 + \frac{\partial J^*}{\partial x_1}(x_2) + \frac{\partial J^*}{\partial x_2}(-2x_1 - 3x_2 + u) \end{aligned} \tag{2.24}$$

Şimdi, Hamiltoniyen'in minimumunu hesaplamak için, Eş. 2.24'ün sağ tarafının kontrol u'ye göre türevinin hesaplaması ve sonucun sıfıra eşitlemesi gerekmektedir. Böylece

$$\begin{aligned} &\nabla H_u = 2u^* + \frac{\partial J^*}{\partial x_2} = 0 \\ &u^* = -\tfrac{1}{2}\frac{\partial J^*}{\partial x_2} \end{aligned} \tag{2.25}$$

olmaktadır. Sonra bu Eş 2.25'deki optimum kontrol, Eş. 2.24'de yerine konursa

$$H^*(x, \nabla_x J^*, t) = x_1^4 + \tfrac{1}{4}\Big(\frac{\partial J^*}{\partial x_2}\Big)^2 + \frac{\partial J^*}{\partial x_1}x_2 - 2\frac{\partial J^*}{\partial x_2}x_1 - 3\frac{\partial J^*}{\partial x_2}x_2 - \tfrac{1}{2}\frac{\partial J^*}{\partial x_2} \tag{2.26}$$

elde edilmektedir. Daha sonra HJB denklemi

$$-\frac{\partial J^*}{\partial t} = H^*(x, \nabla_x J^*(x,t), t) = x_1^4 + \tfrac{1}{4}\Big(\frac{\partial J^*}{\partial x_2}\Big)^2 + \frac{\partial J^*}{\partial x_1}x_2 - \frac{\partial J^*}{\partial x_2}(2x_1 - 3x_2 - \tfrac{1}{2}) \tag{2.27}$$

ve sınır koşulu $J^*(x,t) = x_1^2(T) + x_2^2(T)$ olarak elde edilmektedir.

2.1.2. Doğrusal karesel düzenleyici (*Linear Quadratic Regulator, LQR*)

Doğrusal karesel düzenleyici en yaygın kullanılan optimum kontrol tasarım yöntemlerinden biridir. Doğrusal olmayan otonom sistem,

$$\dot{x} = A(t)x + B(t)u, \quad x(t_0) = x_0, \; x \in \mathbb{R}^n, u \in \mathbb{R}^m \tag{2.28}$$

ve karesel performans indeksi

$$J = \int_{t_0}^{T} (x^T Q x + u^T R u) d\tau + x^T(T) Q_T x(T) \tag{2.29}$$

olarak ele alınsın. Maliyet fonksiyonunda ağırlık Q, R ve Q_T'nin hepsi simetrik ve sırayla pozitif yarı tanımlı, pozitif tanımlı ve pozitif yarı tanımlıdır, yani

$$Q = Q^T \geq 0, \; R = R^T > 0, \; Q_T = Q_T^T \geq 0 \tag{2.30}$$

olarak tanımlıdırlar. Q ve R ağırlık matrisleri, gerekirse zamanla değişen olabilmektedir. Burada (A, B) çifti kontrol edilebilir ve $(A, Q^{1/2})$ çifti ise gözlenebilir olması gerekmektedir. Ayrıca, (A, B) çifti kararlı hale getirilebilir *(stabilizable*) ve $(A, Q^{1/2})$ çifti ise saptanabilir (*detectable*) olması gibi zayıf (*mild*) koşullar da kabul edilmektedir. LQR'da doğru Q ve R seçimleri, kapalı çevrim sistemin performans ve gürbüzlüğünde çok önemli rol oynamaktadır. Eş. 2.16 göz önüne alınarak, LQR Hamiltoniyeni

$$H = x^T Q x + u^T R u + \frac{\partial J^*}{\partial x}(A(t)x + B(t)u) \tag{2.31}$$

Sonra H'in gardyanı u kontrolüne göre hesaplanıp ve sıfıra eşitlenir ise

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 2Ru + B^T \nabla_x J^*(x, t) = 0 \tag{2.32}$$

ve optimum kontrol,

$$u^* = -\frac{1}{2} R^{-1} B^T \nabla_x J^*(x, t) \tag{2.33}$$

olur. Daha sonra u^* Eş. 2.20'de yerine konursa HJB denklemi aşağıdaki şekilde elde edilmektedir.

$$-\frac{\partial J^*}{\partial t} = x^T Q x + \frac{1}{4}\frac{\partial J^*}{\partial x} B R^{-1} B^T \nabla_x J^* + \frac{\partial J^*}{\partial x} A x - \frac{1}{2}\frac{\partial J^*}{\partial x} B R^{-1} B^T \nabla_x J^* \tag{2.34}$$

Eş. 2.34 bu formda çözülmesi oldukça zordur. Neyse ki, optimum maliyet J^*, sistem durum değişkenlerine göre zamanla değişen karesel bir fonksiyondur

$$J^* = J^*(x(t), t) = x^T(t) P(t) x(t) \tag{2.35}$$

Burada $P(t) = P^T(t) > 0$ tanımlıdır. Sonra Eş. 2.35 Eş. 2.34'de yerine konursa

$$\frac{\partial J^*(x,t)}{\partial t} = x^T \dot{P}(t) x, \;\; \nabla_x J^*(x,t) = 2p(t)x \tag{2.36}$$

Eş. 2.36, Eş. 2.34'de yerine konursa ve her iki tarafta x'den çarpan alınırsa

$$x^T \left[-\dot{P}(t) - P(t)A - A^T P(t) - Q + P(t) B R^{-1} B^T P(t) \right] x = 0 \tag{2.37}$$

Burada sınır koşulu $P(t) = Q_T$ olarak tanımlanmaktadır. Eş. 2.37'nin herhangi bir durum değişkeni x için sağlanması gerekmektedir ve bu yüzden aşağıdaki başlangıç değer probleminin doğru olması zorunludur.

$$\begin{aligned} -\dot{P}(t) &= P(t)A + A^T P(t) + Q - P(t) B R^{-1} B^T P(t) \\ P(t) &= Q_T \end{aligned} \tag{2.38}$$

Eş. 2.38'de verilen zamanla değişen adi matris diferansiyel denkleme Riccati denklemi denir. Eş. 2.36, Eş. 2.33'de yerine konursa optimum kontrol politikası durum geri-besleme şeklinde

$$u^*(x,t) = -\frac{1}{2} R^{-1} B^T \frac{\partial J^*(x,t)}{\partial x} = -\underbrace{R^{-1} B^T P(t)}_{K(t)} x = -K(t)x \tag{2.39}$$

olarak ifade edilebilir. Eş. 2.38 bir son değer problemidir ve Riccati denklemi son değer $P(t) = Q_T$'den geriye integrasyon ile çözülebilir.

2.1.3. Sonsuz-zaman LQR problemi

Bu bölümde, karesel performans endeksi sonsuz zaman aralığı için dikkate alınmaktadır.

$$J = \int_0^\infty (x^T Q x + u^T R u) d\tau \, , Q = Q^T \geq 0, R = R^T > 0 \tag{2.40}$$

Burada son zaman $T = \infty$ olarak ele alınmaktadır. Bu mesele için durum değişkenleri dinamiği doğrusal zamanla değişmeyen olarak tanımlanmaktadır.

$$\dot{x} = Ax + Bu, \quad x(t_0) = x_0, \; x \in \mathbb{R}^n, u \in \mathbb{R}^m \tag{2.41}$$

Burada, A ve B sabit matrisler, (A, B) çifti kontrol edilebilir ve $(A, Q^{1/2})$ çifti ise gözlenebilir olması gerekmektedir. Bu sistem için Riccati denklemi

$$-\dot{P}(t) = P(t)A + A^T P(t) + Q - P(t)BR^{-1}B^T P(t) \tag{2.42}$$

ve kısıtlayıcı sınır koşulu

$$\lim_{T \to \infty} P(t) = 0_{n \times n} \tag{2.43}$$

olarak tanımlanmaktadır. Burada tek bir cevap vardır [156]. Ayrıca, zaman sonsuza gittiğinde, $P(t)$, sabit bir simetrik pozitif tanımlı matrise gitmektedir. Bu sabit matris aşağıdaki cebirsel Riccati denklemi (ARE) çözülerek bulunabilir

$$PA + A^T P - PBR^{-1}B^T P + Q = 0 \tag{2.44}$$

Burada optimum kontrol politikası durum geri-besleme şeklinde

$$u = -\underbrace{R^{-1}B^T P}_{K} x = -Kx \tag{2.45}$$

olarak tanımlanmaktadır. Burada $K \in \mathbb{R}^{m \times n}$ sabit bir matris olarak LQR optimum geri-besleme kazanç katsayısıdır.

2.2. Durum Bağımlı Riccati Denklem İle Doğrusal Olmayan Geri-Besleme Kontrol Tasarımı

Yılarca yapılan araştırmalardan sonra, doğrusal olmayan sistemler için çok sayıda kontrol tekniği ortaya çıkmıştır. Özellikle, doğrusal olmayan kontrolcülerin sistematik tasarımının formülasyonu ve prosedürlerin analizi için sofistike ve titiz matematiksel çerçevenin geliştirilmesi 1970'lerden beri araştırmacılar tarafından ciddi bir ilgi görmektedir [18, 27, 155, 157].

Bu ilerlemelere rağmen, birçok çözülmemiş sorunlar ortada kalmış durumda ve kontrol uygulayıcıları tarafından genellikle bu teorilerin gerçekçi kontrol tasarım problemlerinde uygulanabilir olmamaktadır. Çeşitli yöntemler oldukça iyi teorik altyapı ile kurulmuş olsa da, doğrusal olmayan sistemin kararlığını sağlayan ve aynı anda tatmin edici bir şekilde performansı ve gürbüzlük özelliklerini de sağlayan birleşik bir kontrol yönteminin eksikliği görünmektedir. Aslında, geliştirilen tekniklerde çoklu sayıda güçlü koşullar (*strong conditions*) uygulandığı için çok sınırlı uygulanabilirliği oldukları ortaya çıkmış durumdadır. Kontrol sistemi tasarımcıları sistematik, uygulanması basit, performansı optimize eden ve kontrol çabası ve durum değişkenlerin hatası arasında denge sağlayacak özeliklere sahip kontrol algoritmaların geliştirmesi için gayret etmektedir.

Durum bağımlı Riccati denklemi yöntemi (bazen dondurulmuş Riccati denklemi olarak adlandırılmaktadır) doğrusal olmayan kontrolcülerin sistematik tasarımı için çok cazip bir yöntem olarak ortaya çıkmış ve son 15 yılda kontrol tasarımcıları arasında çok popüler hale gelmiştir. SDRE yaklaşımı sistemin tüm durum değişkenlerindeki doğrusalsızlıkları kapsayarak ve ayrıca tasarım matrisleri ile büyük tasarım esnekliğini sunarak geri-besleme kontrolcülerin birleşmesinde son derece etkili bir algoritma olarak ortaya çıkmaktadır.

SDRE tekniği çözümleri çok fazla işlem gerektiren doğrusal olmayan optimum kontrol problemleri ile Hamilton-Jacobi-Bellman kısmi diferansiyel denklemleri veya doğrusal olmayan iki noktalı sınır değer problemleri (*nonlinear two-point boundary value problems*) için cazip bir alternatif sunmaktadır.

2.2.1. SDRE yöntemi

Zamana göre sürekli, deterministtik, tam-durum geri-besleme doğrusal olmayan optimum kararlılık için durum değişkenlerine göre doğrusal olmayan fakat kontrol girişine göre doğrusal olan n-boyutlu bir sistem ele alınsın

$$\dot{x}(t) = f(x) + B(x)u(t), \;\; x(0) = x_0 \tag{2.46}$$

Burada $x \in \mathbb{R}^n$ sistemin durum değişkenleri vektörü ve $u(t) \in \mathbb{R}^m, (1 \leq m \leq n)$ sınırlandırılmamış kararlılık kontrol girişidir. Ayrıca $f(x)$: $\mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ ve $B(x)$: $\mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^{n\times m}$ ve $B(x) \neq 0 \;\; \forall x$.

Eş. 2.46'de verilen doğrusal olmayan sistem için durum değişkenine göre karesel olmayan ve kontrol girişine göre karesel olan sonsuz-zamanlı (*infinite-time*) maliyet fonksiyonunun minimize edilmesi amaçlanmaktadır.

$$J(x_0, u(.)) = \frac{1}{2}\int_0^{\infty}\{x^T(t)Q(x)x(t) + u^T(t)R(x)u(t)\}dt \tag{2.47}$$

Burada $Q(x)$: $\mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^{n\times n}$ ve $R(x)$: $\mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^{m\times m}$ sırasıyla durum bağımlı durum ve giriş ağırlık matrisleridirler. Durum ve giriş ağırlık matrisleri simetrik ve sırasıyla pozitif yarı tanımlı ve pozitif tanımlı olmalıdır, Yani $Q(x) = Q^T(x) \geq 0$ ve $R(x) = R^T(x) > 0$ ve pozitif yarı tanımlı $Q(x)$ ise $Q(x) = C^T(x)C(x)$ şekilde ifade edilebilir. Bir sınırlı açık küme $\Omega \in \mathbb{R}^n$ ve bu küme orijini ve bir başlangıç noktasını içerdiği. Yani $0 \in \Omega$ ve $x_0 \in \Omega$, şekilde ele alınsın. Ayrıca, Ω kümesi içinde $f(x)$ sürekli vektör-değerli ve $B(x), Q(x)$ ve $R(x)$ sürekli matris-değerli fonksiyonlar olarak kabul edilsin. Belirli koşullar altında, bir geri-besleme kararlılık kontrolcüsü

$$u(x) = -K(x)x, \tag{2.48}$$

şeklinde var olduğunu ve bu kontrolcü Eş. 2.47'deki maliyet fonksiyonunu, Eş. 2.46'deki doğrusal olmayan sisteme göre (yaklaşık olarak) minimize ettiğini ve aynı zamanda Eş. 2.46'deki sistemi başlangıç koşulundan, $\forall\, x_0 \in \Omega$, orijine götürdüğünü ve sistemi kararlı hale getirdiğini, yani $\lim_{t\rightarrow\infty} x(t) = 0$, kabul edelim.

Eş. 2.48'de önerilen kontrol, sürekli, $u(\cdot) \in C^1\ (\Omega)$, ve bir kez türevlenebilir ve $K(x)$ durum bağımlı kazanç matrisi ise sürekli, $K(\cdot) \in C^0\ (\Omega)$, olarak tanımlanmaktadır. Eş. 2.47'deki maliyet fonksiyonunu minimize ederken Eş. 2.46'daki doğrusal olmayan sistemi kararlı yapacak kontrol $u(x)$'in hesaplanması SDRE kontrol tekniğinin temelini oluşturmaktadır.

2.2.2. Genişletilmiş doğrusallaştırma

Aslında SDRE yaklaşımı genişletilmiş doğrusallaştırma [47, 48] tekniğine dayalı bir yöntemdir. Genişletilmiş doğrusallaştırma, SDC şeklinde parametrelendirme [49, 50], doğrusal olmayan bir sistemi doğrusala-benzer ve SDC matrislerden oluşan bir sistem şeklinde ifade etmektir.

Eş. 2.46'da $f(x)$ vektörü $f(\cdot) \in C^1\ (\Omega)$ ve $f(0) = 0$ koşulları sağlıyor ise, her zaman $f(x)$ vektörü

$$f(x) = A(x)x \tag{2.49}$$

şeklinde ifade edilebilmektedir. Global olarak bir sürekli ve doğrusal olmayan matris-değerli $A(x)$ fonksiyonu var olduğu tespit edilmektedir [158]. Burada $A(x)\colon \Omega \to \mathbb{R}^{n\times n}$ ve $n > 1$ ise $A(x)$ matrisi tek değildir ve sonsuz sayıda farklı $A(x)$ matrisi elde edilebilir.

2.2.1. Lemma

Vektör-değerli $f(x)\colon \Omega \to \mathbb{R}^n$ ele alınsın. Eğer $f(0) = 0$ ve tüm $x \in \Omega$, $\kappa \geq 1$ için, $f(x) \in C^\kappa\ (\Omega)$, ise $f(x)$ vektörünü Eş. 2.49 gibi SDC şeklinde ifade etmek için, bir $A(x)\colon \Omega \to \mathbb{R}^{n\times n}$ var olmaktadır. $A(x)$ matrisinin birisi ise

$$A(x) = \int_0^1 \frac{\partial f(x)}{\partial x}\Big|_{x=\lambda x}\, d\lambda, \tag{2.50}$$

olarak tanımlanabilir [51]. Eş. 2.50'de λ hayali bir değer olarak integralleme için tanımlanmaktadır. (İspat [51, 53]'de verilmiştir).

Sonuç olarak genişletilmiş doğrusallaştırma kullanılarak, Eş. 2.46'daki gibi verilen doğrusal olmayan fakat kontrol girişine göre doğrusal olan her sistem SDC matrisleri ile

$$\dot{x}(t) = A(x)x(t) + B(x)u(t), \;\; x(0) = x_0 \tag{2.51}$$

şeklinde ifade edilebilmektedir. Bu sistemin durum bağımlı katsayı matrisleri $A(x)$ ve $B(x)$'e göre doğrusal bir yapıya sahiptir.

2.2.1. Tanım

Eş. 2.46'deki sistemin, Eş. 2.51'deki gibi durum bağımlı katsayı (SDC) matrisleri ile ifade edilmiş hali, kararlı hale getirilebilir (ve dolaysıyla kontrol edilebilir) olması için, tüm durum değişkenleri $x \in \Omega$ için $\{A(x), B(x)\}$ çifti noktasal olarak kararlı hale getirilebilir (ve dolaysıyla kontrol edilebilir) olması gerekmektedir.

2.2.2. Tanım

Eş. 2.46'deki sistemin, Eş. 2.51'deki gibi durum bağımlı katsayı (SDC) matrisleri ile ifade edilmiş hali, saptanabilir (ve dolaysıyla gözlemlenebilir) olması için, tüm durum değişkenleri $x \in \Omega$ için, $\{A(x), B(x)\}$ çifti noktasal olarak saptanabilir (ve dolaysıyla gözlenebilir) olması gerekmektedir.

2.2.3. Tanım

Eş. 2.51'deki durum bağımlı katsayı (SDC) matrisleri ile ifade edilen sistemde, $A(x)$ matrisi noktasal olarak Hurwitz olması için tüm durum değişkenleri $x \in \Omega$ için $A(x)$ matrisinin özdeğerleri negatif gerçek kısımlara sahip olmalıdır, yani $Re[\lambda_i\,(A(x))] < 0, \forall x \in \Omega$.

Herhangi bir doğrusal kontrol yöntemi (Örneğin LQR, kök yerleştirme, kayan kipli kontrol) Eş. 2.51'deki doğrusala benzer sistemin $A(x)$ ve $B(x)$ matrislerini sabit matrisler olarak değerlendirirken, uygulanması genişletilmiş doğrusallaştırma yöntemine yol açmaktadır [48, 73, 159].

Böylece, birçok kontrol yöntemi ile Eş. 2.48'de ki kazanç katsayısı ve onun ardından kontrol girişi belirlenebilmektedir ve kapalı çevrim sistem

$$\dot{x}(t) = A_{cl}(x)x(t), \;\; x(0) = x_0 \tag{2.52}$$

olarak elde edilmektedir. Burada

$$A_{cl}(x) \triangleq A(x) - B(x)K(x) \tag{2.53}$$

olarak tanımlanmaktadır.

2.2.3. SDRE kontrolün yapısı ve temel koşulları

SDRE yönteminde Eş. 2.46 ve Eş. 2.47'de verilen doğrusal olmayan optimum kontrol problemini formülleştirmek için genişletilmiş doğrusallaştırma yöntemi, SDRE kontrol tasarımının temel konsepti olarak ele alınmaktadır. Genellikle, doğrusal sistem kontrolünde LQR yaklaşımı göz önüne alınmaktadır. Doğrusal sistemlerde, LQR ile cebirsel Riccati denklemi çözülerek, sistemin kazanç katsayısı elde edilmektedir. SDRE geri-besleme kontrolü ise, bir genişletilmiş doğrusallaştırma kontrol yöntemi olarak, LQR yöntemi ile Eş. 2.46'deki doğrusal olmayan sistem ve Eş. 2.47'deki maliyet fonksiyonun kararlılık probleminin çözümüne olanak sağlamaktadır.

SDRE kontrol tasarımında aşağıdaki şartların sağlanması gerekmektedir.

2.2.1. Kabul

$x \in \Omega$ tanım bölgesinde, $f(x)$ sürekli türevlenebilir ve vektör-değerli x bağımlı bir fonksiyondur, yani $f(x) \in C^1(\Omega)$. Ayrıca $B(x)$ sürekli matris-değerli bir fonksiyondur, yani $B(x) \in C^0(\Omega)$.

2.2.2. Kabul

Orijin $x = 0 \in \Omega$, Eş. 2.46'deki sistemin kontrolü sıfır olduğu halde, yani $u(t) = 0$ sistemin bir denge noktasıdır ve $f(0) = 0$ dır. Ayrıca $B(x) \neq 0 \; \forall \in \Omega$.

2.2.3. Kabul

$Q(x)$ ve $R(x)$ ağırlık matrisleri sürekli matris-değerli bir fonksiyonlardır, yani $Q(x) \in C^0(\Omega)$ ve $R(x) \in C^0(\Omega)$ dır. Ayrıca $Q(x) = Q^T(x) \geq 0$ ve $R(x) = R^T(x) > 0, \forall \in \Omega$ dır.

2.2.4. Kabul

$x \in \Omega$ tanım bölgesinde, $\{A(x), B(x)\}$ ve $\{A(x), C(x)\}$ matris çiftleri noktasal olarak kontrol edilebilir ve gözlenebilir olması gerekmektedir. Burada $C(x)C^T(x) = Q(x)$ dir.

2.2.2. Lemma

Kabul 2.2.1 ve Kabul 2.2.2 ile durum değişkenlerine göre doğrusal olmayan ve kontrol girişine göre doğrusal olan Eş. 2.46'deki sistem, durum bağımlı katsayı matrisleri formunda Eş. 2.51'deki gibi ifade edilebilir. Daha sonra LQR formülasyonu taklit edilerek, doğrusal olmayan durum değişkenleri geri-besleme kazanç katsayı matrisi

$$K(x) = R^{-1}(x)B^T(x)P(x) \tag{2.54}$$

ve durum bağımlı geri-besleme kontrol girişi

$$u(x) = -R^{-1}(x)B^T(x)P(x)x = K(x)x, \tag{2.55}$$

olarak tanımlanabilir. Eş. 2.54'de $K(x)$: $\mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^{\mathrm{m\times n}}$ durum bağımlı geri-besleme kazanç katsayı matrisidir ve her zaman anında lokal karalılığı sağlayacak ve maliyet fonksiyonu Eş. 2.47'yi (yaklaşık olarak) minimize edecek şekilde tasarlanmaktadır. Eş. 2.54'deki $P(x)$ ise Kabul 2.2.3 ve Kabul 2.2.4 şartlarını sağlayan aşağıdaki cebirsel durum bağımlı Riccati denkleminin simetrik, pozitif tanımlı ve durum bağımlı tek cevabıdır.

$$P(x)A(x) + A^T(x)P(x) - P(x)B(x)R^{-1}(x)B^T(x)P(x) + Q(x) = 0 \tag{2.56}$$

Dolaysıyla, SDRE kontrol tasarımında her anda Eş. 2.56'deki Riccati denklemi çözülmektedir ve bundan dolayı yöntem SDRE kontrol olarak tanımlanmaktadır. Böylece, SDRE kontrol ile kararlılaştırılmış sistemin dinamiği

$$\dot{x}(t) = A_{cl}(x)x(t) \tag{2.57}$$

olarak elde edilmektedir. Burada,

$$A_{cl}(x) \triangleq A(x) - B(x)R^{-1}(x)B^{T}(x)P(x) \tag{2.58}$$

olarak tanımlanmaktadır. Eş. 2.57'de $A_{cl}(x)$ noktasal olarak Hurwitz koşulunu sağlamaktadır; yani $R_e\left[\lambda_i\left(A_{cl}(x)\right)\right] < 0, \forall x$.

Eş 2.46 ile ifade edilen doğrusal olmayan sistem, seçilen her bir zaman aralığında o andaki durum değişkenleri ile değerlendirilerek zamanla değişmeyen sistem dizileri elde edilmektedir. Böylece Eş. 2.51'deki sistemin SDC matrisleri ve aynı zamanda Eş. 2.47 ve Eş. 2.56'daki $Q(x)$ ve $R(x)$ ağırlık matrisleri, her anda durum değişkenleri ile değerlendirilerek, sabit matris olarak ele alınmaktadır. Neticede doğrusal olmayan kararlılık problemi bir LQR optimum kontrol problemine dönüştürülmektedir. Böylelikle doğrusal olmayan sistemin optimum kontrolü için karmaşık bir algoritma olan Hamilton-Jacobi-Bellmanın denkleminin çözme zorunluluğu ortadan kalkmaktadır.

2.2.1. Açıklama

Noktasal olarak Eş. 2.56'daki durum bağımlı Riccati denkleminin pozitif tanımlı cevabı olması için, Kabul 2.2.4 zorunludur. $\{A(x), B(x)\}$ çiftinin kontrol edilebilirliğini test etmek için, $n \times nm$ boyutlu durum bağımlı kontrol edilebilirlik matrisinin;

$$M_c(x) = [B(x), A(x)B(x), \cdots, A^{n-1}(x)B(x)] \tag{2.59}$$

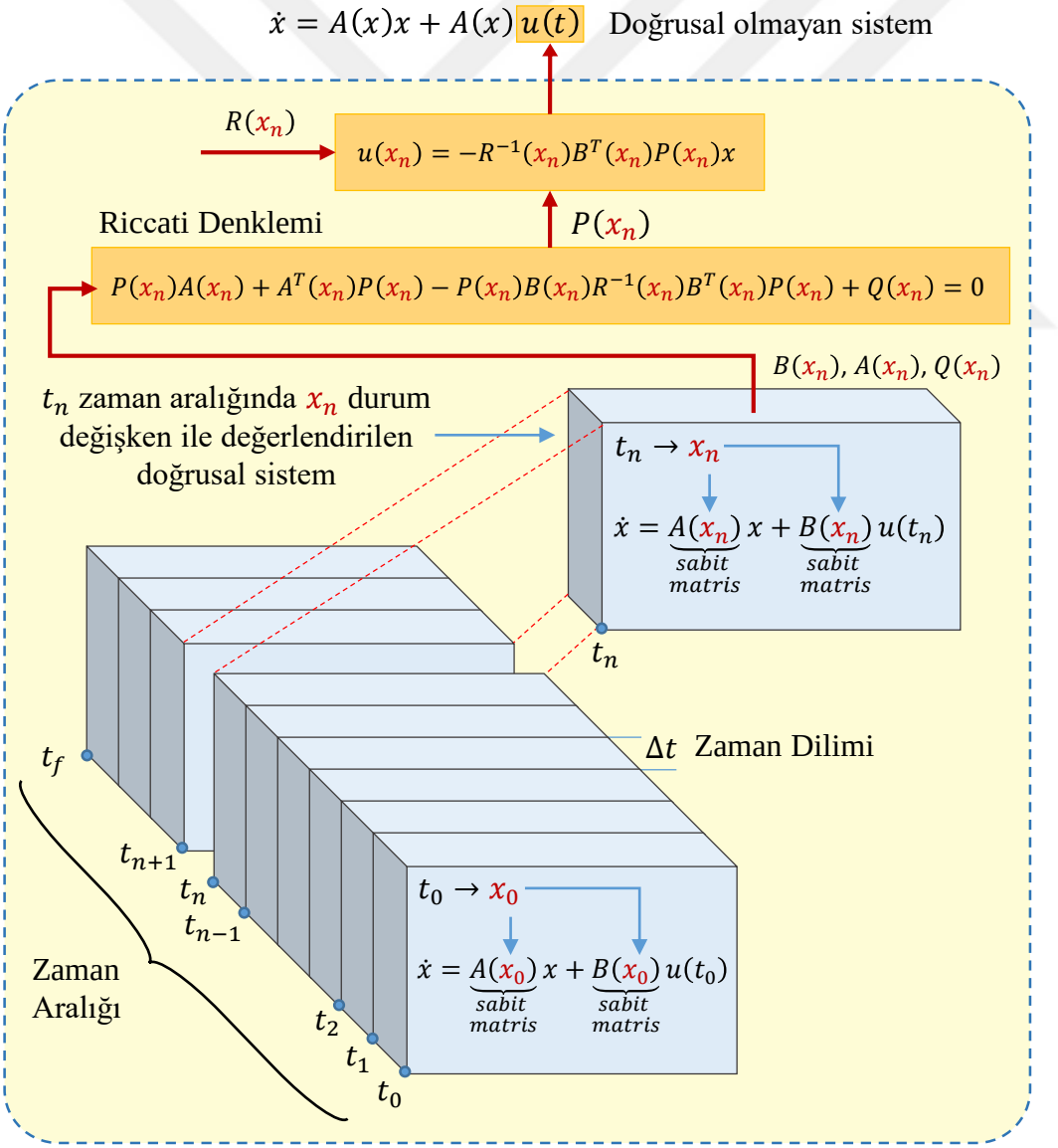
tam ranka sahip olması ve sistemin durum değişkenleri sayısına eşit olması gerekmektedir, yani $rank(M_c(x)) = n \; \forall \; x \in \Omega$'dır.

Benzer bir şekilde, sistemin saptanabilir (gözlenebilir) olduğunu test etmek için, $n \times n^2$ boyutlu durum bağımlı kontrol gözlenebilirlik matrisinin

$$M_0(x) = [C(x), C(x)A(x), \cdots, C(x)A^{n-1}(x)] \tag{2.60}$$

tam ranka sahip olması ve sistemin durum değişkenleri sayısına eşit olması gerekmektedir, yani $rank(M_o(x)) = n \; \forall \; x \in \Omega$'dır. Aslında $M_o(x)$ matrisinin tam ranka sahip olması için, $Q(x)$'in pozitif tanımlı olması, yani $Q(x) > 0$, gerekmektedir.

Durum bağımlı Riccati denklemi kontrol yaklaşımı ile doğrusal olmayan sistemler için kontrol tasarımı Şekil 2.1'de blok diyagram şeklinde gösterilmektedir.



Şekil 2.1. Durum bağımlı Riccati denklemi kontrol tasarımının blok diyagramı

2.2.4. SDRE yönteminin esnekliği ve avantajları

Skaler sistemlerin Eş. 2.51'deki gibi SDC şeklinde ifadeleri tüm $x \neq 0$ durum değişkenleri için tekdir ve $a(x) = f(x)/x$ olarak tanımlanabilir [49]. Ancak çok değişkenli sistemlerde, $x \in \mathbb{R}^n, n > 1$, sistemin SDC şekilde ifadesi benzersiz değildir ve Eş. 2.46'deki sistem sonsuz sayıda Eş. 2.51'deki gibi tanımlanabilir. Böylece n-boyutlu sistemlerde durum değişkenlerine bağlı katsayı matrisi sonsuz farklı biçimlerde ifade edilebilmektedir. Genel olarak ifade edilirse,

$$A(x,\theta) = \theta A_1(x) + (1-\theta)A_2(x) \tag{2.61}$$

Burada $A_1(x)$ ve $A_2(x)$ iki farklı SDC matrislerdir ve $\theta \in \mathbb{R}$. Böylece her $\theta \in \mathbb{R}$ için, $A(x,\theta)$ farklı bir SDC matrisini ifade etmektedir. Başka bir deyişle, $A(x,\theta)$ sonsuz bir SDC ailesini ifade etmektedir. Böylece bu geniş SDC parametrelendirme imkânı, SDRE kontrol tasarımına birçok avantaj sağlamaktadır.

Örneğin, SDRE yönteminde, performansı artırmak veya optimalite, kararlılık, gürbüzlük ve bozucu sinyallerin üstesinden gelmek ve özeliklerin arasında bir denge sağlamak gibi avantajlar tasarımcıya sağlamaktadır. Dolaysıyla SDC matrislerin seçimi büyük bir önem taşımaktadır. Örneğin Wernli ve Cook [47] tarafından verilen doğrusal olmayan sistem ele alınsın.

$$\begin{bmatrix}\dot{x}_1\\ \dot{x}_2\end{bmatrix} = \begin{bmatrix}x_2 - x_1x_2\\ 0\end{bmatrix} + \begin{bmatrix}0\\1\end{bmatrix}u \tag{2.62}$$

Bu sistemde x_1x_2 terimi durum bağımlı katsayı matrisi oluşturduğunda x_1 veya x_2 durum değişkeni için aşağıdaki şekilde paylaşabilir ve iki farklı $A(x)$ matrisi elde edilir,

$$A_1(x) = \begin{bmatrix}0 & 1-x_1\\ 0 & 0\end{bmatrix},\quad A_2(x) = \begin{bmatrix}-x_2 & 1\\ 0 & 0\end{bmatrix},$$

Burada parametrelendirmeden elde edilen $A_1(x)$ ve $A_2(x)$ matrislerin hiçbiri $A(x)$ matrisin $x_1$ve x_2 durum değişkenlere aynı zamanda bağımlı olduğunu ifade etmemektedir. Bu iki $A_1(x)$ ve $A_2(x)$ SDC matrisleri sistemi doğru şekilde ifade etmesine rağmen, aşağıdaki SDC matris ifadesinden daha iyi cevap ve daha geniş bir kararlılık bölgesi beklenmektedir.

$$A(x;\theta) = \begin{bmatrix} -\theta x_2 & 1-(1-\theta)x_1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix},\ \theta \in \mathbb{R}$$

Burada $A(x,\theta)$, büyük bir SDC matris ailesini ifade etmektedir ve bu aile burada $A_1(x)$ ve $A_2(x)$ matrislerinde sırayla $\theta = 0$ ve $\theta = 1$ olduğunda kapsamaktadır. Diğer θ parametre için farklı $A(x)$ matrisler elde edilmektedir. Örneğin $\theta = 0{,}2$ ve $\theta = 0{,}5$ için

$$A(x;0{,}2) = \begin{bmatrix} -0{,}2x_2 & 1-0{,}8x_1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix},\quad A(x;0{,}5) = \begin{bmatrix} -0{,}5x_2 & 1-0{,}5x_1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$

olarak elde edilir.

Noktasal olarak kontrol edilebilirlik ve gözlenebilirlik alanları en üst düzeyde tutmaya çalışırken iyi $A(x,\theta)$ parametreleştirme elde edilebilir. Tek girişli sistemlerde durum bağımlı kontrol edilebilirlik matrisi $M_c(x)$, kare matristir ve kontrol edilebilirlik $det\big(M_c(x)\big) \neq 0$ anlamına gelir. Dolaysıyla, θ parametrenin farklı değerleri için $\big|det\big(M_c(x)\big)\big|$'in değerini grafiksel olarak karşılaştırıp kolayca noktasal olarak en büyük kontrol edilebilirlik alanını sağlayan θ parametresi elde edilebilir.

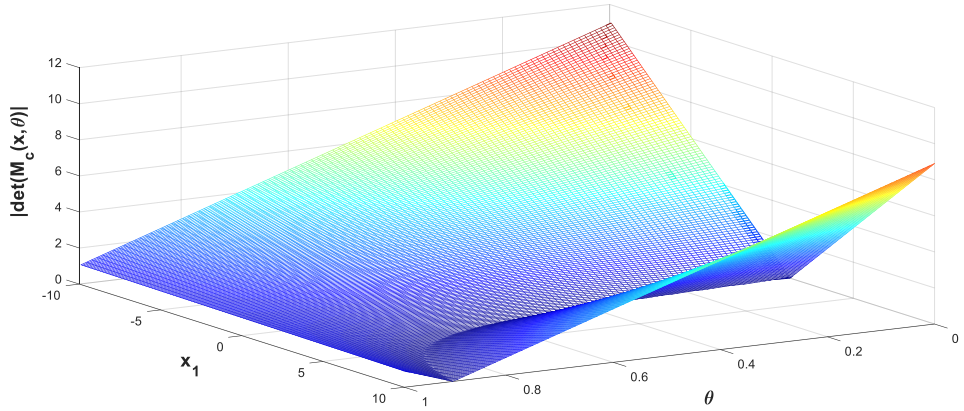
Çok girişli sistemler için, $M_c(x)$ kare matris değildir ve $(n \times nm)$ boyutlu bir matristir. Bu yüzden, çok girişli sistemler için $\big|det\big(M_c(x)M_c^T(x)\big)\big|$ grafiksel olarak karşılaştırılıp ve θ parametresi elde edilir.

Eş. 2.62'deki örnek için

$$M_c(x,\theta) = \begin{bmatrix} 0 & 1-(1-\theta)x_1 \\ 1 & 0 \end{bmatrix}$$

olarak elde edilmektedir. Buradan $\big|det\big(M_c(x,\theta)\big)\big| = (1-\theta)x_1 - 1$ olarak elde edilmektedir.

Grafiksel olarak kontrol edilebilirlik alanını incelemek için, x_1 durum değişkeni -10 ile 10 aralığında ve θ parametresi ise 0 ile 1 aralığında ele alınarak $\big|det\big(M_c(x,\theta)\big)\big|$ Şekil 2.2'de grafiksel olarak gösterilmektedir.



Şekil 2.2. Durum bağımlı kontrol edilebilirlik matrisin determinantı

SDRE metodunda ağırlık matrisleri sabit veya durum bağımlı şekilde ele alınabilir. SDRE yönteminde durum bağımlı $Q(x)$ ve $R(x)$ ağırlık matrislerini doğru ayarlanması, tasarımcıya kontrol çabası ile durum değişkenleri hatası arasında dengeleme fırsatı sağlamaktadır. Bu avantaj diğer doğrusal olmayan kontrol yöntemlerinde bu kolaylıkta görülmemektedir. Durum bağımlı ağırlık matrisleri ile durum uzayının çeşitli bölgelerinde farklı davranışlar sergilemesi için sistem zorlanabilir. Örneğin ağırlık matrisleri öyle seçilebilir ki x durum değişkeni arttıkça $Q(x)$ artsın ve $R(x)$ küçülsün. Böylece orijin yakınlığında kontrol çabasında tasarruf ederek sistemin orijinden uzaktaki bir denge noktasına gitmesine olanak sağlamaktadır.

Doğrusal olmayan sistemlerde SDRE yaklaşımından yararlanmak için, doğrusal olmayan sistemlerin uygun yapıya sahip olmaları ve bazı koşulları sağlamaları gerekmektedir.

2.2.5. Doğrusalsızlık (*nonlinearity*) içeren kontrol girişi

Bazı kontrol problemlerinde, doğrusal olmayan (*non-affine*) kontrollü bir sistem ile karşılaşılmaktadır. Örneğin, kontrolcüye sert sınırlar (*hard bounds*) uygulandığında doğrusal olmayan kontrol elde edilmektedir. Bu tür sistemlerin aşağıda anlatılan prosedür ile üstesinden gelinebilir.

Aşağıdaki sistem doğrusal olmayan kontrol ile ele alınsın

$$\dot{x} = f(x) + g(x,u) \tag{2.63}$$

Bu sistem, doğrusal olmayan kontrole Eş. 2.46'de verilen SDRE yapıya uyum sağlamamaktadır. Bu durumda, integral kontrol [160, 161] kullanılarak, Eş. 2.63'deki doğrusal olmayan sistemin dinamiği SDRE standart formatına uyum sağlayacak şekilde ifade edilebilir. İntegral kontrol

$$\dot{u} = Cu + D\tilde{u} \tag{2.64}$$

olarak tanımlanabilir. Eş. 2.64'ü en basit şekliyle ifade etmek için, $C = 0$ ve $D = I$ tanımlanmaktadır ve böylece $\dot{u} = \tilde{u}$ olarak ele alınır.

Sonuç olarak, kontrol u yeni bir durum değişkeni gibi sistemin durum değişkenlerine ilave edilirse, arttırılmış (*augmented*) sistem yalancı kontrol girişi (*pseudo-control input*) $\tilde{u}$ ile aşağıdaki şekilde ifade edilebilmektedir.

$$\underbrace{\begin{bmatrix}\dot{x}\\ \dot{u}\end{bmatrix}}_{\dot{\tilde{x}}} = \underbrace{\begin{bmatrix}f(x)+g(x,u)\\ 0\end{bmatrix}}_{\tilde{f}(\tilde{x})} + \underbrace{\begin{bmatrix}0\\ 1\end{bmatrix}}_{\tilde{g}(\tilde{x})}\tilde{u}. \tag{2.65}$$

Böylece artırılmış sistem $\dot{\tilde{x}} = \tilde{f}(\tilde{x}) + \tilde{g}(\tilde{x})\tilde{u}$ olarak tanımlanabilir. Burada $\tilde{u}$ yalancı kontrol girişidir ve u gerçek kontrol girişi ve yeni ilave edilmiş bir durum değişkeni olarak hesaba katılmaktadır. Eş. 2.65'te tanımlanan sistem, Eş. 2.46'de verildiği gibi kontrol girişine göre doğrusaldır ve SDRE kontrol koşuluna uyum sağlamaktadır.

2.2.6. Durum değişkenlerinde kısıtlamalar

Bazı gerçekçi kontrol problemlerinde, çeşitli sınırlamalar nedeniyle durum değişkenlerine sert sınırlar uygulanması gerekmektedir. Aşağıdaki kabul edilebilir durum değişkenleri dizisi Eş. 2.46'daki sistem için dikkate alınsın.

$$\psi = \{x: h(x) \leq 0, h(x): \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^p, h(\cdot) \in C^1(\Omega)\} \tag{2.66}$$

ve buradan kabul edilebilir durum değişkenlerinin sınırı $\partial\psi$ ile aşağıdaki gibi tanımlanabilir.

$$\partial\psi = \{x: h(x) = 0, h(x): \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^p, h(\cdot) \in C^1\} \tag{2.67}$$

Şimdi Eş. 2.46'daki kararlılık problemine öyle bir Eş. 2.55 formunda SDRE geri-besleme kontrolü tasarlanması gerekmektedir ki $x \in \psi, \forall t > 0$ olsun ve bu da Eş. 2.51'de verilen kapalı çevrim sistemin yörüngesinin $\partial\psi$ sınırını geçmemesi anlamına gelmektedir. Kapalı çevrim Eş. 2.51'in durum değişkenleri $\partial\psi$ sınırın yakınına yaklaşırsa, kontrolcü durum değişkenlerin $\partial\psi$ sınırı ile kesişmemesi için ve $\partial\psi$ sınırından uzaklaşmak amacıyla kabul edilebilir durum değişkenler dizisi içinde tutmaya zorlamalıdır.

Durum değişkenleri dizisi içinde tutmak için, aşağıdaki koşulun sağlanması yeterlidir

$$Z \triangleq \left(\frac{\partial h(x)}{\partial x}\right)\dot{x} = \frac{\partial h(x)}{\partial x}[f(x) + B(x)u] = \frac{\partial h(x)}{\partial x}[A(x,\theta)x + B(x)u] = C(x)x + D(x)u = 0 \tag{2.68}$$

Burada $Z \in \mathbb{R}^p$ bir hayali çıkıştır ve

$$C(x) \triangleq \left(\frac{\partial h(x)}{\partial x}\right)A(x,\theta)$$

$$D(x) \triangleq \left(\frac{\partial h(x)}{\partial x}\right)B(x)$$

olarak tanımlanmaktadır ve burada C'nin θ'ya bağımlılığı gösterim kolaylığı için düşmüştür. Eğer durum değişkenleri $\partial\psi$ sınırına yaklaşırsa, o zaman Eş. 2.68'deki cebirsel denklemden aşağıdaki eşitlik elde edilmektedir,

$$C(x)x = -D(x)u(x) \tag{2.69}$$

Böylece aşağıdaki geri-besleme kontrol, Eş. 2.51'deki sistemin durum değişkenlerini Eş. 2.66'de verilen sınır içerisinde tutmaya zorlar

$$u(x) = -\widehat{D}(x)C(x)x \tag{2.70}$$

Burada, $\widehat{D}(x)$, $D(x)$ matrisin doğru tersi (*right inverse*) olarak tanımlanmaktadır ve $\widehat{D}(x) = D^T(x)[D(x)D^T(x)]^{-1}$ olarak ifade edilmektedir ve $D(x)\widehat{D}(x) = I$ dır. Bu doğru tersin var olması $D(x)$'in tam ranka sahip olduğunu ifade etmektedir.

2.2.2. Açıklama

Orijinal sistem girişlerinin sayısı, m, durum değişkenlerinin kısıtlama sayısı, p, kadar büyük olmalıdır. Aksi takdirde $D(x)$ tam ranka sahip olamaz [54].

Şimdi, doğrusal olmayan durum bağımlı kararlılık problemini Eş. 2.70'de verilen doğrusal olmayan geri-besleme $u(x)$ kontrol ile Eş. 2.51'in aşağıdaki maliyet fonksiyonunu minimize eder

$$J_\psi(x_0, u) = \frac{1}{2} Z^T W(x) Z, \quad W(x) > 0 \tag{2.71}$$

Daha sonra Eş. 2.68'den Z, Eş. 2.71'de yerine konursa

$$J_\psi(x_0, u) = \frac{1}{2} \int_0^\infty \{C(x)x + D(x)u(x)\}^T W(x) \{C(x)x + D(x)u(x)\}$$

$$J_\psi(x_0, u) = \frac{1}{2} \int_0^\infty \left\{x^T Q_\psi(x) x + 2x^T S_\psi(x) u + u^T R_\psi(x) u\right\} dt, \tag{2.72}$$

Burada,

$$\begin{aligned} Q_\psi(x) &\triangleq C(x)^T W(x) C(x) \\ R_\psi(x) &\triangleq D(x)^T W(x) D(x) \\ S_\psi(x) &\triangleq C(x)^T W(x) D(x) \end{aligned} \tag{2.73}$$

Eş. 2.71 ve Eş. 2.73'de, $W(x): \mathbb{R}^p \to \mathbb{R}^{p \times p}$ diyagonal durum değişkenlerine bağlı matristir ve bu matrisin i'inci elemanı, x durum değişkeninin i'inci kısıtlama sınırına yaklaştığında büyük; aksi takdirde küçüktür. $W(x)$ matrisini oluşturmak için, basit yöntemlerden biri x durum değişkeni ile $\partial\psi$ sınırın mesafesini kullanmaktır. Diyagonal $W(x)$ matrisi

$$W(x) = diag\left(\phi_1(x), \ldots, \phi_p(x)\right) \tag{2.74}$$

şeklinde ele alınsın. Burada,

$$\phi_i(x) = \frac{1}{(\|h_i(x)\|_2 + \varepsilon_i)^{2N_i}}, i = 1, \dots, p \tag{2.75}$$

$\phi_i(x)$ için $N_i \in \mathbb{Z}, N_i \geq 1$ ve $0 < \varepsilon_i \leq 1$ olarak tanımlanmaktadır. Böylece, $x \to \partial\psi$ iken $h_i(x) \to 0$ ve $\phi_i(x) \to \frac{1}{{\varepsilon_i}^{2N_i}}$ dir. Ayrıca, $x \to 0$ iken $h_i(x) \to 0$ ve $\phi_i(x) \to \frac{1}{(1+\varepsilon_i)^{2N_i}}$ 'dir.

Genellikle, Eş. 2.72'nin minimize edilmesi tekil düzenleyici (*singular regulator*) için yol açmaktadır ve kabul edilebilir durum değişkenleri ψ'ı pozitif olarak değişmez yapmaktadır. Ancak kararlılığın amacı durum değişkenlerini arzu edilen denge noktasına götürmek ve aynı zamanda durum değişkenlerini ψ dizinin içinde tutmaktır. Bunun elde edilmesi için, artırılmış maliyet fonksiyonunun minimize edilmesi gerekmektedir.

$$J(x,u) = J_0(x,u) + J_\psi(x,u) \tag{2.76}$$

Burada $J_\psi(x,u)$ Eş. 2.27'de verilmiştir ve $J_0(x,u)$ ise

$$J_0(x,u) = \frac{1}{2}\int_0^\infty \{x^T Q_0(x)x + u^T R_0(x)u\}\, dt, \tag{2.77}$$

olarak tanımlanmaktadır. Böylece

$$J(x,u) = \frac{1}{2}\int_0^\infty \{x^T Q(x)x + 2x^T \mathrm{S}(x)u + u^T R(x)u\}\, dt, \tag{2.78}$$

olarak tanımlanmaktadır. Burada

$$Q(x) \triangleq Q_0(x) + Q_\psi(x) = Q_0(x) + C^T(x)W(x)C(x),$$
$$R(x) \triangleq R_0(x) + R_\psi(x) = R_0(x) + D^T(x)W(x)D(x)$$
$$S(x) \triangleq S_\psi(x) = C^T(x)W(x)D(x)$$

Ardından, aşağıdaki durum geri-besleme kazanç matrisi Eş. 2.78'i (yaklaşık olarak) minimize eder,

$$K(x) = R^{-1}(x)[B^T(x)P(x) + S^T(x)] = K_0(x) + K_\psi(x) \tag{2.79}$$

Burada

$$K_0(x) \triangleq [R_0(x) + D^T(x)W(x)D(x)]^{-1}B^T(x)P(x)$$
$$K_\psi(x) \triangleq [R_0(x) + D^T(x)W(x)D(x)]^{-1}D^T(x)W(x)C(x)$$

ve $P(x) \geq 0$ aşağıdaki SDRE denklemini sağlamaktadır.

$$P(x)\bar{A}(x) + \bar{A}^T(x)P(x) - P(x)B(x)\bar{R}^{-1}(x)B^T(x)P(x) + \bar{Q}(x) = 0 \quad (2.80)$$

Burada

$$\bar{A}(x) \triangleq A(x) - B(x)R^{-1}(x)S^T(x)$$
$$= A(x) - B(x)[R_0(x) + D^T(x)W(x)D(x)]^{-1}D^T(x)W(x)C(x)$$

$$\bar{Q}(x) \triangleq Q(x) - S(x)R^{-1}(x)S^T(x) = Q_0(x) + C^T(x)\big(W(x) - W(x)D(x)[R_0(x) +$$
$$D^T(x)W(x)D(x)]^{-1}D^T(x)W(x)\big)C(x) \quad (2.81)$$

$$\bar{R}(x) \triangleq R(x) \triangleq R_0(x) + D^T(x)W(x)D(x)$$

2.2.3. Açıklama

Eş. 2.79'de durum bağımlı kazanç katsayısı $K(x)$ matrisi, iki $K_0(x)$ ve $K_\psi(x)$ kazanç katsayı matrislerden oluşmaktadır. $K_0(x)$ kazanç katsayısı sistemin arzu edilen performansı ile kararlı hale gelmesini sağlamaktadır. Diğer yandan $K_\psi(x)$ ise durum değişkenlerin kısıtlamalarını sağlamak amacıyla tasarlanmalıdır [53].

2.2.7. Durum değişkenlerinde bağımsız (*bias*) terimlerin varlığı

Doğrusal olmayan sistem Eş. 2.46'de, $f(x)$ vektöründe durum değişkenlerde bağımsız terimler var olduğunda, Kabul 2.2.2'deki $f(0) = 0$ şartı sağlanmamaktadır ve böylece $f(x)$ vektörü, $A(x,\theta)x$ şeklinde ifade edilememektedir. Durum bağımsız terimi $b(t)$ olarak tanımlanırsa, $b(t)$ teriminin üstesinden gelmek için kararlı dinamiğe sahip olan arttırılmış durum değişkeni (*augmented state*) z'den yararlanılabilir. Arttırılmış durum değişkeni

dinamiği $\dot{z}(\mathrm{t}) = -\mu z(t),\ \mu > 0$ ve $b(t)$ ise $b(t) = (b(t)/z)z$ olarak tanımlanır. Her zaman Eş. 2.55'deki kontrolün hesaplanması için, SDC matriste $z(0)$'in başlangıç koşulu kullanılmalıdır.

2.2.8. Durum bağımlı ve orijin içermeyen terimlerin varlığı

Bazı durumlarda Eş. 2.46'deki doğrusal olmayan sistemdeki $f(x)$ vektöründe durum bağımlı ve orijini içermeyen terimler olabilir. Bu durum bağımlı terimler, durum değişkeni sıfıra giderken kendisi sıfıra gitmez ve Kabul 2.2.2'deki $f(0) = 0$ şartına uyum sağlamamaktadır. Neticede Bölüm 2.2.7'de durum değişkenlerinden bağımsız terimlerde anlatıldığı gibi, $f(x)$ vektörü $A(x,\theta)x$ şekilde C^1 faktorizasyonu mümkün olamamaktadır. Bölüm 2.2.7'den yararlanarak bu terimlerin üstesinden gelinebilir, ancak terimin alakalı durum değişkeni ile bağlı olduğu SDC matrisi $A(x,\theta)$'de yansıtması gerekmektedir.

Örneğin, $\dot{x}_2 = cosx_1$ olarak tanımlansın. Dolaysıyla $A(x,\theta)$ matrisin a_{21} elemanında $\dot{x}_2$'nin x_1'e bağlı olduğunu göstermek gerekmektedir. Bunun için terimin orijine kaydırılması gerekmektedir ve buda terime bir durum değişkeninden bağımsız bir terimin eklenmesi ve çıkarılması ile gerçekleştirilebilinir. Bu terime 1 eklenip çıkarılırsa $cosx_1 = (cosx_1 - 1) + 1$ olur. Burada, x_1 sıfıra giderken $cosx_1 - 1$ terimi orijine gider ve bu yüzden $cosx_1 - 1 = [(cosx_1 - 1)/x_1]x_1$ olarak tanımlanır. Kalan durum değişkenlerden bağımsız 1'ın, Bölüm 2.2.7'de anlatılan yöntem ile üstesinden gelinebilir.

Ayrıca, bazı orijin içeren ifadelerin içinde orijini içermeyen terimler olabilir. Örneğin $\dot{x}_2 = e^{x_1}x_3$ ele alınsın. Bu ifade hem x_1 hem de x_3 durum değişkenine bağımlıdır ve bu bağımlılık $A(x,\theta)$ matrisinde gösterilmelidir. x_3 sıfıra giderken $e^{x_1}x_3$ sıfıra gider ve $a_{21} = 0$ ve $a_{23} = e^{x_1}$ olarak çarpanlarına ayrılabilirtekrar. Fakat $a_{21} = 0$ olduğundan bu $e^{x_1}x_3$ teriminin x_1 bağlı olduğu noktasal LQR yapısında gösterilmemektedir. Bunun üstesinden gelmek için x_1'e bağlı terim e^{x_1}'i orijine kaydırmamız gerekmektedir. Böylece

$$\dot{x}_2 = [(e^{x_1} - 1) + 1]x_3 = \left[\frac{e^{x_1} - 1}{x_1}\right]x_1x_3 + x_3$$

olur ve neticede $a_{21} = \theta[(e^{x_1} - 1)/x_1]x_3$ ve $a_{23} = (1 - \theta)(e^{x_1} - 1) + 1$ olarak ifade edilebilir.

2.3. Doğrusal Olmayan Sistemler İçin Ardışık Doğrusal Zamanla Değişen Yaklaşımlar Yöntemi

2.3.1. Yakınsama durumları

Ardışık zamanla değişen doğrusal sistem yaklaşımında, doğrusal olmayan sistem bir dizi ardışık zamanla değişen sistemlere çevrilmekte ve bu zamanla değişen sistemlerin cevabı hafif Lipschitz koşulu altında sonlu yinelemeden sonra doğrusal olmayan sistem cevabına yakınsamaktadır [162]. Bu sayede doğrusal kontrol teorisindeki birçok kontrol yöntemi doğrusal olmayan sistemlerin kontrolünde kullanılabilmektedir. Bu yöntem, genel doğrusal olmayan diferansiyel denklemler teorisinde kullanılan Picard yinelemesine dayalı bir yöntemdir. Buradaki en önemli husus ise, doğrusal olmayan sistemin durum matrislerinin Lipschitz şartına uyum sağlaması gerekmektedir [80].

Aşağıda verilen doğrusal olmayan sistem ele alınsın

$$\dot{x}(t) = f(x),\ x(0) = x_0 \in \mathbb{R}^n \tag{2.82}$$

Burada, $f(x)$: $\mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^n$ orijinde türevlenebilir ve $f(0) = 0$ ise, Eş. 2.82'deki doğrusal olmayan sistem SDC matris ile ifade edilebilir

$$\dot{x}(t) = A(x)x(t),\ x(0) = x_0 \in \mathbb{R}^n \tag{2.83}$$

Burada $A(x)$: $\mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^{n\times n}$ lokal olarak Lipschitz koşuluna uyum sağlar ise, Eş. 2.83'deki sistem aşağıdaki gibi bir dizi ardışık zamanla değişen sistemler ile ifade edilebilir

$$\dot{x}^{[1]}(t) = A(x_0)x^{[1]}(t),\ x^{[1]}(0) = x_0 \tag{2.84}$$

$$\vdots$$

$$\dot{x}^{[i-1]}(t) = A\left(x^{[i-2]}(t)\right)x^{[i-1]}(t),\ x^{[i-1]}(0) = x_0 \tag{2.85}$$

$$\dot{x}^{[i]}(t) = A\left(x^{[i-1]}(t)\right)x^{[i]}(t),\ x^{[i]}(0) = x_0 \tag{2.86}$$

Burada, tüm $i \geq 1$ yakınsamalarında x_0 zamanla değişen sistemlerin sabit başlangıç koşuludur.

Birinci yakınsama için Eş. 2.84'de görüldüğü üzere $A(x)$ matrisi sistem başlangıç şartlarında değerlendirilmekte ve $A(x_0)$ sabit matrisi; yani zamanla değişmeyen doğrusal bir sistem elde edilmektedir. Birinci yakınsamadan sonra sistem bir önceki yakınsamadan elde edilen durum değişkenleri ile değerlendirilerek zamanla değişen doğrusal sistemler elde edilmektedir. Bu yakınsamalar devam ettirilişe, dizi yakınsamaların cevabı $x^{[i-1]}(t), i \geq 1$, sonlu yinelemeden sonra, $[0, \tau]$ zaman aralığında Eş. 2.82'de verilen doğrusal olmayan sistemin cevabına düzgün bir şekilde (*uniformly*) yakınsar. Yani; $\lim_{i\to\infty} \left(x^{[i-1]}(t)\right) \to x(t)$.

2.3.1. Açıklama

Doğrusal olmayan n-boyutlu $f(x)$ vektörü, sonsuz şekilde $A(x)x$ şeklinde ifade edilebilir [Bkz. Bölüm 2.2.4]. Ancak Lipschitz koşuluna uyan $A(x)$ matrisleri burada ele alınmaktadır.

2.3.2. Açıklama

Orijinin bir denge noktası olmadığı durumlarda, yani $f(0) \neq 0$ olduğunda, koordinatlarda uygun bir dönüşüm ile, denge noktası orijine kaydırılabilir.

2.3.1. Lemma [162]

$A: \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^{n\times n}$ matrisi lokal olarak Lipschitz kabul edilsin. Eş. 2.84-2.86'de tanımlanan $x^{[i]}(t)$ ardışık fonksiyonları $[0, T]$ aralığında $T > 0$ için ve $C([0, T];\ \mathbb{R}^n)$ uzayında düzgün bir şekilde yakınsar. (İspat [162]'de verilmiştir).

2.3.2. Teorem [162]

$A: \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^{n\times n}$ matrisi lokal olarak Lipschitz olduğu ve Eş. 2.83'deki doğrusal olmayan sisteminin $[0, \tau]$ zaman aralığında tek bir çözüme sahip olduğu kabul edilsin. Eş. 2.84-2.86'de tanımlanan $x^{[i]}(t)$ ardışık fonksiyonları $[0, \tau]$ aralığında düzgün bir şekilde Eş. 2.83'deki doğrusal olmayan sistemin cevabına yakınsar. (İspat [162]'de verilmiştir).

2.3.3. Teorem [80]

Aşağıdaki gibi doğrusal olmayan bir sistem ele alınsın,

$$\dot{x}(t) = A(x)x(t) + B(x)u(t), x(0) = x_0 \in \mathbb{R}^n \tag{2.87}$$

Eş. 2.87'nin ardışık zamanla değişen yaklaşımları

$$\dot{x}^{[1]}(t) = A(x_0)x^{[1]}(t) + B(x_0)u^{[1]}(t)\,,\ x^{[1]}(0) = x_0 \tag{2.88}$$

$$\vdots$$

$$\dot{x}^{[i-1]}(t) = A\left(x^{[i-2]}(t)\right)x^{[i-1]}(t) + B\left(x^{[i-2]}(t)\right)u^{[i-1]}(t),\ x^{[i-1]}(0) = x_0 \tag{2.89}$$

$$\dot{x}^{[i]}(t) = A\left(x^{[i-1]}(t)\right)x^{[i]}(t) + B\left(x^{[i-1]}(t)\right)u^{[i]}(t),\ x^{[i]}(0) = x_0, \tag{2.90}$$

olur. Eğer ardışık zamanla değişen yaklaşımların (Eş. 2.88-2.90) $u^{[i]} = -K\left(x^{[i-1]}(t)\right)x^{[i]}$ şekilde kontrol girişi var ise Eş. 2.88-2.90'nın cevabı, Eş. 2.87'nin cevabına yakınsar. (İspat [80, 162]'de verilmiştir).

2.3.4. Teorem [162]

Aşağıdaki gibi bir sistem ele alınsın;

$$\dot{x}(t) = A(t)x(t) \tag{2.91}$$

Burada $A(t)$ yeterince düzgün (*sufficiently smooth*) ve üniform olarak (*uniformly*) sınırlı matris değerli fonksiyondur. Sistemin denge noktası $x = 0$ üniform olarak asimptotik kararlı olması için ancak ve ancak sistemin karesel Lyapunov fonksiyonunu sağlaması gerekmektedir. Yani aşağıdaki şartları sağlayan bir simetrik $P(\cdot)\colon \mathbb{R} \to \mathbb{R}^n$ fonksiyonu var olması gerekmektedir.

i. $P(\cdot)$ süreklidir,
ii. $\forall t > 0$ ve $\alpha, \beta > 0$ için $\alpha I \leq P(t) \leq \beta I$
iii. $\forall t > 0,\ x \in \mathbb{R}^n,\ t \geq 0$ ve pozitif λ sabiti için $x^T\left[P(t)A(t) + A^T(t)P(t) + \dot{P}(t)\right]x \leq -\lambda\|x\|^2$ sağlanır.

2.3.5. Teorem [80]

Herhangi pozitif tanımlı simetrik Q matrisi ve pozitif tanımlı $P(0)$ başlangıç koşulu için,

$$\dot{P}(t) = -A^T(t)P(t) - P(t)A(t) - Q \tag{2.92}$$

eşitliğini sağlayan pozitif tanımlı bir $P(t)$ matrisi var ise doğrusal zamanla değişen $\dot{x}(t) = A(t)x(t), x(0) = x_0 \in \mathbb{R}^n$ sistemi, Lyapunov teorisine göre kararlıdır. Diğer yandan, bu ifadenin tersi de geçerlidir. Yani, $A(t)$ matrisi sürekli ve sistem, $x(.;x_0) \in \mathcal{L}^2\,[0,\infty)$ bakımından $\mathcal{L}^2$-karalı ise Eş. 2.92 bir pozitif tanımlı $P(0)$ başlangıç koşulu için pozitif tanımlı bir $P(t)$ çözümüne sahiptir.

2.3.2. Ardışık zamanla değişen doğrusal yaklaşımlar için optimum kontrol

Optimum kontrol, modern kontrol tasarımının başlıca yöntemlerinden biridir. İdeal kontrol tasarımının doğrusal karesel teorisi (*Linear Quadratic Theory*) oldukça köklü bir kuramdır. Herhangi durumda en iyi kontrolcüyü tasarlamak çok önemlidir.
Bu bölümde doğrusal olmayan optimum kontrol problemlerini çözmek için önceki bölümde geliştirilmiş olan zamanla değişen ardışık yaklaşımlar yönteminin nasıl kullanıldığı gösterilmektedir. Bunun için klasik doğrusal karesel düzenleyici teorisi ele alınarak ve Riccati denkleminin bir çözümü ile optimum geri-besleme kontrolü elde edilmektedir.

2.3.3. Doğrusal olmayan sistemler için optimum kontrol ile ardışık zamanla değişen doğrusal yaklaşımlar yöntemi

Bu bölümde doğrusal olmayan sistemler, ardışık zamanla değişen doğrusal yaklaşımlar olarak ele alınmakta ve her yinelemede bu zamanla değişen doğrusal yaklaşımlara optimum kontrol tasarlanmakta ve uygulanmaktadır. Sonlu bir tekrarlamadan sonra yaklaşımların çözümleri orijinal doğrusal olmayan sistem çözümüne yakınsadığı gösterilmektedir.

Aşağıdaki doğrusal olmayan sistem ele alınsın,

$$\dot{x}(t) = A\big(x(t),u(t)\big)x(t) + B\big(x(t),u(t)\big)u(t), x(t_0) = x_0 \tag{2.93}$$

Burada tüm durum değişkenleri $x(t)$ gözlenebilirdir. Bu doğrusal olmayan dinamik için maliyet fonksiyonu,

$$J = \frac{1}{2}x^T(t_f)Fx(t_f) + \frac{1}{2}\int_{t_0}^{t_f}\{x^T(t)Q(x(t),u(t))x(t) + u^T(t)R(x(t),u(t))u(t)\}\,dt \quad (2.94)$$

olarak tanımlanmaktadır. Burada $Q(.,.)$ ve $R(.,.)$ sırayla pozitif yarı tanımlı ve pozitif tanımlı matris değerli fonksiyonlardır. Eş. 2.93 ardışık zamanla değişen doğrusal sistemler dizisi olarak aşağıdaki gibi ifade edilmektedir,

$$\dot{x}^{[1]}(t) = \underbrace{A(x_0,0)}_{sabit}x^{[1]}(t) + \underbrace{B(x_0,0)}_{sabit}u^{[1]}(t), x^{[1]}(t_0) = x_0 \quad (2.95)$$

$$\vdots$$

$$\dot{x}^{[i-1]}(t) = \underbrace{A\left(x^{[i-2]}(t),u^{[i-2]}(t)\right)}_{Zamanla\ değişen\ A^{[i-1]}(t)}x^{[i-1]}(t) + \underbrace{B\left(x^{[i-2]}(t),u^{[i-2]}(t)\right)}_{Zamanla\ değişen\ B^{[i-1]}(t)}u^{[i-1]}(t), x^{[i-1]}(t_0) = x_0 \quad (2.96)$$

$$\dot{x}^{[i]}(t) = \underbrace{A\left(x^{[i-1]}(t),u^{[i-1]}(t)\right)}_{Zamanla\ değişen\ A^{[i]}(t)}x^{[i]}(t) + \underbrace{B\left(x^{[i-1]}(t),u^{[i-1]}(t)\right)}_{Zamanla\ değişen\ B^{[i]}(t)}u^{[i]}(t), x^{[i]}(t_0) = x_0 \quad (2.97)$$

ve her yakınsamada Eş. 2.95-2.97 ardışık maliyet fonksiyonları ise

$$J^{[1]} = \frac{1}{2}x^{[1]T}(t_f)Fx^{[1]}(t_f) + \frac{1}{2}\int_{t_0}^{t_f}\left\{x^{[1]T}(t)\underbrace{Q(x_0,0)}_{sabit}x^{[1]}(t) + u^{[1]T}(t)\underbrace{R(x_0,0)}_{sabit}u^{[1]}(t)\right\}dt$$

$$\vdots$$

$$J^{[i-1]} = \frac{1}{2}x^{[i-1]T}(t_f)Fx^{[i-1]}(t_f) + \frac{1}{2}\int_{t_0}^{t_f}\left\{x^{[i-1]T}(t)\underbrace{Q\left(x^{[i-2]}(t),u^{[i-2]}(t)\right)}_{Zamanla\ değişen\ Q^{[i-1]}(t)}x^{[i-1]}(t) + \right.$$

$$\left. u^{[i-1]T}(t)\underbrace{R\left(x^{[i-2]}(t),u^{[i-2]}(t)\right)}_{Zamanla\ değişen\ R^{[i-1]}(t)}u^{[i-1]}(t)\right\}dt$$

$$J^{[i]} = \frac{1}{2}x^{[i]T}(t_f)Fx^{[i]}(t_f) + \frac{1}{2}\int_{t_0}^{t_f}\Bigg\{x^{[i]T}(t)\underbrace{Q\left(x^{[i-1]}(t), u^{[i-1]}(t)\right)}_{Zamanla\ değişen\ Q^{[i]}(t)}x^{[i]}(t) +$$

$$u^{[i]T}(t)\underbrace{R\left(x^{[i-1]}(t), u^{[i-1]}(t)\right)}_{Zamanla\ değişen\ R^{[i]}(t)}u^{[i]}(t)\Bigg\}dt \tag{2.98}$$

olur. Birinci yakınsamada $i = 1$, $x^{[0]}(t) = x_0$ ve kontrol sıfır olarak ele alınmaktadır. Başka bir ifadeyle, sistem sabit başlangıç koşulu x_0 ve $u_0 = 0$ ile değerlendirilerek zamanla değişmeyen bir doğrusal (LTI) bir sistem olarak $A(x_0, 0)$ ve $B(x_0, 0)$ sabit katsayı matrisleri ile elde edilmektedir. Bu sistem, LQR yöntem ile sabit $Q(x_0, 0)$ ve $R(x_0, 0)$ ağırlık matrisleri kullanılarak $J^{[1]}$ maliyet fonksiyonunu minimize edecek şekilde kararlılaştırılmaktadır.

Daha sonra bu zamanla değişmeyen doğrusal sistemin çözümünden elde edilen durum değişkenleri ve kontrol sinyali, her zaman adımında bir sonraki yakınsamada ($i = 2$), $x^{[1]}(t)$ ve $u^{[1]}(t)$ olarak kullanılmaktadır.

Yani $A\left(x^{[1]}(t), u^{[1]}(t)\right), B\left(x^{[1]}(t), u^{[1]}(t)\right), Q\left(x^{[1]}(t), u^{[1]}(t)\right)$ ve $R\left(x^{[1]}(t), u^{[1]}(t)\right)$ zamanla değişen matrisler her zaman adımında $x^{[1]}(t)$ ve $u^{[1]}(t)$ o zamandaki değeriyle değerlendirilmektedir.

Böylece yakınsamalar doğrusal olmayan sistemin cevabına yakınsayana kadar devam ettirilmekte ve her i'inci yakınsamada, bir önceki yakınsamanın durum değişkenleri ve kontrol sinyali $A\left(x^{[i-1]}(t), u^{[1]}(t)\right), B\left(x^{[1]}(t), u^{[1]}(t)\right), Q\left(x^{[1]}(t), u^{[1]}(t)\right)$ ve $R\left(x^{[1]}(t), u^{[1]}(t)\right)$ matrisin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Neticede, ilk yakınsamada bir doğrusal zamanla değişmeyen sistem için maliyet fonksiyonunu minimize edecek LQR ile kontrolcü tasarlanmalıdır ve diğer yakınsamalarda ise doğrusal zamanla değişen sistemler için zamanla değişen Q ve R ağırlık matrislerden oluşan maliyet fonksiyonunu minimize edecek kontrolcüler tasarlanmalıdır.

Yakınsamaların kontrolü, Eş. 2.97 ve Eş. 2.98'in çözümü aşağıdaki eşitlikler ile elde edilmektedir. Optimum kontrol;

$$u^{[1]}(t) = -\underbrace{R^{-1}(x_0,0)}_{sabit}\underbrace{B^T(x_0,0)}_{sabit}P^{[1]}x^{[1]}(t) \tag{2.99}$$

$$\vdots$$

$$u^{[i-1]}(t) = -\underbrace{R^{-1}\left(x^{[i-2]}(t),u^{[i-2]}(t)\right)}_{Zamanla\ değişen\ \left(R^{[i-1]}\right)^{-1}(t)}\underbrace{B^T\left(x^{[i-2]}(t),u^{[i-2]}(t)\right)}_{Zamanla\ değişen\ B^{[i-1]T}(t)}P^{[i-1]}(t)x^{[i-1]}(t) \tag{2.100}$$

$$u^{[i]}(t) = -\underbrace{R^{-1}\left(x^{[i-1]}(t),u^{[i-1]}(t)\right)}_{Zamanla\ değişen\ \left(R^{[i]}\right)^{-1}(t)}\underbrace{B^T\left(x^{[i-1]}(t),u^{[i-1]}(t)\right)}_{Zamanla\ değişen\ B^{[i]T}(t)}P^{[i]}(t)x^{[i]}(t) \tag{2.101}$$

Burada $P^{[i]}(t)$ Riccati diferansiyel denkleminin çözümüdür.

$$\dot{P}^{[1]}(t) = -P^{[1]}(t)\underbrace{A(x_0,0)}_{sabit} - \underbrace{A^T(x_0,0)}_{sabit}P^{[1]}(t) - \underbrace{Q(x_0,0)}_{sabit} +$$
$$P^{[1]}(t)\underbrace{B(x_0,0)}_{sabit}\underbrace{R^{-1}(x_0,0)}_{sabit}\underbrace{B^T(x_0,0)}_{sabit}P^{[1]}(t) \tag{2.102}$$

$$\vdots$$

$$\dot{P}^{[i-1]}(t)$$
$$= -P^{[i-1]}(t)\underbrace{A\left(x^{[i-2]}(t),u^{[i-2]}(t)\right)}_{Zamanla\ değişen\ A^{[i-1]}(t)} - \underbrace{A^T\left(x^{[i-2]}(t),u^{[i-2]}(t)\right)}_{Zamanla\ değişen\ A^{[i-1]T}(t)}P^{[i-1]}(t)$$
$$-\underbrace{Q\left(x^{[i-2]}(t),u^{[i-2]}(t)\right)}_{Zamanla\ değişen\ Q^{[i-1]}(t)}$$
$$+P^{[i-1]}(t)\underbrace{B\left(x^{[i-2]}(t),u^{[i-2]}(t)\right)}_{Zamanla\ değişen\ B^{[i-1]}(t)}\underbrace{R^{-1}\left(x^{[i-2]}(t),u^{[i-2]}(t)\right)}_{Zamanla\ değişen\ \left(R^{[i-1]}\right)^{-1}(t)}\underbrace{B^T\left(x^{[i-2]}(t),u^{[i-2]}(t)\right)}_{Zamanla\ değişen\ B^{[i-1]T}(t)}P^{[i-1]}(t),$$
$$P^{[i-1]}\left(t_f\right) = F \tag{2.103}$$

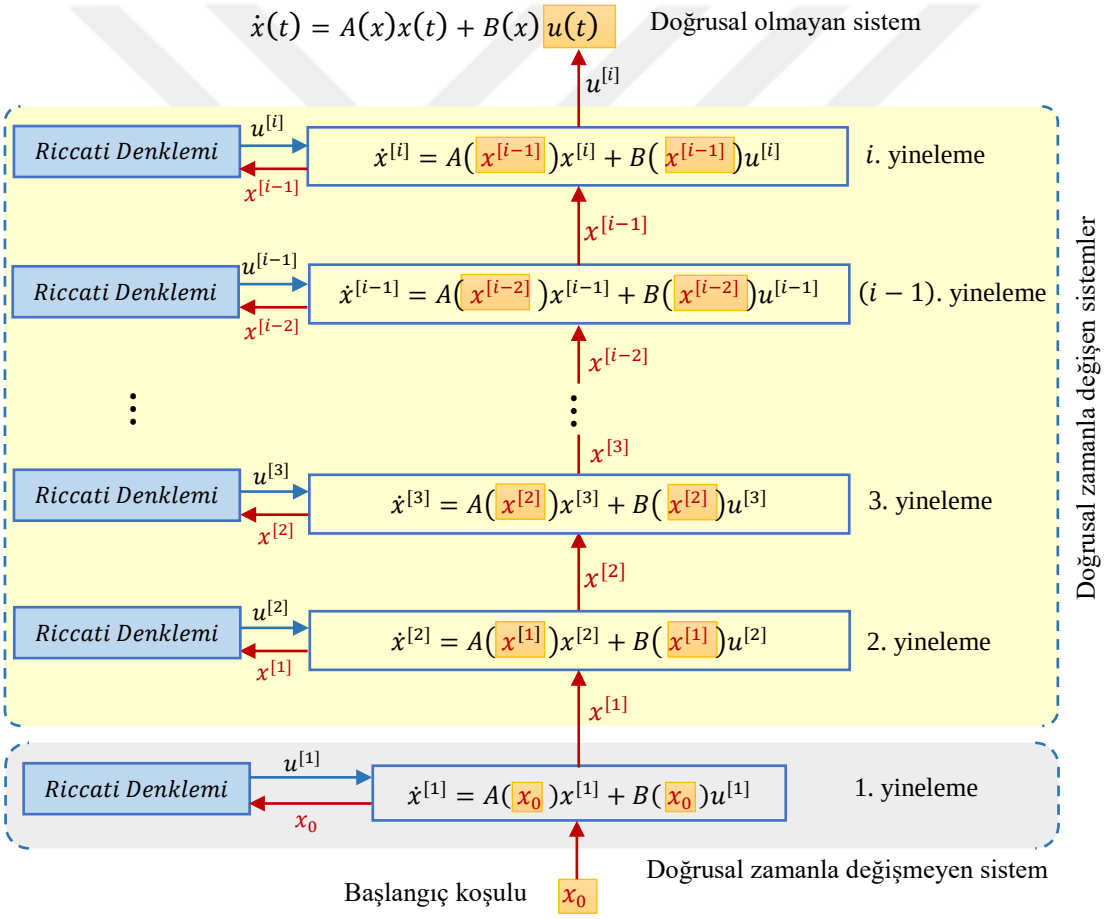
$$\dot{P}^{[i]}(t)$$
$$= -P^{[i]}(t)\underbrace{A\left(x^{[i-1]}(t),u^{[i-1]}(t)\right)}_{Zamanla\ değişen\ A^{[i]}(t)} - \underbrace{A^T\left(x^{[i-1]}(t),u^{[i-1]}(t)\right)}_{Zamanla\ değişen\ A^{[i]T}(t)}P^{[i]}(t)$$
$$-\underbrace{Q\left(x^{[i-1]}(t),u^{[i-1]}(t)\right)}_{Zamanla\ değişen\ Q^{[i]}(t)}$$
$$+P^{[i]}(t)\underbrace{B\left(x^{[i-1]}(t),u^{[i-1]}(t)\right)}_{Zamanla\ değişen\ B^{[i]}(t)}\underbrace{R^{-1}\left(x^{[i-1]}(t),u^{[i-1]}(t)\right)}_{Zamanla\ değişen\ \left(R^{[i]}\right)^{-1}(t)}\underbrace{B^T\left(x^{[i-1]}(t),u^{[i-1]}(t)\right)}_{Zamanla\ değişen\ B^{[i]T}(t)}P^{[i]}(t),$$
$$P^{[i]}\left(t_f\right) = F \tag{2.104}$$

Eğer Riccati denkleminin $[0, t_f]$ zaman aralığında çözümü varsa Teorem 2.3.2'e göre yakınsamalar

$$u^*(t) = -R^{-1}\big(x^*(t), u^*(t)\big)B^T\big(x^*(t), u^*(t)\big)P^*(t)x^*(t)$$

çözümüne yakınsar.

Ardışık zamanla değişen doğrusal sistemler yaklaşımı ile doğrusal olmayan sistemler için kontrol tasarımı Şekil 2.3'de verilmektedir.



Şekil 2.3. Ardışık doğrusal zamanla değişen yaklaşım kontrol tasarımının blok diyagramı

3. KANSER DİNAMİĞİ

Bu bölümde iki farklı kemoterapi tedavisi içeren üç hücreli ve kemo-immünoterapi tedavisi içeren dört hücreli kanser dinamikleri sırasıyla Bölüm 3.1 ve 3.2'de kısaca anlatılmaktadır.

3.1. Üç Hücreli ve Kemoterapi Tedavisi İçeren Kanser Dinamiği

Burada ilk olarak tedavi etkisi içermeyen kanser modeli ve bu modelin denge noktalarının kararlılığından bahsedilmektedir. Ardından tedavi etkisi içeren kanser dinamiği anlatılmaktadır.

3.1.1. Tedavi etkisi içermeyen kanser matematiksel modeli

Bu bölümde, de Pillis ve Radunskaya tarafından [108] geliştirilen ve üç hücre popülasyonu içeren sistem ele alınmaktadır. Önerilen kanser dinamiği, tümör hücreleri olan doku bölgesi üzerinde odaklanmaktadır. Bu modelde, tümör şişliği homojen olarak kabul edilmektedir. Oluşturulan matematiksel model üç farklı hücrenin nüfus yoğunluğundan oluşmaktadır. Ele alınan model aşağıdaki bileşenlere sahiptir.

İmmun tepkisi

Oluşturulan model immun hücrelerini içermektedir ve bu hücrelerin büyümesi tümörün varlığı ile tahrik edilmektedir. İmmun hücreleri kinetik bir süreç ile tümör hücrelerini yok edebilir. İmmun sisteminin tepkisi, tümör hücrelerin hızlı nüfus artışını durdurmak için yeterli olmayabilmekte ve neticede tümör hücrelerinin nüfus çoğalması bir tümör olarak ortaya çıkmaktadır.

Rekabet terimleri

Normal hücreler ve tümör hücreleri mevcut kaynaklar için mücadele etmektedir. Ayrıca immun ve tümör hücreleri ise bir av-avcı ilişkisi içindedirler.

Önerilen model üç farklı hücre popülasyonuna bağlı olarak oluşturulmaktadır. Bunlar

- $N(t), t$ anındaki normal (konakçı) hücrelerin popülasyonu
- $T(t), t$ anındaki tümör hücrelerinin popülasyonu
- $I(t), t$ anındaki immun hücrelerinin popülasyonu

İmmun hücrelerinin kaynağının sistem dışında olduğu düşünülmektedir ve tümör yokluğunda, devamlı kaynak oranı sabit s parametresi ile tanımlanmaktadır. Yapılan deneylerde $0 \leq s \leq 0.5$ olarak tespit edilmiştir [163].

Ayrıca, herhangi bir tümör olmadığında, immun hücrelerinin kişilere bağlı olarak d_1 hızıyla öldüğü kabul edilmiştir. Böylece, immun hücrelerinin çoğalması, immun hücrelerin kalabalığıyla sınırlanmamaktadır. Tümör hücrelerinin varlığı, immun sisteminin tepkisini yani immun hücrelerin popülasyon çoğalmasını pozitif ve doğrusal olmayan $\rho IT/(\alpha + T)$ terim ile tetiklemektedir. Bu terimde ρ ve α pozitif parametrelerdir ve $0 \leq \rho \leq 2.5$ olarak alınmaktadır. Bu tepki terimi aynı formda olan kanser modellerinde de [130, 163, 164] kullanılmaktadır. Ayrıca, immun hücreleri ve tümör hücrelerinin mücadelesinin sonucu, tümör hücrelerinin ölümü ve immun hücrelerinin etkisiz hale gelmesidir. İmmun ve tümör hücrelerinin karşılaşması iki rekabet terimiyle aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır,

Tümör ve immun hücreleri rekabet terimleri $\begin{cases} -c_1 IT \\ -c_2 IT \end{cases}$

Ayrıca daha önce bahsedildiği gibi, normal ve tümör hücreleri mevcut sınırlı alan ve kaynaklar için rekabet etmektedir ve bu mücadele normal ve tümör hücreleri için aşağıdaki rekabet terimler ile ifade edilmektedir

Tümör ve normal hücrelerin rekabet terimleri $\begin{cases} -c_3 TN \\ -c_4 TN \end{cases}$

Tümör ve normal hücrelerinin büyümesi için lojistik büyüme modeli kullanılmaktadır. Burada c_1, c_2, c_3, c_4 parametreler pozitif olarak tanımlanmaktadır. Bazı araştırmacılar c_3 parametresinin negatif olabilirliğini savunmaktadır ve bunun için bazı klinik kanıtlar vardır [101, 165]. Bu rekabet katsayısı negatif olduğu durumda, normal hücreler ile tümör hücreleri sınırlı kaynak ve alan için rekabet etmek yerine, normal hücrelerin varlığı tümör hücrelerin popülasyonunun daha fazla büyümesi için yol açma anlamına gelmektedir.

Tümör ve normal hücrelerin büyüme terimleri $\begin{cases} r_1 T(1 - b_1 T) \\ r_2 N(1 - b_2 N) \end{cases}$

Burada, r_1 ve r_2 sırayla tümör ve normal hücrelerin büyüme hızlarını ifade etmektedir ve her ikisi de pozitif değerlerdir. Tümörün normal hücrelere göre daha hızlı büyümesi için her zaman $r_1 > r_2$ olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca b_1 ve b_2 sırayla tümör ve normal hücrelerin taşıma kapasitesini ifade etmektedir ve $b_1^{-1} \leq b_2^{-1}$ olarak tanımlanmaktadır.

Sonuç olarak, herhangi bir tedavi ve/veya ilaç müdahalesi olmadığında, sözü edilen tüm ifadeler birleştirildiğinde kanser dinamiğinin matematiksel model diferansiyel denklemi aşağıdaki doğrusal olmayan küme ile ifade edilebilir,

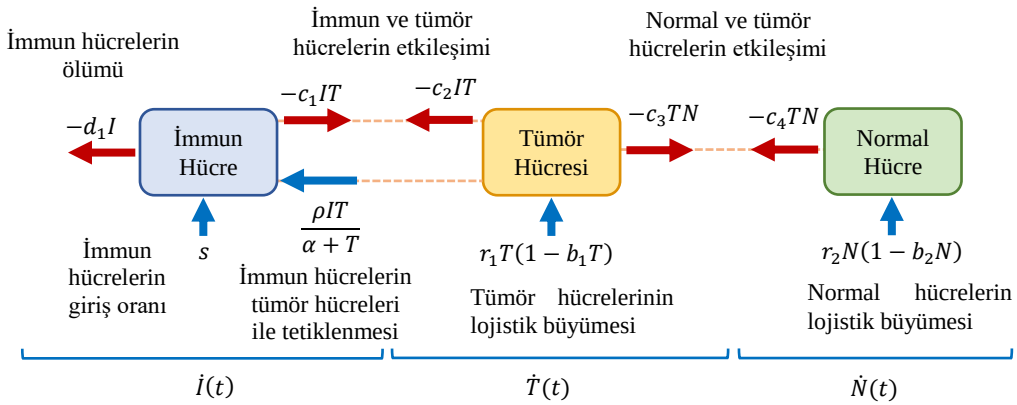
$$\dot{N} = r_2 N(1 - b_2 N) - c_4 TN \tag{3.1}$$

$$\dot{T} = r_1 T(1 - b_1 T) - c_2 IT - c_3 TN \tag{3.2}$$

$$\dot{I} = s + \rho IT/(\alpha + T) - c_1 IT - d_1 I \tag{3.3}$$

Denklemdeki tüm sabit parametreler pozitif tanımlanmış ve normalleştirilmiştir. Bu parametreler, bir hastadan diğer hastaya ve/veya bir kanser türünden farklı bir kanser türüne göre değişebilmektedir (Bkz. Çizelge 3.1).

Diferansiyel denklemin daha iyi anlaşılması için, normal, tümör ve immun hücreleri arasındaki etkileşim Şekil 3.1'de şematik olarak gösterilmektedir. Şekilde mavi oklar hücrelerin popülasyon artış terimlerini temsil ederken, kırmızı oklar hücrelerin popülasyon azalmasını negatif ifadeler ile tasvir etmektedir.



Şekil 3.1. Normal, tümör ve immun hücreleri arasındaki etkileşim

3.1.2. Sistemin denge noktaları ve kararlılık analizi

Sistemin, denge noktalarının davranışını lokal olarak analiz etmek için Eş. 3.1-3.3 doğrusallaştırılarak Jakobiyen matrisi elde edilmektedir.

$$J = \begin{bmatrix} r_2 - 2r_2 b_2 N - c_4 T & -c_4 N & 0 \\ -c_3 T & r_1 - 2r_1 b_1 T - c_2 I - c_3 N & -c_2 T \\ 0 & \frac{\rho \alpha I}{(\alpha+T)^2} - c_1 I & \frac{\rho T}{\alpha+T} - c_1 T - d_1 \end{bmatrix} \tag{3.4}$$

Ardından tedavi etkisi içermeyen sistem Eş. 3.1-3.3'ün denge noktaları bulunur. Kemoterapi olmadığında, Eş. 3.1-3.3'de verilen kanser modelinin üç farklı denge noktası vardır.

1. Tümörsüz denge noktası (E_T)

Bu denge noktasında tümör hücrelerinin popülasyonu sıfır olur, böylece

$$T_{E_T} = 0 \ (\dot{N} = \dot{T} = \dot{I} = 0) \Longrightarrow \begin{cases} r_2 N_{E_T}\left(1 - b_2 N_{E_T}\right) = 0 \\ s - d_1 I_{E_T} = 0 \end{cases} \tag{3.5}$$

Bu iki denklemden, tümörsüz denge noktası

$$E_T = (1/b_2\,, 0, s/d_1) \tag{3.6}$$

olarak elde edilmektedir. Tümörsüz denge noktasının kararlığını incelemek için, E_T denge noktasında Jakobiyen matrisi

$$J|_{E_T} = \begin{bmatrix} -r_2 & \frac{-c_4}{b_2} & 0 \\ 0 & r_1 - \frac{sc_2}{d_1} - \frac{c_3}{b_2} & 0 \\ 0 & \frac{\rho s}{\alpha d_1} - \frac{sc_1}{d_1} & -d_1 \end{bmatrix} \tag{3.7}$$

olarak elde edilmektedir. Buradan Jakobiyen matrisin özdeğerleri

$$\lambda_1 = -r_2,\ \lambda_2 = -d_1,\ \lambda_3 = r_1 - \frac{sc_2}{d_1} - \frac{c_3}{b_2}$$

olmaktadır. Tüm parametreler pozitif olduğunda bu denge noktası için bulunan özdeğerlerden λ_1 ve λ_2 daima negatif değer almaktadır. Ancak, $r_1 < sc_2/d_1 + c_3/b_2$ olursa $\lambda_3 < 0$ olur. Bu şart sağlandığında, elde edilen tümörsüz denge noktası kararlı olmaktadır.

2. Ölüm denge noktası (E_D)

Bu denge noktasında normal hücrelerin popülasyonu sıfır olur. Bu denge noktasında normal hücrelerin sayısı sıfır olduğu için biyolojik olarak tutarlı değildir ve sadece matematiksel olarak kararlığı araştırılmaktadır. Böylece

$$N_{E_D} = 0 \ (\dot{N} = \dot{T} = \dot{I} = 0) \Longrightarrow \begin{cases} r_1 T_{E_D}\left(1 - b_1 T_{E_D}\right) - c_2 I_{E_D} T_{E_D} = 0 \\ s + \rho I_{E_D} T_{E_D}/(\alpha + T_{E_D}) - c_1 I_{E_D} T_{E_D} - d_1 I_{E_D} = 0 \end{cases} \tag{3.8}$$

Eş. 3.8'den iki farklık denge noktası aşağıda açıklandığı gibi elde edilmektedir;

a) $E_{D_1} = (0,0,s/d_1)$,

Bu denge noktasında hem normal hem de tümör hücrelerin popülasyonu sıfırdır. Bu denge noktası normal ve tümör hücrelerin var olmadığı durumu temsil etmektedir ve bu durum biyolojik olarak mümkün değildir. Bir canlıda normal hücrelerin olmaması olanaklı değildir. Bu denge noktasının kararlığını incelemek için, E_{D_1}'de Jakobiyen matrisi

$$J|_{E_{D_1}} = \begin{bmatrix} r_2 & 0 & 0 \\ 0 & r_1 - \frac{sc_2}{d_1} & 0 \\ 0 & \frac{\rho\alpha s}{\alpha^2 d_1} - \frac{sc_1}{d_1} & -d_1 \end{bmatrix} \tag{3.9}$$

olarak elde edilmektedir. Daha sonra, $J|_{E_{D1}}$ Jakobiyen matrisin özdeğerleri

$$\lambda_1 = r_2, \ \lambda_2 = -d_1, \ \lambda_3 = r_1 - \frac{sc_2}{d_1}$$

olarak elde edilmektedir. Tüm parametreler pozitif olduğundan λ_1 daima pozitif değer almaktadır ve neticede E_{D_1} kararsız denge noktasıdır.

b) $T_{E_D} \neq 0$, Tümör hücrelerin popülasyonunun sıfır olmadığı (ölüm) denge noktası

İkinci ölüm denge noktası E_{D_2}'yi bulmak için, Eş. 3.8'deki iki denklemden tümör hücrelerinin popülasyonu üçüncü dereceden bir denklem olarak hesaplanabilir,

$$T_{E_D}^3 + \left(\alpha + \frac{d_1}{c_1} - \frac{\rho}{c_1} - \frac{1}{b_1}\right) T_{E_D}^2 + \left(\frac{sc_2 + \rho r_1 - \alpha r_1 c_1 - r_1 d_1 + \alpha r_1 d_1 b_1}{c_1 r_1 b_1}\right) T_{E_D} + \frac{c_2 s\alpha - r_1 d_1 \alpha}{c_1 r_1 b_1} = 0 \quad (3.10)$$

Daha sonra aşağıdaki fonksiyon tanımlanırsa

$$F(x) \triangleq x^3 + \left(\alpha + \frac{d_1}{c_1} - \frac{\rho}{c_1} - \frac{1}{b_1}\right) x^2 + \left(\frac{sc_2 + \rho r_1 - \alpha r_1 c_1 - r_1 d_1 + \alpha r_1 d_1 b_1}{c_1 r_1 b_1}\right) x + \frac{c_2 s\alpha - r_1 d_1 \alpha}{c_1 r_1 b_1} \quad (3.11)$$

İkinci ölüm denge noktası ise

$$E_{D_2} = \left(0, x, \frac{r_1(1 - b_1 x)}{c_2}\right), \quad (3.12)$$

olarak elde edilmektedir. Burada x, $F(x) = 0$ denkleminin negatif olmayan bir çözümdür ve tümör hücrelerinin popülasyonunu temsil etmektedir. Bu denge noktası sistem parametrelerine göre kararlı veya kararsız olabilir.

3. Tüm hücrelerin aynı anda bulunduğu denge noktası (E_c)

Bu denge noktasında tümör, normal ve immun hücreleri birlikte bulunmaktadır. Dolaysıyla Eş. 3.1-3.3'deki denklemlerin her üçü aynı anda sıfıra eşitlenir.

$$\dot{N} = \dot{T} = \dot{I} = 0 \Longrightarrow \begin{cases} r_2 N_{E_C}(1 - b_2 N_{E_C}) - c_4 T_{E_C} N_{E_C} = 0 \\ r_1 T_{E_C}(1 - b_1 T_{E_C}) - c_2 I_{E_C} T_{E_C} - c_3 T N_{E_C} = 0 \\ s + \rho I_{E_C} T_{E_C}/(\alpha + T_{E_C}) - c_1 I_{E_C} T_{E_C} - d_1 I_{E_C} = 0 \end{cases} \quad (3.13)$$

Eş. 3.13'ün birinci denkleminden normal hücre popülasyonu tümör hücre popülasyonu cinsinden

$$N_{E_C} = \frac{1}{b_2} - \frac{c_4}{r_2 b_2} T_{E_C} \quad (3.14)$$

olarak elde edilmektedir. Eş. 3.13'in üçüncü denkleminden immun hücre popülasyonu tümör hücre popülasyonu cinsinden hesaplanabilir,

$$I_{E_C} = \frac{\alpha s + s T_{E_C}}{c_1 T_{E_C}^2 + (\alpha c_1 + d_1 - \rho) T_{E_C} + \alpha d_1} \tag{3.15}$$

Böylece Eş. 3.14 ve Eş. 3.15, Eş. 3.13'ün ikinci denkleminde yerine konursa tümör hücreleri popülasyonu

$$\{c_1 c_3 c_4 - r_1 r_2 b_1 b_2 c_1\} T_{E_C}^4 + \{r_1 r_2 c_1 b_2 - r_1 r_2 b_1 b_2 (\alpha c_1 + d_1 - \rho) - r_2 c_3 c_1 + c_3 c_4 (\alpha c_1 + d_1 - \rho)\} T_{E_C}^3 + \{r_1 r_2 b_2 (\alpha c_1 + d_1 - \rho) - \alpha r_1 r_2 b_1 b_2 d_1 - s r_2 b_2 c_2 - r_2 c_3 (\alpha c_1 + d_1 - \rho) + \alpha c_3 c_4 d_1\} T_{E_C}^2 + \{\alpha r_1 r_2 b_2 d_1 - \alpha s c_2 r_2 b_2 - \alpha r_2 c_3 d_1\} T_{E_C} = 0 \tag{3.16}$$

olarak elde edilmektedir. Bu denklemin kökleri, tümör hücre popülasyonu için muhtemel denge noktalarını vermektedir. Daha sonra, Eş. 3.16'nı göz önüne alarak üçüncü mertebeden fonksiyon aşağıdaki şekilde tanımlansın;

$$G(y) \triangleq \{c_1 c_3 c_4 - r_1 r_2 b_1 b_2 c_1\}\ y^3 + \{r_1 r_2 c_1 b_2 - r_1 r_2 b_1 b_2 (\alpha c_1 + d_1 - \rho) - r_2 c_3 c_1 + c_3 c_4 (\alpha c_1 + d_1 - \rho)\} y^2 + \{r_1 r_2 b_2 (\alpha c_1 + d_1 - \rho) - \alpha r_1 r_2 b_1 b_2 d_1 - s r_2 b_2 c_2 - r_2 c_3 (\alpha c_1 + d_1 - \rho) + \alpha c_3 c_4 d_1\} y + \{\alpha r_1 r_2 b_2 d_1 - \alpha s c_2 r_2 b_2 - \alpha r_2 c_3 d_1\} \tag{3.17}$$

Böylece tüm hücrelerin aynı anda bulunduğu denge noktası

$$E_C = \left(\left(\frac{1}{b_2} - \frac{c_4}{b_2 r_2} \right) y, y, \frac{s\alpha + sy}{c_1 y^2 + (\alpha c_1 + d_1 - \rho) y + \alpha d_1} \right), \tag{3.18}$$

olarak elde edilir. Burada y, $G(y) = 0$ denkleminin negatif olmayan bir çözümüdür.

3.1.2. Açıklama

Eş. 3.16 denkleminin dört kökü (tümör popülasyonu) olduğu görülmektedir. Köklerin biri, her zaman sıfırdır ve bu kök tümörsüz denge noktasını $(1/b_2\,, 0, s/d_1)$ ifade etmektedir. Bu nedenle, burada diğer üç denge noktası dikkate alınmalıdır. Bu yüzden sıfır kökü $G(y)$ denklemden çıkarılmakta ve bu denklem üçüncü dereceye düşmektedir.

3.1.3. Parametre değerleri

Eş 3.1-3.3'de tanımlanan kanser dinamiğin parametreleri vakadan vakaya değişebilir. Bu modelde hücre birimleri yeniden ölçeklenmiştir ve bir ünite (birim) tümör bölgesinde normal hücrelerin taşıma kapasitesini göstermektedir. Bu tümör türüne bağlıdır, ancak bu taşıma kapasitesini 10^{11} seviyesinde kabul edilmesi mantıklı bir kabuldür [108]. Eğer vücut dokusunda santimetre küp başına 10^8 ile 10^9 arasında hücre sayısı olduğu varsayılırsa, o zaman taşıma kapasitesi için normal hücre popülasyonu 5.8 ve 12.4 santimetre çap arasında bir hacim kapsar.

Eş. 3.1-3.3'de adı geçen tüm parametreler aşağıda verilen Çizelge 3.1'de açıklanmakta ve değerleri iki farklı hasta için verilmektedir. Parametre seti 1, de Pillis ve Radunskaya tarafından [108]'de önerilen değerlerdir. Ayrıca Parametre seti 2, Babaei ve Salamci tarafından [153]'de önerilmiştir. Çizelgedeki iki farklı parametreler iki farklı hastayı temsil etmektedir ve sonraki bölüm 5, 6 ve 7'de kişiye özgü ilaç verme protokollerin belirlenmesinde kullanılacaktır.

Çizelge 3.1. Tedavi içermeyen kanser matematiksel modelinin iki farklı hasta için parametreleri ve değerleri [108, 153]

Parametre	Açıklama	Parametre Seti 1 [108]	Parametre Seti 2 [153]	Birim
b_1	Tümör hücresinin taşıma kapasitesi	1,0	1,0	Hücre^{-1}
b_2	Normal hücrenin taşıma kapasitesi	1,0	1,0	Hücre^{-1}
c_1	Tümör hücresinin çok küçük sayıda immun hücre tarafından ölmesi	1,0	1,0	$\text{Hücre}^{-1}\text{L Gün}^{-1}$
c_2	İmmun hücrenin çok küçük sayıda tümör hücresi tarafından ölmesi	0,5	0,58	$\text{Hücre}^{-1}\text{L Gün}^{-1}$
c_3	Tümör hücresinin çok küçük sayıda normal hücre tarafından ölmesi	1,0	1,0	$\text{Hücre}^{-1}\text{L Gün}^{-1}$
c_4	Normal hücrenin çok küçük sayıda tümör hücresi tarafından ölmesi	1,0	1,0	$\text{Hücre}^{-1}\text{L Gün}^{-1}$
d_1	İmmun hücrelerinin ölüm hızı	0,2	0,2	Gün^{-1}
r_1	Tümör hücresinin büyüme hızı	1,5	1,7	Gün^{-1}
r_2	Normal hücrenin büyüme hızı	1,0	1,3	Gün^{-1}
s	İmmun hücrelerinin sabit bir kaynak hızı	0,33	0,33	Hücre Gün^{-1}
α	İmmun eşik hızı	0,3	0,5	Hücre
ρ	İmmun yanıt hızı	0,01	0,06	Gün^{-1}

Çizelge 3.1'de verilen iki farklı parametre seti için, çeşitli denge noktaları ortaya çıkmaktadır. Bu iki farklı parametre seti (ve iki farklı hasta) için denge noktaları ve elde edilen denge noktalarının, biyolojik olarak tutarlılığı ve lokal davranışları aşağıda tartışılmaktadır.

Tümörsüz denge noktası

Her iki parametre seti için, tümörsüz denge noktası $E_T = (1;\ 0;\ 1{,}65)$ olarak elde edilmektedir. Ayrıca, her iki parametre seti için $r_1 < c_2 s/d_1 + c_3/b_2$ şartı sağlanmaktadır. Dolaysıyla bu denge noktası, arzu edilen kararlı tümörsüz denge noktasıdır ve tedavi (burada kemoterapi) müdahalesi ile sistemin bu denge noktasına yönlendirilmesi amaçlanmaktadır. Başka bir ifadeyle, hastanın iyileşmesi için doğru (optimum) ilaç uygulama protokolü ile sistemin bu tümörsüz denge noktasına gitmesi gerekmektedir. Bu tezin ana amacı olarak, kişiye özgü ilaç uygulama protokolü Bölüm 5-7 de geniş bir şekilde ele alınmaktadır.

Ölüm denge noktası

Her iki parametre seti için, normal ve tümör hücrelerin popülasyonu sıfır olduğu ölüm denge noktası $E_{D_1} = (0;\ 0;\ 1{,}65)$ olarak elde edilmektedir. Ayrıca tümör hücrelerin popülasyonu sıfır olmadığı ölüm denge noktası her iki parametre seti için aşağıda tartışılmaktadır. Birinci hasta (parametre seti 1) için, Eş. 3.11 denkleminin üç farklı kökü $(-0{,}2832;\ -0{,}1060;\ 0{,}8992)$ olarak bulunmaktadır. Burada kökler tümör hücrelerinin popülasyonunu ifade etmektedir. Negatif kökler, biyolojik tutarlılık ilkesine göre kabul edilemezdir. Neticede, kabul edilebilir tek denge noktası $E_{D_2} = (0;\ 0{,}8992; 0{,}3024)$ olur. Bu denge noktasının lokal kararlılığını araştırmak için, E_{D_2}'de Jakobiyen matrisi

$$J_1|_{E_{D_2}} = \begin{bmatrix} 0{,}1008 & 0 & 0 \\ -0{,}8992 & 1{,}3489 & -0{,}4496 \\ 0 & -0{,}3016 & -1{,}0917 \end{bmatrix}$$

olarak elde edilmektedir. Jakobiyen matrisin özdeğerleri ise $\lambda_1 = -1{,}1460;\ \lambda_2 = 1{,}4032;\ \lambda_3 = 0{,}1008$ elde edilmekte ve iki pozitif özdeğerin var olması denge noktasının kararsız olduğunu göstermektedir.

İkinci hasta (parametre seti 2) için, Eş. 3.11 denkleminin kökleri $(-0,4155;\ -0,1178;\ 0{,}8933)$ olarak elde edilmektedir. Neticede, kabul edilebilir tek denge noktası ikinci parametre seti için $E_{D_2} = (0;\ 0{,}8933;\ 0{,}3127)$ olur. Bu denge noktasında Jakobiyen matrisi

$$J_2|_{E_{D_2}} = \begin{bmatrix} 0{,}4067 & 0 & 0 \\ -0{,}8933 & 1{,}5185 & -0{,}5181 \\ 0 & -0{,}3080 & -1{,}0548 \end{bmatrix}$$

olarak elde edilmektedir. Jakobiyen matrisin özdeğerleri J_2 için $\lambda_1 = -1{,}1154;\ \lambda_2 = 1{,}5791;\ \lambda_3 = 0{,}4067$ olarak elde edilmekte ve iki pozitif özdeğerin var olması, denge noktasının kararsız olduğunu göstermektedir.

Tüm hücrelerin aynı anda bulunduğu denge noktası

Parametre seti 1 için, Eş. 3.17 denkleminde $G(y) = 0$ için üç farklı kök $y = (0{,}5648; 0{,}2368; -0{,}2916)$ bulunmaktadır. Negatif kök biyolojik tutarlılık ilkesine göre hücre popülasyonunu ifade etmemektedir. Böylece, birinci hasta için tüm hücrelerin aynı anda bulunduğu iki farklı denge noktası $T_{c_1} = 0{,}5648$ ve $T_{c_2} = 0{,}2368$ olarak elde edilmektedir. Daha sonra, denge noktaları Eş. 3.18'deki gibi $E_{c_1} = (0{,}4352;\ 0{,}5648;\ 0{,}4352)$ ve $E_{c_2} = (0{,}7632;\ 0{,}2368;\ 0{,}7632)$ olarak elde edilmektedir.

Şekil 3.2'deki faz uzayında Eş. 3.17 denklemin çözümü ile birlikte Eş. 3.13'den elde edilen tümör, normal ve immun hücrelerin popülasyonu faz uzayı gösterimi ve T_{c_1}ve T_{c_2} denge noktalarını kapsayan $dT/dt = 0$ iki yüzey gösterilmektedir. Şekil 3.2'de iki $dT/dt = 0$ yüzeyler ile hücrelerin popülasyonun faz çiziminin kesişme noktaları olan T_{c_1}ve T_{c_2} gösterilmektedir.

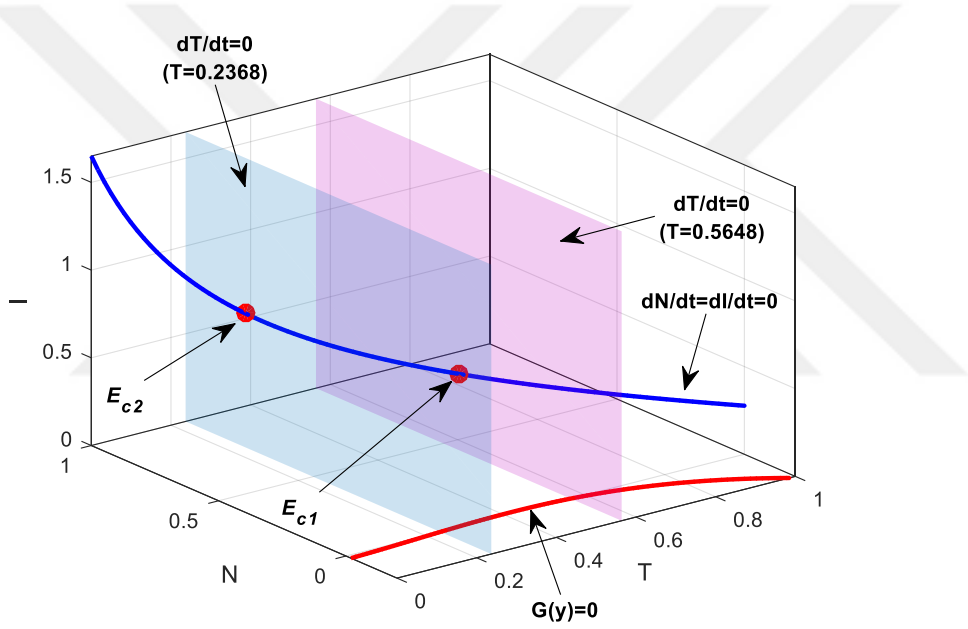
Bu denge noktasının lokal kararlılığını araştırmak için, Jakobiyen matrisinin oluşturulması gerekmektedir. E_{c_1} denge noktası etrafında Jakobiyen matrisini

$$J_r|_{E_{c_1}} = \begin{bmatrix} -0{,}4352 & -0{,}4352 & 0 \\ -0{,}5648 & -0{,}8472 & -0{,}2824 \\ 0 & -0{,}4335 & -0{,}7583 \end{bmatrix}$$

olmaktadır. Bu Jakobiyen matrisin özdeğerleri $\lambda_1 = -1{,}3336;\ \lambda_2 = -0{,}0452;\ \lambda_3 = -0{,}6619$ şekilde elde edilmektedir Özdeğerlerin üçü de negatif değere sahiptir ve neticede denge noktası kararlıdır. Ayrıca, E_{c_2} denge noktası etrafında Jakobiyen matrisi

$$J_r|_{E_{c_2}} = \begin{bmatrix} -0{,}7632 & -0{,}7632 & 0 \\ -0{,}2368 & -0{,}3552 & -0{,}1184 \\ 0 & -0{,}7553 & -0{,}4324 \end{bmatrix}$$

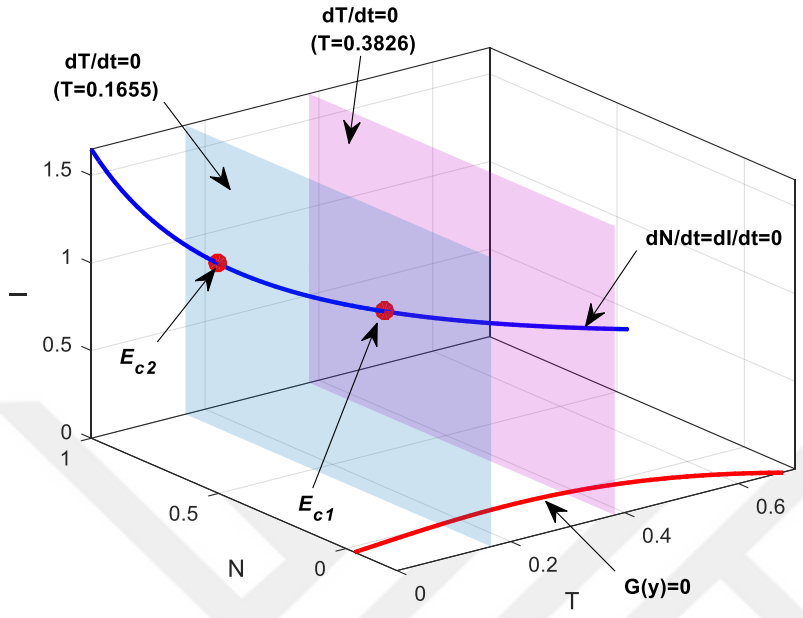
olur. Bu Jakobiyen matrisin özdeğerleri $\lambda_1 = 0{,}0515;\ \lambda_2 = -1{,}0747;\ \lambda_3 = -0{,}5276$ olarak elde edilmekte ve bir pozitif özdeğerden dolayı karasız denge noktasıdır.



Şekil 3.2. Parametre seti 1 için faz uzayında $G(y) = 0$ denklemin cevabı, Eş. 3.13'den elde edilen hücrelerin popülasyonu ve T_{c_1}ve T_{c_2}'den geçen $dT/dt = 0$ yüzeyler

Parametre seti 2 için, aynı aşamalar ile tüm hücrelerin aynı anda bulunduğu iki farklı denge noktası $E_{c_1} = (0{,}7057;\ 0{,}3826;\ 0{,}5929)$ ve $E_{c_2} = (0{,}8727;\ 0{,}1655;\ 0{,}9413)$ olarak elde edilmektedir. Şekil 3.3'de ikinci hasta için faz uzayında $G(y) = 0$ denklemin cevabı, ve T_{c_1}ve T_{c_2} denge noktalarını kapsayan $dT/dt = 0$ yüzeyler ve tümör, normal ve immun hücrelerin popülasyonunun faz çizimi gösterilmiştir. Sistemin lokal kararlığını incelemek için E_{c_1} denge noktasında Jakobiyen matrisin özdeğerleri $\lambda_1 = -1{,}3832;\ \lambda_2 = -0{,}6703;\ \lambda_3 = -0{,}0710$ olmakta ve bu da E_{c_1} denge noktasının lokal olarak karalı olduğunu belirtmektedir. Diğer taraftan, E_{c_2} denge noktası etrafında Jakobiyen matrisin

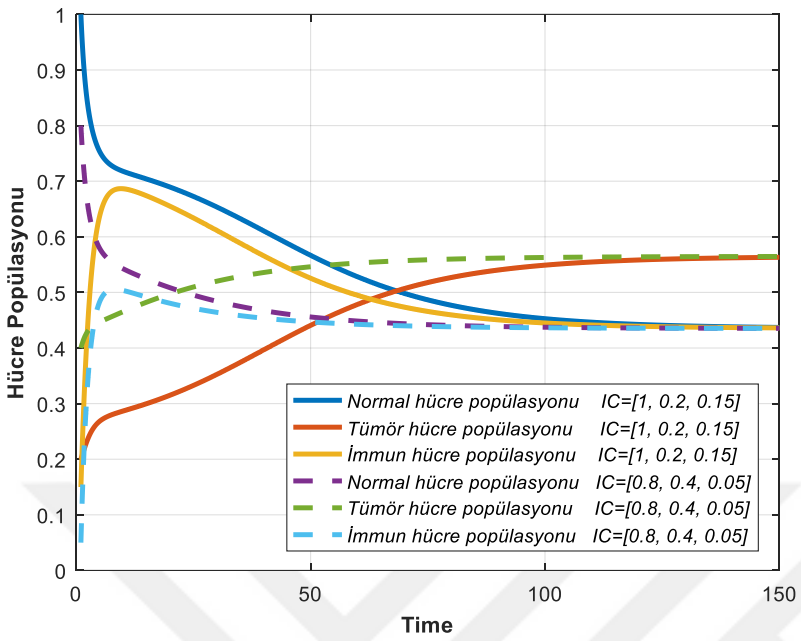
özdeğerleri $\lambda_1 = -1{,}2914;\ \ \lambda_2 = 0{,}0505;\ \ \lambda_3 = -0{,}5256$ şekilde elde edilmektedir ve bu da ikinci hastada E_{c_2} denge noktasının karasız olduğunu göstermektedir.



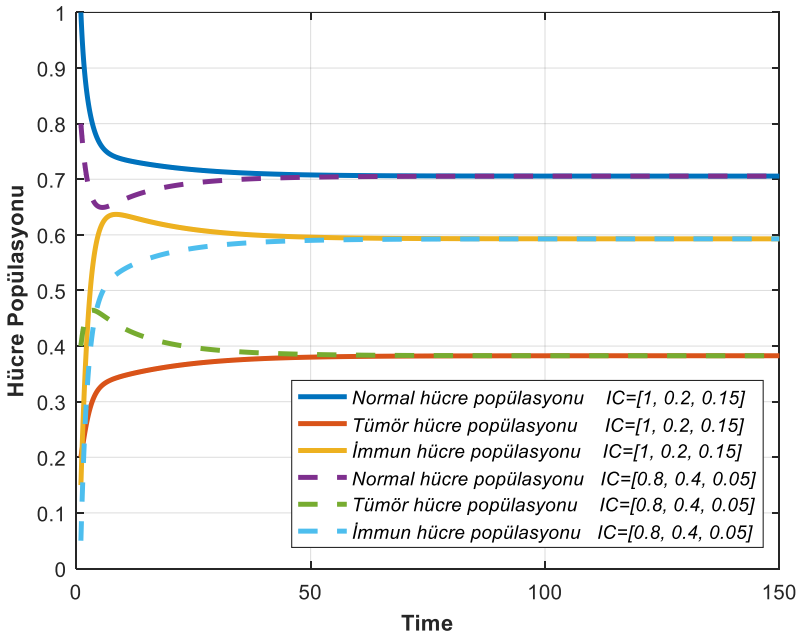
Şekil 3.3. Parametre seti 2 için faz düzeyinde $G(y) = 0$ denkleminin cevabı, Eş. 3.13'den elde edilen hücrelerin popülasyonu ve T_{c_1} ve T_{c_2}'den geçen $dT/dt = 0$ yüzeyler

Sonuç olarak, her iki parametre seti için E_{c_1}, tüm hücrelerin aynı anda bulunduğu kararlı denge noktası olarak tanımlanmaktadır. Biyolojik açıdan bu denge noktası her iki hasta için büyük anlam taşımaktadır. Her iki hasta için tedavi müdahaleleri hesaba katılmadığında, hücre popülasyonları her başlangıç koşulundan (başlangıç hücre popülasyonu) bu E_{c_1} denge noktasına hareket etmekte ve bu denge noktasında karalı hale gelebilmektedir.

Bu gerçek, Şekil 3.4 ve Şekil 3.5 de sırayla parametre seti 1 ve seti 2 için gösterilmektedir. Her iki hasta için $IC_1 = (1;\ 0{,}2;\ 0{,}15)$ ve $IC_2 = (0{,}8;\ 0{,}4;\ 0{,}05)$ başlangıç koşulları ele alınarak tedavi müdahalesi içermeyen sistem için hücrelerin davranışı incelenmiştir. Şekil 3.4 ve Şekil 3.5'de görüldüğü gibi her iki hasta için her iki farklı başlangıç koşulu ile sistem, tüm hücrelerin aynı anda bulunduğu kararlı denge noktasına gitmektedir.



Şekil 3.4. Tedavi müdahalesi olmadığında parametre seti 1 için hücre popülasyon değerlendirilmesi



Şekil 3.5. Tedavi müdahalesi olmadığında parametre seti 2 için hücre popülasyon değerlendirilmesi

3.1.4. Kemoterapi tedavi etkisi içeren kanser matematiksel modeli

Kemoterapinin normal, tümör ve immun hücrelerini farklı oranlarda öldürmesi [108] göz önüne alındığında, tedavi etkisi içeren kanser matematiksel modelinde kemoterapi etkisi ek bir durum değişkeni olarak dikkate alınmaktadır. Matematiksel modelde, bu yeni eklenen durum değişkeni $M(t)$ olarak ifade edilir ve bu durum değişkeni tümör bölgesindeki dokuda veya kan akışındaki ilaç konsantrasyonunu temsil etmektedir.

Diğer taraftan, bu sistemde, t anında uygulanan ilaç dozu, sistemin kontrol girişi olarak $u(t)$ ile gösterilmektedir.

Kemoterapi ilaç dozu $u(t)$, uygulandığında, her hücre türü için farklı oranda hücre ölümüne neden olmaktadır. Kemoterapi etkisi hücrelerin ölümünde

$$F_i(u(t)) = a_i(1 - exp(-M(t))), \quad (i = 1;\ 2;\ 3). \tag{3.19}$$

olarak ifade edilmektedir. Burada a_i, $i = 1;\ 2;\ 3$ parametresi üç farklı pozitif sabit değerdir ve uygulanan ilacın tepkisini, sırasıyla immun, tümör ve normal hücrelerin üzerinde tarif etmektedir. Bu parametreler için aşağıdaki sınırlamalar tanımlanmaktadır.

$0 \leq a_i \leq 0{,}5$
$a_3 \leq a_1 \leq a_2$

Bu parametreler farklı ilaçlar için değişebilmektedir. Çünkü farklı ilaçlar farklı hücre ölüm oranlarına sebep olmaktadır. Diğer taraftan makul olmayan verimli ilaçlardan kaçınmak için, tüm parametrelere 0,5 üst sınırı tanımlanmaktadır. a_i parametrelerinin değeri ve birimi, parametre seti 1 ve seti 2 için Çizelge 3.1'de verilmektedir.

Kan dolaşımında ilaç konsantrasyon dinamiği Eş. 3.20'deki adi diferansiyel denklem ile temsil edilebilir.

$$\dot{M}(t) = u(t) - d_2 M(t), \tag{3.20}$$

Çizelge 3.2. Kanser matematiksel modelinde kemoterapi etkisinin iki farklı hasta için parametreleri [108, 153]

Parametre	Açıklama	Parametre Seti 1 [108]	Parametre Seti 2 [153]	Birim
a_1	Immun hücresinin kemoterapi tarafından ölmesi	0,2	0,1	$\text{mg}^{-1}\text{L Gün}^{-1}$
a_2	Tümör hücresinin kemoterapi tarafından ölmesi	0,3	0,5	$\text{mg}^{-1}\text{L Gün}^{-1}$
a_3	Normal hücrenin kemoterapi tarafından ölmesi	0,1	0,06	$\text{mg}^{-1}\text{L Gün}^{-1}$
d_2	Kişi başına kemoterapi ilacının azalma oranı	1,0	1,0	Gün^{-1}

Burada, $u(t)$ kan damarlarından veya oral olarak dışarıdan uygulanan ilaç dozudur. d_2 ise kan dolaşımında veya tümör bölgesi içinde ilacın etkisizleşme oranıdır. Böylece, tedavi etkisi içeren kanser matematiksel modeli aşağıdaki gibi temsil edilebilir;

$$\dot{N} = r_2 N(1 - b_2 N) - c_4 TN - a_3(1 - exp(-M))N, \tag{3.21}$$

$$\dot{T} = r_1 T(1 - b_1 T) - c_2 IT - c_3 TN - a_2(1 - exp(-M))T, \tag{3.22}$$

$$\dot{I} = s + \rho IT/(\alpha + T) - c_1 IT - d_1 I - a_1(1 - exp(-M))I, \tag{3.23}$$

$$\dot{M} = u - d_2 M \tag{3.24}$$

Bu denklem için tüm başlangıç koşullarının, $N(0) = N_0,\ T(0) = T_0,\ I(0) = I_0$ ve $M(0) = M_0$, pozitif olması gerekmektedir.

3.2. Dört Hücreli ve Kemo-İmmünoterapi Tedavisi İçeren Kanser Dinamiği

Tezin bu bölümünde, de Pillis ve Radunskaya tarafından [107]'de önerilen doğrusal olmayan dört hücreli ve karışık kemo-immünoterapi tedavileri içeren model ele alınmaktadır.

3.2.1. Vücudun immun sistemi ve immünoterapi çerçevesi

Vücuttaki immun sisteminin görevi yabancı hücreleri tanımlamak ve onlara saldırmaktır. Yabancı hücrelerin ortadan kaldırılması için, insan vücudu iki ana immun sistemine sahiptir:

Özgül olmayan immun sistemi

Bu immun sistemi *doğal immun* olarak da adlanmaktadır ve tüm patojenlere karşı vücudun ilk ve acil savunma sistemidir. İnsan vücudunda çeşitli özgül olmayan immun sistemi bulunmaktadır. İnsan vücudundaki deri, bakteri, virüs ve patojenlere karşı ilk bariyer olarak özgül olmayan immun sistemin en basit türüdür. Ayrıca vücutta farklı immun hücreleri spesifik olmayan immun sistemine aittir. NK hücreleri (yani akyuvarlar) özgül olmayan immun sisteminin bir parçasıdır. NK hücreleri kan akışı veya lenf sistemi yoluyla tüm vücudu dolaşmakta ve konakçı hücrelere benzemeyen tüm hücreleri teşhis ederek yok etmektedir. Bir başka deyişle, NK hücreleri her türlü yabancı ve bilinmeyen hücrelere saldırmaktadır. Bu hücreler sadece özel bir tür yabancı hücreler için görevli değildir. Sonuç olarak, özgül olmayan immun sistemine ait olan NK hücrelerin görevi, vücuda girmiş olan her tür zararlı bakterilerle savaşmak ve bu bakterileri yok etmektir.

Özgül immun sistemi (Specific/adaptive immunity)

Bu immun sistemi, edinilmiş (adaptif) immun sistemi olarak da isimlendirilmektedir. Özgül immun sisteminin yabancı ve bilinmeyen hücrelere saldırmadan önce hazırlanması ve etkinleştirilmesi gerekmektedir. Hazırlanma işlemi antijenler ile lenf düğümleri içinde yapılmaktadır. Özgül immun sistemi, antijenler ile etkinleştirildikten sonra belirli tür patojenler ve yabancı hücrelere saldırarak onların etkisiz hale getirilmesi ve ortadan kaldırılması için mücadele göstermektedir. Hazırlanma nedeniyle, özgül immun sisteminin tepki vermesi için zamana ihtiyaç vardır. Bu zaman bir tür gecikme zamanı (*lag-time*) olarak düşünülebilir. Yardımcı T-hücreler, Sitotoksik T-hücreler ve B-hücreleri özgül immun sisteme aittir. Ayrıca hafıza T-hücreleri özgül immun sistemin bir parçasıdır. Bu hücreler, savunma sisteminde hafıza oluşturmakta; aynı patojen ve yabancı hücrelerle karşılaşıldığında zarar verici hücreleri teşhis ederek daha hızlı ve kuvvetli olarak saldırıya başlamak için kolaylık sağlamaktadır.

3.2.2. Tedavi etkisi içermeyen kanser matematiksel modeli

Tümör büyüme matematiksel modellerinin uluşturulmasında amaçlardan birisi yeterli karmaşıklığı modelin içinde yerleştirmek ve böylece matematiksel model ile klinik ortamda

tümör büyüme davranışlarını niteliksel olarak oluşturmak ve aynı anda modeli analiz edebilmek için yeterli basitliği korumaktır.

de Pillis ve diğerleri tarafından önerilen [107] ve burada ele alınan kanser matematiksel modeli, tıbbi müdahalelerin olmadığı durumlarda aşağıdaki davranışları sergileyebilir;

- Tümörün dinlenmesi (*dormancy*) ve vücutta gizlenmesi;
  Klinik kanıtlara göre, vücutta bir tümör kütlesi yok olabilir veya tespit edilmeyecek kadar küçülebilir, ancak tam anlaşılamayan nedenlerden dolayı, hastanın vücudunda tekrardan öldürücü ve tehlikeli boyutlara kadar büyüyebilir.
- Hızlandırılmış büyüme oranlarından dolayı tümör hücrelerinin kontrolsüz büyümesi.
- Normal immun dolayı tümör hücreleri üzerinde immun hücrelerinin zararlı etkileri.
- Tümör hücreleri ile etkileşimden sonra sitotoksik immun hücrelerin etkisizleşmesi.
- Tümör hücrelerin, immun tepkisi üzerinde genel uyarıcı etkisi.
- Tümör hücrelerine immun sistemin özgül ve özgül olmayan immun tepkisi.

Ayrıca modelin oluşturulmasında de Pillis ve diğerleri [107] tarafından aşağıdaki kabuller hücreler için geçerli varsayılmaktadır.

- Tüm hücreler, alan ve besin için rekabet etmektedirler.
- İmmun sistemin tepkisinin olmadığı durumda, tümör hücrelerinin popülasyonu lojistik olarak (*logistically*) büyür. Bu tümörler için kabul edilen bir büyüme modelidir ve [166, 167]'deki verilerin oturtulmasına (*data fitting*) dayanmaktadır.
- NK ve $CD8^{+}T$ hücreleri tümör hücrelerini öldürebilme yeteneğine sahiptir [167-169].
- NK ve $CD8^{+}T$ hücreleri sitolitik aktivitelerini artırarak tümör hücrelerine tepki gösterirler [170, 171].
- NK hücreleri özgül olmayan immun sistemin bir parçası olarak, her zaman vücutta hazırdır, hatta kanserli hücrelerin olmadığı durumlarda da vücutta bulunmaktadır [172].
- $CD8^{+}T$ hücreleri özgül immun sisteminin bir parçası olarak, sadece vücutta tümör hücreleri olduğunda, çok sayıda bulunmaktadır [130, 172].
- NK ve $CD8^{+}T$ hücreleri, tümör hücreleri ile savaşma/çatışmadan sonra etkisiz hale gelmektedir [173].
- NK ve T hücreleri, aktive edilmiş efektör hücrelerin uyarılmasında ve yok edilmesinde etkili rol oynamaktadır. İmmun sisteminin öz düzenleyici özelliği gösterilmektedir.

Tüm bu kabulleri içeren ve hücreler arasındaki davranışları sergileyebilen bir matematiksel model oluşturulması gerekmektedir. Tedavi müdahalesi olmadığı durumda tümörün büyüme dinamiği dört değişkenli adi diferansiyel denklem serisi olarak ifade edilebilir. Bu değişkenler tümör hücreleri ve üç tür immun hücrelerinin popülasyonunu ifade etmektedir. Bu doğrusal olmayan diferansiyel denklemde, t anında, hücrelerin popülasyonları aşağıdaki gibi gösterilmektedir:

- $T(t)$, t anındaki toplam tümör hücre popülasyonu
- $N(t)$, t anındaki toplam NK (doğal öldürücü) hücre popülasyonu
- $L(t)$, t anındaki toplam $\mathrm{CD8^+T}$ hücre popülasyonu
- $C(t)$, t anındaki toplam dolaşımdaki lenfosit (akyuvar hücreleri) sayısı

Doğrusal olmayan tümör büyüme matematiksel modeli, tıbbi müdahaleler olmadığında bu dört hücre için aşağıdaki davranışları sergilemektedir:

- Hücrelerin popülasyonun net büyüme terimi $T_{Büyüme}, N_{Büyüme}, L_{Büyüme}$ ve $C_{Büyüme}$
- Oransal hücre ölümü $N_{Ölüm}$ ve $L_{Ölüm}$
- Hücre güçlendirme $N_{Güçlendirme}$ ve $L_{Güçlendirme}$
- Hücrelerin etkisizleştirilmesi (*inactivation*) $N_{Etkisizleşme}$ ve $L_{Etkisizleşme}$

Burada amaç; her terim için en basit ve aynı zamanda deneysel verileri doğrulayan ve nüfus etkileşimlerini kapsayan ifadeleri kullanmaktır. Her hücre etkileşim terimi için de Pillis ve diğerleri tarafından [107]'de önerilen oransal ifadeler aşağıda açıklanmaktadır.

Büyüme ve ölüm terimleri

Tümör ve $\mathrm{CD8^+T}$ hücrelerinin büyüme terimi [109]'den alınmıştır. İmmun sistemi yetersiz olduğunda, tümör hücrelerinin büyümesi, farelerden toplanan veriler dikkate alındığında, lojistik olduğu görünmektedir [167]. Böylece tümör için $T_{Büyüme} = aT\ (1 - bT)$ ifadesi ele alınmaktadır. NK hücreleri büyüme terimi genel immun sisteminin sağlık düzeyine bağlıdır. İmmun sistemin sağlığı ise dolaşımda olan lenfositlerin popülasyonu ile ölçülmektedir. Kemoterapi esnasında kök hücrelerin bastırılması, dolaşımda olan lenfositlerin popülasyonu düşürmekte ve buda NK hücrelerinin üretim oranını etkilemesine neden olmaktadır.

Bu nedenle, $N_{Büyüme} = eC - fN$ olarak ifade edilmektedir. Tümör hücrelerinin yokluğunda herhangi bir $CD8^+T$ hücresi mevcut olmamaktadır. Bu yüzden $CD8^+T$ hücrelerinin büyüme ve ölüm ile popülasyon değişiminde, sadece doğal ölüm oranı dikkate alınmaktadır. Bu nedenle, $L_{Büyüme} = -mL$ olarak ele alınmaktadır. Dolaşımda olan lenfositlerin sabit bir hızla üretildiği varsayılmaktadır. Ayrıca her lenfosit hücresinin bir doğal ömrü olduğu varsayılmaktadır. Dolayısıyla, $C_{Büyüme} = a - \beta C$ olarak ifade edilmektedir.

Oransal (Kesirli) hücre ölüm terimleri

NK ve $CD8^+T$ hücreleri için oransal hücre ölüm terimleri, [109]'den alınmaktadır. Bu oransal hücre ölüm terimleri iki nüfus arasındaki negatif etkileşimleri temsil etmektedir. Oransal hücre ölümü ise hücreler arasındaki besin için rekabet, düzenleyici eylem (*regulatory action*) ve doğrudan hücre nüfusunun etkileşimi gibi hücre ölümüne sebep olan olayları temsil etmektedir. Tümör ve NK hücreler arasındaki etkileşim $N_{Ölüm}(T, N) = -cNT$ terim ile ifade edilmektedir. Tümör hücrelerinin $CD8^+T$ hücreleri tarafından imha edilmesi aşağıdaki terim ile ifade edilmektedir,

$$L_{Ölüm}(T, L) = d\frac{(L/T)^l}{s + (L/T)^l}T$$

Burada,

$$D(T, L) = \frac{d(L/T)^l}{(s + (L/T)^l)}$$

olarak tanımlanırsa, $L_{Ölüm}(T, L) = DT$ olarak tanımlanabilir.

Güçlendirme (*Recruitment*)

de Pillis ve Radunskaya [109] tarafından tarif edildiği gibi, NK hücrelerinin güçlendirilmesi $CD8^+T$ hücrelerin oransal ölüm terimi D ile aynı formda fakat $l = 2$ olarak tanımlanmaktadır. Dolayısıyla NK hücrelerin güçlendirilme terimi

$$N_{Güçlendirme}(T,N) = g\frac{T^2}{h+T^2}N$$

olarak ifade edilmektedir. Bu terim, genel olarak tümör modellerinde hücre etkileşimlerinin ifadesi için kullanılan Michaelis-Menten teriminin değiştirilmiş bir halidir [109, 130, 163]. $CD8^+T$ hücrelerin bazı tetikleyiciler (*trigger*), örneğin, diğer $CD8^+T$ hücreleri tarafından imha edilmiş olan tümör hücrelerinin bir kısmıyla aktif olduğu düşünülmektedir [174]. $CD8^+T$ hücrelerin güçlenme terimi, NK hücrelerinin güçlenme terimi ile benzerlik göstermektedir. Sadece NK hücrelerinin güçlenme terimindeki tümör popülasyonu, $CD8^+T$ hücreleri tarafından imha edilmiş tümör hücrelerinin popülasyonu $D(T,L)$ ile değiştirilmektedir. Böylece yeni güçlenme terimi

$$L_{Güçlendirme}(T,L) = j\frac{D^2T^2}{k+D^2T^2}$$

şeklinde ifade edilir. Ayrıca $CD8^+T$ hücreleri, NK hücreleri tarafından imha edilmiş tümör hücreleri ile güçlendirilebilir [174]. Bu güçlendirme terimi ise öldürülmüş tümör hücrelerinin sayısı ile orantılıdır ve $L_{Güçlendirme}(N,T) = r_1NT$ olarak tanımlanmaktadır.

Aynı zamanda, immun sistemi tümörün varlığı ile uyarılmakta ve daha fazla $CD8^+T$ hücreleri üretmektedir. Tümör hücrelerin varlığının bilinmesi, dolaşımdaki lenfosit ve tümör hücrelerin arasındaki karşılaşmaların ortalama sayısı ile doğru orantılıdır.

$$L_{Güçlendirme}(C,T) = r_2CT$$

Etkisizleştirme terimleri

NK ve $CD8^+T$ hücreleri tümör hücreleri ile birkaç kez etkileşimden sonra, etkinlikleri sona ermektedir ve bu nedenle sitolitik potansiyel etkisizleştirme meydana gelmektedir. NK ve $CD8^+T$ hücreleri için [109]'de önerilen $N_{Etkisizleşme}(N,T) = -pNT$ ve $L_{Etkisizleşme}(L,T) = -qLT$ etkisizleştirme terimleri kullanılmaktadır. Üçüncü etkisizleştirme terimi, $L_{Etkisizleşme}(N,L) = -uNL^2$, sistemde çok yüksek düzeyde aktif $CD8^+T$ hücrelerin var olduğu, sistemdeki mevcut sitokinlere yanıt vermemesi durumunda ve sistem $CD8^+T$ hücrelerin bastırılmasına gerek duyduğu zaman meydana gelmektedir.

Bu terim, $CD8^{+}T$ hücrelerinin gereksiz olarak vücutta yüksek olduğu durumlarda rol oynamaya başlamakta ve deneysel verilere göre hatta vücutta tümör varken bu hücreler hızla etkisiz hale gelebilmektedir [175]. $CD8^{+}T$ hücreler bu etkisizleştirmeye karşı direnç sağlamak için, IL-2 sitokin bu hücrelere yardımcı olur [176].

Tüm hücreler için büyüme, ölüm, güçlendirme ve etkisizleştirme terimleri birleştirilerek, aşağıdaki doğrusal olmayan diferansiyel denklem takımı oluşturulabilir;

$$\dot{T} = aT(1 - bT) - cNT - DT \tag{3.25}$$

$$\dot{N} = eC - fN + g\frac{T^2}{h+T^2}N - pNT \tag{3.26}$$

$$\dot{L} = -mL + j\frac{D^2T^2}{k+D^2T^2}L - qLT + r_1NT + r_2CT - uNL^2 \tag{3.27}$$

$$\dot{C} = \alpha - \beta C \tag{3.28}$$

$$D = d\frac{(L/T)^l}{s+(L/T)^l} \tag{3.29}$$

3.2.3. Deneysel veriler ve parametre türetimi

Tedavi etkisi içermeyen kanser matematiksel modeli 20 tane farklı sabit pozitif parametre içermektedir. Çizelge 3.3'de modelde kullanılan parametreler için birimleri ve gerekli açıklamaları yer almaktadır. Bu parametreler hastadan hastaya ve her kanser türü için değişim göstermektedir. İki farklı hasta için, iki parametre seti, de Pillis ve diğerleri [107] tarafından açıklanmıştır.

Bu parametreler insan klinik denemeleri [177] ve deneysel verilerin eğrilerinin çakıştırılması (*Curves fitting*) [108, 109, 131, 163] ile elde edilmektedir. [107]'de bu hastalara hasta 9 ve hasta 10 adı verilmektedir.

Bu tezde aynı parametreler aynı hasta adı ile ele alınmaktadır. Tüm benzetimlerde bu iki hasta için verilen parametreler kullanılmaktadır.

Çizelge 3.3. İlaç tedavisi içermeyen kanser matematiksel modelinin parametrelerinin açıklaması ve birimleri [107].

Parametre	Birim	Açıklama
a	$gün^{-1}$	Tümör büyüme hızı
b	$hücre^{-1}$	$1/b$ tümör taşıma kapasitesi
c	$hücre^{-1}\ gün^{-1}$	NK hücreleri tarafından öldürülen serbest tümör hücreleri
d	$gün^{-1}$	$CD8^{+}$T hücreleri tarafından öldürülebilecek serbest tümör hücresi doygunluk katsayısı
e	$gün^{-1}$	NK hücreleri olan dolaşımdaki lenfositlerin bir kısmı
l	$Birimsiz$	Tümör hücrelerinin $CD8^{+}$T hücreleri tarafından oransal ölüm üssü
f	$gün^{-1}$	NK hücrelerinin ölüm hızı
g	$gün^{-1}$	Tümör hücreleri tarafından maksimum NK hücre güçlenmesi
h	$hücre^{2}$	NK hücrelerinin güçlenme eğrisinin eğim katsayısı
j	$gün^{-1}$	$CD8^{+}$T hücrelerin maksimum güçlenme hızı
k	$hücre^{2}$	$CD8^{+}$T hücrelerinin güçlenme eğrisinin eğim katsayısı
m	$gün^{-1}$	$CD8^{+}$T hücrelerinin ölüm hızı
q	$hücre^{-1}\ gün^{-1}$	$CD8^{+}$T hücrelerinin aktifliğinin sonlanma hızı
p	$hücre^{-1}\ gün^{-1}$	NK hücrelerinin aktifliğinin sonlanma hızı
s	$Birimsiz$	Tümör-($CD8^{+}$T hücre) rekabet teriminin eğim katsayısı
r_1	$hücre^{-1}\ gün^{-1}$	NK hücreleri tarafından tümör hücrelerin ölmesi sonucunda, $CD8^{+}$T hücrelerin üretiminin başlaması için uyarılma oranı
r_2	$hücre^{-1}\ gün^{-1}$	Dolaşımdaki lenfositler ile tümör hücrelerin etkileşim sonucunda, $CD8^{+}$T hücrelerin üretim başlaması için uyarılma oranı
u	$hücre^{-2}\ gün^{-1}$	$CD8^{+}$T hücrelerin NK hücreleri tarafından düzenleyici fonksiyonu
α	$hücre\ gün^{-1}$	Dolaşımdaki lenfositlerin sabit kaynağı
β	$gün^{-1}$	Doğal ölüm ve lenfositlerin dolaşan ayrımı
P_I	$gün^{-1}$	$CD8^{+}$T hücrelerin IL-2 etkisi ile maksimum güçlenme hızı
g_I	$hücre^{2}$	$CD8^{+}$T hücrelerin IL-2 ile güçlenme eğiminin dikliği

Hasta 9 ve hasta 10'un parametreleri için önerilen sayısal değerler Çizelge 3.4'de verilmektedir.

Çizelge 3.4. Hasta 9 ve hasta 10 için model parametreleri [107]

Parametre	Hasta 9	Hasta 10
a	$4{,}31 \times 10^{-1}$	$4{,}31 \times 10^{-1}$
b	$1{,}02 \times 10^{-9}$	$1{,}02 \times 10^{-9}$
c	$6{,}41 \times 10^{-11}$	$6{,}41 \times 10^{-11}$
d	2,34	1,88
e	$2{,}08 \times 10^{-7}$	$2{,}08 \times 10^{-7}$
l	2,09	1,81
f	$4{,}12 \times 10^{-2}$	$4{,}12 \times 10^{-2}$
g	$1{,}25 \times 10^{-2}$	$1{,}25 \times 10^{-2}$
h	$2{,}02 \times 10^{7}$	$2{,}02 \times 10^{7}$
j	$2{,}49 \times 10^{-2}$	$2{,}49 \times 10^{-2}$
k	$3{,}66 \times 10^{7}$	$5{,}66 \times 10^{7}$
m	$2{,}04 \times 10^{-1}$	9,12
q	$1{,}42 \times 10^{-6}$	$1{,}59 \times 10^{-6}$
p	$3{,}42 \times 10^{-6}$	$3{,}59 \times 10^{-6}$
s	$8{,}39 \times 10^{-2}$	$5{,}12 \times 10^{-1}$
r_1	$1{,}10 \times 10^{-7}$	$1{,}10 \times 10^{-7}$
r_2	$6{,}50 \times 10^{-11}$	$6{,}50 \times 10^{-11}$
u	$3{,}00 \times 10^{-10}$	$3{,}00 \times 10^{-10}$
α	$7{,}50 \times 10^{8}$	5×10^{8}
β	$1{,}20 \times 10^{-2}$	$8{,}00 \times 10^{-3}$
P_I	$1{,}25 \times 10^{-1}$	$1{,}25 \times 10^{-1}$
g_I	$2{,}00 \times 10^{7}$	$2{,}00 \times 10^{7}$

3.2.4. Tedavi etkisi içermeyen modelin denge noktaları ve kararlık durumları

Sistemin denge noktalarının davranışını lokal olarak analiz etmek için Eş. 3.25-3.28 verilen kanser modeli doğrusallaştırılarak Jakobiyen matrisi aşağıdaki şekilde elde edilmektedir.

$$J = \begin{bmatrix} a - 2abT - cN - \Phi_1 & -cT & -\frac{dlsL^{l-1}T^{l+1}}{(sT^l+L^l)^2} & 0 \\ \frac{2ghTN}{(h+T^2)^2} - pN & \frac{gT^2}{h+T^2} - pT - f & 0 & e \\ \Phi_2 + r_1N + r_2C - qL & r_1T - uL^2 & \Phi_3 - 2uNL - qT - m & r_2T \\ 0 & 0 & 0 & -\beta \end{bmatrix} \quad (3.30)$$

Burada

$$\Phi_1 = \frac{d(L^{2l}+s(1-l)L^lT^l)}{(sT^l+L^l)^2} \tag{3.31}$$

$$\Phi_2 = \frac{2jkd^2TL^{4l+1}+2(1-l)jks^2d^2T^{2l+1}L^{2l+1}+2(2-l)jksd^2T^{l+1}L^{3l+1}}{(ks^2T^{2l}+kL^{2l}+2ksT^lL^l+d^2L^{2l}T^2)^2} \tag{3.32}$$

$$\Phi_3 = \frac{jd^4T^4L^{4l}+jkd^2T^2L^{4l}+(2l+1)jkd^2s^2T^{2l+2}L^{2l}+(2l+1)jksd^2T^{l+2}L^{3l}}{(ks^2T^{2l}+kL^{2l}+2ksT^lL^l+d^2L^{2l}T^2)^2} \tag{3.33}$$

olarak tanımlıdır. Ardından tedavi etkisi içermeyen sistem Eş. 3.25-3.28'in denge noktalarının bulunması ve Jakobiyen matrisini dikkate alarak denge noktaların lokal karalılığının incelemesi gerekmektedir. Tedavi etkisi olmadığı durumda, kanser modelinin üç farklı denge noktası tespit edilmektedir,

Tümörsüz denge noktası

Tümörsüz denge noktasını belirlemek için, Eş. 3.25'in $T_{E_T} = 0$ olarak denge noktası olduğu varsayılsın. Diğer taraftan, Eş. 3.28'in diğer denklemlerden bağımsız olduğu görülmektedir. Böylece, dolaşımdaki lenfositlerin tek denge noktası $C_{E_T} = \alpha/\beta$ olarak belirlenebilir.
Ayrıca normal hücrelerin denge noktası T_{E_T} ve C_{E_T}'nin Eş.3.26'de yerine konulması ile $N_{E_T} = e\alpha/f\beta$ olarak elde edilmektedir.

Tümörsüz denge noktasında $\mathrm{CD8^+T}$ hücrelerinin denge popülasyonu belirlemek amacıyla, Eş. 3.27, diğer hücrelerin denge noktaları T_{E_T}, C_{E_T} ve N_{E_T} ile birlikte göz önüne alındığında,

$$-mL_{E_T} - u\frac{e\alpha}{f\beta}L_{E_T}^2 = 0 \tag{3.34}$$

olarak elde edilmektedir. Böylece ikinci mertebeden Eş.3.34'deki denklem, iki farklı denge noktasını belirtmektedir,

$$L_{E_T} = \begin{cases} 0 \\ -\dfrac{mf\beta}{ue\alpha} \end{cases}$$

Tüm parametreler pozitif değer aldığından dolayı $-mf\beta/ue\alpha$ negatif bir değer almaktadır ve biyolojik tutarlılık ilkesine göre hücre popülasyonunu ifade edememektedir. Bu nedenle, kabul edilebilir tek tümörsüz denge noktası

$$E_T = \left(T_{E_T}; N_{E_T}; L_{E_T}; C_{E_T}\right) = \left(0;\ \frac{e\alpha}{f\beta};\ 0;\ \frac{\alpha}{\beta}\right) \tag{3.35}$$

olarak elde edilmektedir. Tedavi prosedürün amacı, kemoterapi ve immünoterapi protokollerini kullanarak, sistemi bu tümörsüz denge noktasına götürmektir. Bu tümörsüz denge noktasının kararlılığını incelemek için E_T noktası etrafında sistemin doğrusallaştırılmış Jacobian matrisi

$$J|_{E_T} = \begin{bmatrix} a - \frac{ce\alpha}{f\beta} & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{pe\alpha}{f\beta} & -f & 0 & e \\ \frac{e\alpha r_1}{f\beta} + \frac{\alpha r_2}{\beta} & 0 & -m & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\beta \end{bmatrix} \tag{3.36}$$

olur. Tümörsüz denge noktaları etrafında doğrusallaştırılmış Jacobian matrisin özdeğerleri ise

$$\lambda_1 = -\beta, \qquad \lambda_2 = -m, \qquad \lambda_3 = -f, \qquad \lambda_4 = a - \frac{ce\alpha}{f\beta}$$

olarak elde edilmektedir.

Tüm parametreler pozitif değer aldığından dolayı λ_1, λ_2 ve λ_3 negatif özdeğerler olarak tanımlanabilir. Lokal kararlılığın sağlanması için, sistemin tüm özdeğerleri negatif olmalıdır. Bu nedenle λ_4 negatif olması için $a - ce\alpha/f\beta < 0$ olmalıdır ve buradan

$$a < \frac{ce\alpha}{f\beta} \tag{3.37}$$

Koşullu parametreler tarafından sağlanmalıdır.

3.2.1. Açıklama

Çizelge 3.4'de tahmin edilen parametre değerleri dikkate alınarak, $a < ce\alpha/f\beta$ koşulunun her iki hasta için sağlanmadığı görülmektedir. Bu yüzden bu denge noktası hasta 9 ve hasta 10 için kararsız denge noktası olduğu belirlenmektedir. Dolaysıyla, kemoterapi tek başına bu hastaları hayatta tutmak için yeterli değildir. Bu tümörsüz denge noktasının kararsız olduğu tespit edilmektedir ve bu yüzden sistem tedavi ile bu tümörsüz denge noktasına götürüldüğünde ve tümör hücreleri ortadan kaldırıldıktan sonra tedavi durdurulduğunda, sistemin başka bir (tüm hücreler aynı anda bulunduğu) denge noktasına gideceği açıkça görülmektedir. Böylece hasta 9 ve hasta 10 için, immünoterapi tedavisi, NK hücrelerin sitolitik potansiyelini daimi olarak artırması için gereklidir [107].

Tüm hücrelerin aynı anda bulunduğu denge noktası

Tüm hücrelerin aynı anda bulunduğu denge noktaları ise kanser tedavisinde tümör dinlenme durumu olarak kabul edilebilir [107]. Bu yüzden tüm hücrelerin aynı anda bulunduğu denge noktaları, tedavi sürecinde büyük önem taşımaktadır ve analiz edilmesi gerekmektedir. Tüm hücrelerin aynı anda bulunduğu denge noktalarını elde etmek için, Eş. 3.25-3.28 aynı anda sıfıra eşitlenmesi ve ardından çözülmesi gerekmektedir. Eş. 3.28 diğer denklemlerden bağımsız olduğundan, tümörsüz denge noktasına benzer şekilde, diğer hücrelerin popülasyonlarından bağımsız olarak dolaşımdaki lenfositlerin denge noktası $C_{E_c} = \alpha/\beta$ olur. Sonra aşağıdaki üç denklemlerin aynı anda çözülmesi gerekmektedir,

$$\begin{cases} \dot{N} = 0 \\ \dot{T} = 0 \\ \dot{L} = 0 \end{cases} \Longrightarrow \begin{cases} a\left(1 - bT_{E_c}\right) - cN_{E_c} - D_{E_c} = 0 \\ eC_{E_c} - fN_{E_c} + g\frac{T_{E_c}^2}{h+T_{E_c}^2}N_{E_c} - pN_{E_c}T_{E_c} = 0 \\ -mL_{E_c} + j\frac{D_{E_c}^2 T_{E_c}^2}{k+D_{E_c}^2 T_{E_c}^2}L_{E_c} - qL_{E_c}T_{E_c} + \left(r_1 N_{E_c} + r_2 C_{E_c}\right)T_{E_c} - uN_{E_c}L_{E_c}^2 = 0 \end{cases} \tag{3.38}$$

burada,

$$D_{E_c} = \frac{d\left(\frac{L_{E_c}}{T_{E_c}}\right)^l}{s+\left(\frac{L_{E_c}}{T_{E_c}}\right)^l} \text{ ve } C_{E_c} = \alpha/\beta. \tag{3.39}$$

Daha sonra, Eş. 3.38'in ikinci denklemi kullanılarak N_{E_c} kolayca T_{E_c} cinsinden elde edilebilir;

$$N_{E_c} = \frac{e\alpha}{\beta}\frac{h+T_{E_c}^2}{fh+hpT_{E_c}+(f-g)T_{E_c}^2+pT_{E_c}^3} \tag{3.40}$$

Diğer taraftan, birinci ve üçüncü denklemler D_{E_c} ile birlikte dikkate alındığında L_{E_c} için iki farklı denklem elde edilmektedir ve bu denklemlerin aynı anda çözülmesi gerekmektedir. Bu iki denklemin çözümlerinin kesişme noktası/noktaları $CD8^+T$ hücrelerinin tüm hücrelerin aynı anda bulunduğu denge nokta/noktalarını belirlemektedir.

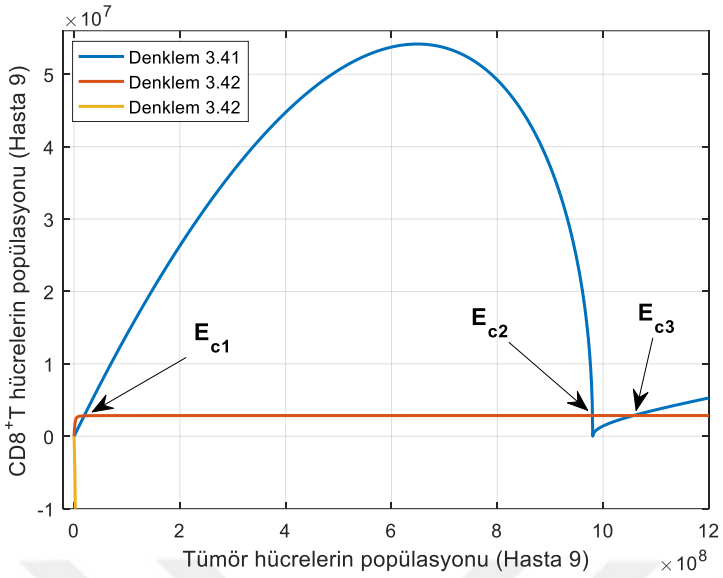
$$\begin{cases} L_{E_c} = \left(\frac{sD_{E_c}}{d-D_{E_c}}\right)^{\frac{1}{l}} T_{E_c} & (3.41) \\ L_{E_c}^2 + \frac{1}{uN_{E_c}}\left(m + qT_{E_c} - \frac{j\left(a-abT_{E_c}-cN_{E_c}\right)^2 T_{E_c}^2}{k+\left(a-abT_{E_c}-cN_{E_c}\right)^2 T_{E_c}^2}\right) L_{E2} - \frac{T_{E_c}}{uN_{E_c}}\left(r_1 N_{E_c} + \frac{\alpha r_2}{\beta}\right) = 0 & (3.42) \end{cases}$$

Analitik olarak sistemin tüm hücrelerinin aynı anda bulunduğu denge noktası/noktalarını belirlemek sofistike bir işlem gerektirdiğinden dolayı, bu denklemler her iki parametre seti (Hasta 9 ve Hasta 10) için sayısal olarak çözülmelidir. Bu yüzden, Eş. 3.41 ve Eş. 3.42 sayısal olarak çözülmekte ve iki denklemin kesişim noktaları, denge noktaları temsil etmektedir. Tümör hücrelerine göre Eş. 3.41 denkleminin bir cevabı ve Eş. 3.42 ikinci dereceden olduğu için iki cevabı elde edilmektedir.

Hasta 9 ve hasta 10 için sayısal çözümler sırasıyla Şekil 3.6 ve 3.7'de verilmektedir. Şekil 3.6'de görüldüğü gibi, hasta 9'un kanser dinamiği için aynı anda bulunduğu üç farklı denge noktaları $E_{c_i}, i = 1;\ 2;\ 3$ olarak elde edilmektedir. Bu denge noktaları

$$\begin{cases} E_{c_1} = \left[T_{E_{c1}}, N_{E_{c1}}, L_{E_{c1}}, C_{E_{c1}}\right] = [1{,}906 \times 10^{\,7};\ 199;\ 3440, 2{,}825 \times 10^{\,6};\ 6{,}250 \times 10^{\,10}] \\ E_{c_2} = \left[T_{E_{c2}}, N_{E_{c2}}, L_{E_{c2}}, C_{E_{c2}}\right] = [9{,}801 \times 10^{\,8};\ 3{,}8783;\ 2{,}860 \times 10^{\,6};\ 6{,}250 \times 10^{\,10}] \\ E_{c_3} = \left[T_{E_{c3}}, N_{E_{c3}}, L_{E_{c3}}, C_{E_{c3}}\right] = [1{,}058 \times 10^{\,9};\ 3{,}5928;\ 2{,}860 \times 10^{\,6};\ 6{,}250 \times 10^{\,10}] \end{cases}$$

olarak elde edilmektedir ve Şekil 3.6'da gösterilmektedir.

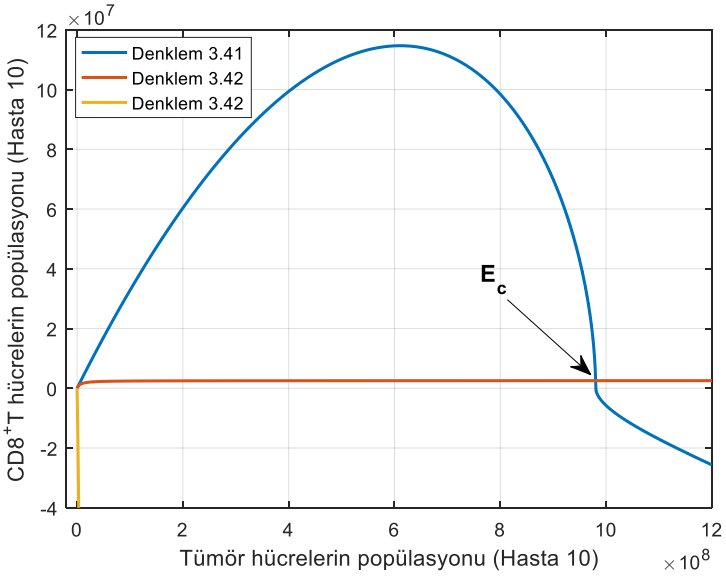


Şekil 3.6. Hasta 9 için tüm hücrelerin aynı anda bulunduğu 3 farklı denge noktası

Şekil 3.7'ye göre hasta 10 için aynı anda bulunduğu sadece tek bir denge noktası bulunmaktadır. Bu denge noktası ise

$$E_c = \left[T_{E_c}, N_{E_c}, L_{E_c}, C_{E_c}\right] = [9{,}801 \times 10^{8};\ 2{,}5402 \times 10^{6};\ 3{,}6947;\ 6{,}250 \times 10^{10}]$$

olarak tanımlanmaktadır.



Şekil 3.7. Hasta 10 için tüm hücrelerin aynı anda bulunduğu denge noktası

3.2.5. Karışık kemo-immünoterapi tedavi etkisi içeren kanser matematiksel modeli

İmmünoterapi veya biyolojik tedavi, hastanın immun sisteminin güçlendirilmesine yönelik bir tedavi yöntemidir ve tümör hücrelerinin yok edilmesi, tamamen güçlendirilmiş immun sistemi tarafından gerçekleştirilmektedir. Vücudun immun yanıtının güçlendirilmesi aşağıdaki yöntemler ile gerçekleştirilebilmektedir.

IL-2 (İnterlökin-2) artış faktörün uygulanması

Vücutta, IL-2 doğal olarak T yardımcı ($CD4^+T$) hücrelerden salgılanmaktadır. IL-2, T hücre büyüme faktörü olarak da adlandırılmaktadır. IL-2 vücutta $CD8^+T$ hücrelerin üretimini tahrik ederek artırmaktadır. Vücudun normal üretiminin yanında, IL-2'nin tedavi amaçlı olarak enjeksiyonu $CD8^+T$ hücrelerin popülasyonun artışa sebep olmakta ve sonuç olarak $CD8^+T$ (T-öldürücü) hücreler, normal hücreleri etkilemeden tümör hücrelerini yok etmektedir.

TIL (*tumor-infiltrating lymphocytes*) uygulanması

İmmun hücrelerin artması için, $CD8^+T$ hücreleri, kanser hastası vücudundaki tümörlerden alınarak laboratuvar ortamında IL-2'nin yüksek konsantrasyonları ile inkübe ve aktive edilmektedir. Daha sonra, yüksek aktive edilmiş $CD8^+T$ hücreleri, hastanın tümörlü bölgesine geri enjekte edilmektedir. Aslında, immun sistemin suni güçlendirilmesi ile, hastanın immun sistemi tümör hücrelerini yok etmek için desteklenmektedir.

Amaç, gelişmiş karışık tedavi protokollerini elde etmek olduğundan, kemoterapi ve immünoterapi tedavisine göre tümör ve immun sistemin yanıtını temsil eden bileşenleri, matematiksel modele dahil edilmelidir. Böylece, kemoterapiye karşı sistemin yanıtı (tümör ve immun hücrelerinin popülasyonlarında doğrudan sitotoksik etkisi) ve doğrudan immünoterapiye karşı sistemin yanıtı (Örneğin, IL-2 ve TIL enjeksiyonları) matematiksel modele ilave edilmesi gerekmektedir.

Kanser dinamiğinde kemoterapi ve immünoterapi tedavilerin etkisini hesaba katmak için aşağıdaki varsayımlar kabul edilmektedir;

- Dolaşımdaki lenfosit (akyuvar) seviyesi hastanın sağlık durumunu yansıtmaktadır [178-180]. Lenfosit hücreleri antikor üretiminde katkıda bulunmakta ve NK hücreleri ise antikor eklenmiş hücrelere saldırmaktadır. Bu modelde, NK hücrelerinin kaynağı, dolaşımdaki lenfosit popülasyonunun bir oranı olarak temsil edilmektedir.

- Kemoterapi ile öldürülen tümör hücre popülasyon oranı, kemoterapi ilaç dozuna bağlıdır. Ayrıca kemoterapi ilacı tümör hücrelerini sadece belirli büyüme dönemlerinde öldürebilmektedir ve bu yüzden öldürülen tümör hücre popülasyon oranı, birden azdır [181].

- Benzer bir oransal öldürme eğrisine göre kemoterapi, NK hücreleri, $CD8^{+}T$ hücreleri ve dolaşımdaki lenfositlerin bir kısmının ölümüne neden olmaktadır [182].

- NK ve T hücreleri aktive edilmiş efektör hücrelerin uyarılmasında ve yok edilmesinde etkili rol oynamaktadır ve immun sisteminin öz düzenleyici özelliği gösterilmektedir [169, 177, 183].

- $CD8^{+}T$ hücrelerinin işe başlaması için, IL-2 ile uyarılması gerekmektedir. IL-2 doğal olarak immun sistemde bulunmaktadır ve immünoterapi ilaç müdahalesi olarak hastaya enjekte edilebilmektedir [130].

- Hücre etkisizleştirme ve ilaç ile dış müdahale dikkate alınmaktadır. NK ve $CD8^{+}T$ hücrelerinin popülasyon seviyeleri, immun hücresinin etkinliğini temsil etmektedir. Matematiksel modeldeki toplam nüfus sayısının artışı, biyolojik veya toplam hücrelerin daha büyük bir sayıya ulaşması olarak kanıtlanabilir veya her immun hücresinin hedefi tümör hücrelerini öldürerek daha verimli olduğu anlamına gelmektedir.

- Kemoterapi esnasında kök hücrelerin bastırılması, dolaşımda olan lenfositlerin popülasyonunu düşürmektedir. Bu da NK hücrelerinin, üretim oranını etkilemektedir.

Daha sonra bu kabulleri göz önünde bulundurarak, kemoterapi ve immünoterapi tedavilerin etkisini içeren sistemi oluşturmak için ilaçların konsantrasyonu iki yeni durum değişkeni olarak ele alınmalıdır. Bu durum değişkenleri

- $M(t)$, t anında, kan dolaşımında kemoterapi ilaç konsantrasyonu
- $I(t)$, t anında, kan dolaşımında immünoterapi ilaç konsantrasyonu

olarak tanımlanmaktadır. Bu durum değişkenleri yardımıyla aşağıdaki terimler, tedavi etkisi içeren matematik model için uluşturulmaktadır.

Kemoterapi ilacının, konsantrasyonu ile orantılı şekilde ve üstel olarak vücuttan çıktığı varsayılmaktadır ve bu konsantrasyon düşüşü $-\gamma M$ şeklinde ifade edilmektedir. Benzer şekilde, immünoterapi ilacı IL-2 kendi konsantrasyonu ile orantılı olarak hızlı bir şekilde üstel olarak vücuttan çıktığı varsayılmaktadır ve $-\mu_I I$ şeklinde ifade edilmektedir.

Daha önce bahsedildiği gibi, kemoterapi ilacı tüm hücreleri farklı oranlarda öldürmektedir. Bu nedenle tüm hücrelerin popülasyon denklemlerinde kemoterapi ilacının etkisi, hücrelerin ölme terimi ile ifade edilmektedir. Doksorubisin (doxorubicin) gibi bazı kemoterapi ilaçları, hücre döngüsünün belirli aşamalarında etkilidir ve farmakokinetik kemoterapi etkinliğinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Bu yüzden kemoterapi oransal hücre ölümü $1 - e^{-M}$ doygunluk terimi ile ifade edilmektedir. İlacının konsantrasyonu düşük olduğunda, ölüm oranı neredeyse doğrusaldır; yüksek ilaç konsantrasyonlarında ise ölüm oranı sabit bir duruma yaklaşmaktadır. Kullanılan matematiksel terim, literatürde önerilen doz-yanıt eğrilerini yansıtmaktadır [182]. Böylelikle kemoterapi ilacının ölüm etkisi her dört hücrenin popülasyonunda $F_{M_X} = K_X(1 - e^{-M})$X ve $X = T, N, L, C$ olarak tanımlanmaktadır.

Ayrıca, bu modelde IL-2 bir immünoterapi ilacı olarak tedavi surecinde ilaç müdahalesi olarak rol oynamaktadır. IL-2 enjeksiyonu $CD8^+T$ hücreleri tahrik emektedir. Aslında, IL-2 insan vücudunda doğal olarak bulunan bir sitokindir ve immun sisteminin üzerindeki etkisi, $CD8^+T$ hücrelerin popülasyonun ifade eden denklemde $p_I LI/(g_I + I)$ terimi ile hesaba katılmaktadır. Bu terim ise, Kirschner tarafından önerilen tümör-immun model [130]'de aktivasyon terimi olarak kullanılmıştır.

<u>İlaç müdahale terimleri</u>

Tümör lenfosit infiltrasyon (TIL) ilaç müdahale terimi, $CD8^+T$ hücre popülasyonu için immun hücre seviyeleri, antijen-özgül sitotoksik immun hücrelerin ilave edilmesi ile takviye edildiği bir immünoterapi yöntemini temsil etmektedir ve $v_L = v_L(t)$ ile gösterilen bir

zamana bağlı fonksiyondur. Benzer şekilde, dM/dt ve dI/dt denklemleri ile verilen ilaç müdahale şartları, zamanla verilen kemoterapi ve immünoterapi ilaç miktarını yansıtmaktadır ve bu müdahale şartları sırasıyla $v_M = v_M(t)$ ve $v_I = v_I(t)$ olarak, zaman fonksiyonlarını göstermektedirler. İmmünoterapi ve kemoterapi ile ilgili kabuller ve değerlendirmeler dikkate alınırsa, karışık immünoterapi ve kemoterapi ilaç müdahalelerin varlığında, doğrusal olmayan kanser dinamiği aşağıdaki şekilde tanımlanabilmektedir,

$$\dot{T} = aT(1 - bT) - cNT - DT - k_T(1 - e^{-M})T \tag{3.43}$$

$$\dot{N} = eC - fN + g\frac{T^2}{h+T^2}N - pNT - k_N(1 - e^{-M})N \tag{3.44}$$

$$\dot{L} = -mL + j\frac{D^2T^2}{k+D^2T^2}L - qLT + r_1NT + r_2CT - uNL^2 - k_L(1 - e^{-M})L + \frac{p_I LI}{g_I+I} + v_L(t) \tag{3.45}$$

$$\dot{C} = \alpha - \beta C - k_c(1 - e^{-M})C, \tag{3.46}$$

$$\dot{M} = -\gamma M + v_M(t), \tag{3.47}$$

$$\dot{I} = -\mu_I I + v_I(t) \tag{3.48}$$

Burada D terimi Eş. 3.29'da verildiği gibidir. İlaç müdahaleleri sisteme eklendiği durumda, yeniden 6 tane sabit ve pozitif değerli parametre sisteme ilave edilmektedır. Çizelge 3.5'de ilaç müdahalesine bağlı olan yeni parametrelerin birimleri ve gerekli açıklamalar verilmektedir.

Çizelge 3.5. Kanser matematiksel modelinde ilaç etkisini ifade eden terimlerin parametreleri ve birimleri [107]

Parametre	Birim	Açıklama
K_T	$g\text{ün}^{-1}$	Tümör hücrelerin kemoterapi etkisi ile oransal ölümü
K_N	$g\text{ün}^{-1}$	NK hücrelerin kemoterapi etkisi ile oransal ölümü
K_L	$g\text{ün}^{-1}$	$CD8^+$T hücrelerin kemoterapi etkisi ile oransal ölümü
K_C	$g\text{ün}^{-1}$	Dolaşımdaki lenfositlerin kemoterapi etkisi ile oransal ölümü
γ	$g\text{ün}^{-1}$	kemoterapi ilacının vücuttan çıkma oranı.
μ_I	$g\text{ün}^{-1}$	IL-2 ilacının zayıflama hızı.

Bu parametrelerin sayısal değerleri hasta 9 ve hasta 10 için Çizelge 3.6'da verilmektedir. Parametrelerin değerleri de Pillis ve diğerleri [107] tarafından önerilen parametrelerdir ve görüldüğü gibi hasta 9 ve hasta 10 için parametreler fark göstermemektedir ve her iki hasta için aynı parametreler de Pillis ve diğerleri tarafından deneysel eğri uydurulması (*Curves fitting*) ile elde edilmiştir.

Çizelge 3.6. Hasta 9 ve hasta 10 için ilaç etkisi parametrelerinin değerleri [107]

Parametre	Hasta 9	Hasta 10
K_T	$9{,}00 \times 10^{-1}$	$9{,}00 \times 10^{-1}$
K_N	$6{,}00 \times 10^{-1}$	$6{,}00 \times 10^{-1}$
K_L	$6{,}00 \times 10^{-1}$	$6{,}00 \times 10^{-1}$
K_C	$6{,}00 \times 10^{-1}$	$6{,}00 \times 10^{-1}$
γ	$9{,}00 \times 10^{-1}$	$9{,}00 \times 10^{-1}$
μ_I	$1{,}00 \times 10^{1}$	$1{,}00 \times 10^{1}$

4. DOĞRUSAL OLMAYAN DİNAMİK SİSTEMLER İÇİN MRAC TASARIMI

Doğrusal olmayan sistemlerde bulunan aşırı doğrusal olmama durumu, bozucu giriş ve belirsizlik gibi durumlar sistemin kontrol edilmesini güçleştirmektedir. Bu gibi durumlarda uyarlamalı kontrol uygun bir çözüm yöntemidir. Bu yöntemde sistemdeki belirsizlikler tahmin edilerek kontrol girişi ayarlanmakta, böylece kontrolcü sistemde oluşan değişimlere kendini uyarlamaktadır.

4.1. Model Referans Uyarlamalı Kontrol

MRAC yönteminde bir komut sinyal için arzu edilen çıkışı sergileyen bir sistem, referans model olarak ele alınmaktadır. Komut sinyal, referans model ve (bilinmeyen veya belirsizlikler içeren) gerçek sistem için kontrol girişi olarak uygulanmakta ve uyarlamalı kontrolcünün kazanç katsayıları takip hatasını minimize etme ve gerçek sistemin çıkışını referans model çıkışına yakınsatma amacı ile ayarlanmaktadır. Uyarlamalı kontrolcünün katsayıları bir ayarlama kuralına dayanarak sürekli tahmin edilerek güncelleştirilmektedir. Uyarlama kuralı, model ve gerçek sistemin çıkışını ve takip hatasını göz önüne alarak, takip hatası dinamiğini kararlı ve takip hatasındaki tüm sinyalleri sınırlı tutmak amacı ile Lyapunov karalılık teoremine dayanarak tasarlanmaktadır. Böylece, gerçek sistemin çıkışı referans modelin çıkışını asimptotik olarak takip etmekte ve uyarlamalı kontrolcü katsayıları takip hatasını sıfıra veya küçük bir sabit sınırlı değere götürene kadar her adımda güncellenmektedir. MRAC yöntemi belirsizlik içeren gerçek bir sistemin komut sinyal takibi veya kararlılığı için tanımlanmaktadır. Her iki yaklaşımın temel kavramları kısaca aşağıda verilmektedir.

4.1.1. Doğrusal zamanla değişmeyen birinci mertebeden sistemler için komut takip eden model referans uyarlamalı kontrol

Birinci mertebeden doğrusal zamanla değişmeyen bir referans model ele alınsın.

$$\dot{x}_m(t) = a_m x_m(t) + b_m r(t), \quad x_m(0) = x_{m_0} \tag{4.1}$$

Burada, $x_m(t) \in \mathbb{R}$ referans sistemin çıkışı a_m ve b_m sabit ve bilinen parametreler ve $r(t)$ sürekli ve sınırlı referans giriş sinyaldir. Burada a_m kesin negatif (*Strictly negative*) olduğu

kabul edilmektedir. Referans model ve referans giriş sinyali, gerçek sistemin arzu edilen cevabına göre seçilmektedir.

Diğer taraftan birince mertebeden zamanla değişmeyen sabit parametrelerden oluşan bir gerçek sistem ele alınsın,

$$\dot{x}_p(t) = a_p x_p(t) + b_p u_p(t), x_p(0) = x_{p_0} \tag{4.2}$$

Burada, a_p ve b_p bilinmeyen sabit parametreler ve b_p parametrenin işaretinin bilindiği kabul edilmektedir. $u_p(t)$ gerçek sisteme uygulanan sınırlı uyarlamalı kontrol giriştir. Uyarlamalı kontrol,

$$u_p(t) = -k_p(t)x_p(t) + m_p(t)r(t) \tag{4.3}$$

şeklinde tanımlanmaktadır. Burada uyarlamalı kontrol tasarımın amacı, gerçek sistemin çıkışı x_p'yi referans model çıkışı x_m ile aynı olmasını sağlamaktır. a_p ve b_p parametreler biliniyor olarak kabul edilirse, ideal kontrol kuralı,

$$u_p(t) = -k_p^* x_p(t) + m_p^* r(t) \tag{4.4}$$

şeklinde tanımlanabilir. Eş. 4.4'e verilen kontrolcü, referans model ile gerçek sistemin transfer fonksiyonlarının, yani

$$G_m(s) = \frac{x_m(s)}{r(s)} = \frac{b_m}{s+a_m},\ G_p(s) = \frac{x_p(s)}{u_p(s)} = \frac{b_p}{s+a_p} \tag{4.5}$$

eşit olması ve neticede iki sistemin çıkışlarının aynı olmasını sağlamaktadır. Referans model ve gerçek sistemin transfer fonksiyonlarının eşit olması için, ideal kontrolcünün parametreleri

$$k_p^* = \frac{a_p - a_m}{b_p},\ m_p^* = \frac{b_m}{b_p} \tag{4.6}$$

olmalıdır. Fakat a_p ve b_p parametreleri bilinmeyen parametreler olduğundan k_p^* ve m_p^* değerlerin doğrudan hesaplanması söz konusu olamamakta ve bu parametrelerin tahmini $k_p(t)$ ve $m_p(t)$ olarak, uyarlamalı kontrolde kullanılmaktadır. Böylece referans model ve gerçek sistem arasında takip hatasını

$$e(t) \triangleq x_p(t) - x_m(t) \tag{4.7}$$

zamanla sıfıra götürecek; yani $t \to \infty$ iken $e(t) \to 0$, kontrolcü parametrelerini tahmin edecek uygun bir uyarlama kuralı gerekmektedir. Bu uyarlama kuralı

$$\dot{k}_p(t) = sgn(b_p)\gamma_p e(t)x_p(t) \tag{4.8}$$

$$\dot{m}_p(t) = -sgn(b_p)\gamma_m e(t)r(t) \tag{4.9}$$

olarak tanımlanmaktadır.

4.1.1. Teorem

Eş. 4.3'deki uyarlamalı kontrol, ve Eş. 4.8-4.9'deki uyarlama kuraları ile birlikte kapalı çevrim gerçek sistemdeki tüm sinyaller, yani $x_p(t), e(t)$ ve $u_p(t)$'nin sınırlı olmasını ve $x_p(t)$ model sistemin çıkışını $x_m(t)$ referans sistemin çıkışına zamanla yakınsamasını ve $t \to \infty$ iken $e(t) \to 0$ sağlamaktadır.

İspat

Eş. 4.3'deki uyarlamalı kontrol Eş. 4.2'deki gerçek sistem yerine konursa, kapalı çevrim gerçek sistem

$$\dot{x}_p(t) = a_p x_p(t) + b_p\big(-k_p(t)x_p + m_p(t)r(t)\big)$$

şeklinde tanımlanmaktadır. Daha sonra Eş. 4.6 göz önüne alınırsa,

$$\dot{x}_p(t) = \big(a_m + b_p k_p^*\big)x_p(t) + b_p\big(-k_p(t)x_p + m_p(t)r(t)\big)$$

olur. Bu eşitliğin sağ tarafına $b_m r(t)$ eklenip çıkarılırsa,

$$\dot{x}_p(t) = a_m(e(t) + x_m(t)) + b_p\left(k_p^* - k_p(t)\right)x_p(t) + b_p m_p(t)r(t) + b_m r(t) - b_m r(t)$$

$$\dot{x}_p(t) = a_m e(t) + \left(a_m x_m(t) + b_m r(t)\right) + b_p\left(k_p^* - k_p(t)\right)x_p(t) + b_p m_p(t)r(t) - b_p m_p^* r(t)$$

Böylece

$$\dot{e}(t) = a_m e(t) - b_p\big(k_p(t) - k_p^*\big)x_p(t) + b_p\big(m_p(t) - m_p^*\big)r(t)$$

olarak tanımlanmaktadır. Burada kontrol parametrelerin tahmin hataları

$$\tilde{k}_P(t) \triangleq k_p(t) - k_p^*, \tilde{m}_P(t) \triangleq m_p(t) - m_p^* \tag{4.10}$$

olarak tanımlanırsa, hata dinamiği

$$\dot{e}(t) = a_m e(t) - b_p \tilde{k}_P x_p(t) + b_p \tilde{m}_P r(t) \tag{4.11}$$

olarak elde edilmektedir. Hata dinamiğin kararlığını ve zamanla sıfıra gitmesini incelemek için, aşağıdaki aday Lyapunov fonksiyonu ele alınsın,

$$V\big(e, \tilde{k}_p, \tilde{m}_p\big) \triangleq \tfrac{1}{2}e^2 + \tfrac{1}{2\gamma_p}\big|b_p\big|\big(\tilde{k}_p^2\big) + \tfrac{1}{2\gamma_m}\big|b_p\big|\big(\tilde{m}_p^2\big) \tag{4.12}$$

Burada, γ_p ve γ_m sabit ve pozitif değerlerdir. Aday Lyapunov fonksiyonunun zamana göre türevi

$$\dot{V}\big(e, \tilde{k}_p, \tilde{m}_p\big) = e\dot{e} + \frac{1}{2\gamma_p}\big|b_p\big|\left(2\tilde{k}_p\dot{\tilde{k}}_p\right) + \frac{1}{2\gamma_m}\big|b_p\big|\big(2\tilde{m}_p\dot{\tilde{m}}_p\big)$$

$$\dot{V}\big(e, \tilde{k}_p, \tilde{m}_p\big) = a_m e^2 - e b_p \tilde{k}_p x_p(t) + e b_p \tilde{m}_p r(t) + \frac{|b_p|}{\gamma_p}\tilde{k}_p\dot{\tilde{k}}_p + \frac{|b_p|}{\gamma_m}\tilde{m}_p\dot{\tilde{m}}_p$$

olarak elde edilmektedir ve Eş. 4.8 ve Eş. 4.9'deki uyarlama kuralları göz önüne alınırsa, Lyapunov fonksiyonu,

$$\dot{V}\left(e, \tilde{k}_p, \tilde{m}_p\right) = a_m e^2 \tag{4.13}$$

olur ve $a_m < 0$ olduğundan $\dot{V}\left(e, \tilde{k}_p, \tilde{m}_p\right) < 0$ olur. Böylece $t \to \infty$ iken $e(t) \to 0$ olmaktadır. ■

Eş. 4.8 ve Eş. 4.9'deki uyarlama kuralları $\gamma_p > 0$ ve $\gamma_m > 0$ uyarlama oranları olarak tanımlanmakta ve gerçek sistemin cevabının referans modelin cevabına yakınsama hızını ayarlamasına olanak sağlamaktadır.

4.1.1. Açıklama

Teorem 4.1.1'de anlatıldığı gibi önerilen Eş. 4.8 ve Eş. 4.9 deki uyarlama kuraları sadece takip hatasının zamanla sıfıra gitmesini sağlamakta ancak kontrol parametrelerin tahmin hatasının sıfıra gitmesini garanti etmemektedir. Tahmin edilen kontrol parametreler $k_p(t)$ ve $m_p(t)$, ideal parametreler k_p^* ve m_p^*'e yakınsamayabilir. Diğer bir deyişle, uyarlama kuraları sadece tahmin edilen kontrol kazançlarının sınırlı olduğunu ve bir sabit değere yakınsamasını sağlamaktadır. Eğer referans girişi basit bir sinyalse (Örneğin basamak giriş sinyal) tahmin edilen parametreler ideal parametrelere yakınsamamaktadır ancak referans giriş bir karmaşık (*complex*) sinyal ise (Örneğin sinüzoidal giriş sinyali) parametreler ideal parametreler yakınsamaktadır ve $t \to \infty$ iken $\tilde{k}_p(t) \to 0$ ve $\tilde{m}_p(t) \to 0$. Bu durum, bir örnek ile aşağıda açıklanmaktadır. Bu örnekte iki farklı referans girişi ele alınarak uyarlamalı kontrol kazançlarının ideal kazançlara yakınması incelenmektedir.

Örnek 4.1

Birinci mertebeden ve sabit parametrelerden oluşan bir referans model ele alınsın

$$\dot{x}_m = -3x_m + 2r(t), \qquad x_m(0) = 0$$

Ayrıca birinci mertebeden ve bilinmeyen sabit parametrelerden oluşan gerçek sistem

$\dot{x}_p = 2x_p + 4u_p(t), x_p(0) = 0$

olarak alınmaktadır. Eğer gerçek sistemin parametreleri biliniyor ise, $k_p^* = \frac{a_p - a_m}{b_p} = 1{,}25$ ve $m_p^* = \frac{b_m}{b_p} = 0{,}5$ olarak elde edilmektedir ve Eş. 4.4 göre ideal kontrolcü $u_p(t) = -1{,}25x_p(t) + 0{,}5r(t)$ iki sistemin transfer fonksiyonlarını aynı yapmaktadır. Burada a_p ve b_p parametreleri bilinmeyen parametreler olduğundan uyarlamalı kontrolde bu parametreler tahmin edilmelidir. Bu örnek iki farklı referans giriş ile dikkate alınarak incelenmektedir.

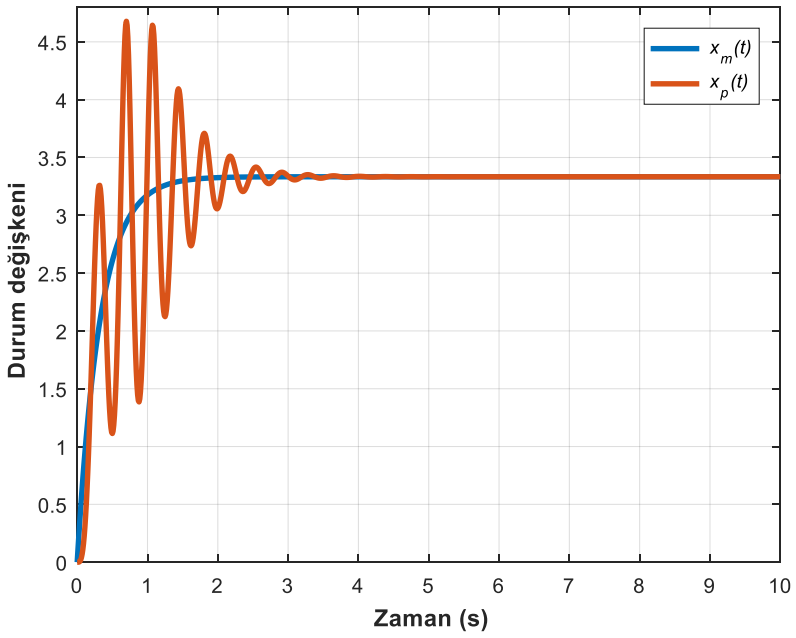
- Aşağıdaki benzetimlerde referans giriş $r(t) = 5$ ve $\gamma_p = \gamma_m = 2$ olarak dikkate alınmaktadır;

Bu referans giriş göz önüne alındığında uyarlama kuralı

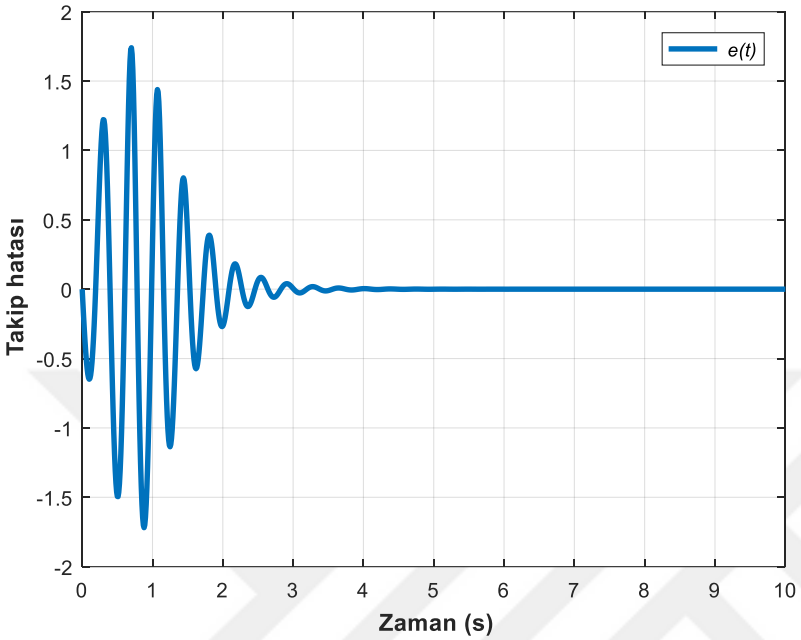
$\dot{k}_p(t) = sgn(b_p)\gamma_p e(t)x_p(t) = 2e(t)x_p(t), k_p(0) = 0$

$\dot{m}_p(t) = -sgn(b_p)\gamma_m e(t)r(t) = 10e(t), m_p(0) = 0$

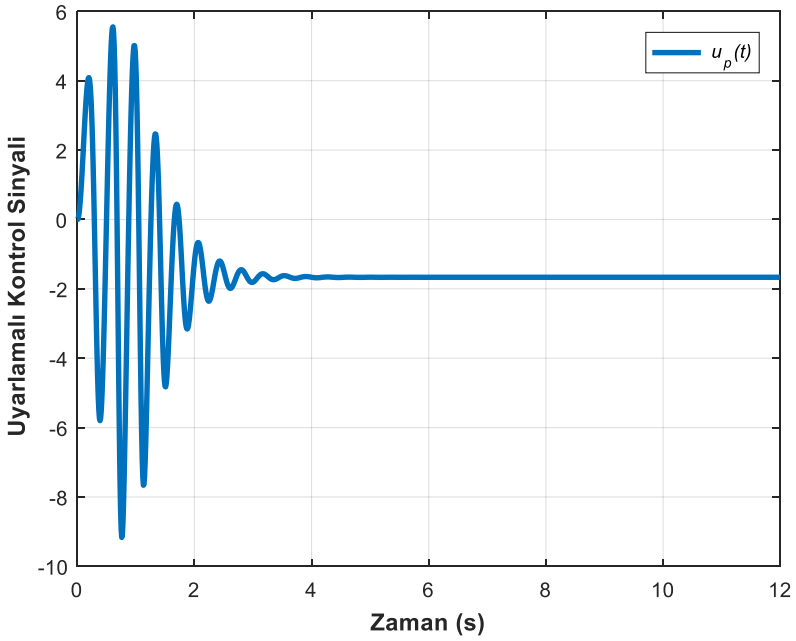
olarak elde edilmektedir. Benzetim sonuçları Şekil 4.1-4.4'de verilmektedir.



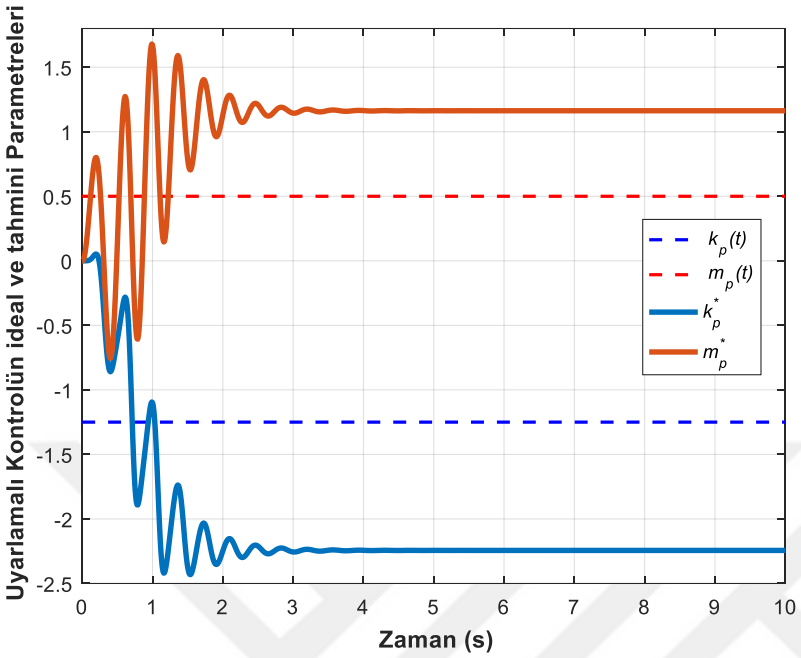
Şekil 4.1. Referans model ve gerçek sistemin cevabı



Şekil 4.2. Takip hatası $e(t)$



Şekil 4.3. Uyarlamalı kontrol sinyali



Şekil 4.4. İdeal ve uyarlamalı kontrol parametreleri

Beklendiği üzere Şekil 4.4'de görüldüğü gibi $r(t) = 5$ girişi için, uyarlamalı kontrol parametreleri $k_p(t)$ ve $m_p(t)$, ideal k_p^* ve m_p^* değerlerine yakınsamamaktadır.

- Aşağıdaki benzetimlerde referans giriş $r(t) = 3\cos(4t) - 0{,}6sin(2t)$ ve $\gamma_p = \gamma_m = 2$ olarak dikkate alınmaktadır;

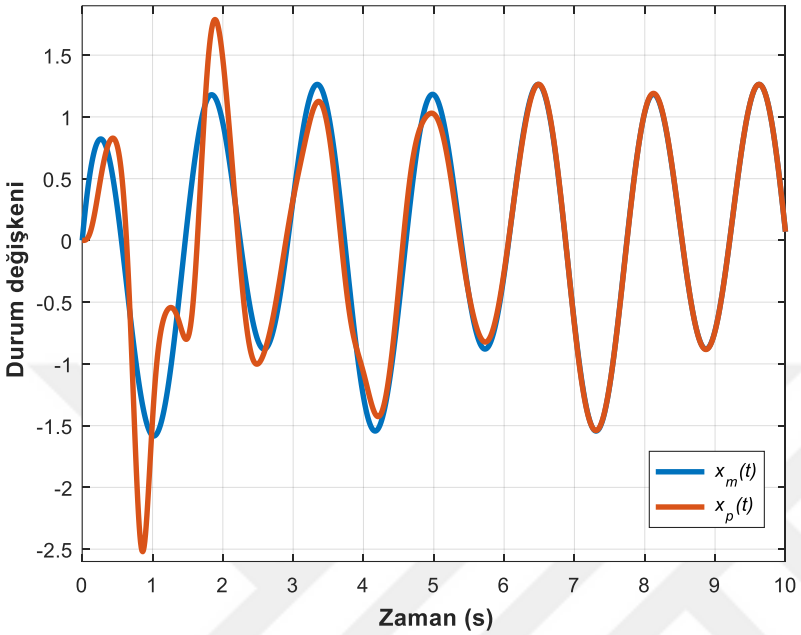
Bu referans giriş göz önüne alındığında uyarlama kuralı

$$\dot{k}_p(t) = sgn(b_p)\gamma_p e(t)x_p(t) = 2e(t)x_p(t), \;\; k_p(0) = 0$$

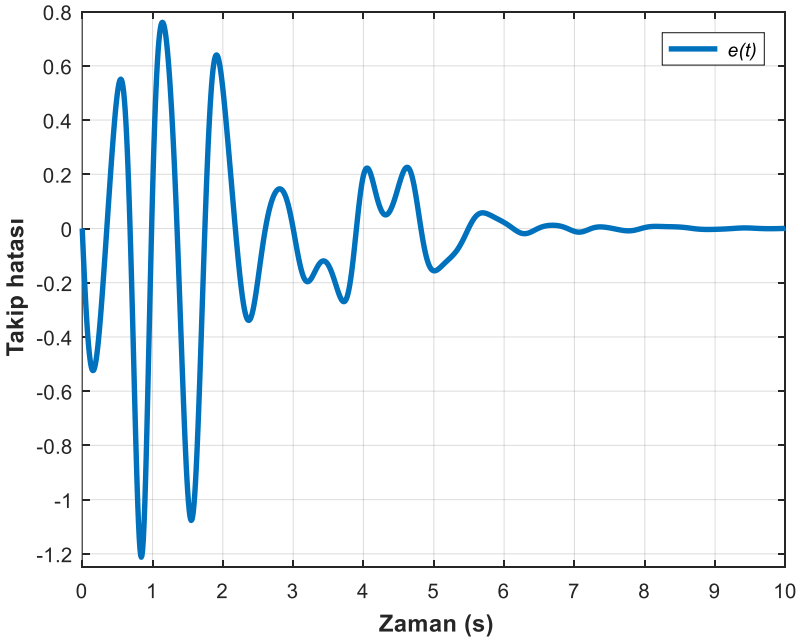
$$\dot{m}_p(t) = -sgn(b_p)\gamma_m e(t)r(t) = \big(6\cos(4t) - 1{,}2sin(2t)\big)e(t), \qquad m_p(0) = 0$$

olmaktadır.

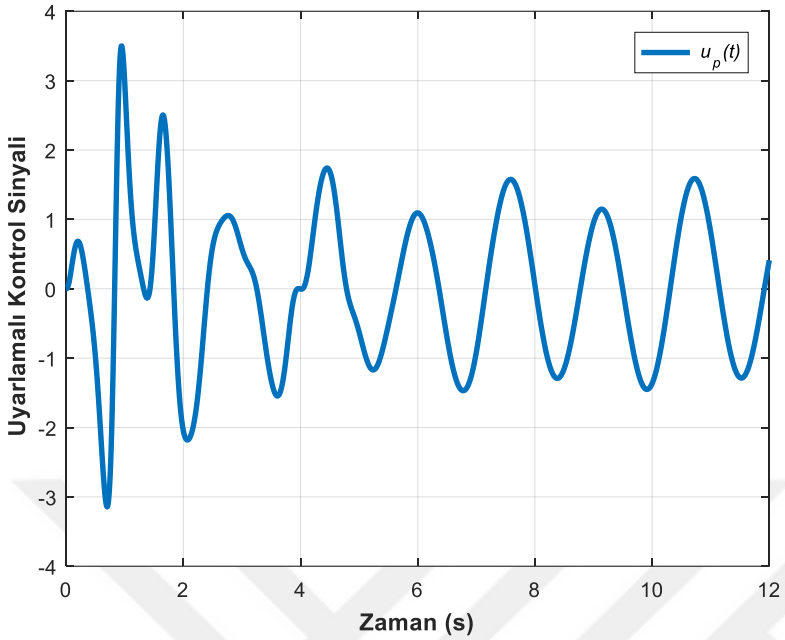
Benzetim sonuçları Şekil 4.5-4.8'de verilmektedir.



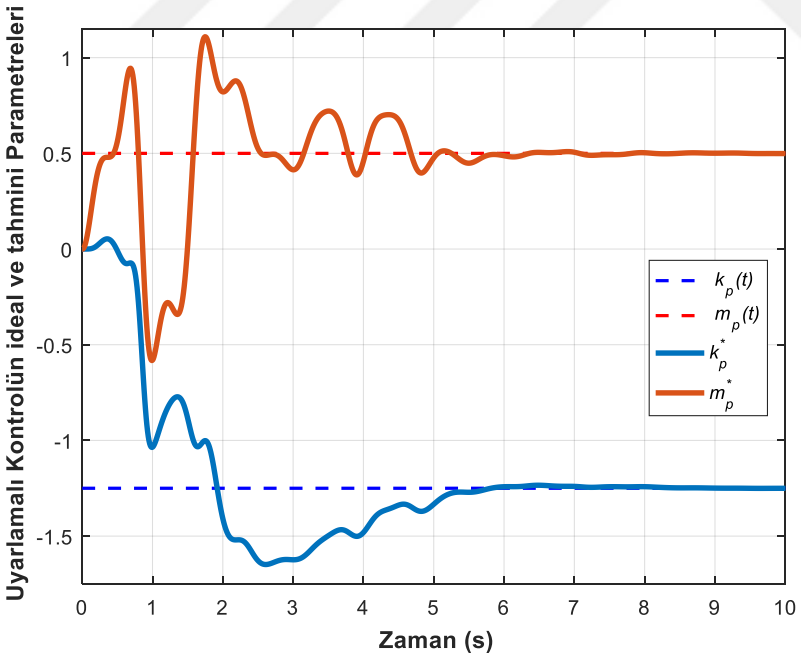
Şekil 4.5. Referans model ve gerçek sistem cevabı



Şekil 4.6. Takip hatası $e(t)$



Şekil 4.7. Uyarlamalı kontrol sinyali



Şekil 4.8. İdeal ve uyarlamalı kontrol parametreleri

Görüldüğü gibi uyarlamalı kontrol parametreleri $k_p(t)$ ve $m_p(t)$, zamanla ideal k_p^* ve m_p^* değerlerine yakınsamaktadır.

4.1.2. Doğrusal zamanla değişmeyen n-boyutlu sistemler için komut takip eden model referans uyarlamalı kontrol

Aşağıdaki gibi doğrusal zamanla değişmeyen bir sistem ele alınsın

$$\dot{x}_m(t) = A_m x_m(t) + B_m r(t),\ x_m(0) = x_{m_0} \tag{4.14}$$

Burada, $x_m(t) \in \mathbb{R}^n$ referans modelin durum değişkenleri vektörü $A_m \in \mathbb{R}^{n\times n}$ ve $B_m \in \mathbb{R}^{n\times m}$ referans modelin sabit ve bilinen, durum ve giriş matrisleri ve $r(t) \in \mathbb{R}^m$ sınırlı referans giriş vektörüdür. Burada A_m Hurwitz şartını sağlayan bir matris ve aynı zamanda A_m ve $r(t)$ parçalı süreklidir (*piecewise continuous*). Diğer taraftan doğrusal zamanla değişmeyen sabit katsayı matrislerinden oluşan bir sistem ele alınsın,

$$\dot{x}_p(t) = A_p x_p(t) + B_p u_p(t),\ x_p(0) = x_{p_0} \tag{4.15}$$

Burada, $A_p \in \mathbb{R}^{n\times n}$ ve $B_p \in \mathbb{R}^{n\times m}$ bilinmeyen sabit matrislerdir. $u_p(t) \in \mathbb{R}^m$ sistemin uyarlamalı kontrol sinyalidir. Uyarlamalı kontrol tasarımın amacı, $u_p(t)$ kontrol sinyali ile kapalı çevrimdeki tüm sinyalleri sınırlı tutmak ve gerçek sistemin durum değişkenlerinin, referans modelin durum değişkenlerini takip etmesini sağlamaktır. Referans model ve gerçek sistem arasında takip hatası

$$e(t) \triangleq x_p(t) - x_m(t) \tag{4.16}$$

şeklinde tanımlanırsa, $t \to \infty$ iken $e \to 0$ olmaktadır. Kontrol tasarımı için öncelikle (A_p, B_p) çifti biliniyor ve kontrol edilebilir olarak kabul edilirse, kontrol kuralı

$$u_p(t) = -K_p^* x_p(t) + M_p^* r(t) \tag{4.17}$$

olarak tanımlanabilir. Eş. 4.17 ve Eş. 4.15'de yerine konursa kapalı çevrim sistem

$$\dot{x}_p(t) = \left(A_p - B_p K_p^*\right) x_p(t) + B_p M_p^* r(t) \tag{4.18}$$

olur.

Kapalı çevrim gerçek sistem ve referans modelin transfer fonksiyonlarının eşit olması için aşağıdaki şartların sağlanması gerekmektedir,

$$A_p - B_p K_p^* = A_m, \;\; B_p M_p^* = B_m \tag{4.19}$$

Eş. 4.19'de verilen eşitliklere uyum koşulu denir ve eğer bu koşullar sağlanırsa, herhangi sınırlı referans girişi $r(t)$ için üstel olarak $x(t) \to x_m(t)$ ve $e(t) \to 0$ olmaktadır. Birçok durumda sistemin A_p ve B_p matrisleri tam olarak bilinememektedir ve uyum koşulunu sağlayacak K_p^* ve M_p^* matrisleri bulunamamaktadır. Bunun için (A_p, B_p) çifti bilinmiyor olarak kabul edilirse kontrol girişi

$$u_p(t) = -K_p(t)x(t) + M_p(t)r(t) \tag{4.20}$$

olarak tanımlanabilir. Bu kontrolcüde $K_P(t)$ ve $M_P(t)$, sırayla K_p^* ve M_p^* ideal kontrol kazanç katsayı matrislerinin tahmini değerleridir ve bir uyarlama kuralı ile güncelleştirmesi gerekmektedir. Eş. 4.14'deki referans model ve Eş. 4.15'deki gerçek sisteme bağlı aşağıdaki şartların var olduğunu kabul edilsin:

4.1.1. Kabul

1. $A_p - B_p K_p^* = A_m$ sağlayacak bir $K_p^* \in \mathbb{R}^{m \times n}$ vardır.
2. $B_p M_p^* = B_m$ sağlayacak bir $M_p^* \in \mathbb{R}^{m \times m}$ vardır.
3. Pozitif tanımlı ve bilinmesi gerekmeyen $G \in \mathbb{R}^{m \times m}$ ve $\hat{B} \triangleq B_p G$ bilinen yapan bir matris vardır [184].

Eş. 4.20'deki kontrolcüde $K_p(t)$ ve $M_p(t)$ kazanç katsayıların güncellenmesi için aşağıdaki uyarlama kuraları önerilmektedir.

$$\dot{K}_p = \hat{B}^T P_{ad} e(t) x_p^T(t) \Gamma_K, \;\; K_p(0) = K_{p_0}, \tag{4.21}$$

$$\dot{M}_p = -\hat{B}^T P_{ad} e(t) r^T(t) \Gamma_M, \;\; M_p(0) = M_{p_0}, \tag{4.22}$$

4.1.2. Teorem

Eş. 4.20'de verilen uyarlamalı kontrol, Eş. 4.21 ve Eş. 4.22'deki uyarlama kuralı ile birlikte Eş. 4.15'deki gerçek sisteme uygulanırsa kapalı çevrim gerçek sistemdeki tüm $x_p(t), e(t)$ ve $u_p(t)$ sinyalleri, sınırlı olarak gerçek sistemin durum değişkeni $x_p(t)$, referans sistemin durum değişkeni $x_m(t)$'ye zamanla yakınsamakta ve takip hatası $e(t) \in \mathcal{L}^2$ olur ve $t \to \infty$ iken $e(t) \to 0$ gitmektedir.

İspat

Gerçek sistemin kapalı çevrimini elde etmek için Eş. 4.20, Eş. 4.15'de yerine konursa

$$\dot{x}_p(t) = A_p x_p(t) + B_p(-K_p(t)x_p + M_p(t)r(t))$$

olur. Daha sonra Kabul 4.1.1'in birinci maddesi göz önüne alınırsa,

$$\dot{x}_p(t) = \left(A_m + B_p K_p^*\right)x_p(t) + B_p\left(-K_p(t)x_p(t) + M_p(t)r(t)\right)$$

Bu eşitliğin sağ tarafına $B_m r(t)$ eklenip çıkarılırsa;

$$\dot{x}_p(t) = A_m x_p(t) + B_p\left(K_p^* - K_p(t)\right)x_p(t) + B_p M_p(t)r(t) + B_m r(t) - B_m r(t)$$

Daha sonra takip hatası Eş. 4.16, Eş. 4.14 ve Kabul 4.1.1'in ikinci maddesi, yani $B_p M_p^* = B_m$, kullanılarak

$$\dot{x}_p(t) = A_m e(t) + \left(A_m x_m(t) + B_m r(t)\right) + B_p\left(K_p^* - K_p(t)\right)x_p(t) + B_p M_p(t)r(t) - B_p M_p^* r(t)$$

elde edilmektedir. Buradan

$$\dot{e}(t) = A_m e(t) - B_p\left(K_p(t) - K_p^*\right)x_p(t) + B_p\left(M_p(t) - M_p^*\right)r\,(t)$$

olur. Burada kontrol kazanç katsayı matrislerin tahmin hataları

$$\widetilde{K}_P(t) \triangleq K_p(t) - K_p^*,\ \widetilde{M}_P(t) \triangleq M_p(t) - M_p^* \tag{4.23}$$

olarak tanımlanırsa, hata dinamiği

$$\dot{e}(t) = A_m e(t) + B_p\big(-\widetilde{K}_p(t)x_p(t) + \widetilde{M}_p(t)r(t)\big), \quad e(0) = x_{p_0} - x_{m_0} \tag{4.24}$$

olarak elde edilmektedir. Hata dinamiğini karalı hale getirmek için, aşağıdaki aday Lyapunov fonksiyonu göz önüne alınmaktadır.

$$V\big(e, \widetilde{K}_p, \widetilde{M}_p\big) \triangleq e^T P_{ad} e + tr\big(G^{-1}\widetilde{K}_p^T \Gamma_K^{-1} \widetilde{K}_p + G^{-1}\widetilde{M}_p^T \Gamma_M^{-1} \widetilde{M}_p\big) \tag{4.25}$$

Burada, $\Gamma_K \in \mathbb{R}^{n\times n}$ ve $\Gamma_M \in \mathbb{R}^{m\times m}$ pozitif tanımlı matrisler olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca, $P_{ad} = P_{ad}^T > 0$ aşağıdaki Lyapunov denklemini sağlamaktadır,

$$P_{ad}A_m + A_m^T P_{ad} = -Q_{ad} \tag{4.26}$$

Eş. 4.26'da $Q_{ad} = Q_{ad}^T > 0$, keyfi seçilen pozitif ve simetrik bir matristir.

Aday Lyapunov fonksiyonunun türevi;

$$\dot{V}\big(e, \widetilde{K}_p, \widetilde{M}_p\big) = \dot{e}^T P_{ad} e + e^T P_{ad}\dot{e} + 2tr\left(G^{-1}\widetilde{K}_p^T \Gamma_K^{-1}\dot{\widetilde{K}}_p + G^{-1}\widetilde{M}_p^T \Gamma_M^{-1}\dot{\widetilde{M}}_p\right)$$

$$\begin{aligned}\dot{V}\big(e, \widetilde{K}_p, \widetilde{M}_p\big) = &\left(A_m e - B_p\widetilde{K}_p x_p + B_p\widetilde{M}_p r\right)^T P_{ad} e + e^T P_{ad}\left(A_m e - B_p\widetilde{K}_p x_p + B_p\widetilde{M}_p r\right)\\ &+ 2tr\left(G^{-1}\widetilde{K}_p^T \Gamma_K^{-1}\dot{\widetilde{K}}_p + G^{-1}\widetilde{M}_p^T \Gamma_M^{-1}\dot{\widetilde{M}}_p\right)\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\dot{V}\big(e, \widetilde{K}_p, \widetilde{M}_p\big) = &\ e^T(P_{ad}A_m + A_m^T P_{ad})e + 2e^T P_{ad}\left(-B_p\widetilde{K}_p x_p + B_p\widetilde{M}_p r\right)\\ &+ 2tr\left(G^{-1}\widetilde{K}_p^T \Gamma_K^{-1}\dot{\widetilde{K}}_p + G^{-1}\widetilde{M}_p^T \Gamma_M^{-1}\dot{\widetilde{M}}_p\right)\end{aligned}$$

Eş. 4.25'deki Lyapunov denklemini göz önüne alınarak

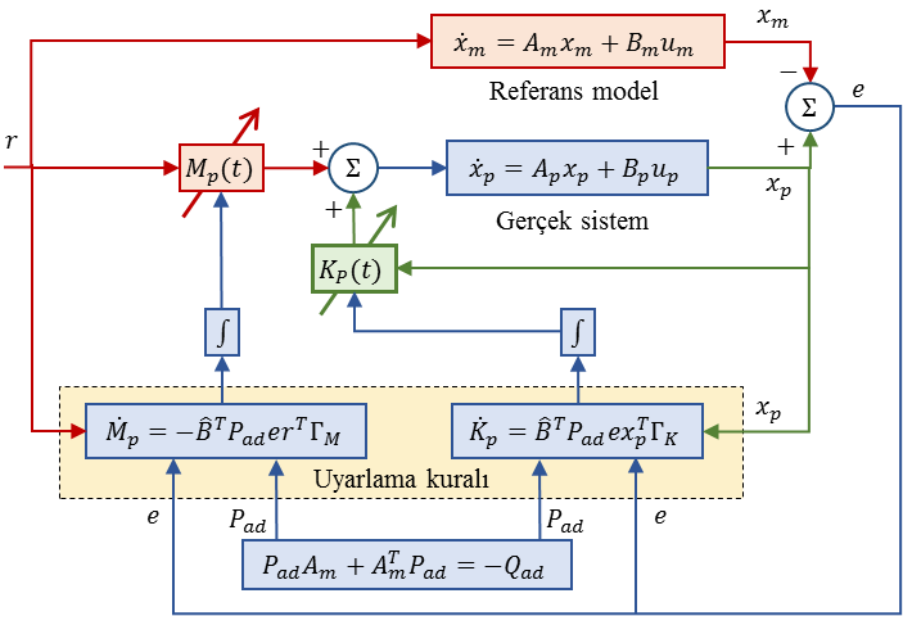
$$\dot{V}\left(e,\tilde{K}_p,\tilde{M}_p\right) = -e^T Q_{ad} e + \left\{-2e^T P_{ad} B_p \tilde{K}_p x_p + 2tr\left(G^{-1}\tilde{K}_p^T \Gamma_K^{-1}\dot{\tilde{K}}_p\right)\right\} +$$
$$\left\{2e^T P_{ad} B_p \tilde{M}_p r + 2tr\left(G^{-1}\tilde{M}_p^T \Gamma_M^{-1}\dot{\tilde{M}}_p\right)\right\}$$

olur. Trace'in özelliklerinden yararlanılarak ve uyarlama kuraları Eş. 4.21-4.22 göz önüne alınarak Lyapunov fonksiyonu

$$\dot{V}\left(e,\tilde{K}_p,\tilde{M}_p\right) = -e^T Q_{ad} e \leq -\lambda_{min}(Q_{ad})\|e(t)\|_2^2 \leq 0 \tag{4.27}$$

olur. Burada, $\lambda_{min}(Q_{ad})$, simetrik ve pozitif tanımlı ve Q_{ad} matrisinin en küçük özdeğeridir. Böylece negatif yarı tanımlı $\dot{V}\left(e,\tilde{K}_p,\tilde{M}_p\right)$ hata dinamiği, Eş. 4.24'ün global kararlı ve bu dinamikteki $e(t), \tilde{K}_p(t)$ ve $\tilde{M}_p(t)$ sinyallerinin sınırlı olduğunu ifade etmektedir. Sonuç olarak $x_p(t)$, $K_p(t)$ ve $M_p(t)$ sınırlı olduğu elde edilmekte ve neticede $\dot{e}(t)$'in sınırlı olduğu görülmektedir. Bu yüzden, $\ddot{V}\left(e,\tilde{K}_p,\tilde{M}_p\right) = -\dot{e}^T(t)Q_{ad}e(t) - e^T(t)Q_{ad}\dot{e}(t)$ düzgün olarak sınırlı (*uniformly bounded*) ve zamana bağlı fonksiyondur. Bu nedenle $\dot{V}\left(e,\tilde{K}_p,\tilde{M}_p\right)$ düzgün olarak sürekli olduğu belirlenmektedir. Sonuç olarak, Barbalat Lemma'ya göre $\dot{V}\left(e,\tilde{K}_p,\tilde{M}_p\right)$ asimptotik olarak zamanla sıfıra gitmekte ve neticede $\lim_{t\to\infty} e(t) = 0$ olmaktadır. ■

Model referans uyarlamalı kontrolün blok diyagramı Şekil 4.9'da verilmiştir.



Şekil 4.9. Model referans uyarlamalı kontrol

4.1.2. Açıklama

Eğer M_p^* pozitif tanımlı veya negatif tanımlı bir matris ve işareti biliniyor olarak kabul edilirse, B_p matrisinin tahmini, yani $\hat{B} \triangleq B_p G$, yerine uyarlama kuralında B_m matrisi ve M_p^*'in işareti kullanılabilir ve uyarlama kuralı

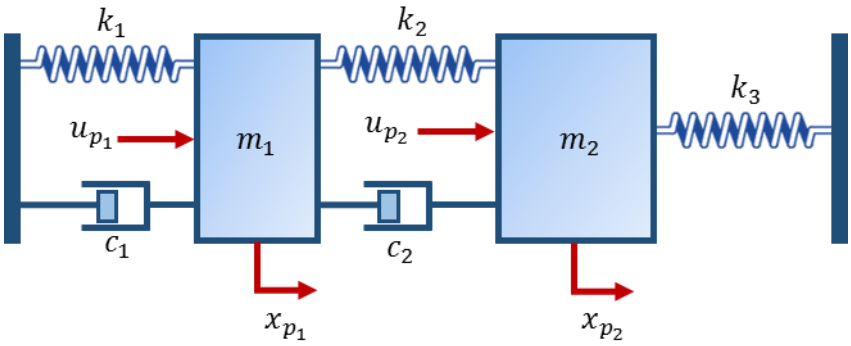
$$\dot{K}_p = \text{sgn}(M_p^*) B_m^T P e(t) x_p^T(t) \Gamma_K \tag{4.28}$$

$$\dot{K}_M = -\text{sgn}(M_p^*) B_m^T P e(t) r^T(t) \Gamma_M \tag{4.29}$$

şeklinde tanımlanabilir. Burada, B_m matrisi pozitif tanımlı ise $\text{sgn}(M_p^*) \triangleq 1$ ve aksi takdirde $\text{sgn}(M_p^*) \triangleq -1$ olarak tanımlanır. Birçok durumda B_p matrisi bilinmediği için M_p^*'in işaretinin bilindiği kabulü gerçekçi bir varsayım değildir.

Örnek 4.2

Şekil 4.10'de gösterilen seri bağlanmış kütle-yay-amortisör sistemi gerçek sistem olarak ele alınsın.



Şekil 4.10. Kütle-yay-amortisör sistemi

Burada, u_{p_1}ve u_{p_2} kontrol girişleri, x_{p_1}ve x_{p_2} birinci ve ikinci kütlelerin konumu olarak tanımlanmaktadır. Sistemin hareket denklemleri

$$\ddot{x}_{p_1} = -\frac{k_1 + k_2}{m_1} x_{p_1} - \frac{c_1 + c_2}{m_1} \dot{x}_{p_1} + \frac{k_2}{m_1} x_{p_2} + \frac{c_2}{m_1} \dot{x}_{p_2} + \frac{1}{m_1} u_{p_1}$$

$$\ddot{x}_{p_2} = \frac{k_2}{m_2} x_{p_1} + \frac{c_2}{m_2} \dot{x}_{p_1} - \frac{k_2 + k_3}{m_2} x_{p_2} - \frac{c_2}{m_2} \dot{x}_{p_2} + \frac{1}{m_2} u_{p_2}$$

şeklinde ifade edilmektedir. Sistemin durum değişkenleri $x_p = [x_{p_1} \quad \dot{x}_{p_1} \quad x_{p_2} \quad \dot{x}_{p_2}]^T$ olarak tanımlanırsa durum uzayında hareket denklemi Eş. 4.15'deki gibi gösterilebilir. Eşitlikte tanımlanan matrisler aşağıda verilmektedir.

$$A_p = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 \\ -\frac{k_1 + k_2}{m_1} & -\frac{c_1 + c_2}{m_1} & \frac{k_2}{m_1} & \frac{c_2}{m_1} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ \frac{k_2}{m_2} & \frac{c_2}{m_2} & -\frac{k_2 + k_3}{m_2} & -\frac{c_2}{m_2} \end{bmatrix}, \quad B_p = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ \frac{1}{m_1} & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{m_2} \end{bmatrix}$$

Burada sistemin kütleleri, sönümleme katsayısı ve yay sabitleri, sırasıyla $m_1 = 1{,}5$ kg, $m_2 = 2{,}8$ kg, $c_1 = 1{,}6$ kg/s, $c_2 = 2{,}5$ kg/s, $k_1 = 20$ kg/s^2, $k_2 = 12$ kg/s^2, $k_3 = 18$ kg/s^2 olarak verilmektedir. Referans model, Eş. 4.14 denklemi ve aşağıdaki sabit katsayı matrisleriyle tanımlanmaktadır,

$$A_m = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 \\ -30 & -20 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & -55 & -10 \end{bmatrix}, \quad B_m = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 30 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 8 \end{bmatrix}$$

Referans komut girişi

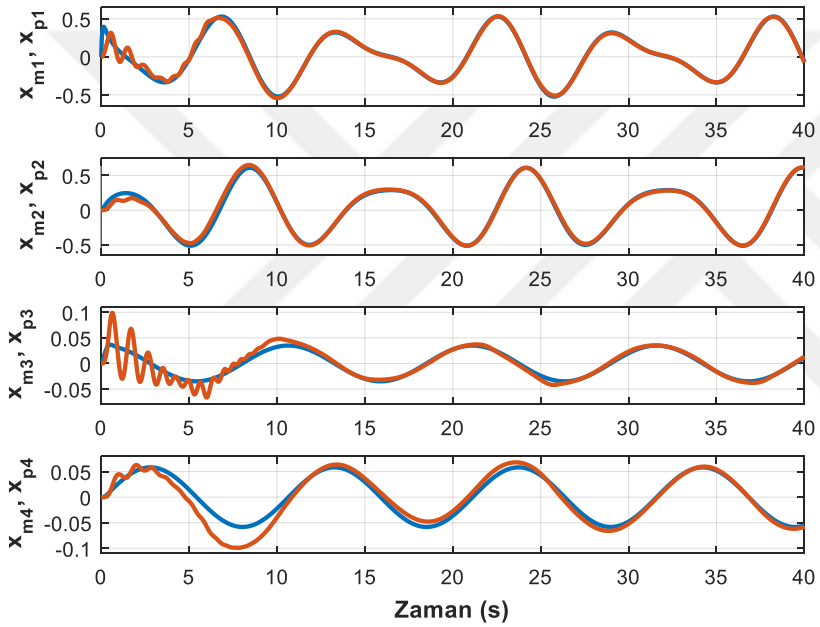
$$r(t) = \begin{bmatrix} r_1(t) \\ r_2(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0{,}5cos(0{,}8t) - 0{,}2cos(1{,}2t) \\ 0{,}4sin(0{,}6t) \end{bmatrix}$$

olarak tanımlanmaktadır. Burada amaç, kütlelerin x_{p_1}, x_{p_2} konumu ve $\dot{x}_{p_1}$, $\dot{x}_{p_2}$ hızı, sırayla referans modelin x_{m_1}, x_{m_2} ve $\dot{x}_{m_1}$, $\dot{x}_{m_2}$ durum değişkenlerini takip etmesi ve zamanla takip hatasının sıfır olmasını sağlamaktır. Benzetim sonuçları iki farklı uyarlama oranı için aşağıda verilmektedir. Tüm benzetimlerde Lyapunov denklemi için $Q_{ad} = I_{4\times4}$ olarak alınmaktadır ve B_p matrisin tahmini

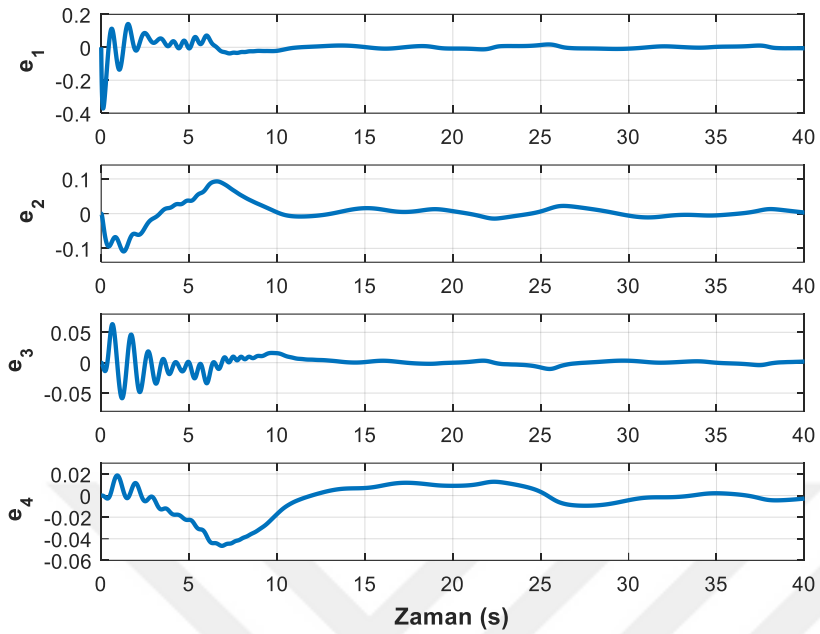
$$\hat{B}_p = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$

olarak kabul edilmektedir. Başlangıç koşulları $K_p(0) = 0_{2\times4}$, $M_p(0) = 0_{1\times2}$, $x_p(0) = 0_{4\times1}$, $x_m(0) = 0_{4\times1}$ olarak ele alınmaktadır.

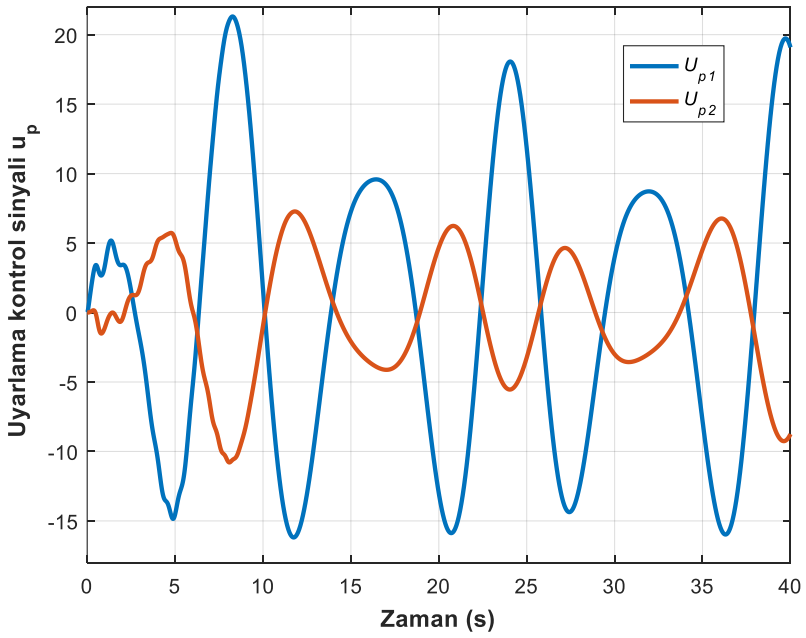
- Aşağıdaki şekillerde uyarlama oranı $\Gamma_K = 10^4 I_4$ ve $\Gamma_M = 10^4 I_2$ olarak ele alınmaktadır.



Şekil 4.11. Referans model ve gerçek sistemin durum değişkenleri ($\Gamma_K = 10^4 I_4$, $\Gamma_M = 10^4 I_2$)

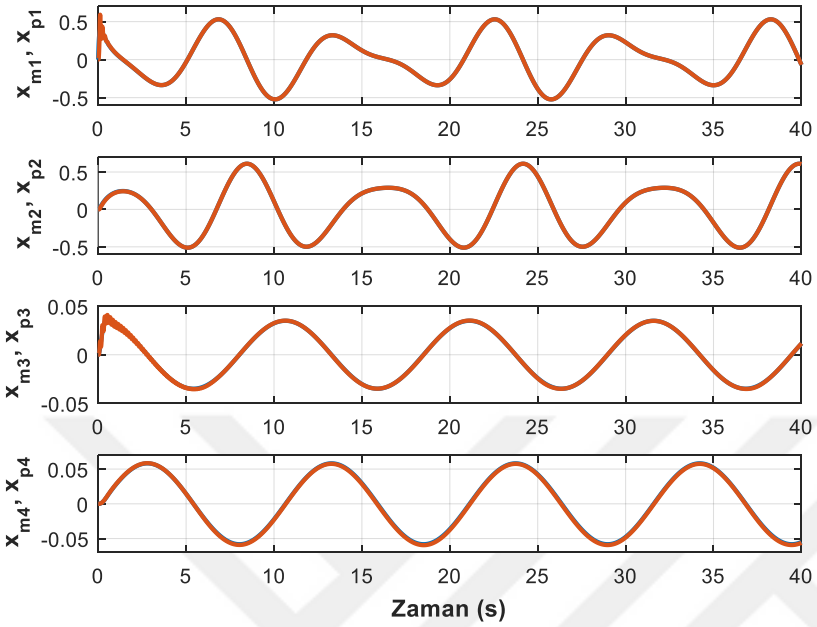


Şekil 4.12. Takip hataları ($\Gamma_K = 10^5 I_4$, $\Gamma_M = 10^5 I_2$)

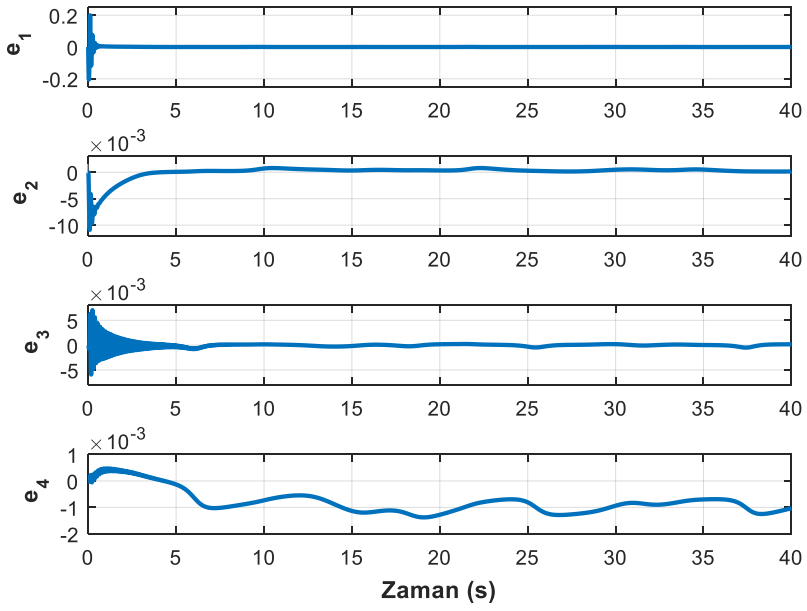


Şekil 4.13. Uyarlamalı kontrol sinyali ($\Gamma_K = 10^4 I_4$, $\Gamma_M = 10^4 I_2$)

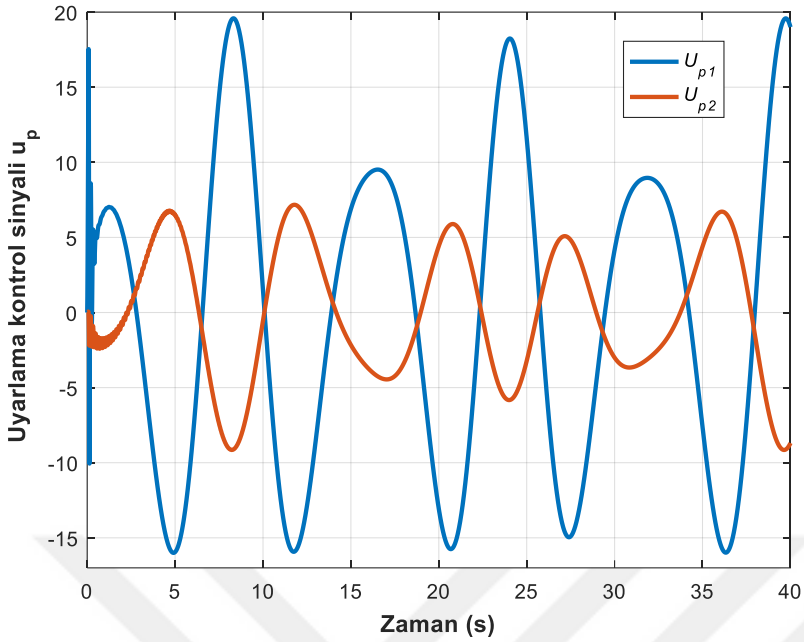
- Aşağıdaki şekillerde uyarlama oranı $\Gamma_K = 10^5 I_4$, $\Gamma_M = 10^5 I_4$ olarak ele alınmaktadır.



Şekil 4.14. Referans model ve gerçek sistemin durum değişkenleri ($\Gamma_K = 10^5 I_4$, $\Gamma_M = 10^5 I_2$)



Şekil 4.15. Takip hataları ($\Gamma_K = 10^5 I_4$, $\Gamma_M = 10^5 I_2$)



Şekil 4.16. Uyarlamalı kontrol sinyali ($\Gamma_K = 10^5 I_4$, $\Gamma_M = 10^5 I_2$)

Benzetim sonuçları uyarlama oranının artışı ile takip hatasının sıfıra (veya sınırlı küçük bir değere) gitmesindeki hızlanmayı göstermektedir.

4.1.3. Doğrusal zamanla değişmeyen sistemler için model referans uyarlamalı kontrol kararlılığı

Aşağıdaki gibi doğrusal zamanla değişmeyen n-boyutlu bir sistem ele alınsın

$$\dot{x}_m(t) = A_m x_m(t) + B_m u_m(t),\ x_m(0) = x_{m_0} \tag{4.30}$$

Burada, $x_m(t) \in \mathbb{R}^n$ referans durum değişkeni vektörü $A_m \in \mathbb{R}^{n\times n}$, $B_m \in \mathbb{R}^{n\times m}$ sistemin sabit ve bilinen durum ve giriş matrisleridir. Burada A_m Hurwitz şartını sağlamayan kararsız bir matristir. A_m matrisin en az bir pozitif özdeğeri vardır ve (A_m, B_m) çifti kontrol edilebilirdir. Ayrıca, $u_m(t) \in \mathbb{R}^m$ referans sistemi kararlı yapan sınırlı kontrol girişidir ve çeşitli yöntemler ile hesaplanabilir. Kontrol girişi

$$u_m(t) = -K_m x_m(t) \tag{4.31}$$

olarak tanımlanabilir. Burada, $K_m \in \mathbb{R}^{m\times n}$ kontrolcünün kazanç katsayısıdır ve kök yerleştirme yada optimum kontrol gibi yöntemler ile elde edilebilir. Daha sonra, Eş. 4.31, Eş. 4.30'de yerine konursa, kararlı kapalı çevrim referans model,

$$\dot{x}_m(t) = A_{m_{cl}} x_m(t),\ x_m(0) = x_{m_0} \tag{4.32}$$

olarak elde edilmektedir. Eş. 4.32'de $A_{m_{cl}} \triangleq A_m - B_m K_m$ asimptotik olarak kararlı matristir ve tüm özdeğerleri istenilen negatif değerler olarak tanımlanmaktadır. Neticede, kararlı kapalı çevrim ve aynı zamanda zorlanmamış (*unforced*) referans model istenilen yörünge ile Eş. 4.32'deki gibi elde edilmektedir. Aslında bu komut takip eden model referans sistemine benzer bir referans model olur fakat referans girişi $r(t) \equiv 0$ olarak tanımlanmaktadır.

Diğer taraftan geçek sistem için Eş. 4.15'de verilen doğrusal zamanla değişmeyen sabit katsayı matrislerinden oluşan bir sistem kabul edilsin. Sistemi kararlı yapan kontrol girişi

$$u_p(t) = -K_p(t)x(t) \tag{4.33}$$

olarak tanımlanabilir. Bu kontrolcüde $K_P(t)$ uyarlamalı kontrolcünün kazanç katsayısıdır ve uyarlama kuralı ile tahmin edilmektedir. İdeal kontrolcünün kazanç katsayısı K_p^* gerçek sistem ve referans sistemin transfer fonksiyonlarının aynı olmasını sağlamaktadır. K_p^*'nin aşağıdaki uyum koşulunu sağlaması gerekmektedir.

$$A_{m_{cl}} = A_p - B_p K_p^* \tag{4.34}$$

Eş. 4.32'deki referans model ve Eş. 4.15'deki gerçek sisteme bağlı aşağıdaki şartların var olduğunu kabul edilsin;

4.1.2. Kabul

1. $A_p - B_p K_p^* = A_{m_{cl}}$ sağlayacak bir $K_p^* \in \mathbb{R}^{m\times n}$ vardır.
2. Pozitif tanımlı ve bilinmesi şart olmayan $G \in \mathbb{R}^{m\times m}$ ve $\hat{B} \triangleq B_p G$ bilinen yapan bir matris vardır.

Eş. 4.33'de uyarlamalı kontrolün $K_p(t)$ kazanç katsayı için aşağıdaki uyarlama kuralı önerilmektedir

$$\dot{K}_p(t) = \hat{B}^T P_{ad} e(t) x_p^T(t) \Gamma, \tag{4.35}$$

4.1.3. Teorem

Eş. 4.33'deki uyarlamalı kontrol, Eş. 4.35'deki uyarlama kuralı ile birlikte Eş. 4.15'deki sisteme uygulanırsa kapalı çevrim gerçek sistemdeki tüm sinyaller, yani $x_p(t), e(t)$ ve $u_p(t)$ sınırlı sinyaller olarak model sistemin durum değişkeni $x_p(t)$ referans sistemin durum değişkeni $x_m(t)$'ye zamanla yakınsamakta ve takip hatası $e(t) \in \mathcal{L}^2$ olmaktadır. Ayrıca, $t \to \infty$ iken $e(t) \to 0$ olmaktadır.

İspat

Gerçek sistemin kapalı çevrimini elde etmek için Eş. 4.33, Eş. 4.15'de yerine konursa,

$$\dot{x}_p(t) = A_p x_p(t) - B_p K_p(t) x_p(t)$$

olur. Daha sonra Kabul 4.2'nin birinci maddesi göz önüne alınırsa

$$\dot{x}_p(t) = \left(A_{m_{cl}} + B_p K_p^*\right)\left(x_m(t) + e(t)\right) - B_p K_p(t) x_p(t)$$

Bu eşitliğin sağ tarafına $B_m r(t)$ eklenip çıkarılırsa ve sadeleştirme yapılırsa hata dinamiği

$$\dot{e}(t) = A_{m_{cl}} e(t) - B_p \widetilde{K}_p(t) x_p(t), \; e(0) = x_{p_0} - x_{m_0} \tag{4.36}$$

olarak elde edilmektedir. Hata dinamiğinin karalılığını incelemek için, aşağıdaki aday Lyapunov fonksiyonu göz önüne alınsın.

$$V\left(e, \widetilde{K}_p\right) \triangleq e^T P_{ad} e + tr\left(G^{-1} \widetilde{K}_p^T \Gamma^{-1} \widetilde{K}_p\right) \tag{4.37}$$

Burada, $\Gamma \in \mathbb{R}^{n\times n}$ pozitif tanımlı matristir ve $P_{ad} = P_{ad}^T > 0$ Eş. 4.26 Lyapunov denklemini sağlayan keyfi bir $Q_{ad} = Q_{ad}^T > 0$ için elde edilmektedir.

Aday Lyapunov fonksiyonunun zamana göre türevi

$$\dot{V}\left(e, \widetilde{K}_p\right) = \dot{e}^T P_{ad} e + e^T P_{ad} \dot{e} + 2tr\left(G^{-1}\widetilde{K}_p^T \Gamma^{-1} \dot{\widetilde{K}}_p\right)$$

$$\dot{V}\left(e, \widetilde{K}_p\right) = \left(A_{m_{cl}} e - B_p \widetilde{K}_p x_p\right)^T P_{ad} e + e^T P_{ad}\left(A_{m_{cl}} e - B_p \widetilde{K}_p x_p\right) + 2tr\left(G^{-1}\widetilde{K}_p^T \Gamma^{-1} \dot{\widetilde{K}}_p\right)$$

$$\dot{V}\left(e, \widetilde{K}_p\right) = e^T (P_{ad} A_m + A_m^T P_{ad}) e + 2e^T P_{ad}\left(-B_p \widetilde{K}_p x_p\right) + 2tr\left(G^{-1}\widetilde{K}_p^T \Gamma^{-1} \dot{\widetilde{K}}_p\right)$$

Lyapunov denklemini göz önüne alarak

$$\dot{V}\left(e, \widetilde{K}_p\right) = -e^T Q_{ad} e + -2e^T P_{ad} B_p \widetilde{K}_p x_p + 2tr\left(G^{-1}\widetilde{K}_p^T \Gamma^{-1} \dot{\widetilde{K}}_p\right) \tag{4.38}$$

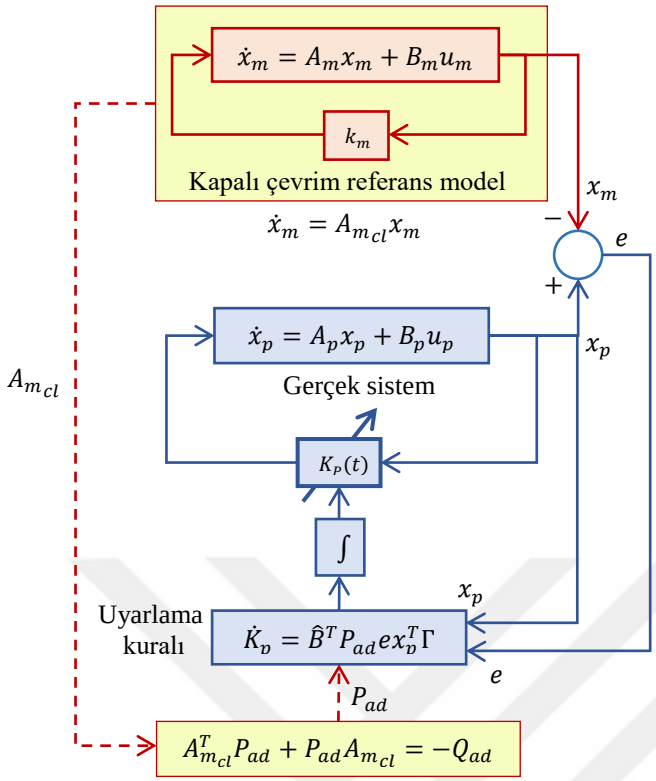
Eş. 4.35 kullanılarak uyarlama kuralı,

$$\dot{V}\left(e, \widetilde{K}_p\right) = -e^T Q_{ad} e \leq -\lambda_{min}(Q_{ad}) \|e(t)\|_2^2 \leq 0 \tag{4.39}$$

olarak elde edilmektedir. Böylece negatif yarı tanımlı $\dot{V}\left(e, \widetilde{K}_p\right)$, hata dinamiği Eş. 4.36'nin global olarak kararlı olduğu ve $e(t)$ ve $\widetilde{K}_p(t)$ sinyallerin sınırlı olduğunu ifade etmektedir. Neticede $x_p(t)$ ve $K_p(t)$'nin sınırlı oldugu elde edilmekte ve böylece $\dot{e}(t)$'nin sınırlı olduğu ispat edilmektedir. Bu yüzden, $\ddot{V}\left(e, \widetilde{K}_p\right) = -\dot{e}^T(t) Q_{ad} e(t) - e^T(t) Q_{ad} \dot{e}(t)$ uniform olarak sınırlı (*uniformly bounded*) olduğu ve böylece $\dot{V}\left(e, \widetilde{K}_p\right)$ uniform olarak sürekli olduğu vurgulanmaktadır.

Sonuç olarak, Barbalat Lemma'yı kullanarak $\dot{V}\left(e, \widetilde{K}_p\right)$ asimptotik olarak zamanla sıfıra gitmekte ve $\lim_{t\to\infty} e(t) = 0$ olmaktadır. ■

Model referans uyarlamalı kontrolün kararlılaştırma blok diyagramı Şekil 4.17'de verilmektedir.



Şekil 4.17. Model referans uyarlamalı kontrolün kararlılaştırma blok diyagramı

Yöntem bir örnek ile aşağıda açıklanmaktadır.

Örnek 4.3

Sabit katsayı matrislerinden oluşan bir referans model $\dot{x}_m(t) = A_m x_m(t) + B_m u_m(t)$ şeklinde ifade edilmekte ve A_m ve B_m sabit matrisleri;

$$A_m = \begin{bmatrix} -2 & 3 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & -4 & 0 \\ -2 & 0 & 0 & -8 \end{bmatrix}, \qquad B_m = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 2 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 3 \end{bmatrix}$$

olarak tanımlanmaktadır. Burada, A_m kararsız bir matristir ve bu matrisin özdeğerleri $\lambda_1 = -4;\ \lambda_2 = -7{,}64;\ \lambda_3 = -2{,}35$ ve $\lambda_4 = 1$ olmak üzere bir pozitif özdeğere sahiptir. Diğer taraftan sabit katsayı matrislerinden oluşan bir gerçek sistem $\dot{x}_p(t) = A_p x_p(t) + B_p u_p(t)$ olarak ifade edilmekte ve A_p ve B_p sabit matrisleri;

$$A_p = \begin{bmatrix} -10 & -4 & 0 & 1 \\ 2 & 5 & -1 & -3 \\ -3 & 0 & -1 & 0 \\ 6 & 0 & 1 & -1 \end{bmatrix}, \qquad B_p = \begin{bmatrix} 3 & 0 & 1 \\ 5 & 0 & 0 \\ 0 & 2 & 0 \\ 0 & 0 & 4 \end{bmatrix}$$

olarak alınmaktadır. Burada A_p ve B_p matrisleri bilinmeyen matrisler olarak kabul edilsin. Referans modelin dinamiğini kararlı hale getirmek için doğrusal karesel düzenleyici yöntemi kullanılmaktadır ve

$$Q_m = \begin{bmatrix} 2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 4 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 10 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 5 \end{bmatrix}, \qquad R_m = I_3$$

olarak alınmaktadır ve LQR ile elde edilen optimum kazanç katsayı matrisi

$$K_m = \begin{bmatrix} 0{,}4253 & 3{,}2189 & 0{,}1209 & -0{,}0568 \\ 0{,}1236 & -0{,}0026 & 1{,}0920 & -0{,}0029 \\ 0{,}7129 & -0{,}0327 & 0{,}2385 & 0{,}7049 \end{bmatrix}$$

şeklinde elde edilmektedir. Böylece kapalı çevrim ve Hurwitz koşulunu sağlayan referans modelde

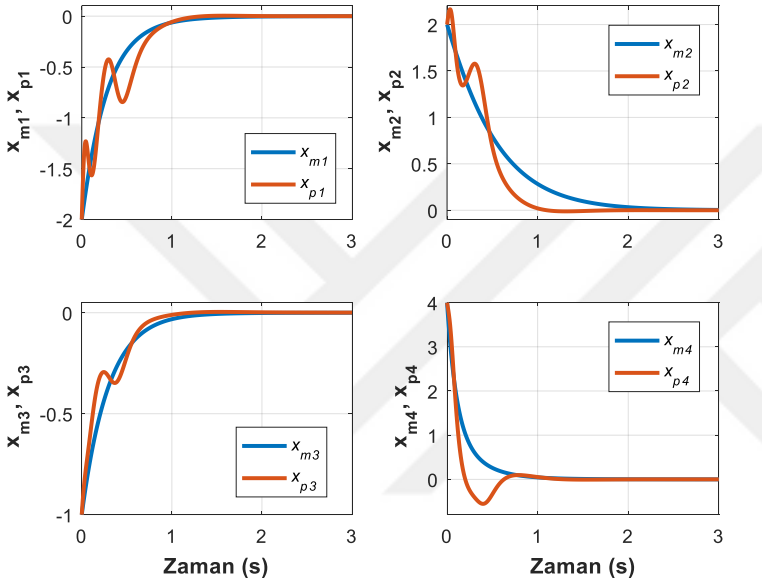
$$A_{m_{cl}} = \begin{bmatrix} -3{,}8511 & -0{,}1535 & -0{,}5979 & -0{,}3530 \\ -0{,}4253 & -2{,}2189 & -0{,}1209 & 0{,}0568 \\ 0{,}8764 & 0{,}0026 & -5{,}0920 & 0{,}0029 \\ -4{,}1387 & 0{,}0981 & -0{,}7155 & -10{,}1147 \end{bmatrix}$$

olarak elde edilmektedir. $A_{m_{cl}}$ matrisinin özdeğerleri ise $\lambda_1 = -10{,}3297;\ \lambda_2 = -4{,}5839;\ \lambda_3 = -4{,}1915$ ve $\lambda_4 = 2{,}1715$ olur ve A_{mcl} Hurwitz matristir. Gerçek sistemin MRAC için iki farklı uyarlama oranı $\Gamma_K = 10^2 I_4$ ve $\Gamma_K = 2 \times 10^3 I_4$ olarak alınmaktadır ve neticede iki farklı uyarlamalı kontrol sinyali elde edilmektedir. Benzetimlerde Riccati denkleminin çözümü için $Q_{ad} = I_4$ ve başlangıç koşulları $x_m(0) = x_p(0) = [-2 \quad 2 \quad -1 \quad 4]^T$ olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca B_p matrisin tahmini

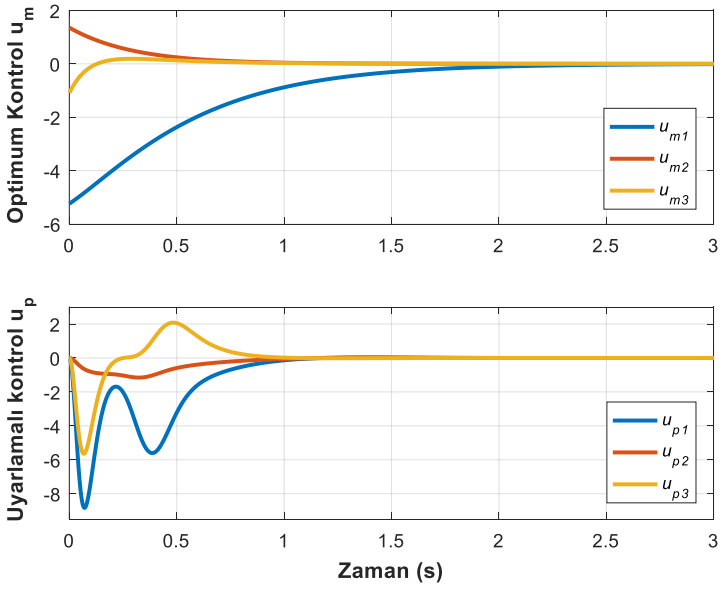
$$\hat{B}^T = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

olarak tanımlanmaktadır.

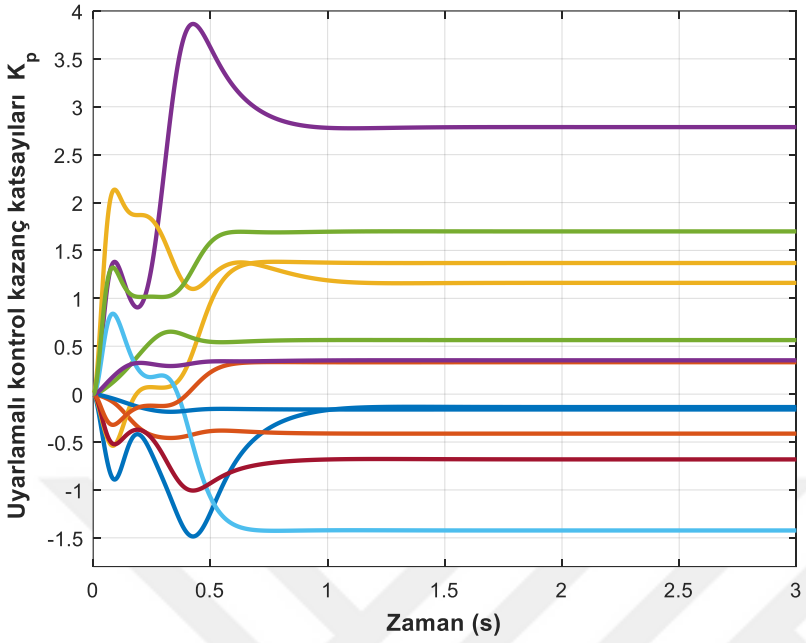
- Aşağıdaki grafiklerde uyarlama oranı $\Gamma_K = 10^2 I_4$ olarak ele alınmaktadır.



Şekil 4.18. Referans model ve gerçek sistemin durum değişkenleri ($\Gamma_K = 10^2 I_4$)

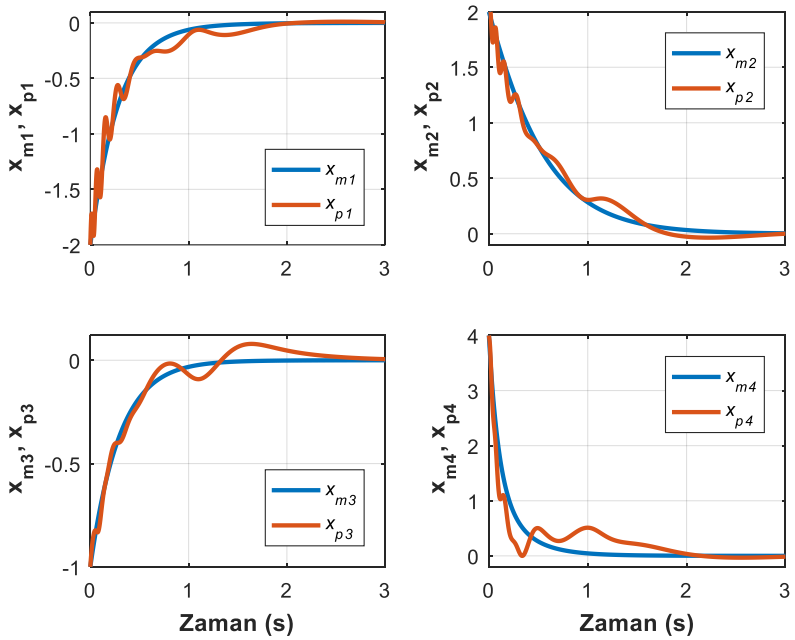


Şekil 4.19. Referans model için optimum kontrol ve gerçek sistem için uyarlamalı kontrol sinyalleri ($\Gamma_K = 10^2 I_4$)

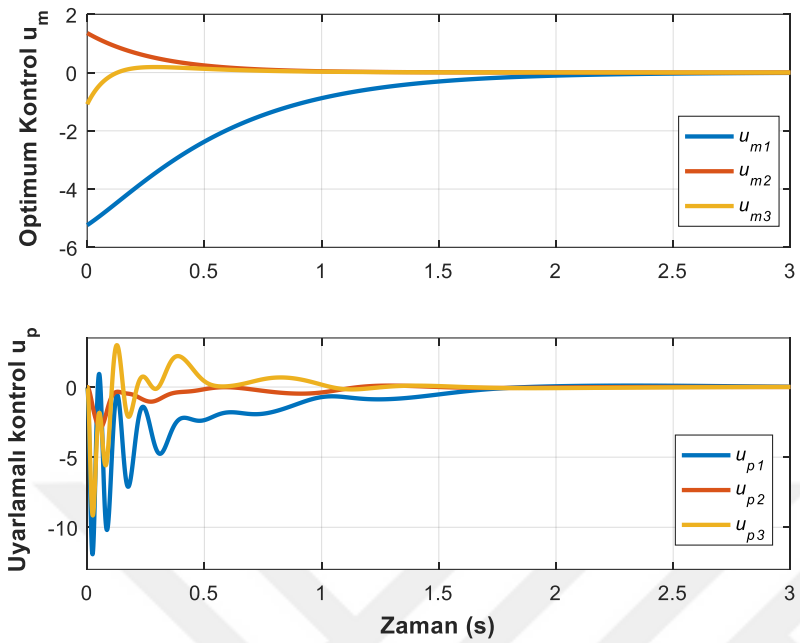


Şekil 4.20. Uyarlama katsayıları ($\Gamma_K = 10^2 I_4$)

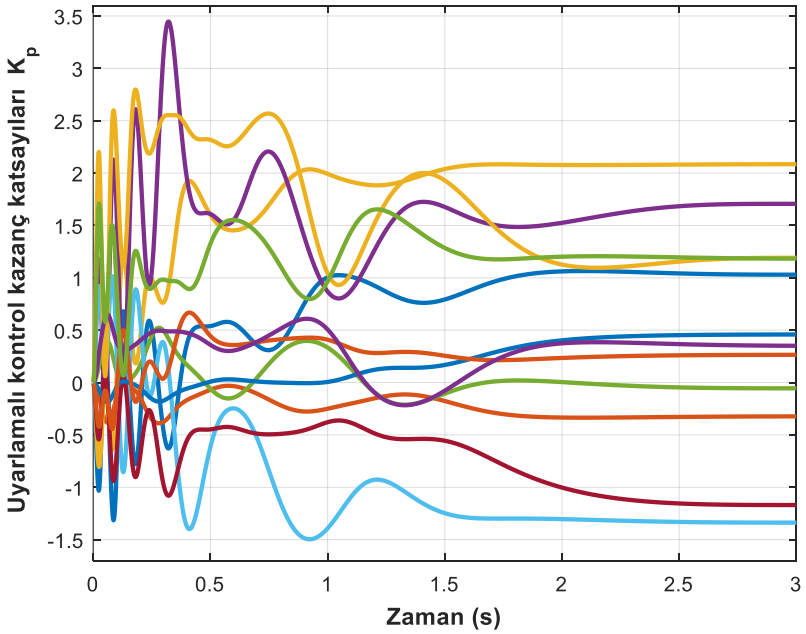
- Aşağıdaki grafiklerde uyarlama oranı $\Gamma_K = 10^3 I_4$ olarak ele alınmaktadır.



Şekil 4.21. Referans model ve gerçek sistemin durum değişkenleri ($\Gamma_K = 10^3 I_4$)



Şekil 4.22. Referans model için optimum kontrol ve gerçek sistem için uyarlamalı kontrol sinyali ($\Gamma_K = 10^3 I_4$)



Şekil 4.23.Uyarlama katsayıları ($\Gamma_K = 10^3 I_4$)

4.2. Durum Bağımlı Riccati Denklemi Tabanlı Model Referans Uyarlamalı Kontrol Kararlılığı

Bu bölümde, SDRE ve MRAC yaklaşımları birleştirerek modelleme veya parametre belirsizlikleri içeren doğrusal olmayan sitemler için etkili ve sistematik bir kontrol yöntemi önerilmektedir. Klasik doğrusal sistemlerin MRAC tasarım yönteminin aksine, kararlı davranış sergileyen bir doğrusal olmayan referans model ele alınmakta ve doğrusal olmayan bir gerçek sistemin kararlı hale getirilmesi amaçlanmaktadır. Kararlı doğrusal olmayan bir referans model elde etmek için, ilk olarak referans modele SDRE kontrol tasarlanmaktadır. Sonra referans modelin tepkisini dikkate alarak, modelleme veya parametre belirsizlikleri içeren doğrusal olmayan gerçek sistem için önerilen SDRE tabanlı MRAC ile kontrolcü tasarlanmaktadır.

4.2.1. Durum bağımlı Riccati denklemi tabanlı doğrusal olmayan referans model için optimum kontrolcü tasarımı

Durum değişkenlerine göre doğrusal olmayan ama kontrol girişine göre doğrusal olan n-boyutlu referans model ele alınsın,

$$\dot{x}_m(t) = f_m(x_m) + g_m(x_m)u_m(t),\ x_m(0) = x_{m_0} \tag{4.40}$$

Burada, $x_m \in \mathbb{R}^n$ referans modelin durum değişkenleri vektörü ve $u_m \in \mathbb{R}^m, (1 \leq m \leq n)$ kontrol girişidir. Ayrıca $f_m(x_m)\colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^n$ ve $g_m(x_m)\colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^{n\times m}$'dir. Eş. 4.40'daki doğrusal olmayan referans model doğrusala benzer durum bağımlı katsayı matrisi ile ifade edilebilmektedir,

$$\dot{x}_m(t) = A_m(x_m)x_m(t) + B_m(x_m)u_m(t),\ x_m(0) = x_{m_0} \tag{4.41}$$

Burada

$$f_m(x_m) = A_m(x_m)x_m(t), \quad g_m(x_m) = B_m(x_m) \tag{4.42}$$

ve $A_m(x_m)\colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^{n\times n}$ ve $B_m(x_m)\colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^{n\times m}$ olarak tanımlıdır ve referans modelin tamamen bilinen durum bağımlı katsayı matrisleridir.

4.2.1. Kabul

Eş. 4.40'da $f_m(x_m) \in C^1$ sürekli türevlenebilir vektör-değerli fonksiyondur. Ayrıca Eş. 4.40'deki sistemin girişi sıfır alınarak kabul edildiğinde ($u_m(t) \equiv 0$), orijin, sistemin denge noktası olmalıdır; yani $f_m(0) = 0$ olmalıdır. Bu koşullar sağlanırsa $f_m(x_m)$ fonksiyonu, durum bağımlı katsayı matrisi şeklinde, $f_m(x_m) = A_m(x_m)x_m$, ifade etmek her zaman mümkündür.

4.2.1. Açıklama

$f_m(0) \neq 0$ durumunda, uygun dönüşüm yapılarak, denge noktası orijine kaydırılabilir.

4.2.1. Kabul

$B_m(x_m) \in C^0$ sürekli durum değişkenine bağlı fonksiyondur ve $\forall x_m$ için $B_m(x_m) \neq 0$'dır.

4.2.2. Kabul

$(A_m(x_m), B_m(x_m))$ çifti noktasal olarak kontrol edilebilirdir yani $t \geq 0$ iken kontrol edilebilirlik matrisi $[B_m(x_m)\ A_m(x_m)B_m(x_m)\ A_m^2(x_m)B_m(x_m) \cdots A_m^{n-1}(x_m)B_m(x_m)]$ tam ranka sahip olmalıdır.

Noktasal kontrol edilebilirlik varsayılarak, SDRE yöntem ile referans model Eş. 4.40 için tam durum geri-beslemeli doğrusal olmayan optimum kontrolcü aşağıdaki şekilde tasarlanabilir

$$u_m(x_m) = -K_m(x_m)x_m \tag{4.43}$$

$$K_m(x_m) = R_m^{-1}(x_m)B_m^T(x_m)P_m(x_m) \tag{4.44}$$

Burada, $K_m(x_m) \in \mathbb{R}^{\mathrm{m}\times\mathrm{n}}$ durum bağımlı geri-besleme kazanç matrisidir ve doğrusal karesel düzenleyici (LQR) yöntemiyle durum değişkenine göre karesel olmayan ve kontrol girişine göre karesel olan bir sonsuz zaman maliyet fonksiyonunu minimize etmektedir,

$$J_m = \frac{1}{2}\int_0^\infty \{x_m^T(t)Q_m(x_m)x_m(t) + u_m^T(x_m)R_m(x_m)u_m(x_m)\}dt \quad (4.45)$$

Eş. 4.44'deki $P_m(x_m)$ aşağıda ifade edilen durum bağımlı Riccati denkleminin simetrik, pozitif tanımlı ve tek (*unique*) bir çözümüdür.

$$P_m(x_m)A_m(x_m) + A_m^T(x_m)P_m(x_m) - P_m(x_m)B_m(x_m)R_m^{-1}(x_m)B_m^T(x_m)P_m(x_m) + Q_m(x_m) = 0 \quad (4.46)$$

Burada $Q_m(x_m)\colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^{n\times n}$ ve $R_m(x_m)\colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^{m\times m}$ sırayla durum bağımlı durum ve giriş ağırlık matrisleridir. Böylece, kararlı hale gelen kapalı çevrim referans model istenilen yörünge ile

$$\dot{x}_m(t) = A_{m_{cl}}(x_m)x_m(t) \quad (4.47)$$

şeklinde tanımlanmaktadır. Burada $A_{m_{cl}}(x_m) = A_m(x_m) - B_m(x_m)K_m(x_m)$ referans modelin noktasal Hurwitz olan kapalı çevrim dinamik matrisidir ve $R_e\left[\lambda_i\left(A_{m_{cl}}(x_m)\right)\right] < 0, \forall x_m$'dir.

4.2.2. Doğrusal olmayan ve parametre belirsizlikleri içeren sistem için durum bağımlı Riccati denklemi ile model referans uyarlamalı kontrolcü tasarımı

Doğrusal olmayan n-boyutlu tam durum geri-beslemeli gerçek sistem ele alınsın,

$$\dot{x}_p(t) = f_p(x_p) + B_p(x_p)u_p(t), \;\; x_p(0) = x_{p_0} \quad (4.48)$$

Burada $x_p \in \mathbb{R}^n$ durum vektörü, $B_p(x_p)\colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^{n\times m}$ ve $f_p(x_p)\colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^n$ sırayla bilinmeyen matris ve bilinmeyen vektör ve $\forall x_p$ için $B_p(x_p) \neq 0$ 'dir. Ayrıca, $u_p \in \mathbb{R}^m, (1 \leq m \leq n)$ doğrusal olmayan sistemi kararlı yapan uyarlamalı tam durum geri-beslemeli kontrol vektörüdür.

Uyarlamalı kontrol girişi $u_p(t)$, gerçek sistemin durum değişkeninin, kapalı çevrim referans modelin durum değişkenini takip etmesi ve takip hatasını, $e(t) \triangleq x_p(t) - x_m(t)$, asimptotik olarak sıfıra götürmesi amacıyla tasarlanmaktadır.

4.2.3. Kabul

Gerçek sistem, orijinde bir denge noktasına sahiptir, yani $f_p(0) = 0$'dır ve böylece $f_p(x_p) = A_p(x_p)x_p$ şeklinde ifade edilebilir. Burada $A_p(x_p)$: $\mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^{n\times n}$ sonsuz şekilde seçilebilmektedir [52, 53].

Kabul 4.2.3'e göre gerçek sistemin doğrusal olmayan dinamiği doğrusala benzer durum bağımlı katsayılar matrisi ile ifade edilebilir.

$$\dot{x}_p(t) = A_p(x_p)x_p + B_p(x_p)u_p(t),\ x_p(0) = x_{p_0} \tag{4.49}$$

Burada, $A_p(x_p)$ ve $B_p(x_p)$ bilinmeyen durum bağımlı matrislerdir. Eğer $A_p(x_p)$ ve $B_p(x_p)$ matrisleri bilinen varsayılırsa, aşağıdaki gibi tam durum geri-beslemeli kontrolcü

$$u_p(t, x_p, x_m) = -K_p^*(x_p, x_m)x_p(t) \tag{4.50}$$

referans model ve gerçek sistem arasında aşağıdaki uyum koşulu sağlanmaktadır.

$$A_p(x_p) - B_p(x_p)K_p^*(x_p, x_m) = A_{m_{cl}}(x_m) \tag{4.51}$$

Böylece noktasal olarak her adımda iki sistemin transfer fonksiyonları eşit yapılmaktadır.

4.2.4. Kabul

Uyum koşulunu sağlayacak ideal kontrol kazanç matrisi $K_p^*(x_p, x_m) \in \mathbb{R}^{m\times n}$ var olduğu kabul edilsin. Bu kazanç matrisin gerçek değeri bilinmese de kazanç matrisinin var olduğu kabul edilmekte ve uyarlama kuralının elde edilmesinde kullanılmaktadır.

4.2.5. Kabul

$K_p^*(x_p, x_m)$ sürekli türevlenebilir ve türevleri düzgün olarak sınırlıdır, $\left\|\dot{K}_p^*(x_p, x_m)\right\| \le \delta < \infty$.

4.2.6. Kabul

$\left(A_p(x_p), B_p(x_p)\right)$ çifti noktasal olarak kontrol edilebilirdir, yani $t \geq 0$ iken kontrol edilebilirlik matrisi $\left[B_p(x_p)\ A_p(x_p)B_p(x_p)\ A_p^2(x_p)B_p(x_p) \cdots\ A_p^{n-1}(x_p)B_p(x_p)\right]$ tam ranka sahip olmalıdır ve bu ideal kontrol kazanç matrisi $K_p^*(x_p, x_m)$ varlığını sağlamaktadır. Madem $A_p(x_p)$ ve $B_p(x_p)$ matrisleri tam olarak bilinen matrisler değildir, $K_p^*(t)$'ın tahmini uyarlamalı kontrolde belirsizlik içeren gerçek sistemin kararlılığı için kullanılabilir,

$$u_p\left(t, x_p, x_m\right) = -K_p\left(t, x_p, x_m\right)x_p(t) \tag{4.52}$$

Burada $K_p(t, x_p, x_m) \in \mathbb{R}^{m\times n}$ zamanla değişen durum bağımlı ve ideal kontrol kazanç matrisi $K_p^*(x_p, x_m)$'in tahminidir ve uygun bir uyarlama kuralı ile her adımda güncellenmektedir.

4.2.7. Kabul

Pozitif tanımlı ve $\hat{B}_p(x_p) = B_p(x_p)G$ şartını sağlayacak bir $G \in \mathbb{R}^{m\times m}$ matrisi her zaman vardır.

Uyarlamalı kontrolün kazanç matrisi $K_p\left(t, x_p, x_m\right)$'yi güncellemek için, aşağıdaki durum bağımlı ve zamanla değişen uyarlama kuralı ele alınsın,

$$\dot{K}_p(t, x_p, x_m) = \hat{B}_p^T(x_p)e(t)x_p^T(t)P_{ad}(x_p, x_m)\Gamma,\ K_p(t_0, x_{p_0}, x_{m_0}) = K_{p_0} \in \mathbb{R}^{m\times n} \tag{4.53}$$

Burada, K_{p_0} bilinmeyen uyarlamalı kontrol kazanç matrisi $K_p(t, x_p, x_m)$'nin başlangıç koşuludur. Ayrıca matris değerli $P_{ad}(\ x_p, x_m)$, kararlı kapalı çevrim referans modele bağlı cebirsel Lyapunov denklemin benzersiz, simetrik ve pozitif tanımlı cevabıdır. Cebirsel Lyapunov denklemi

$$A_{m_{cl}}^T(x_m)P_{ad}(x_p, x_m) + P_{ad}(x_p, x_m)A_{m_{cl}}(x_m) = -Q_{ad}(x_p) \tag{4.54}$$

şeklinde tanımlanmaktadır. Burada, $Q_{ad}(x_p)$ simetrik ve pozitif tanımlı, $Q_{ad}(x_p) = Q_{ad}^T(x_p) > 0$, keyfi bir durum bağımlı veya sabit matristir. Ayrıca, $\hat{B}_p(x_p): \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^{n\times m}$ matrisi Kabul 4.2.7'de anlatıldığı gibi $B_p(x_p)$ matrisin tahminidir. Üstelik $\Gamma \in \mathbb{R}^{n\times n}$ pozitif tanımlı uyarlama oranı olarak uyarlama kuralında yer almaktadır.

Uyarlama oranı, daha önce anlatıldığı gibi, gerçek sistemin durum değişkeninin referans model durum değişkenlerine yakınsama hızını ayarlamakta ve gerçek sistemin geçici cevabını ve bazen de uyarlamalı kontrolün kararlığını etkilemektedir.

4.2.1. Teorem

Eş. 4.52'deki uyarlamalı kontrolcü ve Eş. 4.53'deki uyarlama kuralı ile birlikte doğrusal olmayan gerçek sisteme uygulandığında, doğrusal olmayan bir kapalı cevrim gerçek sistem elde edilmektedir. Bu kapalı çevrimdeki $x_p(t), e(t)$ ve $u_p(t)$ sinyalleri sınırlıdır zamanla gerçek sistemin durum değişkeni $x_p(t)$, referans sistemin durum değişkeni $x_m(t)$'ye yakınsamaktadır ve takip hatası $e(t) \in \mathcal{L}^2$ olur ve $t \to \infty$ iken $e(t) \to 0$ olmaktadır.

İspat

Uyarlamalı kontrol tasarımında, takip ve uyarlama kontrol kazanç hataları aşağıdaki şekilde tanımlansın,

$$e(t) \triangleq x_p(t) - x_m(t), \quad \widetilde{K}(t, x_p, x_m) \triangleq K_p(t, x_p, x_m) - K_p^*(x_p, x_m) \tag{4.55}$$

Daha sonra, kapalı çevrim gerçek sistem aşağıdaki şekilde ifade edilebilir

$$\dot{x}_p(t) = A_p(x_p)x_p(t) - B_p(x_p)\left(K_p(t, x_p, x_m)x_p(t)\right)$$

$$\dot{x}_p(t) = A_p(x_p)x_p(t) - B_p(x_p)\left(\widetilde{K}(t, x_p, x_m) + K_p^*(x_p, x_m)\right)x_p(t)$$

$$\dot{x}_p(t) = A_{m_{cl}}(x_m)x_p(t) - B_p(x_p)\widetilde{K}(t, x_p, x_m)x_p(t) \tag{4.56}$$

bu eşitliğin sağ tarafına $A_{m_{cl}}(x_m)x_m(t)$ eklenip çıkarılırsa

$$\dot{x}_p(t) = A_{m_{cl}}(x_m)e(t) + \dot{x}_m(t) - B_p(x_p)\tilde{K}\big(t, x_p, x_m\big)x_p(t) \tag{4.57}$$

olur. Buradan hata dinamiği

$$\dot{e}(t) = A_{m_{cl}}(x_m)e(t) - \hat{B}_p(x_p)G^{-1}\tilde{K}\big(t, x_p, x_m\big)x_p(t), \qquad e(0) = e_0 = x_{p_0} - x_{m_0} \tag{4.58}$$

şeklinde tanımlanabilmektedir. Böylece takip hatasının dinamiğinde iki hata sinyali, yani takip hatası $e(t)$ ve kontrol kazanç matrisin tahmin hatası $\tilde{K}\big(t, x_p, x_m\big)$, var olmaktadır. Daha sonra hata dinamiği Eş. 4.58'in karalılığını incelemek için aşağıdaki aday Lyapunov fonksiyonu ele alınmaktadır.

$$V\left(e(t), \tilde{K}\big(t, x_p, x_m\big)\right) = e^T(t)P_{ad}\big(x_p, x_m\big)e(t) + tr\left(G^{-1}\tilde{K}\big(t, x_p, x_m\big)\Gamma^{-1}\tilde{K}^T\big(t, x_p, x_m\big)\right) \tag{4.59}$$

Lyapunov fonksiyonun türevi 4.53, 4.57 ve 4.58 yörüngeleri boyunca

$$\begin{aligned}\dot{V}\left(e(t), \tilde{K}(\cdot)\right) = {} & \dot{e}^T(t)P_{ad}\big(x_p, x_m\big)e(t) + e^T(t)P_{ad}\big(x_p, x_m\big)\dot{e}(t) \\ & + tr\Big(G^{-1}\dot{\tilde{K}}\big(t, x_p, x_m\big)\Gamma^{-1}\tilde{K}^T\big(t, x_p, x_m\big) \\ & + G^{-1}\tilde{K}\big(t, x_p, x_m\big)\Gamma^{-1}\dot{\tilde{K}}^T\big(t, x_p, x_m\big)\Big)\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\dot{V}\left(e(t), \tilde{K}(\cdot)\right) = {} & \dot{e}^T(t)P_{ad}\big(x_p, x_m\big)e(t) + e^T(t)P_{ad}\big(x_p, x_m\big)\dot{e}(t) \\ & + 2tr\Big(G^{-1}\dot{\tilde{K}}\big(t, x_p, x_m\big)\Gamma^{-1}\tilde{K}^T\big(t, x_p, x_m\big)\Big)\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\dot{V}\left(e(t), \tilde{K}(\cdot)\right) = {} & e^T(t)A_{m_{cl}}^T(x_m)P_{ad}\big(x_p, x_m\big)e(t) \\ & - x_p^T(t)\tilde{K}^T\big(t, x_p, x_m\big){G^{-1}}^T\hat{B}_P^T\big(x_p\big)P_{ad}\big(x_p, x_m\big)e(t) \\ & + e^T(t)P_{ad}\big(x_p, x_m\big)A_{m_{cl}}(x_m)e(t) \\ & - e^T(t)P_{ad}\big(x_p, x_m\big)\hat{B}_p\big(x_p\big)G^{-1}\tilde{K}\big(t, x_p, x_m\big)x_p(t) \\ & + 2tr\Big(G^{-1}\dot{\tilde{K}}\big(t, x_p, x_m\big)\Gamma^{-1}\tilde{K}^T\big(t, x_p, x_m\big)\Big)\end{aligned}$$

$$\dot{V}\left(e(t),\widetilde{K}(\cdot)\right) = e^T(t)\left[A_{m_{cl}}^T(x_m)P_{ad}(x_p,x_m) + P_{ad}(x_p,x_m)A_{m_{cl}}(x_m)\right]e(t)$$
$$- x_p^T(t)\widetilde{K}^T(t,x_p,x_m)G^{-1^T}\hat{B}_P^T(x_p)P_{ad}(x_p,x_m)e(t)$$
$$- e^T(t)P_{ad}(x_p,x_m)\hat{B}_p(x_p)G^{-1}\widetilde{K}(t,x_p,x_m)x_p(t)$$
$$+ 2tr\left(G^{-1}\dot{\widetilde{K}}(t,x_p,x_m)\Gamma^{-1}\widetilde{K}^T(t,x_p,x_m)\right)$$

$$\dot{V}\left(e(t),\widetilde{K}(\cdot)\right) = -e^T(t)Q_{ad}(x_p)e(t) + 2tr\left(G^{-1}\dot{\widetilde{K}}(t,x_p,x_m)\Gamma^{-1}\widetilde{K}^T(t,x_p,x_m) -\right.$$
$$\left. e^T(t)P_{ad}(x_p,x_m)\hat{B}_p(x_p)G^{-1}\widetilde{K}(t,x_p,x_m)x_p(t)\right) \quad (4.60)$$

olarak elde edilmektedir. Burada Eş. 4.53 uyarlama kuralı ve Eş. 4.54 Lyapunov denklemi göz önüne alınırsa

$$\dot{V}\left(e(t),\widetilde{K}(t,x_p,x_m)\right) = -e^T(t)Q_{ad}(x_p)e(t) \leq -\lambda_{min}(Q_{ad}(x_p))\|e(t)\|_2^2 \leq 0 \quad (4.61)$$

olur. Böylece negatif yarı tanımlı $\dot{V}\left(e(t),\widetilde{K}(t,x_p,x_m)\right)$ hata dinamiği Eş. 4.58'in kararlı ve aynı zamanda $e(t)$ ve $\widetilde{K}\left(t,x_p,x_m\right)$ vektör ve matrisin sınırlı olduğunu göstermektedir. Bu yüzden $x_p(t)$ ve $K_p\left(t,x_p,x_m\right)$'in sınırlı olduğu ve neticede $\dot{e}(t)$'in kararlı olduğu garanti edilmektedir. Ayrıca,

$$\ddot{V}\left(e(t),\widetilde{K}(t,x_p,x_m)\right) = -\dot{e}^T(t)Q_{ad}(x_p)e(t) - e^T(t)Q_{ad}\dot{e}(t)$$

düzgün olarak zaman bağımlı ve sınırlı fonksiyon olduğu görülmektedir. Buradan $\dot{V}\left(e(t),\widetilde{K}(t,x_p,x_m)\right)$ düzgün olarak sürekli olduğu belirlenmektedir ve sonuçta, Barbalat Lemma sayesinde $\dot{V}\left(e(t),\widetilde{K}(t,x_p,x_m)\right)$ asimptotik olarak zamanla sıfıra gittiği ve bu nedenle takip hatasının da sıfıra yakınsadığı, yani $\lim_{t\to\infty} e(t) = 0$ olduğu görülmektedir. ■

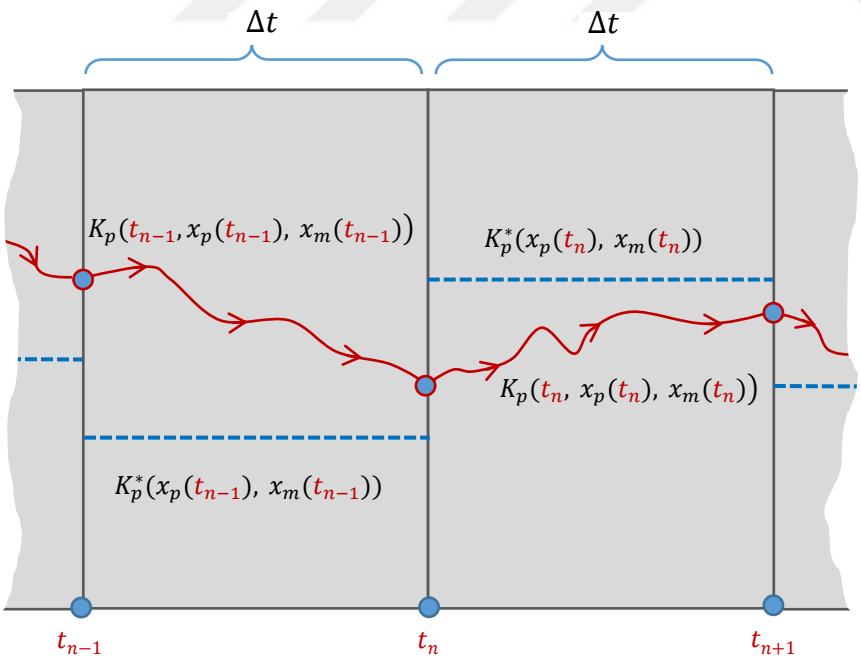
4.2.2. Açıklama

Gerçek sistem için uyarlamalı kontrol tasarımı, referans modelin SDRE Kontrol tasarımına benzer şekilde lokal ve noktasal kararlılık açısından değerlendirilmektedir. Böylece $A_{m_{cl}}(x_m), A_p(x_p)$, $B_p(x_p)$, $\hat{B}_p(x_p)$, $P_{ad}(x_p,x_m)$ ve $Q_{ad}(x_p)$ gibi durum bağımlı matrisler,

her adımda durum vektörü x_p ve x_m'yi kullanarak sabit indirgenirmiş matrisler halinde elde edilmektedir.

4.2.3. Açıklama

Zamanla değişmeyen doğrusal sistemler için klasik model referans uyarlamalı kontrolde kazanç matrisi $K_p(t)$'yi elde etmek için, uyarlama kuralı Eş. 4.35 diferansiyel denklemi, her hangi keyfi başlangıç koşuluna göre çözülmektedir (genellikle bu başlangıç koşulu sıfır olarak ele alınmaktadır). Diğer yandan, SDRE tabanlı MRAC'de $K_p(t, x_p, x_m)$ değerleri bir sonraki kazanç matrisini elde etmek için, yeni bir başlangıç koşulu olarak kullanılmaktadır. Böylece, Eş. 4.53'deki uyarlama kuralının başlangıç koşulları her adımda güncellenmektedir. İlk adımda, $K_p(t_0, x_{p_0}, x_{m_0}) = K_{p_0} \in \mathbb{R}^{m\times n}$ başlangıç koşullu olarak ele alınmakta ve sonraki adımlarda $K_p(t_n, x_p(t_n), x_m(t_n))$ başlangıç koşulu olarak $K_p(t_{n+1}, x_p(t_{n+1}), x_m(t_{n+1}))$ değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Şekil 4.24 bunu grafiksel olarak göstermektedir.



Şekil 4.24. SDRE tabanlı MRAC'de zaman aralıklarında sabit ideal $K_p^*(x_p, x_m)$ ve zamanla değişen uyarlama kontrolün $K_p(t, x_p, x_m)$ kazanç matrisinin hesaplanma şekli

4.2.4. Açıklama

Eş. 4.54'deki Lyapunov denklemi, $P_{ad}(x_p, x_m)$ matrisini elde etmek için, Q_{ad} sabit veya durum bağımlı matris olarak ele alınabilir. Her iki durumda, seçilen Q_{ad} matrisi pozitif tanımlı ve simetrik olmalıdır.

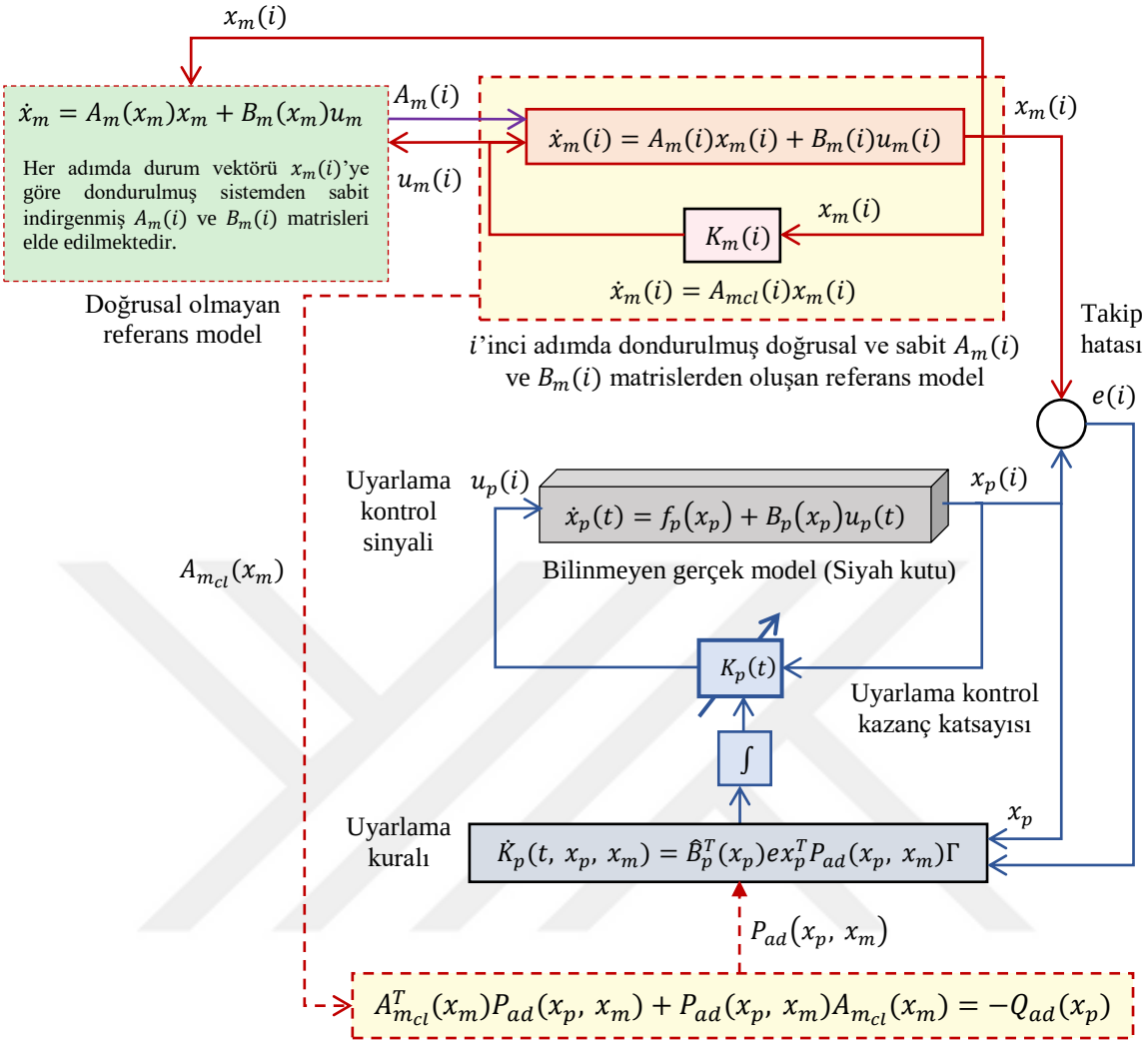
4.2.5. Açıklama

Klasik MRAC yaklaşımının tersine, Eş. 4.53'deki uyarlama kuralında durum bağımlı $\hat{B}_p(x_p)$ matrisi her adımda x_p durum değişkeni vektörüne bağlı olarak güncellenmektedir. Durum bağımlı $\hat{B}_p(x_p)$ matrisin yerine sabit bir $\hat{B}_p$ matrisi de ele alınabilir. Ayrıca, Eş. 4.54'deki cebirsel Lyapunov denkleminde $A_{m_{cl}}(x_m)$ ve $Q_{ad}(x_p)$ matrisleri durum bağımlı ve x_m ve x_p durum değişkenlerine göre her adımda değişen matrislerdirler. Bu nedenle, klasik MRAC yaklaşımının tersine, $P_{ad}(x_p, x_m)$ matrisi her adımda x_m ve x_p vektörlere bağlı olarak zamanla değişen bir matristir.

4.2.6. Açıklama

Eş. 4.53'deki uyarlama kuralı dikkate alınırsa, uyarlamalı kontrolün katsayı matrisini elde etmek için sadece gerçek sistemin durum değişkeni gereklidir ve $B_p(x_p)$ ve $A_p(x_p)$ matrislerin bilinmesi gerekmemektedir. Diğer bir deyişle, gerçek sistem bir siyah kutu olarak ele alınmaktadır. Önerilen yöntemde gerçek sistemin sadece giriş sinyal için verdiği çıkış gerekli ve önemlidir. Böylece $f_p(x_p)$ vektörü $A_p(x_p)x_p$ şeklinde ifade etmeye gerek kalmamaktadır.

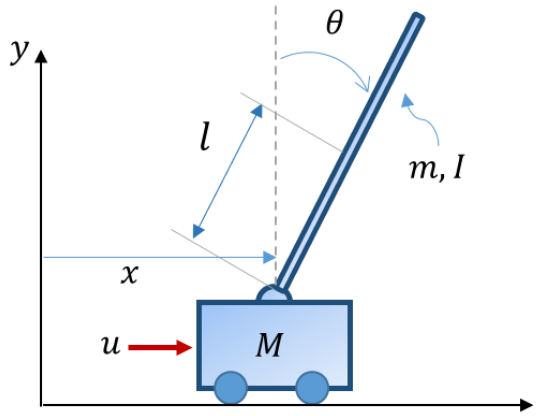
Bu bölümde anlatılan SDRE tabanlı MRAC blok diyagramı Şekil 4.25'de verilmektedir.



Şekil 4.25. SDRE tabanlı MRAC blok diyagramı

Örnek 4.4

Önerilen yöntem fiziksel bir doğrusal olmayan sistemi kararlı hale getirmek için ters sarkaç modeli ele alınmaktadır. Ters sarkaç sistemi, karşılaştırmalı bir değerlendirme (*Benchmark*) olarak birçok kontrol algoritmasının uygulamasında araştırmacılar tarafından ele alınmaktadır [53]. Ters sarkaç mekanizması, bir araba ve arabanın üzerine mafsallınmış bir çubuktan oluşmaktadır ve amaç arabanın yatay eksen üzerinde sağ ve sola hareket etmesi ile çubuğu dikey şekilde tutmaktır. Bu mekanizma Şekil 4.26'da gösterilmektedir.



Şekil 4.26. Ters sarkaç mekanizması

Eğer θ sarkacın dikey eksen ile yaptığı açı, $\dot{\theta}$ sarkacın açısal hızı, x arabanın yatay eksende aldığı mesafe ve $\dot{x}$ arabanın yataydaki hızı olarak tanımlanırsa, sistemin hareket denklemleri

$$I\ddot{\theta} = mglsin\theta - ml^2\ddot{\theta} - ml\ddot{x}cos\theta \tag{4.62}$$

$$M\ddot{x} = u - m\left(\ddot{x} + l\ddot{\theta}cos\theta - l\dot{\theta}^2sin\theta\right) - b\dot{x} \tag{4.63}$$

şeklinde elde edilmektedir. Buradan sistemin hareket denklemleri $\ddot{x}$ ve $\ddot{\theta}$'e göre

$$\ddot{\theta} = \frac{(m+M)mglsin\theta - mlucos\theta - (ml\dot{\theta})^2sin\theta cos\theta + mlbcos\theta\dot{x}}{(I+ml^2)(m+M) - (mlcos\theta)^2} \tag{4.64}$$

$$\ddot{x} = \frac{-m^2l^2gsin\theta cos\theta + u(I+ml^2) + ml\dot{\theta}^2sin\theta(I+ml^2) - b(I+ml^2)\dot{x}}{(I+ml^2)(m+M) - (mlcos\theta)^2} \tag{4.65}$$

olarak elde edilmektedir. Burada M ve m, sırasıyla araba ve sarkacın kütlesi, l sarkacın yarı uzunluğu, I sarkacın kütle merkezine göre atalet momenti ve b sürtünme katsayısıdır. Doğrusal olmayan ters sarkaç denklemleri $\theta = x_{m_1}$, $\dot{\theta} = x_{m_2}$, $x = x_{m_3}$, $\dot{x} = x_{m_4}$ durum değişkenleri kullanılarak durum uzay denklemleri şeklinde ifade edilebilir,

$$\dot{x}_{m_1} = x_{m_2}$$

$$\dot{x}_{m_2} = \frac{(m+M)mglsinx_{m_1} - mlucosx_{m_1} - m^2l^2x_{m_2}^2sinx_{m_1}cosx_{m_1} + mlbcosx_{m_1}x_{m_4}}{(I+ml^2)(m+M) - m^2l^2cos^2x_{m_1}}$$

$$\dot{x}_{m_3} = x_{m_4}$$

$$\dot{x}_{m_4} = \frac{-m^2 l^2 g sinx_{m_1} cosx_{m_1} + u(I + ml^2) + mlx_{m_2}^2 sinx_{m_1}(I + ml^2) - b(I + ml^2)x_{m_4}}{(I + ml^2)(m + M) - m^2 l^2 cos^2 x_{m_1}}$$

Eğer $\dot{x}_2$ ve $\dot{x}_4$'deki ortak payda $\Delta = (I + ml^2)(m + M) - m^2 l^2 cos^2 x_{m_1}$ şeklinde tanımlanırsa, ters sarkacın durum uzay denklemleri matris formunda

$$A_m(x_m) = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 \\ \frac{(m+M)mglsinx_{m_1}}{\Delta x_{m_1}} & \frac{-m^2 l^2 x_{m_2} sinx_{m_1} cosx_{m_1}}{\Delta} & 0 & \frac{mlbcosx_{m_1}}{\Delta} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ \frac{-m^2 l^2 g sinx_{m_1} cosx_{m_1}}{\Delta x_{m_1}} & \frac{mlx_{m_2} sinx_{m_1}(I + ml^2)}{\Delta} & 0 & \frac{-b(I + ml^2)}{\Delta} \end{bmatrix}$$

$$B_m(x_m) = \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{-mlcosx_{m_1}}{\Delta} \\ 0 \\ \frac{I + ml^2}{\Delta} \end{bmatrix}$$

olarak ifade edilebilir. Böylece referans ters sarkaç dinamiği $\dot{x}_m(t) = A_m(x_m)x_m(t) + B_m(x_m)u_m(t)$ olarak tanımlanabilmektedir. Diğer taraftan parametreleri bilinmeyen gerçek ters sarkaç, aynı dinamiğe sahip fakat parametreleri farklı olarak ele alınmaktadır. Karışıklıktan kaçınmak için, gerçek sistemin parametreleri $(\bar{\cdot})$ şeklinde ve durum değişkenleri vektörü $\left[x_{p_1}, x_{p_2}, x_{p_3}, x_{p_4}\right]^T$ olarak tanımlanmaktadır. Böylece gerçek ters sarkacın dinamiği aşağıdaki şekilde ifade edilmektedir,

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_{p_1} \\ \dot{x}_{p_2} \\ \dot{x}_{p_3} \\ \dot{x}_{p_4} \end{bmatrix} = \underbrace{\begin{bmatrix} x_{p_2} \\ \frac{(\bar{m}+\bar{M})\bar{m}\bar{g}\bar{l}sinx_{p_1} - \bar{m}^2\bar{l}^2 x_{p_2}^2 sinx_{p_1} cosx_{p_1} + \bar{m}\bar{l}\bar{b}cosx_{p_1} x_{p_4}}{\bar{\Delta}} \\ x_{p_3} \\ \frac{-\bar{m}^2\bar{l}^2\bar{g}sinx_{p_1} cosx_{p_1} + \bar{m}\bar{l}x_{p_2}^2 sinx_{p_1}(\bar{I}+\bar{m}\bar{l}^2) - \bar{b}(\bar{I}+\bar{m}\bar{l}^2)x_{p_4}}{\bar{\Delta}} \end{bmatrix}}_{f_p(x_p), bilinbeyen\ durum\ bağımlı\ vektor} + \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{-\bar{m}\bar{l}cosx_{p_1}}{\bar{\Delta}} \\ 0 \\ \frac{\bar{I}+\bar{m}\bar{l}^2}{\bar{\Delta}} \end{bmatrix} u_p(t)$$

Burada $\bar{\Delta} = \left(\bar{I} + \bar{m}\bar{l}^2\right)(\bar{m} + \bar{M}) - \bar{m}^2\bar{l}^2 cos^2 x_{p_1}$ şeklinde ifade edilmektedir. Referans ve gerçek ters sarkacın parametreleri Çizelge 4.1'de verilmektedir.

Çizelge 4.1. Referans ve gerçek ters sarkaç parametreleri

	Birim	Referans Ters Sarkaç		Gerçek Ters Sarkaç	
Sarkaç kütlesi	kg	m	0,25	$\bar{m}$	0,55
Arabanın kütlesi	kg	M	0,8	$\bar{M}$	1,2
Sürtünme katsayısı	kg/s	b	0,06	$\bar{b}$	0,05
Eylemsizlik momenti	kgm^2	I	0,12	$\bar{I}$	0,22
Sarkacın yarı uzunluğu	m	l	0,3	$\bar{l}$	0,55
Yerçekimi ivmesi	m/s^2	g	9,81	$\bar{g}$	9,81

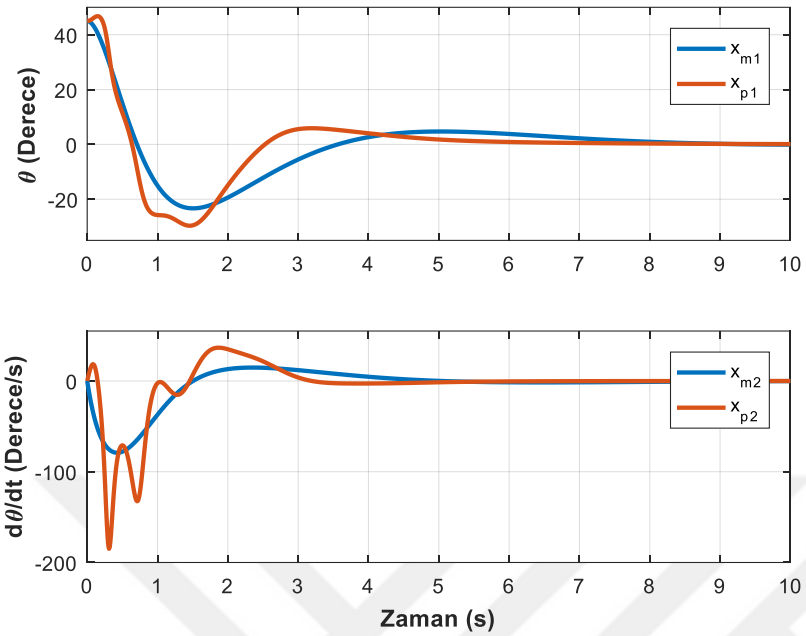
İlk aşamada doğrusal olmayan, modeli ve parametreleri bilinen referans ters sarkaç için 4.2.1 bölümünde anlatıldığı gibi SDRE yöntemiyle bir kontrolcü tasarlanmaktadır. İkinci aşamada, referans modelin cevabını kullanarak gerçek ve parametreleri bilinmeyen ters sarkaç için MRAC ile kontrolcü tasarlanmaktadır. Benzetimlerde referans ve gerçek ters sarkaç için başlangıç koşulları $x_m(0) = x_p(0) = [\pi/4 \quad 0 \quad 0 \quad 0]$ olarak ele alınmaktadır. Referans ters sarkacın SDRE ile kararlı hale getiren kontrol tasarımında, LQR için

$$Q_m = \begin{bmatrix} 10 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 6 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0{,}1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \qquad R_m = 1$$

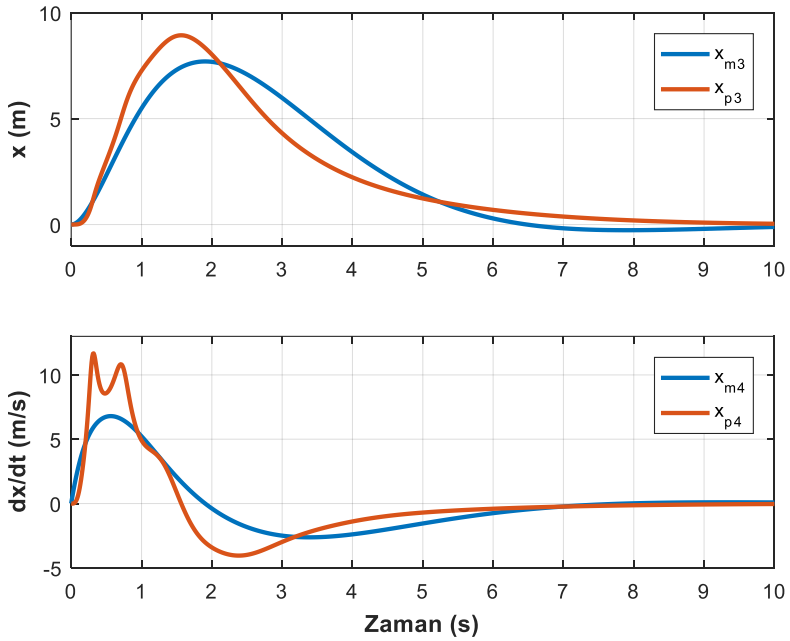
olarak ele alınmaktadır. Böylece aşağıdaki maliyet fonksiyonu minimize edilmektedir.

$$J_m = \frac{1}{2}\int_0^\infty \left\{ \begin{bmatrix} x_{m_1} \\ x_{m_2} \\ x_{m_3} \\ x_{m_4} \end{bmatrix}^T \begin{bmatrix} 10 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 6 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0{,}1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_{m_1} \\ x_{m_2} \\ x_{m_3} \\ x_{m_4} \end{bmatrix} + u_m^2 \right\} dt$$

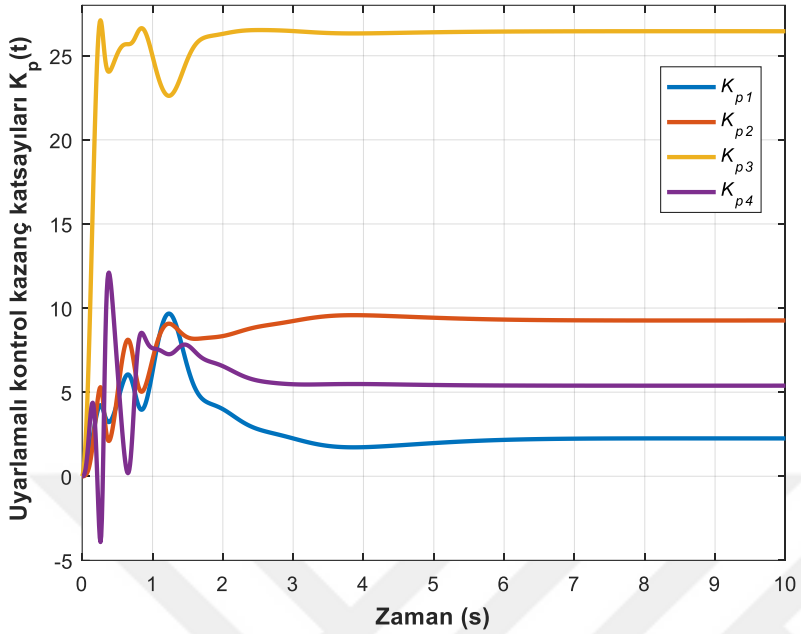
Böylece referans ters sarkaç için optimum kararlı hale getirmek için sinyal u_m olarak elde edilmektedir. Diğer taraftan bilinmeyen doğrusal olmayan gerçek ters sarkaç için MRAC yöntemi ile kararlı hale getirme kontrol tasarlanması iki farklı uyarlama oranı, $\Gamma_1 = 10^2$ ve $\Gamma_2 = 10^4$, ile gerçekleşmektedir. MRAC yaklaşımında Lyapunov denklemin çözümü için $Q_{ad} = I_4$ olarak ele alınmaktadır. Benzetim sonuçları Şekil 4.27'den, Şekil 4.34'e kadar verilmektedir.



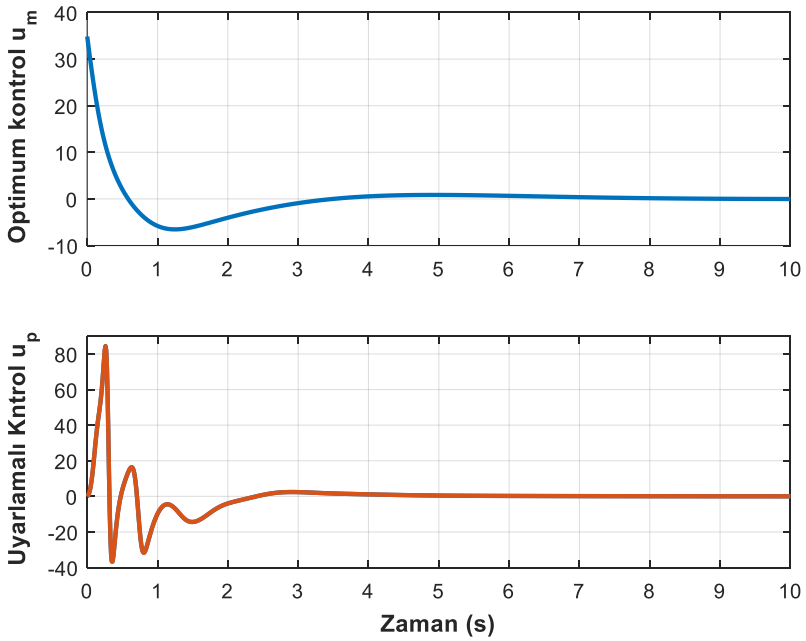
Şekil 4.27. Referans ve gerçek sarkacın dikey eksen ile yaptığı açı ve açısal hız ($\Gamma_1 = 10^2$)



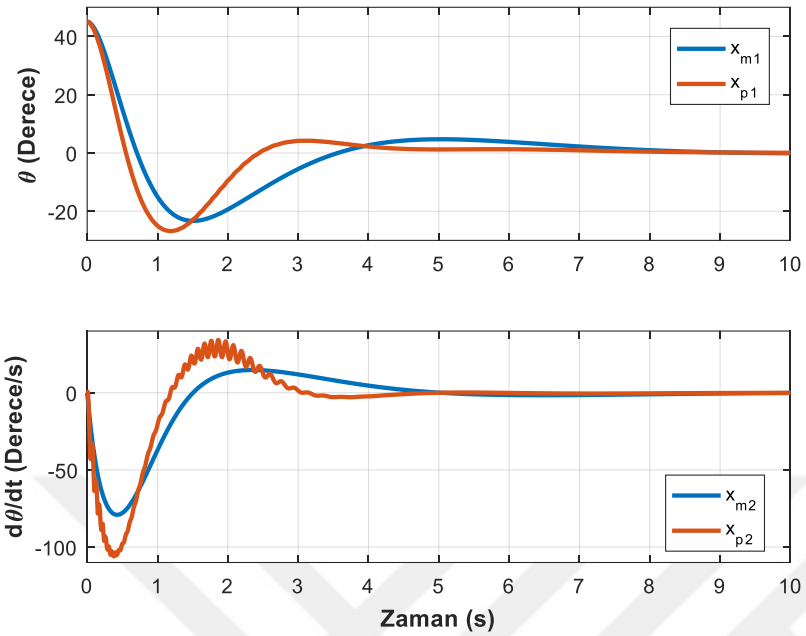
Şekil 4.28. Referans ve gerçek sarkaç sistemindeki arabanın yatay eksende konumu ve hızı ($\Gamma_1 = 10^2$)



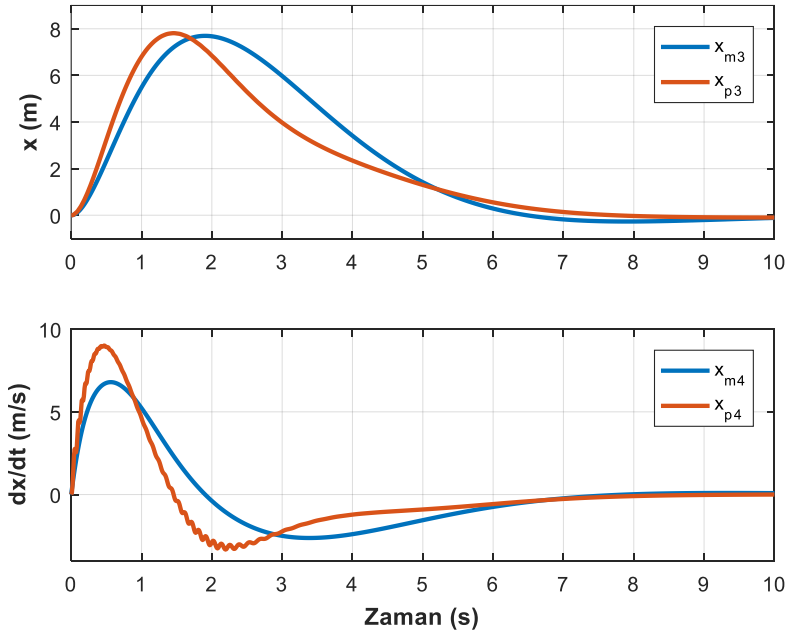
Şekil 4.29. Gerçek ters sarkacın uyarlamalı kontrol kazanç katsayıları ($\Gamma_1 = 10^2$)



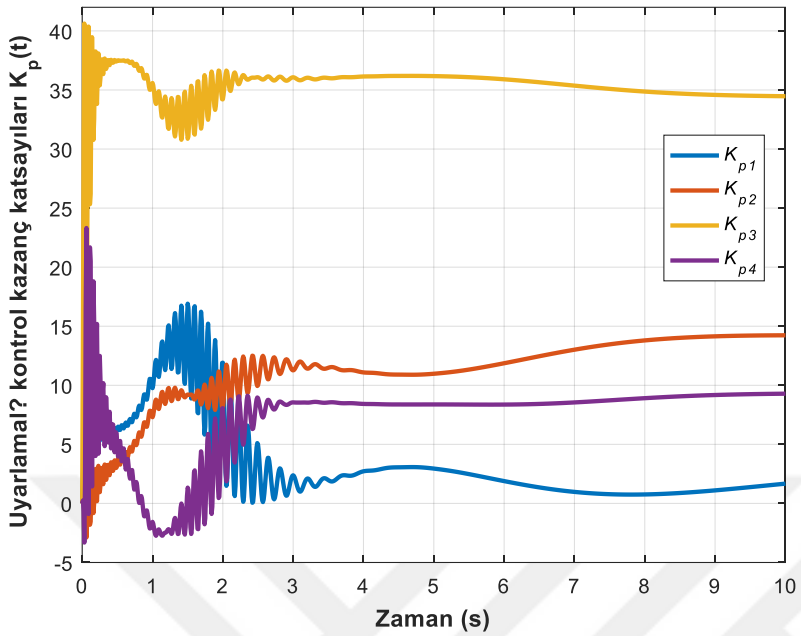
Şekil 4.30. Referans ve gerçek sarkaç için SDRE ve MRAC ile elde edilen kontrol sinyalleri ($\Gamma_1 = 10^2$)



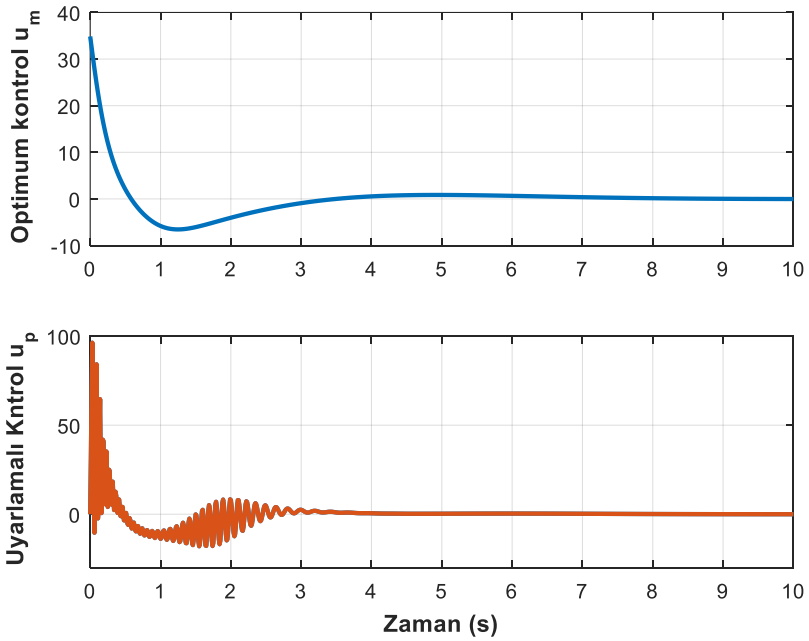
Şekil 4.31. Referans ve gerçek sarkacın dikey eksen ile yaptığı açı ve açısal hız ($\Gamma_1 = 10^4$)



Şekil 4.32. Referans ve gerçek sarkaç sistemindeki arabanın yatay eksende konumu ve hızı ($\Gamma_1 = 10^4$)



Şekil 4.33. Gerçek ters sarkaç için uyarlamalı kontrol kazanç katsayıları ($\Gamma_1 = 10^4$)



Şekil 4.34. Referans ve gerçek sarkaç için SDRE ve MRAC ile elde edilen kontrol sinyalleri ($\Gamma_1 = 10^4$)

4.3. Doğrusal Olmayan Sistemler İçin Ardışık Yaklaşım Tabanlı Model Referans Uyarlamalı Kontrol Tasarımı

Bu bölümde iki farklı ardışık yaklaşım tabanlı MRAC yaklaşımı sunulmaktadır. İlk olarak gerçek sistem tamamen bilinen kabul edilerek MRAC yaklaşımı geliştirilmektedir ve ardından gerçek sistem dinamiği veya parametreleri bilinmeyen olarak kabul edilmektedir ve bu belirsizlikler içeren doğrusal olmayan gerçek sistem için yeni bir uyarlama kuralı önerilmektedir.

4.3.1. Dinamiği ve parametreleri bilinen doğrusal olmayan sistemler için ardışık yaklaşım tabanlı model referans uyarlamalı kontrol tasarımı

Aşağıdaki gibi n-boyutlu bir doğrusal olmayan referans model ele alınsın

$$\dot{x}_m = f_m(x_m) + B_m(x_m)u_m,\ x_m(0) = x_{m_0} \tag{4.66}$$

Bu referans model sahte doğrusal (*pseudo-linear*) şeklinde ifade edilebilir

$$\dot{x}_m = A_m(x_m)x_m(t) + B_m(x_m)u_m(t),\ x_m(0) = x_{m_0} \tag{4.67}$$

Burada $A_m(x_m)\colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^{n\times n}$ ve $B_m(x_m)\colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^{n\times m}$ referans modelin tamamen bilinen durum bağımlı matrisleridir. Referans model için

$$u_m = -K_m(x_m)x_m \tag{4.68}$$

şeklinde doğrusal olmayan tam durum geri-besleme bir kararlaştırıcı kontrolcünün var olduğunu kabul edilsin. Diğer taraftan n-boyutlu bir doğrusal olmayan, dinamiği ve parametreleri tamamen bilinen gerçek sistem ele alınsın

$$\dot{x}_p = f_p(x_p) + B_p(x_p)u_p,\ x_p(0) = x_{p_0} \tag{4.69}$$

Gerçek sistemde aynı referans model gibi sahte doğrusal şeklinde ifade edilebilir

$$\dot{x}_p = A_p\big(x_p\big)x_p(t) + B_p\big(x_p\big)u_p(t),\ x_p(0) = x_{p_0} \tag{4.70}$$

Gerçek sistemin $A_p(x_p)\colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^{n\times n}$ ve $B_p(x_p)\colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^{n\times m}$ durum bağımlı kazanç matrisleri tamamen bilinen kabul edilir. Eş 4.70'deki gerçek sistemi kararlı yapmak için

$$u_p = -K_p(x_p)x_p \tag{4.71}$$

şeklinde doğrusal olmayan uyarlamalı kontrolcünün var olduğu kabul edilsin. Doğrusal olmayan referans model, ardışık yaklaşımlar yöntemi ile aşağıdaki doğrusal zamanla değişen seri ile tanımlanabilir

$$\dot{x}_m^{[1]}(t) = \underbrace{A_m(x_{m_0})}_{sabit\ matris}\, x_m^{[1]}(t) + \underbrace{B_m(x_{m_0})}_{sabit\ matris}\, u_m^{[1]}(t),\ x_m^{[1]}(0) = x_{m_0} \tag{4.72}$$

$$\vdots$$

$$\dot{x}_m^{[i-1]}(t) = A_m\left(x_m^{[i-2]}(t)\right)x_m^{[i-1]}(t) + B_m\left(x_m^{[i-2]}(t)\right)u_m^{[i-1]}(t), x_m^{[i-1]}(0) = x_{m_0}, i \geq 1 \tag{4.73}$$

$$\dot{x}_m^{[i]}(t) = A_m\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)x_m^{[i]}(t) + B_m\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)u_m^{[i]}(t),\ x_m^{[i]}(0) = x_{m_0},\ i \geq 1 \tag{4.74}$$

Burada zamanla değişen doğrusal sistem yaklaşımlarına uygulanan tam durum geri-besleme kontrol sinyali

$$u_m^{[i]}(t) = -K_m^{[i]}\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)x_m^{[i]}(t) \tag{4.75}$$

olarak tanımlanmaktadır. Geri-besleme kazanç matrisi

$$K_m^{[i]}\left(x_m^{[i-1]}(t)\right) = R^{-1}\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)B_m^T\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)P^{[i]}(t) \tag{4.76}$$

şeklinde tanımlanmaktadır. Burada $P^{[i]}(t)$ aşağıdaki diferansiyel Riccati denklemin çözümüdür,

$$\dot{P}^{[i]}(t) = -P^{[i]}(t)A_m\left(x_m^{[i-1]}(t)\right) - A_m^T\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)P^{[i]}(t) +$$
$$P^{[i]}(t)B_m\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)R^{-1}\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)B_m^T\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)P^{[i]}(t) - Q\left(x_m^{[i-1]}(t)\right),\ P^{[i]}(t_f) = F, \tag{4.77}$$

Bu denklem son değer $P^{[i]}(t_f) = F$'e göre geriye doğru integralleme (*backward integration*)

ile zaman alanı üzerinde nihai zaman t_f'den t_0 başlangıç zamanına doğru çözülmektedir. Burada tüm yinelemelerde $P(t)$'nin son değeri $P(t_f) = F$ ve $F \in \mathbb{R}^{n\times n}$ sabit bir matris olarak ele alınmaktadır. Böylece kararlı kapalı çevrim referans model,

$$A_{m_{cl}}\left(x_m^{[i-1]}(t)\right) = A_m\left(x_m^{[i-1]}(t)\right) - B_m\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)K_m^{[i]}\left(x_m^{[i-1]}(t)\right) \tag{4.78}$$

olarak her yinelemede elde edilmektedir. Ayrıca gerçek sistem için zamanla değişen yaklaşımlar

$$\dot{x}_p^{[1]}(t) = \underbrace{A_p\left(x_{p_0}\right)}_{sabit\ matris} x_p^{[1]}(t) + \underbrace{B_p\left(x_{p_0}\right)}_{sabit\ matris} u_p^{[1]}(t),\ x_p^{[1]}(0) = x_{p_0} \tag{4.79}$$

$$\vdots$$

$$\dot{x}_p^{[i-1]}(t) = A_p\left(x_p^{[i-2]}(t)\right)x_p^{[i-1]}(t) + B_p\left(x_p^{[i-2]}(t)\right)u_p^{[i-1]}(t), x_p^{[i-1]}(0) = x_{p_0} \tag{4.80}$$

$$\dot{x}_p^{[i]}(t) = A_p\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)x_p^{[i]}(t) + B_p\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)u_p^{[i]}(t), x_p^{[i]}(0) = x_{p_0} \tag{4.81}$$

şeklinde ifade edilmektedir. Burada zamanla değişen doğrusal gerçek sistem yaklaşımlarına uygulanan uyarlamalı kontrolcü

$$u_p^{[i]}(t) = -K_p^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)x_p^{[i]}(t) \tag{4.82}$$

olarak tanımlanmaktadır. Burada uyarlamalı kontrolcünün amacı her yinelemede $x_p^{[i]}(t)$ durum değişkenini $x_m^{[i]}(t)$'ye yakınsatmak ve neticede takip hatası $e^{[i]}$'nin sıfıra gitmesini sağlamaktır. Uyarlamalı kontrolün $K_p^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)$ kazanç matrisini her yinelemede güncellemek için, aşağıdaki zamanla değişen uyarlama kuralı ele alınsın,

$$\dot{K}_p^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right) = B_p^T\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)e^{[i]}(t)x_p^{[i-1]T}(t)P_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)\Gamma, K_p^{[i]}(x_{p_0}) = K_{p_0} \tag{4.83}$$

Burada $K_{p_0} \in \mathbb{R}^{m\times n}$ bilinmeyen uyarlamalı kontrol kazanç matris $K_p^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)$'nin her yinelemede aynı başlangıç koşuludur. Ayrıca $P_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)$, Eş 4.78'deki kararlı kapalı

çevrim referans modele bağlı diferansiyel Lyapunov denkleminin eşsiz simetrik ve pozitif tanımlı cevabıdır. Bu diferansiyel Lyapunov denklem

$$\dot{P}_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)+A_{m_{cl}}^{T}\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)P_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)+P_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)A_{m_{cl}}(x_m^{[i-1]}(t))= -Q_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right) \quad (4.84)$$

şeklinde tanımlıdır. Burada $Q_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)$ simetrik, pozitif tanımlı ve keyfi bir durum bağımlı veya sabit matristir. Ayrıca, $\Gamma \in \mathbb{R}^{n\times n}$ Pozitif tanımlı uyarlama oranı olarak uyarlama kuralında yer almaktadırlar.

4.3.1. Teorem

Her yinelemede uyarlamalı kontrolcü Eş. 4.82 ve uyarlama kuralı Eş. 4.83 ile birlikte doğrusal olmayan gerçek sisteme uygulandığında, bir doğrusal olmayan kapalı cevrim gerçek sistem elde edilmektedir. Bu kapalı çevrimdeki $x_p^{[i]}(t), e^{[i]}(t)$ ve $u_p^{[i]}(t)$ sinyalleri sınırlıdır ve zamanla gerçek sistemin durum değişkeni $x_p^{[i]}(t)$ referans sistemin durum değişkeni $x_m^{[i]}(t)$'ye yakınsamakta ve takip hatası $x_p^{[i]}(t) \in \mathcal{L}^2$ olmaktadır ve $t \to \infty$ iken $e(t) \to 0$ gitmektedir.

İspat

Uyarlamalı kontrolcü tasarımında, takip hatası ve uyarlamalı kontrol kazanç hataları aşağıdaki şekilde tanımlansın,

$$e^{[i]}(t) \triangleq x_p^{[i]}(t)-x_m^{[i]}(t), \quad \widetilde{K}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right) \triangleq k_p^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)-K_p^{*[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right) \quad (4.85)$$

Daha sonra, kapalı cevrim gerçek sistem aşağıdaki şekilde ifade edilebilir

$$\dot{x}_p^{[i]}(t)=A_p\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)x_p^{[i]}(t)-B_p\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)K_p^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)x_p^{[i]}(t)$$

$$\dot{x}_p^{[i]}(t) = A_p\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)x_p^{[i]}(t) - B_p\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)\left(\widetilde{K}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right) + K_p^{*[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)\right)x_p^{[i]}(t)$$

$$\dot{x}_p^{[i]}(t) = A_{m_{cl}}\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)x_p^{[i]}(t) - B_p\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)\widetilde{K}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)x_p^{[i]}(t) \quad (4.86)$$

bu eşitliğin sağ tarafına $A_{m_{cl}}\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)x_m^{[i]}(t)$ eklenip çıkarılırsa hata dinamiği

$$\dot{e}^{[i]}(t) = A_{m_{cl}}\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)e^{[i]}(t) - B_p\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)\widetilde{K}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)x_p^{[i]}(t),$$
$$e^{[i]}(0) = x_{p_0} - x_{m_0} \quad (4.87)$$

olarak tanımlanabilir. Böylece her yinelemede takip hatası dinamiğinde iki hata sinyali, yani takip hatası $e^{[i]}(t)$ ve kontrol kazanç matrisin tahmin hatası $\widetilde{K}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)$ var olmaktadır. Daha sonra hata dinamiği Eş. 4.87 için aday Lyapunov fonksiyonu

$$V^{[i]}\left(e^{[i]}(t), \widetilde{K}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)\right) = e^{[i]T}(t)P_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)e^{[i]}(t) +$$
$$tr\left(\widetilde{K}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)\Gamma^{-1}\widetilde{K}^{[i]T}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)\right) \quad (4.88)$$

olarak ele alınsın. Lyapunov fonksiyonunun türevi Eş. 4.83, Eş. 4.86 ve Eş. 4.87 yörüngeler boyunca

$$\dot{V}^{[i]}(.,.) = \dot{e}^{[i]T}(t)P_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)e^{[i]}(t) + e^{[i]T}(t)P_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)\dot{e}^{[i]}(t)$$
$$+ e^{[i]T}(t)\dot{P}_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)e^{[i]}(t)$$
$$+ 2tr\left(\dot{\widetilde{K}}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)\Gamma^{-1}\widetilde{K}^{[i]T}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)\right)$$

$$\dot{V}^{[i]}(.,.) = e^{[i]T}(t)A_{m_{cl}}^{T}\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)P_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)e^{[i]}(t)$$
$$- x_p^{[i]T}(t)\widetilde{K}^{[i]T}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)B_p^{T}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)P_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)e^{[i]}(t)$$
$$+ e^{[i]T}(t)P_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)A_{m_{cl}}\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)e^{[i]}(t)$$
$$- e^{[i]T}(t)P_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)B_p\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)\widetilde{K}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)x_p^{[i]}(t)$$
$$+ e^{[i]T}(t)\dot{P}_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)e^{[i]}(t)$$
$$+ 2tr\left(\dot{\widetilde{K}}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)\Gamma^{-1}\widetilde{K}^{[i]T}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)\right)$$

$$\dot{V}^{[i]}(.,.) = e^{[i]T}(t)\left\{A_{m_{cl}}^{T}\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)P_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right) + P_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)A_{m_{cl}}\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)\right.$$
$$\left. + \dot{P}_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)\right\}e^{[i]}(t)$$
$$- x_p^{[i]T}(t)\widetilde{K}^{[i]T}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)B_p^{T}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)P_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)e^{[i]}(t)$$
$$- e^{[i]T}(t)P_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)B_p\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)\widetilde{K}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)x_p^{[i]}(t)$$
$$+ 2tr\left(\dot{\widetilde{K}}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)\Gamma^{-1}\widetilde{K}^{[i]T}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)\right)$$

olur. Burada trace'ın özellikleri, uyarlama kuralı Eş. 4.83 ve Lyapunov denklemi Eş. 4.84 göz önüne alınırsa

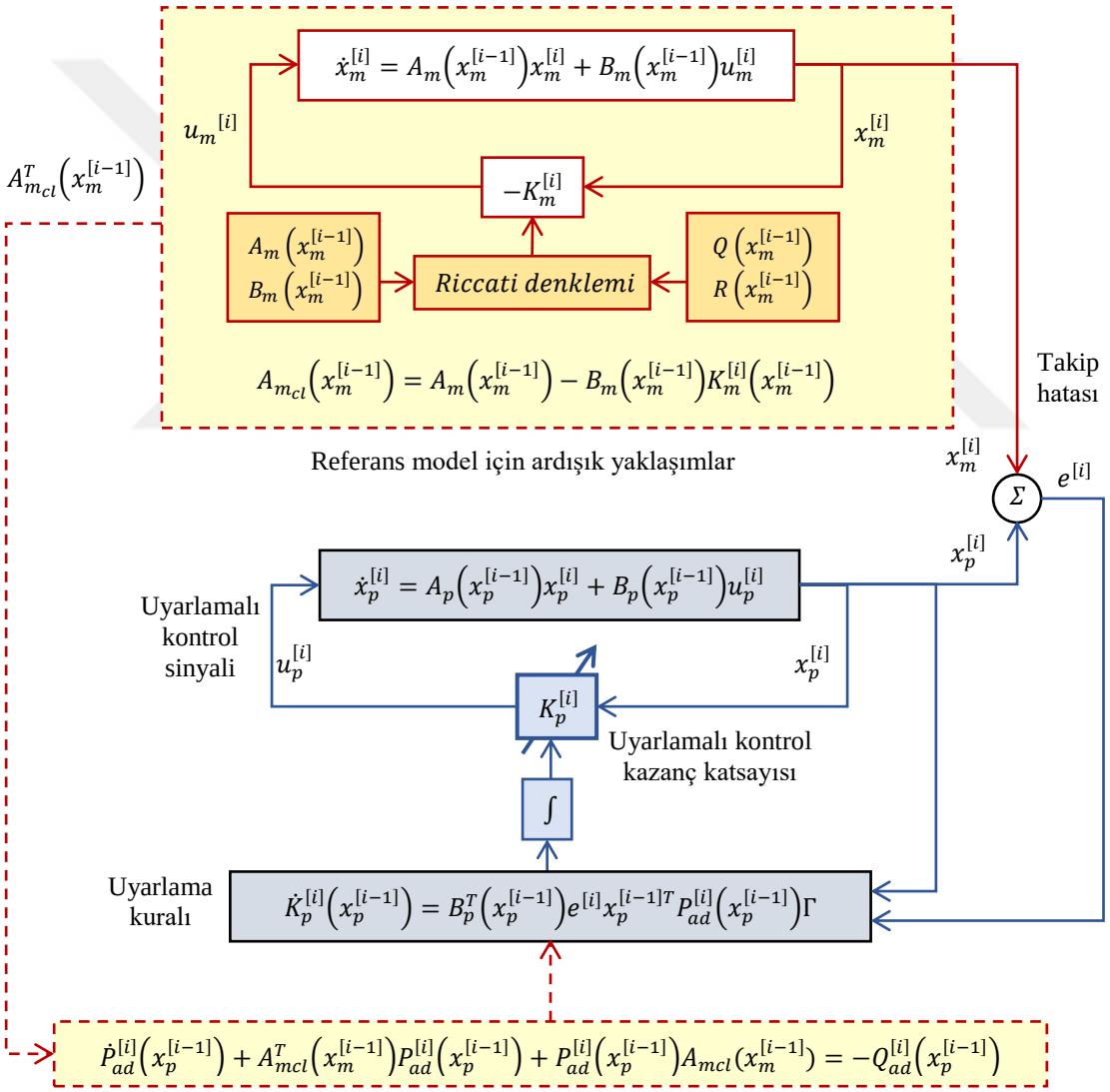
$$\dot{V}^{[i]}\left(e^{[i]}(t), \widetilde{K}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)\right) = -e^{[i]T}(t)Q_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)e^{[i]}(t) \leq$$
$$-\lambda_{min}\left(Q_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)\right)\left\|e^{[i]}(t)\right\|_2^2 \leq 0 \qquad (4.89)$$

olur. Böylece negatif yarı tanımlı $\dot{V}^{[i]}\left(e^{[i]}(t), \widetilde{K}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)\right)$ hata dinamiği Eş. 4.87'nın kararlı olduğunu ve aynı zamanda $e^{[i]}(t)$ ve $\widetilde{K}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)$ vektör ve matrisler sınırlı olduğunu göstermektedir. Bu yüzden $x_p^{[i]}(t)$ ve $K_p^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)$'in sınırlı olduğu ve neticede $\dot{e}^{[i]}(t)$'ın kararlı olduğu görülmektedir. Ayrıca,

$$\ddot{V}(.,.) = -\dot{e}^{[i]T}(t)Q_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)e^{[i]}(t) - e^{[i]T}(t)Q_{ad}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)\dot{e}^{[i]}(t)$$

düzgün olarak zamana bağlı sınırlı fonksiyondur ve buradan $\dot{V}^{[i]}\left(e^{[i]}(t), \widetilde{K}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)\right)$ düzgün olarak sürekli olduğu belirlenmektedir. Sonuç olarak, Barbalat Lemma göz önüne alınarak $\dot{V}^{[i]}\left(e^{[i]}(t), \widetilde{K}^{[i]}\left(x_p^{[i-1]}(t)\right)\right)$ asimptotik olarak zamanla sıfıra gittiği ve bu nedenle takip hatasının da sıfıra yakınsadığı, yani $\lim_{t\to\infty} e^{[i]}(t) = 0$, olduğu görülmektedir. ■

Bu bölümde anlatılan ardışık yaklaşım tabanlı MRAC yaklaşımın blok diyagramı Şekil 4.35'de verilmektedir.

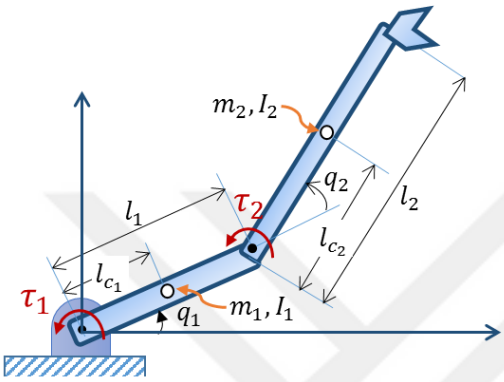


Şekil 4.35. Bilinen gerçek sistem için ardışık yaklaşım tabanlı MRAC blok diyagramı

Önerilen yöntem aşağıda bir örnek ile açıklanmaktadır.

Örnek 4.5

Bu örnekte, Bölüm 4.3.1'de önerilen zamanla değişen ardışık yaklaşımlar tabanlı uyarlamalı kontrol yöntemi, düzlemsel, iki kollu robot manipülatör dinamik modeline yerçekimi altında uygulanmaktadır. Manipülatörün yatay bir düzlemde hareket ettiği kabul edilmektedir ve iki serbestlik derecesine sahip manipülatörün şematik gösterimi Şekil 4.36'de verilmektedir.



Şekil 4.36. İki kollu manipülatör

Lagrange yöntemi kullanılarak, iki kollu manipülatör için hareket denklemleri aşağıdaki şekilde elde edilmektedir [27];

$$\begin{bmatrix} H_{11} & H_{12} \\ H_{21} & H_{22} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \ddot{q}_1 \\ \ddot{q}_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} -h\dot{q}_2 & -h\dot{q}_1 - h\dot{q}_2 \\ -h\dot{q}_1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \dot{q}_1 \\ \dot{q}_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} g_1 \\ g_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \tau_1 \\ \tau_2 \end{bmatrix} \tag{4.90}$$

Burada q_i ve τ_i, $i = 1, 2$ birinci ve ikinci mafsalların sırayla genel koordinatlarda, bağlantı açısını ve kontrol girişini (motor torkunu) ifade etmektedir. Diğer değişkenler, aşağıda verilmektedir.

$$H_{11} = m_1 l_{c_1}^2 + I_1 + m_2\left[l_1^2 + l_{c_2}^2 + 2l_1 l_{c_2} cosq_2\right] + I_2$$
$$H_{22} = m_2 l_{c_2}^2 + I_2$$
$$H_{12} = H_{21} = m_2 l_1 l_{c_2} cosq_2 + m_2 l_{c_2}^2 + I_2$$
$$h = m_2 l_1 l_{c_2} sinq_2$$
$$g_1 = m_1 l_{c_1} g cosq_1 + m_2 g[l_{c_2} \cos(q_1 + q_2) + l_1 cosq_1]$$
$$g_2 = m_2 l_{c_2} g \cos(q_1 + q_2)$$

Burada $m_i, l_i, l_{c_i}, I_i,\ i = 1,2$ sırasıyla i kolun, kütle, kol uzunluğu, önceki bağlantı noktası ile kütle merkezi arasındaki mesafe ve atalet momentidir. Doğrusal olmayan Eş. 4.90 denklemi, durum uzayı gösterimi ile ifade etmek için, aşağıdaki durum değişkenleri göz önüne alınmaktadır.

$$q_1 \triangleq x_{m_1} \quad \dot{q}_1 \triangleq x_{m_2} \quad q_2 \triangleq x_{m_3} \quad \dot{q}_2 \triangleq x_{m_4} \tag{4.91}$$

Böylece x_m değişkenleri ile denklemler

$$\dot{x}_{m_1} = x_{m_2}$$
$$\dot{x}_{m_2} = \frac{h(H_{12} - 2H_{22})}{D} x_{m_2}^2 - \frac{hH_{22}}{D} x_{m_4}^2 + \frac{g_1 H_{22} - g_2 H_{12}}{D} - \frac{H_{22}}{D}\tau_1 + \frac{H_{12}}{D}\tau_2$$
$$\dot{x}_{m_3} = x_{m_4}$$
$$\dot{x}_{m_4} = -\frac{hH_{11}}{D} x_{m_2}^2 + \frac{hH_{12}}{D} x_{m_4}^2 + \frac{2hH_{12}}{D} x_{m_2} x_{m_4} + \frac{g_2 H_{11} - g_1 H_{12}}{D} + \frac{H_{12}}{D}\tau_1 - \frac{H_{11}}{D}\tau_2$$

olarak ifade edilmektedir. Burada $D \triangleq -H_{11}H_{22} + H_{12}^2$ olarak tanımlanmaktadır.

İkinci ve dördüncü denklemlerde sırasıyla durum değişkenlerinden bağımsız $(g_1 H_{22} - g_2 H_{12})/D$ ve $(g_2 H_{11} - g_1 H_{12})/D$ ifadeler yer almaktadır. Bu kararlılaştırma çalışmasında tüm durum değişkenleri sıfıra gideceği için, bu durum değişkenlerinden bağımsız ifadelerin üstünden gelmek için, kararlı dinamiğe sahip olan arttırılmış durum değişkeni (*augmented state*) y_m'den yararlanmak gerekmektedir. Arttırılmış durum değişkeni dinamiği $\dot{z} = -\mu z(t),\ \mu > 0 \quad z(0) \neq 0$ şeklinde ifade edilmektedir. Burada μ pozitif ve oldukça küçük bir değer ve başlangıç koşulu oldukça büyük seçilmektedir. Böylece benzetim sürecinde y_m sıfıra gitmeyeceğini garanti edilmektedir. Daha sonra sistemin durum bağımlı katsayı matrisleri $x_m = \left[x_{m_1}, x_{m_2}, x_{m_3}, x_{m_4}, z\right]^T$ durum değişkenleri için

$$A_m(x_m) = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{h(H_{12}-2H_{22})}{D} x_{m_2} & 0 & -\frac{hH_{22}}{D} x_{m_4} & \frac{g_1 H_{22} - g_2 H_{12}}{D x_{m_5}} \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & -\frac{hH_{11}}{D} x_{m_2} + \theta \frac{2H_{12}h}{D} x_{m_4} & 0 & \frac{hH_{12}}{D} x_{m_4} + (1-\theta)\frac{2H_{12}h}{D} x_{m_2} & \frac{g_2 H_{11} - g_1 H_{12}}{D x_{m_5}} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu \end{bmatrix}$$

$$B_m(x_m) = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ -\frac{H_{22}}{D} & \frac{H_{12}}{D} \\ 0 & 0 \\ \frac{H_{12}}{D} & -\frac{H_{11}}{D} \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \tag{4.92}$$

şeklide tanımlanmaktadır. Diğer taraftan gerçek sistem için, aynı dinamiğe sahip fakat parametreleri farklı olan bir iki kollu robot manipülatör ele alınsın. Karışıklıktan kaçınmak için, gerçek sistemin parametreleri ($\bar{\cdot}$) şekilde ve durum değişkenleri vektörü $[x_{p_1}, x_{p_2}, x_{p_3}, x_{p_4}, z]^T$ olarak tanımlansın. Burada z aynı referans model gibi, arttırılmış durum değişkeni olarak tanımlanmaktadır. Referans model ve gerçek sistem için iki farklı sistem parametreleri dikkate alınmaktadır. Bu parametreler Çizelge 4.2'de verilmektedir. Referans model ve gerçek sistemin tüm parametreleri bilinen parametreler olarak varsayılmaktadır.

Çizelge 4.2. Referans ve gerçek iki kollu manipülatörün parametreleri

Birim	Referans manipülatör		Gerçek manipülatör	
kg	m_1	1	$\bar{m}_1$	1,5
kgm^2	I_1	0,12	$\bar{I}_1$	0,22
m	l_1	1	$\bar{l}_1$	1,62
m	l_{c_1}	0,5	$\bar{l}_{c_1}$	0,8
kg	m_2	2	$\bar{m}_2$	1,2
kgm^2	I_2	0,25	$\bar{I}_2$	0,15
m	l_2	0,6	$\bar{l}_2$	0,9
m	l_{c_2}	0,3	$\bar{l}_{c_2}$	0,55

İlk aşamada, referans modelin dinamiği ardışık yaklaşımlar yöntemi ile kararlı hale getirilmesi amaçlanmaktadır. Bunun için ağırlık matrisleri

$$Q_m = \begin{bmatrix} 2000 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 10 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 2000 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 10 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad R_m = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}$$

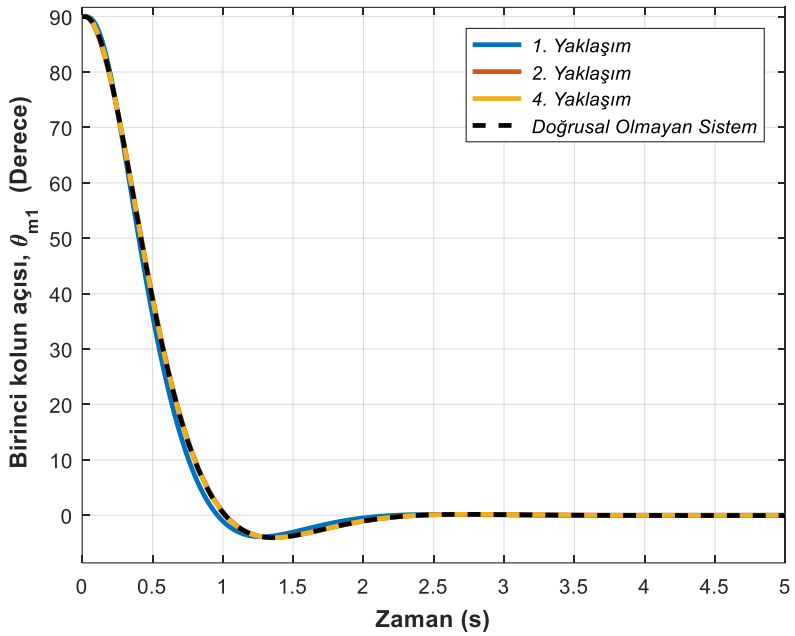
şeklinde ele alınmaktadır. Ayrıca artırılmış durum değişkeni için $\mu = 0{,}0001$ olarak tanımlanmaktadır. Diğer taraftan, gerçek sistem için uyarlama oranı

$$\Gamma = \begin{bmatrix} 800 & 1 & 100 & 1 & 1 \\ 1 & 320 & 0 & 0 & 0 \\ 100 & 0 & 500 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 80 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 80 \end{bmatrix}$$

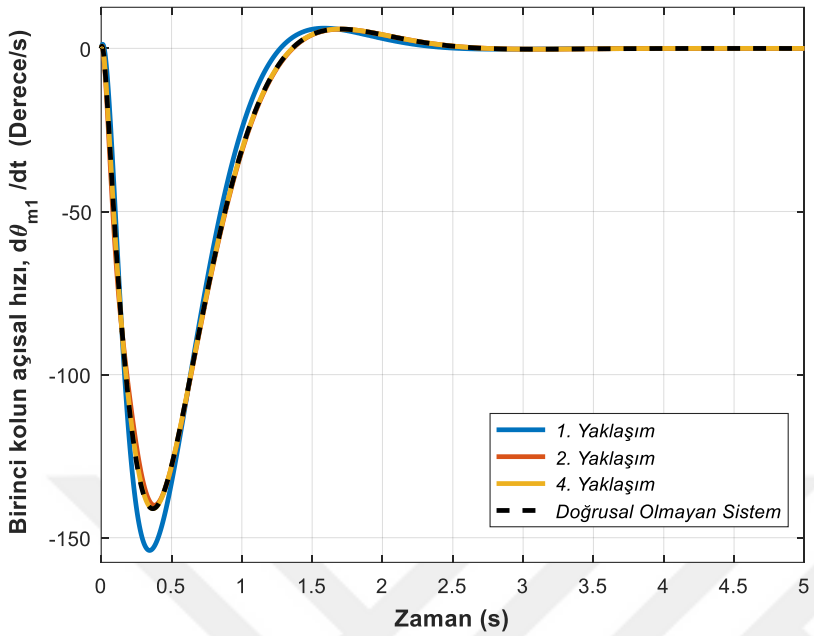
ve Eş. 4.84'deki Lyapunov denklemi için

$$Q_{ad} = \begin{bmatrix} 150 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 180 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

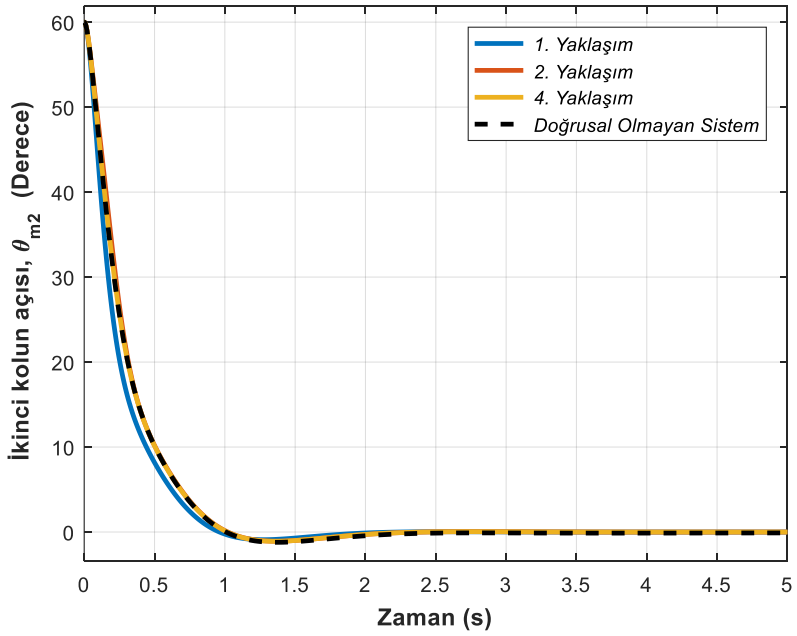
olarak ele alınmaktadır. Her iki sistemin başlangıç koşulları $[\pi/2\,,\ 0,\ \pi/3\,,\ 0,\ 100]$ olarak alınmaktadır. Referans model için, dört yinelemeden sonra doğrusal zamanla değişen ardışık yaklaşımlar cevabı doğrusal olmayan model cevabına yakınsamakta, yani $x_m^4 \to x_m$ olmaktadır. Ayrıca gerçek sistem için doğrusal zamanla değişen ardışık yaklaşımlar altıncı yinelemede doğrusal olmayan gerçek sistemin cevabına yakınsamaktadır; yani $x_p^6 \to x_p$'dir.



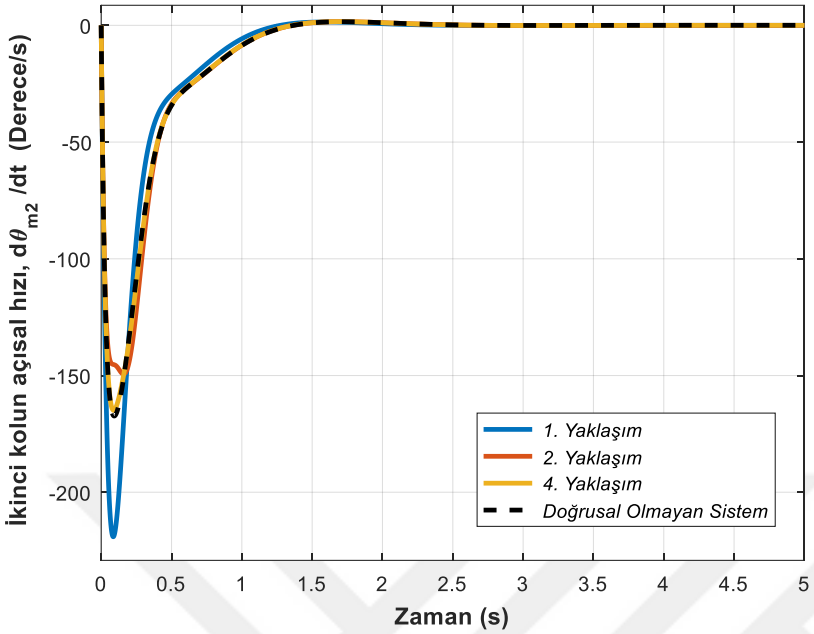
Şekil 4.37. Ardışık yaklaşımlar $x_{m_1}^{[i]}, i = 1;\ 2;\ 4$ ve doğrusal olmayan referans model x_{m_1} cevabı



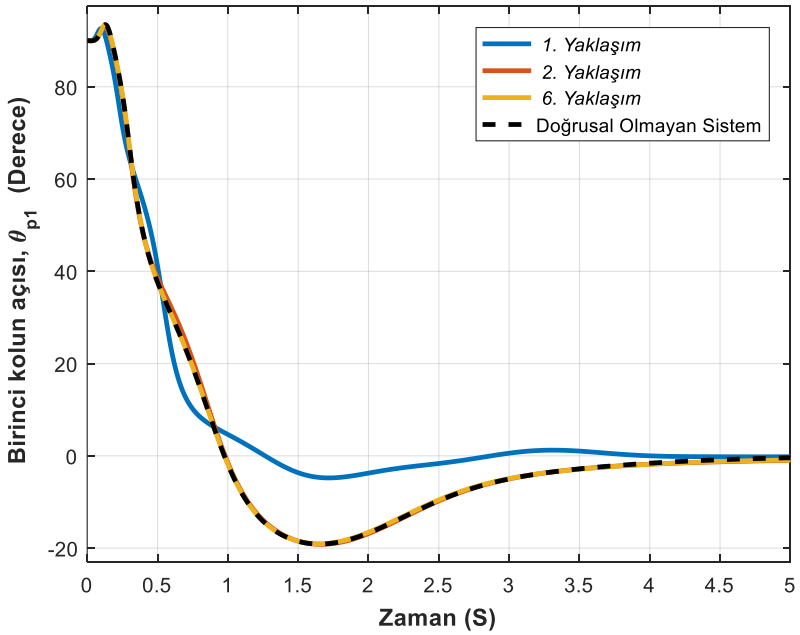
Şekil 4.38. Ardışık yaklaşımlar $x_{m_2}^{[i]}, i = 1;\ 2;\ 4$ ve doğrusal olmayan referans model x_{m_2} cevabı



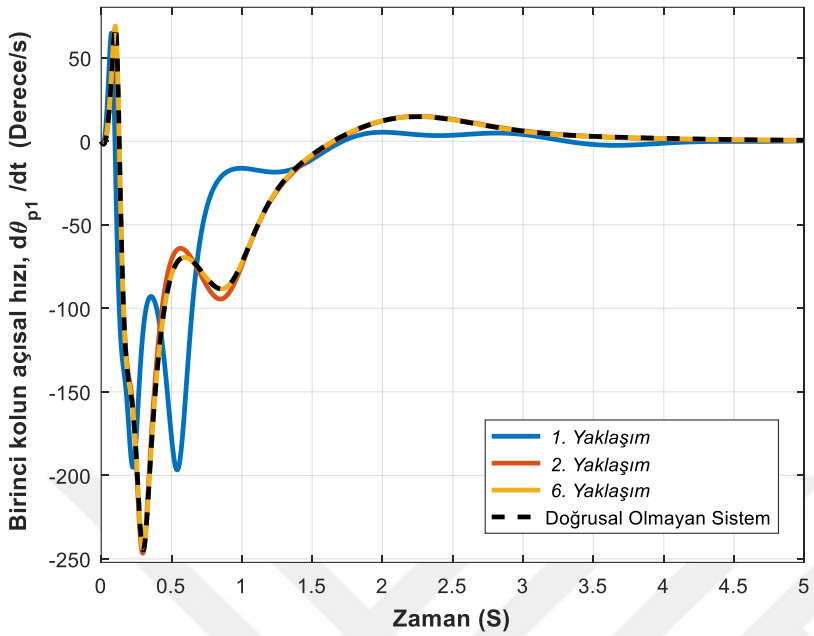
Şekil 4.39. Ardışık yaklaşımlar $x_{m_3}^{[i]}, i = 1;\ 2;\ 4$ ve doğrusal olmayan referans model x_{m_3} cevabı



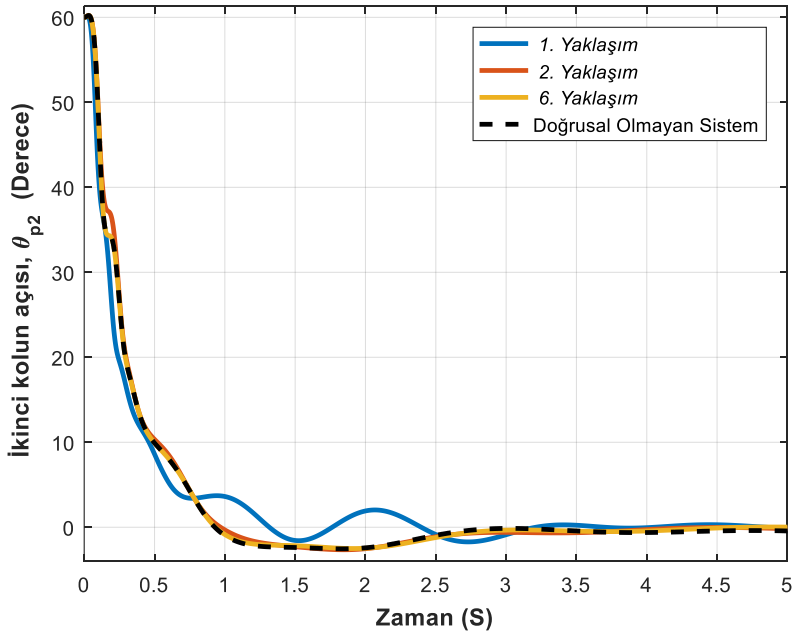
Şekil 4.40. Ardışık yaklaşımlar $x_{m_4}^{[i]}, i = 1;\ 2;\ 4$ ve doğrusal olmayan referans model x_{m_4} cevabı



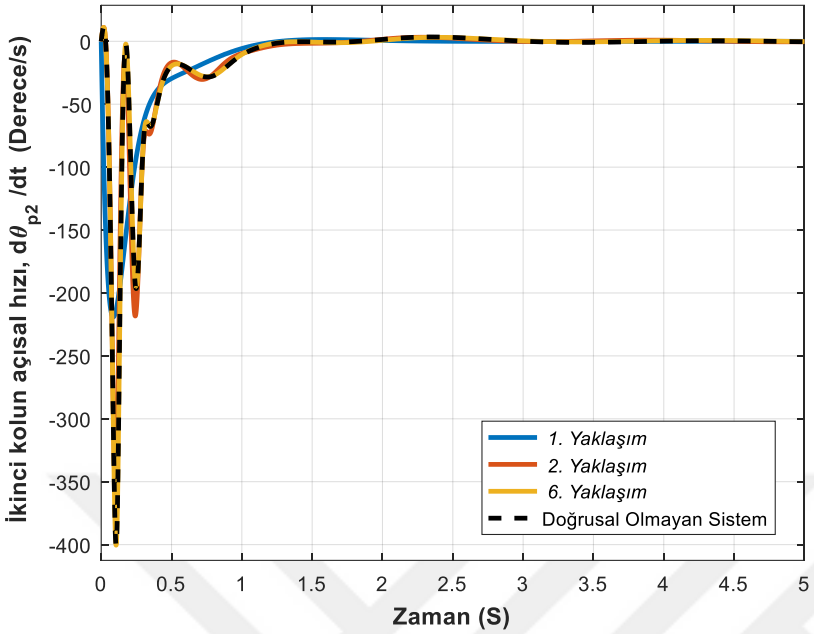
Şekil 4.41. Ardışık yaklaşım tabanlı MRAC ile gerçek sistemin $x_{p_1}^{[i]}, i = 1;\ 2;\ 6$ ve doğrusal olmayan gerçek sistem x_{p_1} cevabı



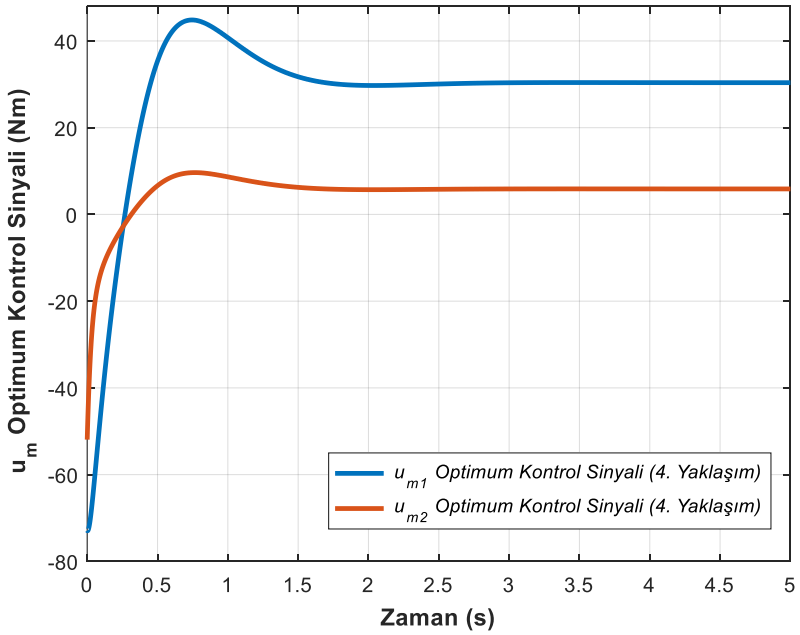
Şekil 4.42. Ardışık yaklaşım tabanlı MRAC ile gerçek sistemin $x_{p_2}^{[i]}, i = 1;\ 2;\ 6$ ve doğrusal olmayan gerçek sistem x_{p_2} cevabı



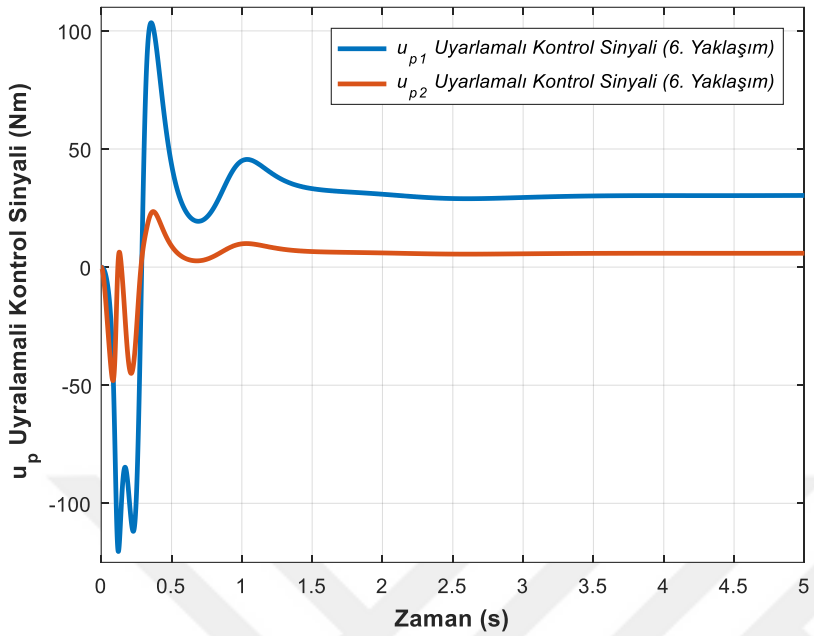
Şekil 4.43. Ardışık yaklaşım tabanlı MRAC ile gerçek sistemin $x_{p_3}^{[i]}, i = 1;\ 2;\ 6$ ve doğrusal olmayan gerçek sistem x_{p_3} cevabı



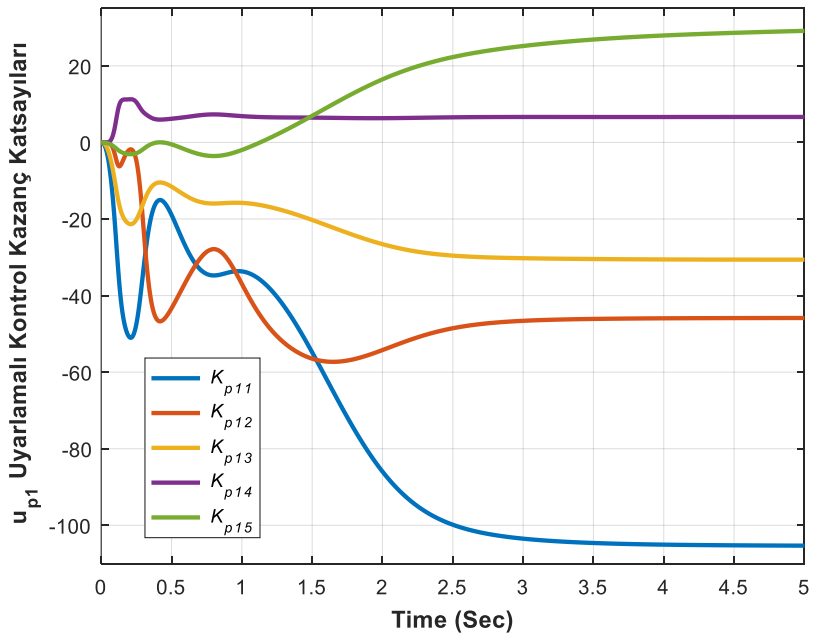
Şekil 4.44. Ardışık yaklaşım tabanlı MRAC ile gerçek sistemin $x_{p_4}^{[i]}, i = 1;\ 2;\ 6$ ve doğrusal olmayan gerçek sistem x_{p_4} cevabı



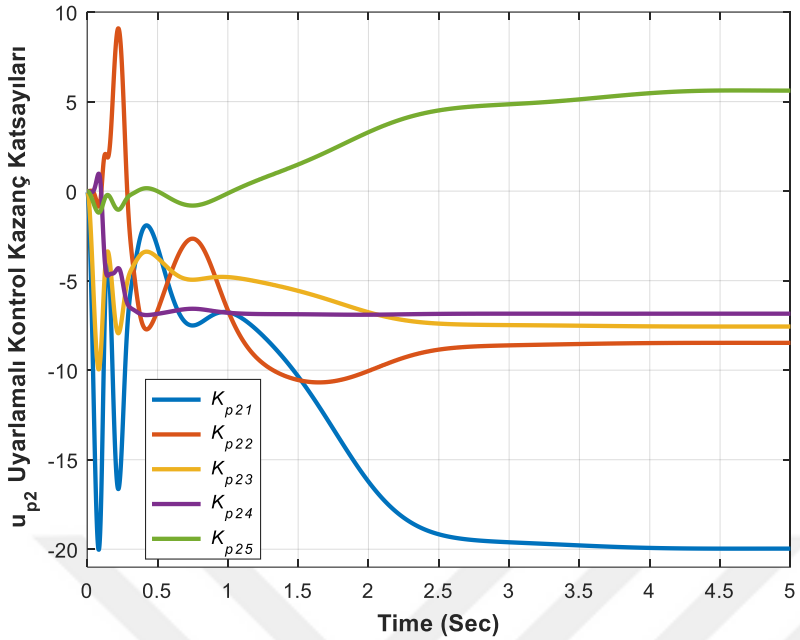
Şekil 4.45. Doğrusal zamanla değişen referans modelin dördüncü yinelemede elde edilen optimum kontrol sinyalleri



Şekil 4.46. Doğrusal zamanla değişen gerçek sistemin altıncı yinelemede elde edilen uyarlamalı kontrol sinyalleri



Şekil 4.47. Gerçek sistemin u_{p_1} kontrolcüsü için kontrol kazanç katsayıları



Şekil 4.48. Gerçek sistemin u_{p_2} kontrolcüsü için kontrol kazanç katsayıları

Benzetim sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, önerilen yöntem başarı ile gerçek sistemi kararlı yapmakta ve uyarlamalı kontrolcünün yaklaşımları doğrusal olmayan uyarlamalı kontrolcünün cevabına ve böylece doğrusal zamanla değişen ardışık yaklaşımlar doğrusal olmayan sistemin cevabına yakınsamaktadır. Buna rağmen, gerçek sistemin bilinen olduğu farz edilmesi ve her adımda bir önceki durum değişkenleri ile değerlendirmesi gerçekçi bir kabul olarak söz konusu olmamaktadır. Bunun için dinamiği bilinmeyen veya parametre belirsizlikler içeren gerçek sistem için yeni bir ardışık yaklaşım tabanlı MRAC tasarım tekniği Bölüm 4.3.2'de önerilmektedir.

4.3.2. Dinamiği ve parametreleri bilinmeyen doğrusal olmayan sistemler için ardışık yaklaşım tabanlı model referans uyarlamalı kontrolcü tasarımı

n-boyutlu bir doğrusal olmayan referans model ele alınsın

$$\dot{x}_m = f_m(x_m) + B_m(x_m)u_m,\ x_m(0) = x_{m_0} \tag{4.93}$$

Bu sistem, sahte doğrusal (*pseudo-linear*) şeklinde ifade edilebilir

$$\dot{x}_m = A_m(x_m)x_m + B_m(x_m)u_m,\ x_m(0) = x_{m_0} \tag{4.94}$$

Burada $A_m(x_m)\colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^{n\times n}$ ve $B_m(x_m)\colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^{n\times m}$ referans modelin tamamen bilinen durum bağlı kazanç matrisleridir.

4.2.8. Kabul

$A_m(x_m)$ ve $B_m(x_m)$ matrisler aşağıdaki şartları sağlamalıdır,

1. $\mu\big(A_m(x_m)\big) \le \mu_0 \quad \forall x_m \in \mathbb{R}^n$
2. $\|A_m(x_m) - A_m(y_m)\| \le \alpha\|x_m - y_m\| \quad \forall x_m, y_m \in \mathbb{R}^n$
3. $\|B_m(x_m) - B_m(y_m)\| \le \beta\|x_m - y_m\| \quad \forall x_m, y_m \in \mathbb{R}^n$
4. $\|B_m(x_m)\| \le \gamma \quad \forall x_m \in \mathbb{R}^n$

Burada $\mu(A_m)$, A_m matrisin logaritmik normudur.

Doğrusal olmayan referans modeli kararlı yapan ardışık yaklaşımlar yöntemi ile tam durum geri-besleme kontrolcü tasarımı aşağıdaki şekilde tasarlanmaktadır,

$$\dot{x}_m^{[1]}(t) = A_m\big(x_{m_0}\big)x_m^{[1]}(t) + B_m\big(x_{m_0}\big)u_m^{[1]}(t),\ x_m^{[1]}(0) = x_{m_0} \tag{4.95}$$

$$\vdots$$

$$\dot{x}_m^{[i-1]}(t) = A_m\left(x_m^{[i-2]}(t)\right)x_m^{[i-1]}(t) + B_m\left(x_m^{[i-2]}(t)\right)u_m^{[i-1]}(t), x_m^{[i-1]}(0) = x_{m_0} \tag{4.96}$$

$$\dot{x}_m^{[i]}(t) = A_m\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)x_m^{[i]}(t) + B_m\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)u_m^{[i]}(t), x_m^{[i]}(0) = x_{m_0} \tag{4.97}$$

Burada zamanla değişen doğrusal sistem yaklaşımlarına uygulanan tam durum geri-besleme kontrol sinyali

$$u_m^{[i]}(t) = -K_m^{[i]}\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)x_m^{[i]}(t) \tag{4.98}$$

olarak tanımlanmaktadır. Geri-besleme kazanç matrisi

$$K_m^{[i]}\left(x_m^{[i-1]}(t)\right) = R^{-1}\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)B_m^T\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)P^{[i]}(t) \tag{4.99}$$

şekilde tanımlanmaktadır. Burada $P^{[i]}(t)$ elde etmek için, Eş. 4.77'deki matris diferansiyel

Riccati denklemi geriye doğru integralleme ile nihai zaman t_f ve son değer $P^{[i]}(t_f) = F$'den t_0'e doğru çözülmektedir. Burada $P^{[i]}(t_f) = F$ ve $F \in \mathbb{R}^{n\times n}$ tüm yinelemelerde sabit bir matris olarak tanımlanmaktadır. Kararlılaştırılmış referans modelin kapalı çevrim dinamiği

$$\dot{x}_m^{[i]}(t) = A_{mcl}\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)x_m^{[i]}(t) \tag{4.100}$$

şeklinde elde edilmektedir. Burada,

$$\underbrace{A_{mcl}\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)}_{A_{mcl}(t)} = A_m\left(x_m^{[i-1]}(t)\right) - B_m\left(x_m^{[i-1]}(t)\right)K_m^{[i]}\left(x_m^{[i-1]}(t)\right), \tag{4.101}$$

olarak tanımlanmaktadır.

Teorem 2.3.3 göz önüne alınarak, Eş. 4.95-4.97'deki zamanla değişen doğrusal sistem yaklaşımlarının cevabı, Eş. 4.94'deki doğrusal olmayan referans model cevabına yakınsadığı görülmektedir. Neticede, kapalı çevrim Eş. 4.100'un cevabı sonlu sayıda yinelemeden sonra Eş. 4.93'deki doğrusal olmayan referans model cevabına yakınsamakta ve son yinelemede elde edilen zorlanmamış zamanla değişen sistem,

$$\dot{x}_m(t) = A_{m_{cl}}(t)x_m(t) \tag{4.102}$$

şeklinde elde edilmektedir ve doğrusal zamanla değişen referans model olarak MRAC tasarımında kullanılmaktadır.

4.2.7. Açıklama

$A_{m_{cl}}(t) \in \mathbb{R}^n$ matrisi sınırlı ve düzgün olarak kararlı bir matristir, Yani $\delta < \infty$ iken $\left\|A_{m_{cl}}(t)\right\| \leq \delta, \forall t \geq 0$'dir ve ardışık yaklaşım yöntemi ile elde edilmektedir.

Diğer taraftan, gerçek sistem için doğrusal olmayan bir dinamik ve bilinmeyen veya belirsizlik içeren parametrelere sahip olduğu kabul edilerek aşağıdaki gibi ele alınsın,

$$\dot{x}_p(t) = f_p(x_p) + B_p(x_p)u_p(t),\ x_p(0) = x_{p_0} \tag{4.103}$$

Burada $f_p(x_p)$: $\mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ ve $B_p(x_p)$: $\mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^{n\times m}$.

4.2.9. Kabul

Eş. 4.103'de, giriş matrisi $B_p(x_p)$ tamamıyla bilinen bir matris, $f_p(x_p)$ bilinmeyen bir vektör ve tüm x_p durum değişkenleri ölçülebilir kabul edilmektedir.

Gerçek sistem dinamiği, sahte doğrusal (*pseudo-linear*) şekilde ifade edilebilir

$$\dot{x}_p(t) = A_p(x_p)x_p(t) + B_p(x_p)u_p(t),\ x_p(0) = x_{p_0} \tag{4.104}$$

Burada $A_p(x_p)$: $\mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^{n\times n}$ bilinmeyen durum bağımlı matristir.

Gerçek sistemin $A_p(x_p)$ ve $B_p(x_p)$ matrisleri bilinen varsayılırsa, aşağıdaki tam durum geri-beslemeli kontrolcü

$$u_p(t) = -K_p^*(t)x_p(t) \tag{4.105}$$

Eş. 4.102'deki referans model ve Eş. 4.104'deki gerçek sistem arasındaki uyum koşulunu

$$A_p(x_p) - B_p(x_p)K_p^*(t) = A_{m_{cl}}(t) \tag{4.106}$$

sağlamaktadır.

4.2.10. Kabul

Eş. 4.106 uyum koşulunu sağlayacak ideal durum geri-besleme kontrol kazanç matris $K_p^*(t) \in \mathbb{R}^{m\times n}$ var olduğunu kabul edilmektedir.

4.2.8. Açıklama

$K_p^*(t)$ kazanç matrisin gerçek değerinin ne olduğu önemli değildir ancak kazanç matrisinin var olduğu kabul edilmektedir.

4.2.11. Kabul

$K_p^*(t)$ sürekli türevlenebilir ve türevleri düzgün olarak sınırlıdır, $\left\|\dot{K}_p^*(t)\right\| \leq \delta < \infty, \forall t \geq 0$.

4.2.12. Kabul

$\left(A_p(x_p), B_p(x_p)\right)$ çifti noktasal olarak kontrol edilebilirdir yani $t \geq 0$ iken kontrol edilebilirlik matrisi $\left[B_p(x_p)\ A_p(x_p)B_p(x_p)\ A_p^2(x_p)B_p(x_p)\ \cdots\ A_p^{n-1}(x_p)B_p(x_p)\right]$ tam ranka sahip olmalıdır ve bu ideal kontrol kazanç matrisi $K_p^*(t)$ varlığını sağlamaktadır.

Eş. 4.104'de $A_p(x_p)$ matrisi bilinmeyen olduğundan dolayı, kazanç matrisi $K_p^*(t)$'nin tahmini uyarlamalı kontrolde kullanılmaktadır ve tam durum geri-besleme kontrolcü

$$u_p(t) = -K_p(t)x_p(t) \tag{4.107}$$

şeklinde ifade edilmektedir. Burada $K_p(t) \in \mathbb{R}^{m\times n}$ uyarlamalı kontrolün kazanç matrisidir ve Eş. 4.105'deki ideal $K_p^*(t)$ matrisin tahmini olarak kullanılmaktadır. $K_p(t)$ durum geri-besleme kazanç matrisi, gerçek sistemin kararlığını sağlayacak şekilde, uyarlama kuralı ile belirlenmektedir. Uyarlama kuralını elde etmek amacıyla, aşağıdaki takip hatası ve kontrol kazanç hatası ele alınsın,

$$e(t) \triangleq x_p(t) - x_m(t), \quad \widetilde{K}_p(t) \triangleq K_p(t) - K_p^*(t) \tag{4.108}$$

daha sonra, gerçek sistemin kapalı çevrim dinamiği

$$\dot{x}_p(t) = A_p(x_p)x_p(t) - B_p(x_p)\left(\widetilde{K}_p(t) + K_p^*(t)\right)x_p(t)$$

$$\dot{x}_p(t) = A_{m_{cl}}(t)x_p(t) - B_p(x_p)\widetilde{K}_p(t)x_p(t), \tag{4.109}$$

olur. Eşitliğin sağ tarafına $A_{m_{cl}}(t)x_m(t)$ eklenip çıkarılırsa takip hata dinamiği

$$\dot{e}(t) = \dot{x}_p(t) - \dot{x}_m(t) = A_{m_{cl}}(t)e(t) + B_p(x_p)\widetilde{K}_p(t)x_p(t) \tag{4.110}$$

olarak tanımlanabilir. Daha sonra hata dinamiğini karalı yapacak ve hatayı sıfıra götürecek ve aynı zamanda kapalı çevrim gerçek sistemin kararlığını garanti edecek bir uyarlama kuralı elde etmek için aşağıdaki teorem verilmektedir.

4.3.2. Teorem

Eş. 4.104'deki doğrusal olmayan gerçek sistem ve Eş. 4.107'deki uyarlamalı kontrol için uyarlama kuralı

$$\dot{K}_p(t) + \left(\frac{B_p^T(x_p)}{I_m + B_p^T(x_p)B_p(x_p)} \frac{\partial B_p(x_p)}{\partial x_p} \dot{x}_p(t) \right) K_p(t) = \alpha \left(\frac{-\Gamma B_p^T(x_p) P_{ad}(t) e(t) x_p^T(t)}{\frac{B_p^T(x_p)}{I_m + B_p^T(x_p)B_p(x_p)} + B_p^T(x_p)B_p(x_p)} \right), K_p(0) = 0$$

(4.111)

ile birlikte, tüm hata dinamiğinin kapalı çevrimdeki sinyallerinin $e(t), \widetilde{K}_p(t)$ ve $B_p(x_p)$ sınırlı olduğunu ve takip hatasının $e(t) \in \mathcal{L}^2$ ve $t \to \infty$ iken $e(t) \to 0$'ı sağlamaktadır.

İspat

Hata dinamiği Eş. 4.110 için aday Lyapunov fonksiyonu

$$V\left(e(t), \widetilde{K}_p(t), B_p(x_p)\right) = e^T(t) P_{ad}(t) e(t) + tr\left(\widetilde{K}_p^T(t) \Gamma^{-1} \widetilde{K}_p(t) + \widetilde{K}_p^T(t) B_p^T(x_p) \Gamma^{-1} B_p(x_p) \widetilde{K}_p(t) \right) \quad (4.112)$$

olarak ele alınsın. Burada $P_{ad}(t)$ simetrik ve pozitif tanımlı matris ve bir keyfi pozitif tanımlı ve simetrik $Q_{ad}(x_p) = Q_{ad}^T(x_p) > 0$ matris için aşağıdaki diferansiyel Lyapunov denklemini sağlamaktadır.

$$A_{m_{cl}}^T(t) P_{ad}(t) + P_{ad}(t) A_{m_{cl}}(t) + \dot{P}_{ad}(t) = -Q_{ad}(x_p), \quad (4.113)$$

Eş 4.113'deki $Q_{ad}(x_p)$, Lipschitz şartını sağlamalıdır ve $Q_{ad}(0) \neq 0$. Aday Lyapunov fonksiyonun zamana göre türevi

$$\dot{V}(.,.,.) = \left(\frac{\partial V(t)}{\partial e(t)}\right)\dot{e}(t) + \left(\frac{\partial V(t)}{\partial P_{ad}(t)}\right)\dot{P}_{ad}(t) + tr\left\{\left(\frac{\partial V(t)}{\partial \widetilde{K}_p(t)}\right)\dot{\widetilde{K}}_p(t) + \left(\frac{\partial V(t)}{\partial B_p(x_p)}\right)\frac{dB_p(x_p)}{dt}\right\}$$

olarak elde edilmektedir. Burada $\widetilde{K}_p(t)$ ve $B_p(x_p)$ matrislerin türevleri ise

$$\dot{\widetilde{K}}_p(t) \triangleq \dot{K}_p(t) - \dot{K}_p^*(t) \text{ ve } \frac{d}{dt}\left(B_p(x_p)\right) \triangleq \frac{\partial B_p(x_p)}{\partial x_p}\dot{x}_p(t) \tag{4.114}$$

şekilde tanımlanmaktadır. Böylece

$$\dot{V}(.,.,.) = \left(\frac{\partial V(t)}{\partial e(t)}\right)\dot{e}(t) + \left(\frac{\partial V(t)}{\partial P_{ad}(t)}\right)\dot{P}_{ad}(t) + tr\left\{\left(\frac{\partial V(t)}{\partial \widetilde{K}_p(t)}\right)\dot{\widetilde{K}}_p(t) + \left(\frac{\partial V(t)}{\partial B_p(x_p)}\right)\left(\frac{\partial B_p(x_p)}{\partial x_p}\dot{x}_p\right)\right\}$$

$$\begin{aligned}\dot{V}(.,.,.) = {} & 2e^T(t)P_{ad}(t)\dot{e}(t) + e^T(t)\dot{P}_{ad}(t)e(t) \\ & + 2tr\left\{\widetilde{K}_p^T(t)\Gamma^{-1}\dot{\widetilde{K}}_p(t) + \widetilde{K}_p^T(t)B_p^T(x_p)\Gamma^{-1}B_p(x_p)\dot{\widetilde{K}}_p(t)\right. \\ & \left. + \widetilde{K}_p^T(t)B_p^T(x_p)\Gamma^{-1}\left(\frac{\partial B_p(x_p)}{\partial x_p}\dot{x}_p(t)\right)\widetilde{K}_p(t)\right\}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\dot{V}(.,.,.) = {} & 2e^T(t)P_{ad}(t)\left(A_{m_{cl}}(t)e(t) + B_p(x_p)\widetilde{K}_p(t)x_p(t)\right) \\ & + e^T(t)\left(-Q_{ad}(x_p) - A_{m_{cl}}^T(t)P_{ad}(t) - P_{ad}(t)A_{m_{cl}}(t)\right)e(t) \\ & + 2tr\left\{\widetilde{K}_p^T(t)\Gamma^{-1}\dot{\widetilde{K}}_p(t) + \widetilde{K}_p^T(t)B_p^T(x_p)\Gamma^{-1}B_p(x_p)\dot{\widetilde{K}}_p(t)\right. \\ & \left. + \widetilde{K}_p^T(t)B_p^T(x_p)\Gamma^{-1}\frac{\partial B_p(x_p)}{\partial x_p}\dot{x}_p(t)\widetilde{K}_p(t)\right\}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\dot{V}(.,.,.) = {} & -e^T(t)Q_{ad}(x_p)e(t) + 2e^T(t)P_{ad}(t)B_p(x_p)\widetilde{K}_p(t)x_p(t) \\ & + 2tr\left\{\widetilde{K}_p^T(t)\Gamma^{-1}\dot{\widetilde{K}}_p(t) + \widetilde{K}_p^T(t)B_p^T(x_p)\Gamma^{-1}B_p(x_p)\dot{\widetilde{K}}_p(t)\right. \\ & \left. + \widetilde{K}_p^T(t)B_p^T(x_p)\Gamma^{-1}\frac{\partial B_p(x_p)}{\partial x_p}\dot{x}_p(t)\widetilde{K}_p^T(t)\right\}\end{aligned}$$

Burada $\dot{V}(.,.,.) = -e^T(t)Q_{ad}(x_p)e(t) \leq 0$, olması için, aşağıdaki eşitliğin sağlanması

gerekmektedir,

$$e^T(t)P_{ad}(t)B_p(x_p)\widetilde{K}_p(t)x_p(t) + tr\left\{\widetilde{K}_p^T(t)\Gamma^{-1}\dot{\widetilde{K}}_p(t) + \widetilde{K}_p^T(t)B_p^T(x_p)\Gamma^{-1}B_p(x_p)\dot{\widetilde{K}}_p(t) + \widetilde{K}_p^T(t)B_p^T(x_p)\Gamma^{-1}\frac{\partial B_p(x_p)}{\partial x_p}\dot{x}_p(t)\widetilde{K}_p(t)\right\} = 0$$

Trace'ın özelikleri göz önüne alındığında

$$tr\left\{\widetilde{K}_p^T(t)B_p^T(x_p)P_{ad}(t)e(t)x_p^T(t) + \widetilde{K}_p^T(t)\Gamma^{-1}\dot{\widetilde{K}}_p(t) + \widetilde{K}_p^T(t)B_p^T(x_p)\Gamma^{-1}B_p(x_p)\dot{\widetilde{K}}_p(t) + \widetilde{K}_p^T(t)B_p^T(x_p)\Gamma^{-1}\frac{\partial B_p(x_p)}{\partial x_p}\dot{x}_p(t)\widetilde{K}_p(t)\right\} = 0$$

Daha sonra

$$\Gamma B_p^T(x_p)P_{ad}(t)e(t)x_p^T(t) + \left(I_m + B_p^T(x_p)B_p(x_p)\right)\dot{\widetilde{K}}_p(t) + B_p^T(x_p)\frac{\partial B_p(x_p)}{\partial x_p}\dot{x}_p(t)\widetilde{K}_p(t) = 0$$

$$\dot{\widetilde{K}}_p(t) + \left(\frac{B_p^T(x_p)}{I_m + B_p^T(x_p)B_p(x_p)}\frac{\partial B_p(x_p)}{\partial x_p}\dot{x}_p(t)\right)\widetilde{K}_p(t) = -\frac{\Gamma B_p^T(x_p)P_{ad}(t)e(t)x_p^T(t)}{I_m + B_p^T(x_p)B_p(x_p)} \tag{4.115}$$

Bu diferansiyel denklem iki farklı $K_p(t)$ ve $K_p^*(t)$'ye dayalı diferansiyel denklemlere ayrılabilir

$$\underbrace{\left\{\dot{K}_p(t) + \left(\frac{B_p^T(x_p)}{I_m + B_p^T(x_p)B_p(x_p)}\frac{\partial B_p(x_p)}{\partial x_p}\dot{x}_p(t)\right)K_p(t)\right\}}_{K_p(t)\text{ göre diferansiyel denklem}} -$$

$$\underbrace{\left\{\dot{K}_p^*(t) + \left(\frac{B_p^T(x_p)}{I_m + B_p^T(x_p)B_p(x_p)}\frac{\partial B_p(x_p)}{\partial x_p}\dot{x}_p(t)\right)K_p^*(t)\right\}}_{K_p^*(t)\text{ göre diferansiyel denklem}} = -\frac{\Gamma B_p^T(x_p)P_{ad}(t)e(t)x_p^T(t)}{I_m + B_p^T(x_p)B_p(x_p)} \tag{4.116}$$

Böylece

$$\dot{K}_p(t) + \left(\frac{B_p^T(x_p)}{I_m + B_p^T(x_p)B_p(x_p)} \frac{\partial B_p(x_p)}{\partial x_p} \dot{x}_p(t) \right) K_p(t) = \alpha \left\{ \frac{-\Gamma B_p^T(x_p) P_{ad}(t) e(t) x_p^T(t)}{I_m + B_p^T(x_p)B_p(x_p)} \right\} \quad (4.117)$$

$$\dot{K}_p^*(t) + \left(\frac{B_p^T(x_p)}{I_m + B_p^T(x_p)B_p(x_p)} \frac{\partial B_p(x_p)}{\partial x_p} \dot{x}_p(t) \right) K_p^*(t) = (\alpha - 1) \left\{ \frac{-\Gamma B_p^T(x_p) P_{ad}(t) e(t) x_p^T(t)}{I_m + B_p^T(x_p)B_p(x_p)} \right\} \quad (4.118)$$

Burada $\alpha \in [1, \infty)$ şeklinde tanımlanmaktadır. Eğer $\alpha = 1.5$ olarak kabul edilirse, aşağıdaki diferansiyel denklemler elde edilmektedir.

$$\dot{K}_p(t) + \left(\frac{B_p^T(x_p)}{I_m + B_p^T(x_p)B_p(x_p)} \frac{\partial B_p(x_p)}{\partial x_p} \dot{x}_p(t) \right) K_p(t) = -1.5 \frac{\Gamma B_p^T(x_p) P_{ad}(t) e(t) x_p^T(t)}{I_m + B_p^T(x_p)B_p(x_p)} \quad (4.119)$$

$$\dot{K}_p^*(t) + \left(\frac{B_p^T(x_p)}{I_m + B_p^T(x_p)B_p(x_p)} \frac{\partial \tilde{B}_p(x_p)}{\partial x_p} \dot{x}_p(t) \right) K_p^*(t) = -0.5 \frac{\Gamma B_p^T(x_p) P_{ad}(t) e(t) x_p^T(t)}{I_m + B_p^T(x_p)B_p(x_p)} \quad (4.120)$$

Sonuç olarak, pozitif tanımlı aday Lyapunov fonksiyonunu $V\left(e(t), \widetilde{K}_p(t), B_p(x_p)\right)$ zamana göre türevi yarı negatif tanımlı $\dot{V}\left(e^T(t), \widetilde{K}_p(t), B_p(x_p)\right) = -e^T(t)Q(x_p)e(t) \leq 0$ olmaktadır. Böylece uyarlamalı kontrolün global olarak kararlı ve hata sinyalleri $e(t)$, $\widetilde{K}_p(t)$ ve $B_p(x_p)$ sınırlı olduğu görülmektedir. Daha sonra, $e(t)$, $\widetilde{K}_p(t)$ ve $B_p(x_p)$ sinyallerinin sınırlı olması $\dot{e}(t)$'in sınırlı olmasını sağlamaktadır. Aday Lyapunov fonksiyonun zamana göre ikinci türevi

$$\ddot{V}(.,.,.) = -\dot{e}^T(t)Q_{ad}(x_p)e(t) - e^T(t)\frac{\partial}{\partial x_p}\left(Q_{ad}(x_p)\right)\dot{x}_p(t)e(t) - e^T(t)Q_{ad}(x_p)\dot{e}(t)$$

olur. Bu fonksiyonda $e(t)$, $\dot{e}(t)$ ve $\dot{x}_p(t)$ sınırlıdır. Ayrıca, $Q_{ad}(x_p)$ Lipschitz şartına sağlamaktadır, yani $\left|Q_{ad}(x_p) - Q_{ad}(y_p)\right| \leq L\left|x_p - y_p\right|$'dir. Türevin tanımını göre

$$\frac{\partial}{\partial x_p}\left(Q_{ad}(x_p)\right) = \lim_{h \to 0} \frac{\left|Q_{ad}(x_p + h) - Q_{ad}(x_p)\right|}{h} \leq \lim_{h \to 0} \frac{L\left|x_p + h - x_p\right|}{h} = L$$

Böylece, $\forall x \in \mathbb{R}$, $\left|\frac{\partial}{\partial x_p}\left(Q_{ad}(x_p)\right)\right| \leq L$ elde edilmektedir ve $\frac{\partial}{\partial x_p}\left(Q_{ad}(x_p)\right)$ sınırlı olduğu görülmektedir. Neticede, $\ddot{V}\left(e^T(t), \widetilde{K}_p(t), B_p(x_p)\right)$ sınırlı ve sonuçta $\dot{V}\left(e^T(t), \widetilde{K}_p(t), B_p(x_p)\right)$ düzgün olarak süreklidir. Daha sonra Barbalat Lemma göz önüne

alınarak $Q_{ad}(0) \neq 0$ şartı altında $\dot{V}\left(e^T(t), \widetilde{K}_p(t), B_p(x_p)\right)$ asimptotik olarak sıfıra yakınsamakta ve $\lim_{t\to\infty} e(t) = 0$ olmaktadır. ■

4.13. Açıklama

Eş. 4.115'deki diferansiyel denklem, $\widetilde{K}_p(t)$ hatası zamanla sıfıra gitmeyeceğini ifade etmektedir. Böylece $K_p(t)$ kazanç matrisi $K_p^*(t)$ ideal kazanç matrisine yakınsaması söz konusu olmamaktadır. Ayrıca Eş. 4.115'deki diferansiyel denklem, $\widetilde{K}_p(t)$'nin bir sabit değere (denge noktası) yakınsamasını ifade etmektedir. Neticede $K_p(t)$ ve $K_p^*(t)$ zamanla farklı değerlere yakınsamaktadırlar. Sonuç olarak $\widetilde{K}_p(t), K_p(t)$ *ve* $K_p^*(t)$ sınırlı oldukları vurgulanmaktadır. Böylece Eş. 4.119 bir grup doğrusal olmayan sistemler için yeni bir uyarlama kuralı olarak tanımlanmaktadır. Bu uyarlama kuralında durum bağlı $B_p\left(x_p\right)$ matrisinin değişimi de hesaba katılmaktadır.

4.14. Açıklama

Eğer Eş. 4.103 ve Eş. 4.104'de gerçek sistem durum bağımlı $B_p\left(x_p\right)$ matris yerine sabit B_p matristen oluşursa, $\partial B_p(x_p)/\partial x_p = 0$ olur ve uyarlama kuralı

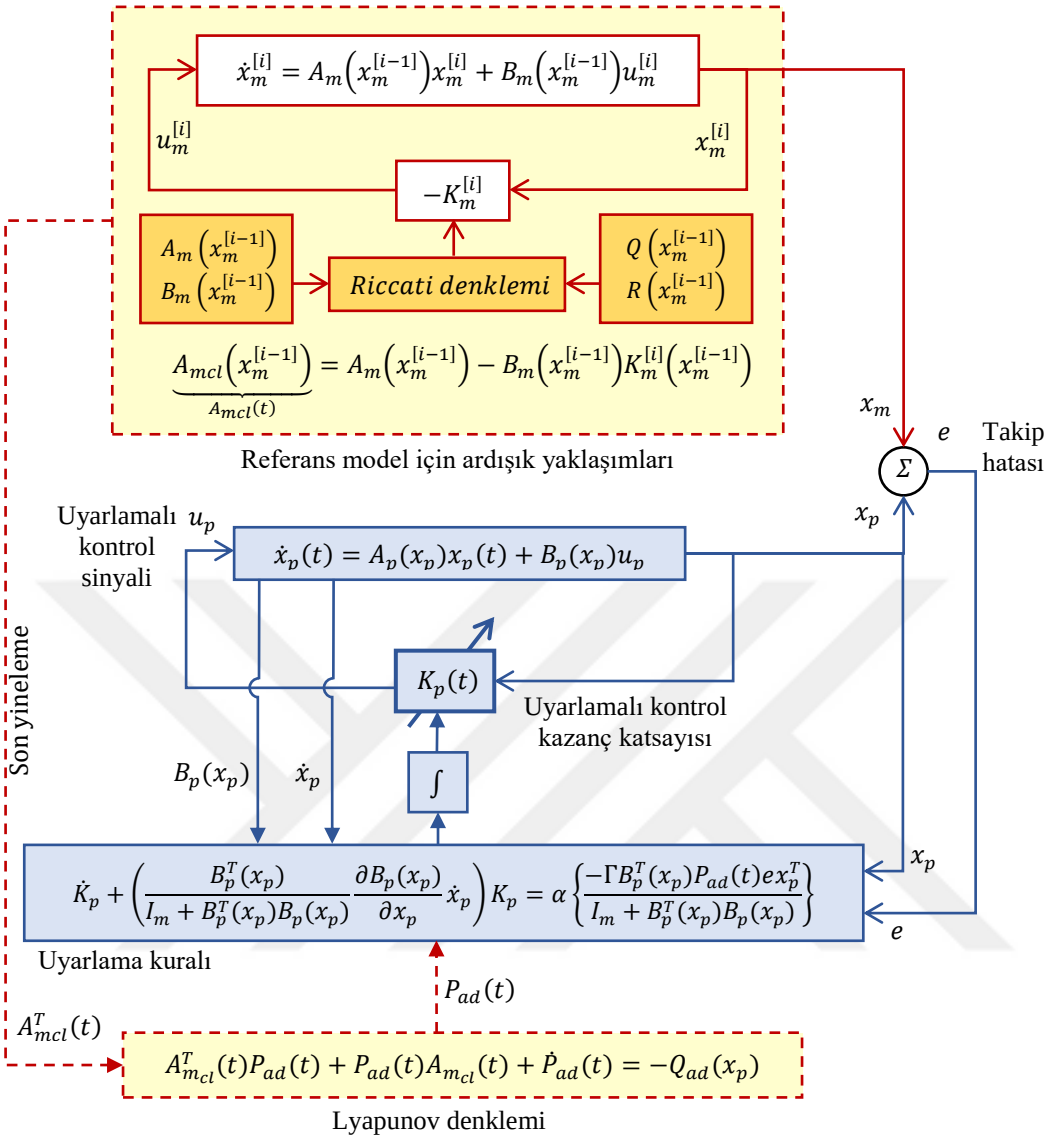
$$\dot{K}_p(t) = \alpha\left\{\frac{-\Gamma B_p^T P_{ad}(t) e(t) x_p^T(t)}{I_m + B_p^T B_p}\right\} \tag{4.121}$$

veya

$$\dot{K}_p(t) = -\Gamma_K B_p^T P_{ad}(t) e(t) x_p^T(t) \tag{4.122}$$

Eş. 4.122'de $\Gamma_K \triangleq \alpha\Gamma\left(I_m + B_p^T B_p\right)^{-1}$ olarak tanımlanmaktadır.

Bu bölümde anlatılan ardışık yaklaşım tabanlı MRAC blok diyagramı Şekil 4.49'de verilmektedir.



Şekil 4.49. Belirsizlikler içeren gerçek sistem için Ardışık yaklaşım tabanlı MRAC blok diyagramı

Örnek 4.6

Aşağıdaki doğrusal olmayan referans model bilinen parametreler ve dinamik ile ele alınsın

$$\dot{x}_{m_1} = x_{m_2} + u_m$$
$$\dot{x}_{m_2} = x_{m_1} + x_{m_1}^2 + 4x_{m_1}x_{m_2}^2 + 2x_{m_2}^2 + x_{m_2}u_m$$

Referans model doğrusala benzer şekilde ifade edilirse, durum bağımlı katsayılar matrisi

$$A_m(x_m, \theta) = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 1 + x_{m_1} + \theta 4x_{m_2}^2 & (1-\theta)4x_{m_1}x_{m_2} + 2x_{m_2} \end{bmatrix}, B_m(x_m) = \begin{bmatrix} 1 \\ x_{m_2} \end{bmatrix}, \theta \in [0,1]$$

şeklinde elde edilmektedir. Neticede $A_m(x_m, \theta)$ katsayı matrisi iki farklı şekilde oluşturulabilmektedir. $\theta \triangleq 1$ tanımlanırsa referans modelin durum bağımlı katsayılar matrisi

$$A_m(x_m) = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 1 + x_{m_1} + 4x_{m_2}^2 & 2x_{m_2} \end{bmatrix}, \qquad B_m(x_m) = \begin{bmatrix} 1 \\ x_{m_2} \end{bmatrix}$$

olarak tanımlanabilir. Daha sora ardışık yaklaşımlar tekniğiyle doğrusal olmayan referans model kararlı yapmak için optimum kontrolcü tasarlanabilir. Referans model doğrusal zamanla değişen yaklaşım serisi

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_{m_1}^{[i]} \\ \dot{x}_{m_2}^{[i]} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 1 + x_{m_1}^{[i-1]} + 4x_{m_2}^{[i-1]} & 2x_{m_2}^{[i-1]} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_{m_1}^{[i]} \\ x_{m_2}^{[i]} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ x_{m_2}^{[i-1]} \end{bmatrix} u_m^{[i]}$$

şeklinde oluşturulabilir. Optimum kontrolcü tasarımı için $Q(x_m) = \begin{bmatrix} 10 & 0 \\ 0 & 50 \end{bmatrix}$ ve $R(x_m) = 1$ sabit ağırlık matrislerini ele alınırsa, aşağıdaki maliyet fonksiyonu minimize edilmektedir

$$J^{[i]} = \frac{1}{2} x_m^{[i]T}(t_f) F x_m^{[i]}(t_f) + \frac{1}{2} \int_{t_0}^{t_f} \left\{ x_m^{[i]T}(t) Q\left(x_m^{[i-1]}\right) x_m^{[i]}(t) + u_m^{[i]T}(t) R(x_{m_1}^{[i-1]}) u_m^{[i]}(t) \right\} dt$$

Buradan

$$J^{[i]} = \frac{1}{2} x_m^{[i]T}(t_f) F x_m^{[i]}(t_f) + \frac{1}{2} \int_{t_0}^{t_f} \left\{ 10 x_{m_1}^{[i]2}(t) + 50 x_{m_2}^{[i]2}(t) + u_m^{[i]2} \right\} dt$$

olur. Her yinelemede aşağıdaki Riccati diferansiyel denklemi $\mathcal{T} = [0 \;\; 5]$ zaman aralığında geriye doğru integralleme ile çözülmektedir,

$$\dot{P}^{[i]} = -P^{[i]} A_m\left(x_m^{[i-1]}\right) - A_m^T\left(x_m^{[i-1]}\right) P^{[i]}(t) + P^{[i]} B_m\left(x_m^{[i-1]}\right) \underbrace{1}_{R} B_m^T\left(x_m^{[i-1]}\right) p^{[i]} - \underbrace{\begin{bmatrix} 10 & 0 \\ 0 & 50 \end{bmatrix}}_{Q}$$

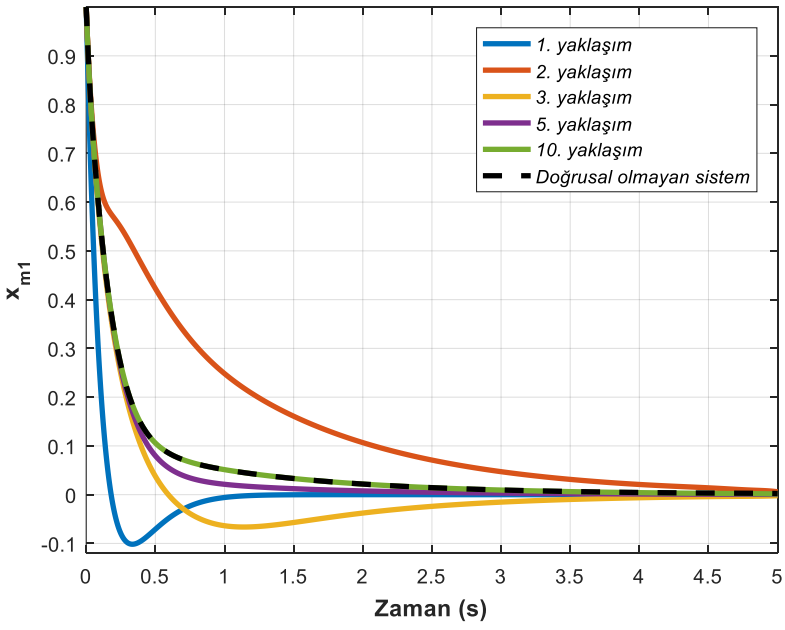
$$\begin{bmatrix} \dot{P}_{11}^{[i]} & \dot{P}_{12}^{[i]} \\ \dot{P}_{21}^{[i]} & \dot{P}_{22}^{[i]} \end{bmatrix} = -\begin{bmatrix} P_{11}^{[i]} & P_{12}^{[i]} \\ P_{21}^{[i]} & P_{22}^{[i]} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 1 + x_{m_1}^{[i-1]} + 4x_{m_2}^{[i-1]} & 2x_{m_2}^{[i-1]} \end{bmatrix} -$$

$$\begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 1 + x_{m_1}^{[i-1]} + 4x_{m_2}^{[i-1]} & 2x_{m_2}^{[i-1]} \end{bmatrix}^T \begin{bmatrix} P_{11}^{[i]} & P_{12}^{[i]} \\ P_{21}^{[i]} & P_{22}^{[i]} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} P_{11}^{[i]} & P_{12}^{[i]} \\ P_{21}^{[i]} & P_{22}^{[i]} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 \\ x_{m_2}^{[i-1]} \end{bmatrix} \underbrace{1}_{R} \begin{bmatrix} 1 \\ x_{m_2}^{[i-1]} \end{bmatrix}^T \begin{bmatrix} P_{11}^{[i]} & P_{12}^{[i]} \\ P_{21}^{[i]} & P_{22}^{[i]} \end{bmatrix} -$$

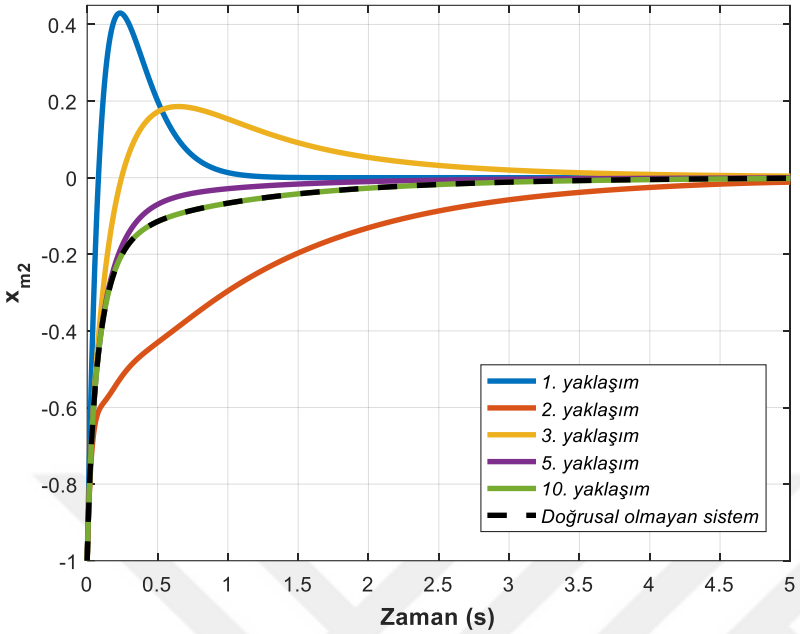
$$\underbrace{\begin{bmatrix} 10 & 0 \\ 0 & 50 \end{bmatrix}}_{Q}, \quad P^{[i]}(t_f) = \begin{bmatrix} 5 & 0 \\ 0 & 5 \end{bmatrix}$$

Benzetim çalışmaları 5 saniyelik zaman aralığında yapılmıştır. Benzetimlerde $P^{[i]}(t)$'in son değeri her yinelemede aynı ve $F = P^{[i]}(t_f) = P^{[i]}(5) = \begin{bmatrix} 5 & 0 \\ 0 & 5 \end{bmatrix}$ ve başlangıç koşulu $x_m(0) = [1 \quad -1]^T$ olarak ele alınmaktadır. On yinelemeden sonra zamanla değişen doğrusal sistemlerin cevabı doğrusal olmayan sistemin cevabına yakınsamaktadır. Referans modelin benzetim sonuçları Şekil 4.50-4.54'de verilmektedir. Şekil 4.50 ve Şekil 4.51'de x_{m_1}ve x_{m_2} ardışık yaklaşımlar cevabı birinci, ikinci, üçüncü, beşinci ve onuncu ($i = 1;\ 2;\ 3;\ 5;\ 10$) yinelemeler için ve doğrusal olmayan referans model cevabı 5 saniye içinde gösterilmektedir. Şekillerde görüldüğü gibi, onuncu doğrusal zamanla değişen yaklaşım, doğrusal olmayan referans model cevabına yakınsamaktadır.

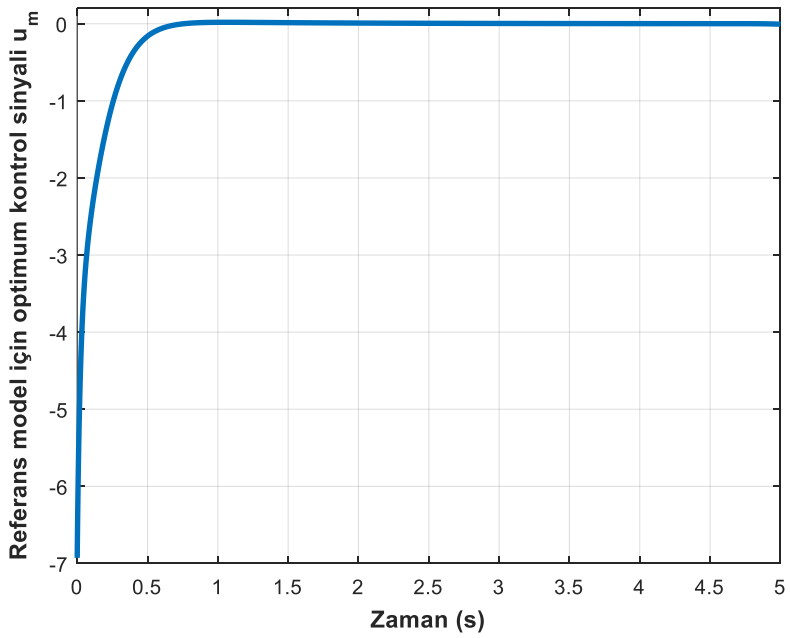
Şekil 4.52 onuncu doğrusal zamanla değişen yaklaşım, modelin onuncu yinelemede optimum kontrol sinyalini göstermektedir. Bu kontrol sinyali aynı anda doğrusal olmayan referans modelin kontrolcüsüdür. Diğer bir deyişle, onuncu yinelemede doğrusal zamanla değişen sistemin cevabı ve kontrol sinyali doğrusal olmayan referans modelin cevabı ve kontrol sinyaline yakınsamaktadır. Onuncu yinelemeden elde edilen kontrol kazanç katsayıları Şekil 4.53'de gösterilmektedir. Onuncu yaklaşımda Riccati diferansiyel denklemi son değer probleminin geriye doğru integralleme ile çözümünden $P^{[10]}$ şekil 4.54'de gösterilmektedir.



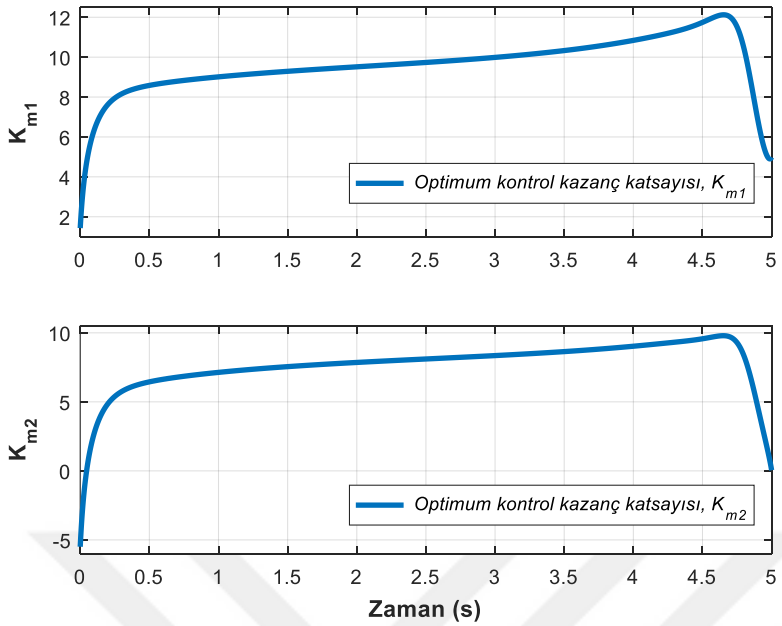
Şekil 4.50. Ardışık yaklaşımlar $x_{m_1}^{[i]}, i = 1;\ 2;\ 3;\ 5;\ 10$ ve doğrusal olmayan referans model x_{m_1} cevabı



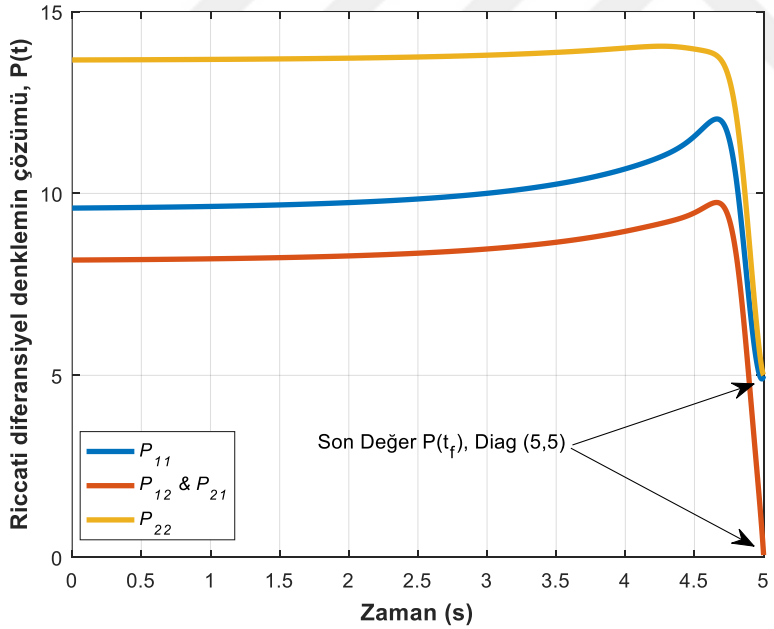
Şekil 4.51. Ardışık yaklaşımlar $x_{m_2}^{[i]}, i = 1;\ 2;\ 3;\ 5;\ 10$ ve doğrusal olmayan referans model x_{m_2} cevabı



Şekil 4.52. Modelin doğrusal zamanla değişen yaklaşımının onuncu yinelemede elde edilen optimum kontrol sinyali



Şekil 4.53. Onuncu yinelemede elde edilen kontrol kazanç katsayıları



Şekil 4.54. Riccati diferansiyel denklemi için son değer probleminin onuncu yinelemede çözümü

Böylece onuncu doğrusal zamanla değişen yaklaşımı uyarlamalı kontrolde referans model olarak parametreleri bilinmeyen gerçek sistemin kararlılığında kullanacaktır. Bu doğrusal zamanla değişen referans modelin dinamiği $\dot{x}_m(t) = A_{m_{cl}}(t)x_m(t)$ şekilde aşağıda verildiği gibi elde edilmektedir.

$$\begin{bmatrix}\dot{x}_{m_1}^{[10]}\\ \dot{x}_{m_2}^{[10]}\end{bmatrix}=\begin{bmatrix}0 & 1\\ 1+x_{m_1}^{[9]}+4x_{m_2}^{[9]} & 2x_{m_2}^{[9]}\end{bmatrix}\begin{bmatrix}x_{m_1}^{[10]}\\ x_{m_2}^{[10]}\end{bmatrix}+\begin{bmatrix}1\\ x_{m_2}^{[9]}\end{bmatrix}u_m^{[10]}$$

$$\begin{bmatrix}\dot{x}_{m_1}^{[10]}\\ \dot{x}_{m_2}^{[10]}\end{bmatrix}=\begin{bmatrix}0 & 1\\ 1+x_{m_1}^{[9]}+4x_{m_2}^{[9]} & 2x_{m_2}^{[9]}\end{bmatrix}\begin{bmatrix}x_{m_1}^{[10]}\\ x_{m_2}^{[10]}\end{bmatrix}-\begin{bmatrix}1\\ x_{m_2}^{[9]}\end{bmatrix}\begin{bmatrix}K_{m_1}^{[10]} & K_{m_2}^{[10]}\end{bmatrix}\begin{bmatrix}x_{m_1}^{[10]}\\ x_{m_2}^{[10]}\end{bmatrix}$$

$$\underbrace{\begin{bmatrix}\dot{x}_{m_1}^{[10]}\\ \dot{x}_{m_2}^{[10]}\end{bmatrix}}_{\dot{x}_m(t)}=\underbrace{\begin{bmatrix}-K_{m_1}^{[10]} & 1-K_{m_1}^{[10]}\\ 1+x_{m_1}^{[9]}+4x_{m_2}^{[9]}-x_{m_2}^{[9]}K_{m_2}^{[10]} & 2x_{m_2}^{[9]}-x_{m_2}^{[9]}K_{m_2}^{[10]}\end{bmatrix}}_{A_{m_{cl}}(t)}\underbrace{\begin{bmatrix}x_{m_1}^{[10]}\\ x_{m_2}^{[10]}\end{bmatrix}}_{x_m(t)}$$

Şimdi gerçek sistem için bir doğrusal olmayan model ele alınsın

$$\dot{x}_{p_1}=3x_{p_2}+u_p$$
$$\dot{x}_{p_2}=2x_{p_1}+3x_{p_1}^2+2x_{p_1}x_{p_2}^2+5x_{p_2}^2+3x_{p_2}u_p$$

Bu gerçek sistemin dinamiği aynı referans modelin dinamiği gibidir fakat sadece parametreler fark göstermektedir. Doğrusal olamayan gerçek sistemin durum bağımlı katsayı matrisleri

$$A_p(x_p)=\begin{bmatrix}0 & 3\\ 2+3x_{p_1}+2x_{p_2}^2 & 5x_{p_2}\end{bmatrix},\qquad B_p(x_p)=\begin{bmatrix}1\\ 3x_{p_2}\end{bmatrix}$$

şekilde tanımlanmaktadır. Burada $A_p(x_p)$ bilinmeyen ve $B_p(x_p)$ bilinen matrisler olarak kabul edilmektedir. Böylece gerçek sistemin uyarlama kuralı aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır,

$$\Delta(x_p)\triangleq 1+B_p^T(x_p)B_p(x_p)=1+\begin{bmatrix}0 & 3x_{p_2}\end{bmatrix}\begin{bmatrix}0\\ 3x_{p_2}\end{bmatrix}=1+9x_{p_2}^2$$

$$\Pi(x_p)\triangleq B_p^T(x_p)\frac{\partial B_p(x_p)}{\partial x_p}\dot{x}_p(t)=\begin{bmatrix}0 & 3x_{p_2}\end{bmatrix}\begin{bmatrix}0 & 0\\ 0 & 3\end{bmatrix}\begin{bmatrix}\dot{x}_{p_1}\\ \dot{x}_{p_2}\end{bmatrix}=9x_{p_2}\dot{x}_{p_2}$$

$$\dot{\widetilde{K}}_p(t)+\left(\frac{\Pi(x_p)}{\Delta(x_p)}\right)\widetilde{K}_p(t)=\frac{-\Gamma B_p^T(x_p)P_{ad}(t)e(t)x_p^T(t)}{\Delta(x_p)}$$

Daha sonra

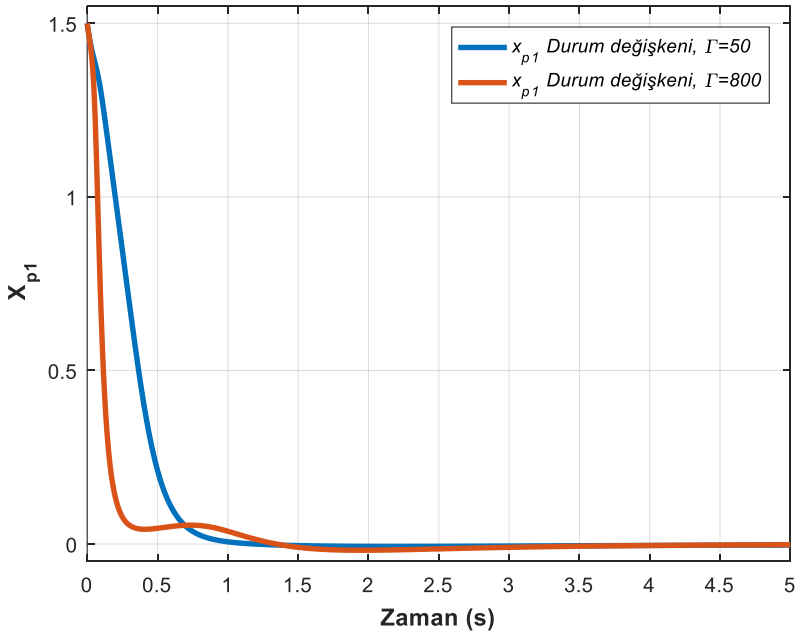
$$\dot{\tilde{K}}_p(t) + \left(\frac{9x_{p_2}\dot{x}_{p_2}}{1+9x_{p_2}^2}\right)\tilde{K}_p(t) = \frac{-\Gamma[1 \quad 3x_{p_2}]P_{ad}(t)e(t)[x_{p_1} \quad x_{p_2}]}{1+9x_{p_2}^2}$$

$\alpha = 1$ olarak tanımlanırsa,

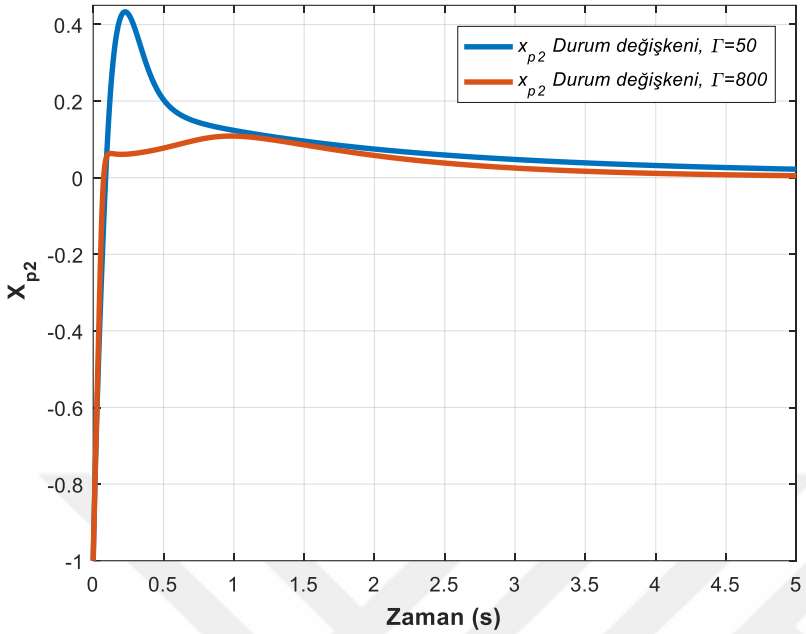
$$\dot{K}_p(t) + \left(\frac{9x_{p_2}\dot{x}_{p_2}}{1+9x_{p_2}^2}\right)K_p(t) = \frac{-\Gamma[1 \quad 3x_{p_2}]P_{ad}(t)e(t)[x_{p_1} \quad x_{p_2}]}{1+9x_{p_2}^2}$$

Burada, $P_{ad}(t)$ simetrik ve pozitif tanımlı matris olarak Lyapunov diferansiyel denklemin çözümünden elde edilmektedir. Lyapunov diferansiyel denklemi için $Q_{ad} = \begin{bmatrix}20 & 0\\ 0 & 1\end{bmatrix}$ ele alınırsa Lyapunov denklemi $A_{m_{cl}}^T(t)P_{ad}(t) + P_{ad}(t)A_{m_{cl}}(t) + \dot{P}_{ad}(t) = -\begin{bmatrix}20 & 0\\ 0 & 1\end{bmatrix}$ olur.

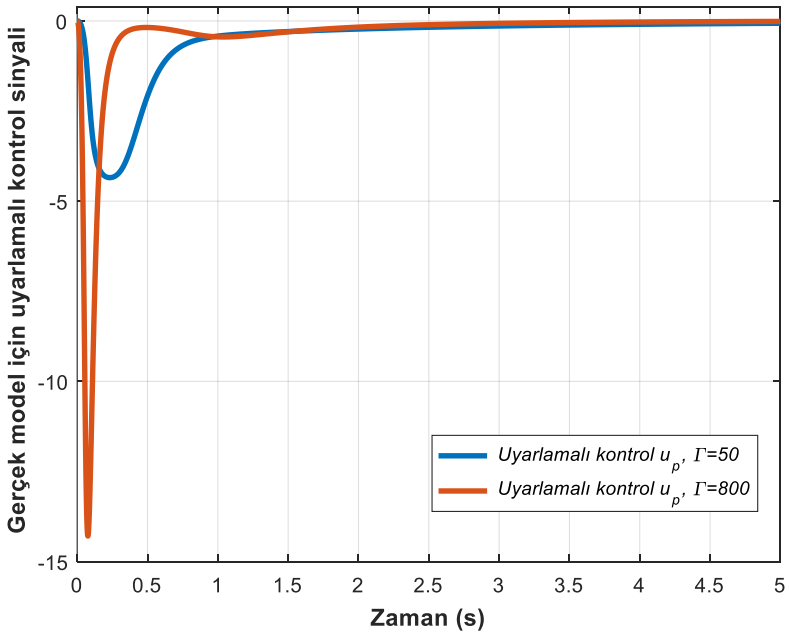
Gerçek sistemin durum değişkenleri x_{p_1}ve x_{p_2}'in cevabı, iki farklı uyarlama oranı $\Gamma_1 = 50$ ve $\Gamma_2 = 800$ için, sırasıyla Şekil 4.55 ve Şekil 4.56'de 5 saniye zaman aralığında gösterilmektedir. Şekillerde görüldüğü gibi uyarlama oranı artarken, uyarlama ve kararlı hale getirme hızlanmaktadır. Ayrıca gerçek sistemin uyarlamalı kontrol sinyalleri iki farklı uyarlama oranı için Şekil 4.57'de ve uyarlamalı kontrolün katsayıları Şekil 4.58'de ve Lyapunov denklemin çözümü $P_{ad}(t)$ Şekil 4.59'de verilmektedir.



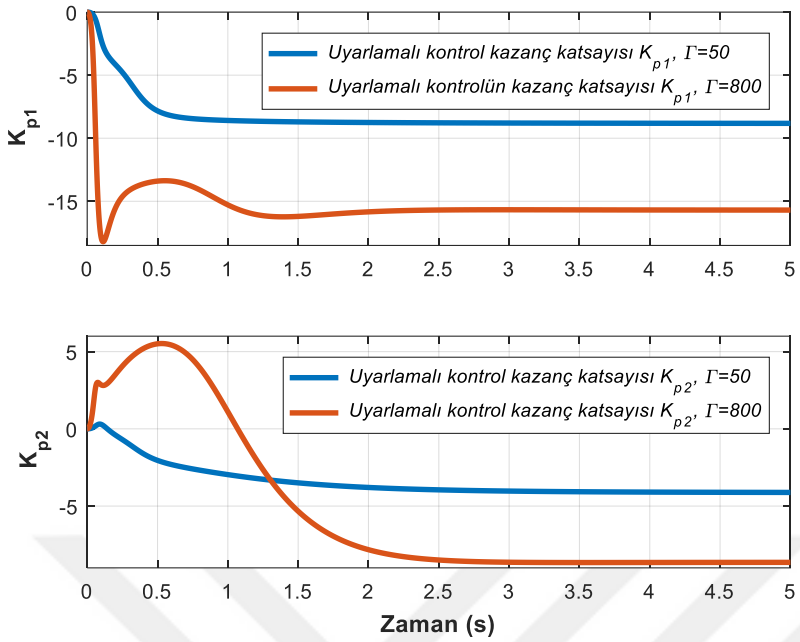
Şekil 4.55. $\Gamma_1 = 50$ ve $\Gamma_2 = 800$ uyarlama oranı için gerçek sistemin x_{p_1}durum değişkeni



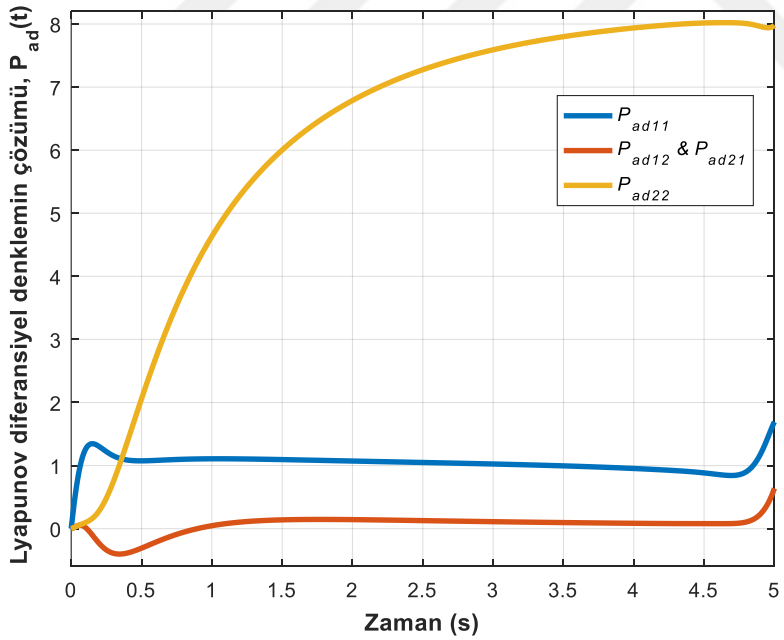
Şekil 4.56. $\Gamma_1 = 50$ ve $\Gamma_2 = 800$ uyarlama oranı için gerçek sistemin x_{p_2} durum değişkeni



Şekil 4.57. $\Gamma_1 = 50$ ve $\Gamma_2 = 800$ uyarlama oranı için gerçek sistemin uyarlamalı kontrol sinyalleri



Şekil 4.58. $\Gamma_1 = 50$ ve $\Gamma_2 = 800$ uyarlama oranı için uyarlamalı kontrolün katsayıları



Şekil 4.59. Lyapunov denkleminin çözümü $P_{ad}(t)$

Örnek 4.7

Birinci örnekte tanımlanan referans model ve aşağıdaki doğrusal olmayan ve parametreleri bilinmeyen gerçek sistem ele alınsın,

$$\dot{x}_{p_1} = 5x_{p_2} + \left(2x_{p_1} + 0{,}5\right)u_p$$

$$\dot{x}_{p_2} = 2x_{p_1}^2 + 2x_{p_1}x_{p_2} + 5x_{p_2}^4 + \left(2x_{p_2} - 4x_{p_1}^3 + 3x_{p_1}x_{p_2}^2\right)u_p$$

Görüldüğü gibi gerçek sistemin dinamiği tamamen referans modelden farklı olarak ele alınmaktadır. Gerçek sistemin durum bağımlı katsayılar matrisi

$$A_p(x_p) = \begin{bmatrix} 0 & 5 \\ 2x_{p_1} + 2x_{p_2} & 5x_{p_2}^3 \end{bmatrix}, \qquad B_p(x_p) = \begin{bmatrix} 2x_{p_1} + 0{,}5 \\ 2x_{p_2} - 4x_{p_1}^3 + 3x_{p_1}x_{p_2}^2 \end{bmatrix}$$

şeklinde tanımlanmaktadır. Ayrıca Lyapunov diferansiyel denklemi için

$$Q_{ad}(x_p) = \begin{bmatrix} x_{p_2}^2 & 0 \\ 0 & 5 + 20x_{p_2}^2 \end{bmatrix}$$

pozitif tanımlı, simetrik ve durum bağımlı olarak ele alınmaktadır. $A_p(x_p)$ matrisi bilinmeyen ve $B_p(x_p)$ matrisi tamamıyla bilinen matris olarak kabul edilmektedir. Böylece

$$\frac{\partial B_p(x_p)}{\partial x_p} = \begin{bmatrix} 2 & 0 \\ -12x_{p_1}^2 + 3x_{p_2}^2 & 2 + 6x_{p_1}x_{p_2} \end{bmatrix}$$

olur. Daha sonra

$$\begin{aligned} \Delta(x_p) &\triangleq 1 + B_p^T(x_p)B_p(x_p) \\ &= 1 + \begin{bmatrix} 2x_{p_1} + 0{,}5 & 2x_{p_2} - 4x_{p_1}^3 + 3x_{p_1}x_{p_2}^2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 2x_{p_1} + 0{,}5 \\ 2x_{p_2} - 4x_{p_1}^3 + 3x_{p_1}x_{p_2}^2 \end{bmatrix} \\ &= 1{,}25 + 2x_{p_1} + 4x_{p_1}^2 + (2x_{p_2} - 4x_{p_1}^3 + 3x_{p_1}x_{p_2}^2)^2 \end{aligned}$$

$$\Pi(x_p) \triangleq B_p^T(x_p)\frac{\partial B_p(x_p)}{\partial x_p}\dot{x}_p$$

$$= \begin{bmatrix} 2x_{p_1} + 0{,}5 & 2x_{p_2} - 4x_{p_1}^3 + 3x_{p_1}x_{p_2}^2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 2 & 0 \\ -12x_{p_1}^2 + 3x_{p_2}^2 & 2 + 6x_{p_1}x_{p_2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \dot{x}_{p_1} \\ \dot{x}_{p_2} \end{bmatrix}$$

$$= 4x_{p_1}\dot{x}_{p_1} + \dot{x}_{p_1} + (2x_{p_2} - 4x_{p_1}^3 + 3x_{p_1}x_{p_2}^2)\left\{\left(-12x_{p_1}^2 + 3x_{p_2}^2\right)\dot{x}_{p_1} + (2 + 6x_{p_1}x_{p_2})\dot{x}_{p_2}\right\}$$

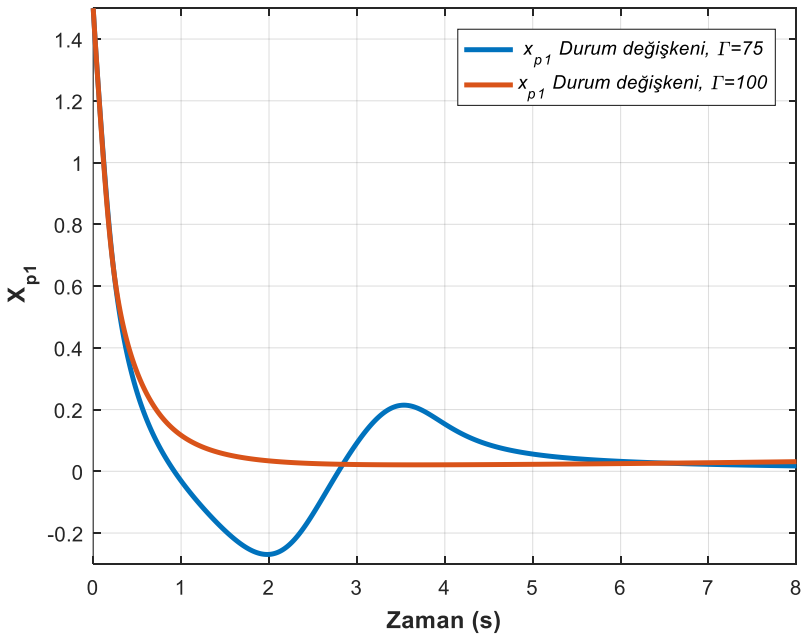
şeklinde tanımlanırsa, $\tilde{K}_p(t)$ kontrol kazanç matrisin hatası için aşağıdaki diferansiyel denklem elde edilmektedir,

$$\dot{\tilde{K}}_p(t) + \left(\frac{\Pi(x_p)}{\Delta(x_p)}\right)\tilde{K}_p(t) = \frac{-\Gamma B_p^T(x_p)P_{ad}(t)e(t)x_p^T(t)}{\Delta(x_p)}$$

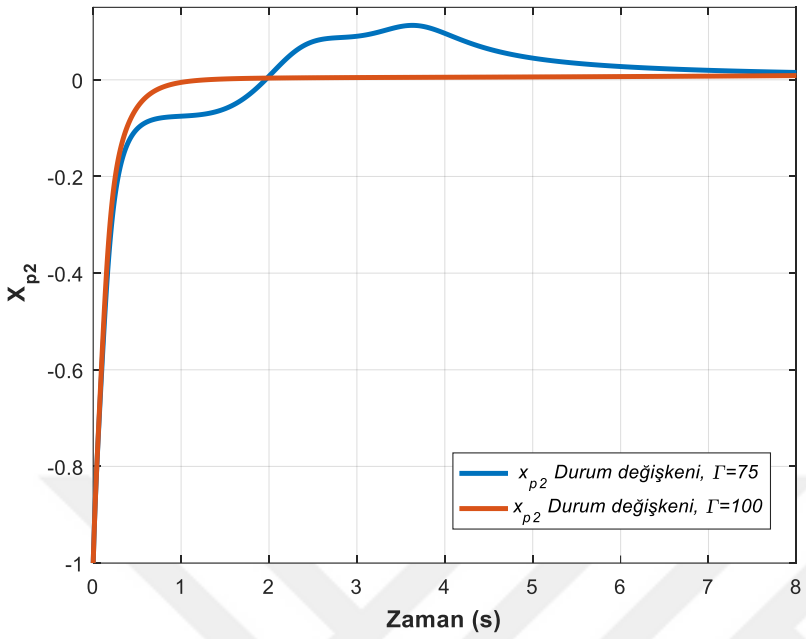
ve $\alpha = 1{,}5$ olarak ele alınırsa uyarlama kuralı

$$\dot{K}_p(t) + \left(\frac{\Pi(x_p)}{\Delta(x_p)}\right)K_p(t) = 1{,}5\left\{\frac{-\Gamma B_p^T(x_p)P(t)e(t)x_p^T(t)}{\Delta(x_p)}\right\}$$

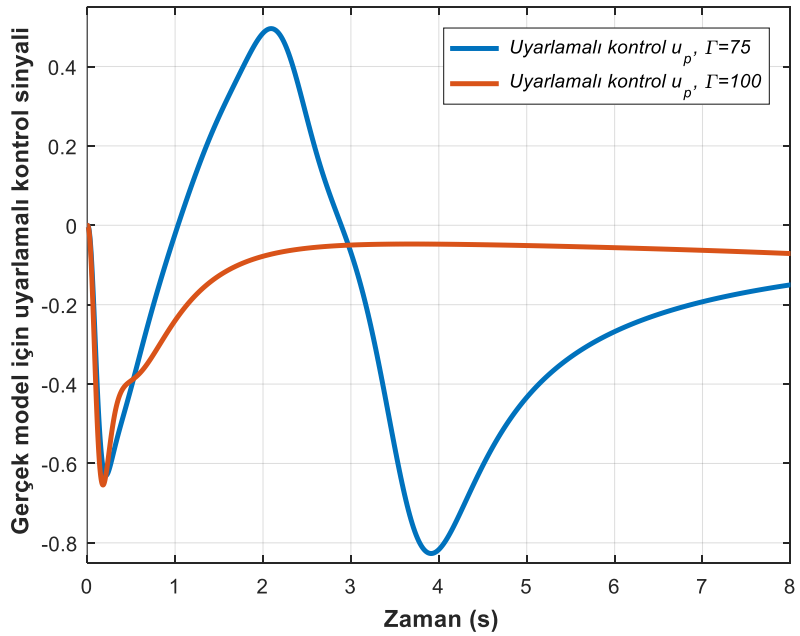
olarak elde edilmektedir. Gerçek sistemin benzetim sonuçları Şekil 4.60-4.64'de gösterilmektedir. Durum değişkenleri x_{p_1} ve x_{p_2}'in cevabı, iki farklı uyarlama oranı $\Gamma_1 = 75$ ve $\Gamma_2 = 100$ için, sırasıyla Şekil 4.60 ve Şekil 4.61'de verilmektedir. Şekillerde görüldüğü gibi uyarlama oranı artarken, uyarlama ve kararlılaştırma hızlanmaktadır. Şekil 4.62'de, iki farklı uyarlama oranı $\Gamma_1 = 75$ ve $\Gamma_2 = 100$ için, elde edilen uyarlamalı kontrol sinyalleri verilmektedir. Gerçek sistemin uyarlamalı kontrol girişi için elde edilen uyarlama katsayıları Şekil 4.63 ve Lyapunov denklemin çözümü $P_{ad}(t)$ Şekil 4.64'de verilmektedir.



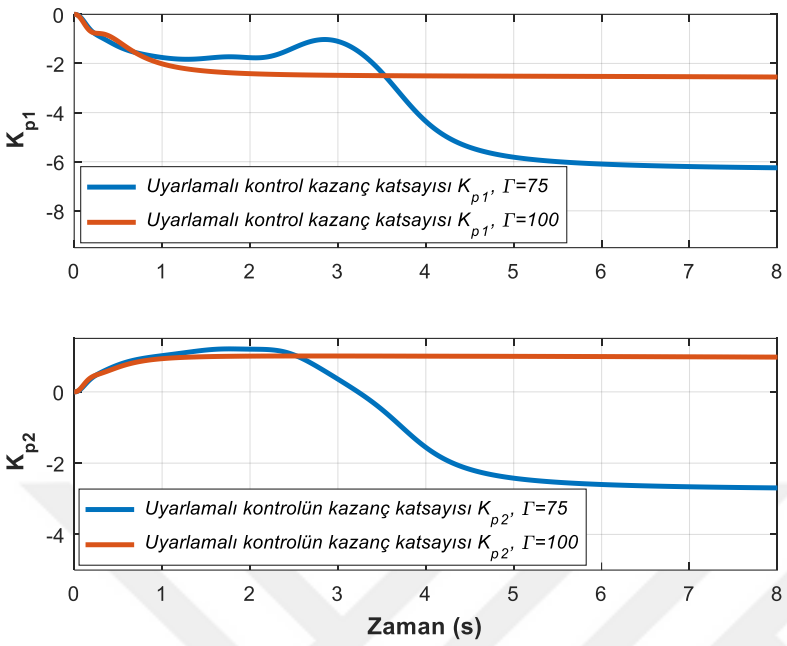
Şekil 4.60. $\Gamma_1 = 75$ ve $\Gamma_2 = 100$ uyarlama oranı için gerçek sistemin x_{p_1} durum değişkeni



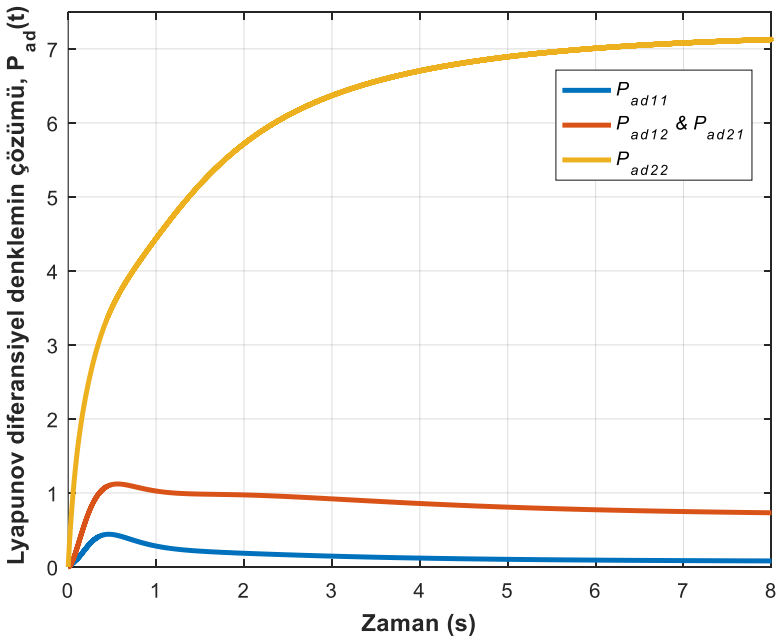
Şekil 4.61. $\Gamma_1 = 75$ ve $\Gamma_2 = 100$ uyarlama oranı için gerçek sistemin x_{p_2} durum değişkeni



Şekil 4.62. $\Gamma_1 = 75$ ve $\Gamma_2 = 100$ uyarlama oranı için gerçek sistemin uyarlamalı kontrol sinyalleri



Şekil 4.63. $\Gamma_1 = 75$ ve $\Gamma_2 = 100$ uyarlama oranı için uyarlamalı kontrol katsayıları



Şekil 4.64. Lyapunov denklemin çözümü $P_{ad}(t)$

5. SDRE TABANLI MRAC YÖNTEMİ İLE ÜÇ HÜCRELİ KANSER DİNAMİĞİ İÇİN KİŞİYE ÖZGÜ KEMOTERAPİ İLAÇ VERME PROTOKOLÜ

Bu bölümde referans hasta için de Pillis ve Radunskaya [108] tarafından geliştirilen ve Bölüm 3.1'de anlatılan üç hücreli kanser dinamiği ele alınmaktadır. Ayrıca gerçek hasta için İtik ve Salamcı [76] tarafından önerilen kanser dinamiği ele alınmaktadır. Çizelge 3.1 ve 3.2'de verilen parametre seti 1 referans hasta ve parametre seti 2 gerçek hasta için benzetimlerde kullanılmaktadır. Referans hastaya ilaç verme senaryosu SDRE yaklaşım ile belirlenmektedir. Daha sonra referans hastanın tedavi soncunu ele alarak parametreleri bilinmeyen gerçek hasta için kişiye özgü ilaç verme senaryosunu hesaplanmaktadır.

5.1. SDRE Yöntemiyle Referans Hasta için İlaç Verme Senaryosu

İlk aşamada bilinen referans hasta için SDRE yöntem ile alt-optimum ilaç verme protokolü belirlenmelidir. İlaç verme protokolün belirlenmesinde kemoterapi ilacı ve normal hücrelerinin popülasyonu için sınırlamalar uygulanmaktadır.

5.1.1. Kanser dinamiğinin doğrusala benzer şekilde ifade edilmesi

Kanser dinamiğinde orijin, sistemin bir denge noktası olmadığından dolayı, tümörsüz denge noktasının $(1/b_2\,;\,0;\,s/d_1;\,0)$ aşağıdaki hata durum değişkenleri ile orijine kaydırılması gerekmektedir,

$$x_{m_1} \triangleq N - \frac{1}{b_2},\;\; x_{m_2} \triangleq T,\;\; x_{m_3} \triangleq I - \frac{s}{d_1},\;\; x_{m_4} \triangleq M \tag{5.1}$$

Böylece $x_m = \left[x_{m_1}\;\; x_{m_2}\;\; x_{m_3}\;\; x_{m_4}\right]^T$, yeni durum değişkenleri vektörü olarak ele alınmaktadır ve kanser dinamiği yeni koordinatta aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır.

$$\dot{x}_{m_1} = -r_2\left(1 + b_2 x_{m_1}\right)x_{m_1} - c_4 x_{m_2}\left(x_{m_1} + \frac{1}{b_2}\right) - a_3\left(1 - e^{-x_{m_4}}\right)\left(x_{m_1} + \frac{1}{b_2}\right) \tag{5.2}$$

$$\dot{x}_{m_2} = -c_3 x_{m_1} x_{m_2} + r_1\left(1 - b_1 x_{m_2}\right)x_{m_2} - \left(\frac{c_2 s}{d_1} + \frac{c_3}{b_2}\right)x_{m_2} - c_2 x_{m_2} x_{m_3} - a_2\left(1 - e^{-x_{m_4}}\right)x_{m_2} \tag{5.3}$$

$$\dot{x}_{m_3} = \left(\rho \frac{x_{m_3}+\frac{s}{d_1}}{\alpha+x_{m_2}} - c_1\left(x_{m_3}+\frac{s}{d_1}\right)\right)x_{m_2} - d_1 x_{m_3} - a_1(1-e^{-x_{m_4}})(x_{m_3}+\frac{s}{d_1}) \quad (5.4)$$

$$\dot{x}_{m_4} = -d_2 x_{m_4} + u_m(t) \quad (5.5)$$

Eş. 5.2-5.4'de $e^{-x_{m_4}}$ durum bağımlı bir terim olduğu için orijini içermemektedir, bu nedenle Kabul 2.2.2 sağlanmamaktadır. Bu problemin üstesinden gelmek için $e^{-x_{m_4}}$ terimi aşağıdaki şekilde tanımlanabilir,

$$e^{-x_{m_4}} = kx_{m_4} + 1 \quad (5.6)$$

buradan

$$k \triangleq \frac{e^{-x_{m_4}}-1}{x_{m_4}} \text{ ve } \lim_{x_{m_4}\to 0} k = -1$$

olur. Böylece Eş. 5.2-5.5'de verilen adi diferansiyel denklem seti,

$$\dot{x}_{m_1} = -r_2(1+b_2 x_{m_1})x_{m_1} - c_4 x_{m_2}\left(x_{m_1}+\frac{1}{b_2}\right) + a_3 k x_{m_4}(x_{m_1}+\frac{1}{b_2}) \quad (5.7)$$

$$\dot{x}_{m_2} = -c_3 x_{m_1} x_{m_2} + r_1(1-b_1 x_{m_2})x_{m_2} - \left(\frac{c_2 s}{d_1}+\frac{c_3}{b_2}\right)x_{m_2} - c_2 x_{m_2} x_{m_3} + a_2 k x_{m_4} x_{m_2} \quad (5.8)$$

$$\dot{x}_{m_3} = \left(\rho \frac{x_{m_3}+\frac{s}{d_1}}{\alpha+x_{m_2}} - c_1\left(x_{m_3}+\frac{s}{d_1}\right)\right)x_{m_2} - d_1 x_{m_3} + a_1 k x_{m_4}(x_{m_3}+\frac{s}{d_1}) \quad (5.9)$$

$$\dot{x}_{m_4} = -d_2 x_{m_4} + u_m(t) \quad (5.10)$$

olarak ifade edilmektedir.

Böylece Eş. 5.7-5.10'de tanımlanan sistem, doğrusala benzer şekilde durum bağımlı katsayı matrisleri ile ifade edilebilir;

$$A_m(x_m,\theta)=\begin{bmatrix} a_{m_{11}} & a_{m_{12}} & 0 & a_{m_{14}} \\ a_{m_{21}} & a_{m_{22}} & a_{m_{23}} & a_{m_{24}} \\ 0 & a_{m_{32}} & a_{m_{33}} & a_{m_{34}} \\ 0 & 0 & 0 & -d_2 \end{bmatrix},\quad B_m=\begin{bmatrix}0\\0\\0\\1\end{bmatrix} \tag{5.11}$$

Burada, durum bağımlı matris elemanları aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır,

$$a_{m_{11}}=-r_2\left(1+b_2x_{m_1}\right)-\theta_1c_4x_{m_2}+\theta_2a_3kx_{m_4}$$
$$a_{m_{12}}=-(1-\theta_1)c_4x_{m_1}-\frac{c_4}{b_2}$$
$$a_{m_{14}}=\frac{a_3k}{b_2}+(1-\theta_2)a_3kx_{m_1}$$
$$a_{m_{21}}=-\theta_3c_3x_{m_2}$$
$$a_{m_{22}}=-(1-\theta_3)c_3x_{m_1}+r_1\left(1-b_1x_{m_2}\right)-\left(\frac{c_2s}{d_1}+\frac{c_3}{b_2}\right)-\theta_4c_2x_{m_3}+\theta_5a_2kx_{m_4}$$
$$a_{m_{23}}=-(1-\theta_4)c_2x_{m_2}$$
$$a_{m_{24}}=(1-\theta_5)a_2kx_{m_2}$$
$$a_{m_{32}}=\frac{s}{d_1}\left(\frac{\rho}{\alpha+x_{m_2}}-c_1\right)+\theta_6\left(\frac{\rho}{\alpha+x_{m_2}}-c_1\right)x_{m_3}$$
$$a_{m_{33}}=-d_1+(1-\theta_6)\left(\frac{\rho}{\alpha+x_{m_2}}-c_1\right)x_2+\theta_7a_1kx_{m_4}$$
$$a_{m_{34}}=\frac{sa_1k}{d_1}+(1-\theta_7)a_1kx_{m_3}$$

Eş. 5.11'deki doğrusala benzer sistemin elemanlarındaki $\theta\in\mathbb{R}^7$ serbest parametresi $\{A_m(x_m,\theta),B_m\}$ çiftinin noktasal kararlılığı açısından belirlenmelidir. Burada θ parametresi için $\theta_i\in[0;\ 1],\ i=1;2;\dots;\ 7$ olarak alınarak, θ parametresinin farklı kümeleri için maksimum noktasal kontrol edilebilirlik alanı sayısal olarak belirlenmekte ve en büyük kontrol edilebilirlik uzayını veren θ parametresi seçilmektedir.

Bu sayısal çalışmanın sonucuna göre $|\det(M_c(x_m))|$'ın maksimum değeri ve neticede $\{A_m(x_m,\theta),B_m\}$ çiftin en büyük kontrol edilebilirlik uzayı $\theta=[1\quad 0\quad 0\quad 1\quad 0\quad 0\quad 1]$ vektörü için elde edilmektedir.

5.1.2. Referans hasta için ilaç dozunun sınırlandırılması

Uygulanan kemoterapi ilacı tümör hücrelerini öldürürken aynı zamanda normal ve immun hücreleri de farklı oranlarda öldürmektedir [108]. İlacın etkisi tümör, normal ve immun hücreleri üzerinde sırayla a_1, a_2 ve a_3 parametreleri ile tanımlanmaktadır. Bu yüzden, kemoterapi ile hastanın immun sisteminin zayıflaması ve sağlıklı dokuların zehirlenmesini önlemek için, uygulanan ilaç dozunda kısıtlayan sınırlamalar uygulanmalıdır. Uygulanan ilaç dozu, negatif olamaz ve bu yüzden kontrol girişinin minimum değeri sıfır olarak kabul edilmektedir. Diğer taraftan, ilacın normalize edilmiş maksimum dozu bir olarak kabul edilmektedir. Böylece, kontrol girişi sıfır ve bir arasında sınırlanmaktadır ve $0 \leq u_m(t) \leq 1$ olarak ele alınmaktadır. Bu sert kısıtlamaları kontrol girişine uygulamak için, doğrusal olmayan doygunluk fonksiyonu kullanılmaktadır. Bu simetrik doygunluk fonksiyonu;

$$sat(u_m, u_{m(max)}) \triangleq \begin{cases} u_{max}, & u_m > u_{max} \\ u_m, & |u_m| \leq u_{max} \\ -u_{max}, & u_m < -u_{max} \end{cases} \tag{5.12}$$

olarak tanımlanmaktadır. Burada,

$$u_m = sat(u_m;\ 0{,}5) + 0{,}5 \tag{5.13}$$

olarak ele alınmaktadır ve $u_{m(max)} = 0{,}5$ olarak tanımlandığında doygunluk fonksiyonu aşağıdaki şekilde ifade edilebilir,

$$sat(u_m;\ 0{,}5) \triangleq \begin{cases} 0{,}5 & u_m > 0{,}5 \\ u_m & |u_m| \leq 0{,}5 \\ -0{,}5 & u_m < -0{,}5 \end{cases} \tag{5.14}$$

Böylece girişi kısıtlanmış kanser dinamiğinin doğrusal olmayan optimum kontrol problemi ve maliyet fonksiyonu aşağıdaki şekilde ifade edilmektedir.

$$\dot{x}_m = A_m(x_m, \theta)x_m + B_m Sat\big(u_m, u_{m(max)}\big) \tag{5.15}$$

$$J_m = \tfrac{1}{2}\int_0^\infty \left\{ x_m^T(t)Q(x_m)x_m(t) + \Big(Sat\big(u_m, u_{m(max)}\big)\Big)^T R(x_m)\Big(Sat\big(u_m, u_{m(max)}\big)\Big) \right\} dt \tag{5.16}$$

Sert kısıtlamalar kontrolde doğrusalsızlığa neden olduğu için kontrol "*non-affine*" olmaktadır. Bu problemin üstesinden gelmek için Bölüm 2.2.5'de anlatıldığı gibi integral kontrolü kullanılmalıdır. Bu yüzden $u_m(t)$ kontrol girişi artırılmış (*augmented*) yeni durum değişkeni olarak kabul edilmektedir ve $\dot{u}_m = \tilde{u}_m$ olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca, tüm durum değişkenlerinin zamanla sıfıra gitmesi beklendiğinden dolayı, durum değişkenlerinden bağımsız ve sabit 0,5 terimin üstesinden gelmek için, bir kararlı dinamiğe sahip olan ve zamanla sıfıra gitmeyen yeni artırılmış bir durum değişkenine gerek duyulmaktadır. Bu yeni artırılmış durum değişkeni, y olarak aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır

$$\dot{y}(t) = -\lambda y(t), \;\; \lambda > 0 \tag{5.17}$$

Böylece 0,5 terimi $0{,}5 = (0{,}5/y)y$ olarak ifade edilmektedir. Burada y'nin güncellenmesi için her zaman adımında katsayı matrisinde y'nin başlangıç değeri kullanmalıdır. Böylece y'nin değeri hiçbir zaman sıfıra gidememektedir.

Böylece durum değişkenleri dörtten beş durum değişkenine artırılmış olur ve $\tilde{x}_m$ olarak aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır,

$$\tilde{x}_m^T = \left[x_{m_1}\; x_{m_2}\; x_{m_3}\; x_{m_4}\; u_m\right] \tag{5.18}$$

Böylece beş durum değişkenli, yani $\tilde{x}_m \in \mathbb{R}^5$, artırılmış sistem

$$\dot{\tilde{x}}_m = \tilde{A}_m(\tilde{x}_m, \theta)\tilde{x}_m + \tilde{B}_m\tilde{u}_m \tag{5.19}$$

olarak tanımlanmaktadır. Eş. 5.19'daki sistemin durum bağımlı katsayı matrisleri $\tilde{A}_m(\tilde{x}_m, \theta)$ ve $\tilde{B}_m$ olarak aşağıdaki şekilde oluşturulabilmektedir.

$$\tilde{A}_m(\tilde{x}, \theta) = \begin{bmatrix} a_{m_{11}} & a_{m_{12}} & 0 & a_{m_{14}} & 0 & 0 \\ a_{m_{21}} & a_{m_{22}} & a_{m_{23}} & a_{m_{24}} & 0 & 0 \\ 0 & a_{m_{32}} & a_{m_{33}} & a_{m_{34}} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -d_2 & \dfrac{sat(u_m;\, 0{,}5)}{u_m} & \dfrac{0{,}5}{y} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\lambda \end{bmatrix}, \; \tilde{B}_m = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix} \tag{5.20}$$

5.1.3. Referans hastanın normal hücreleri için alt sınırlama

Hastanın immun sisteminin zayıflanmasını önlemek için, referans hastanın normalize edilmiş normal hücre popülasyonu 0,74'ün üstünde tutulması gerekmektedir [108]. Bu yüzden $N(t) \geq 0{,}74$ sert kısıtlaması normal hücrelerin popülasyonuna uygulanmalıdır. Neticede normal hücrelerin kabul edilebilir popülasyonu

$$\psi = \{\tilde{x}_m \in \mathbb{R}^6 : N(t) \geq 0{,}74\} \tag{5.21}$$

olarak tanımlanmaktadır ve tedavi sürecinde lenfositler ψ sınırı içerisinde tutulmalıdır. Buradan $h(x_{m_1}) = 0{,}74 - N(t)$ olur. Ayrıca orijine kaydırılan sistem Eş. 5.2-5.5'de $N(t) \triangleq x_{m_1} + 1/b_2$ olarak tanımlıdır ve $1/b_2 = 1$ olduğu göz önüne alınarak her iki parametre seti için, kabul edilebilen x_{m_1} durum değişkenin alanı

$$h(x_{m_1}) = 0{,}74 - x_{m_1} - \frac{1}{b_2} = -0{,}26 - x_{m_1} \tag{5.22}$$

olur. Bu yüzden doğrusal olmayan kararlılık probleminde kabul edilebilen durum değişkenleri seti

$$\psi = \{\tilde{x}_m \in \mathbb{R}^6,\ x_{m_1}(t) \geq -0{,}26\} \tag{5.23}$$

olur. Böylece normal hücreleri tanımlayan durum değişkeninin yörüngesinin kapalı çevrim sistemde aşağıdaki ψ'nın sınırını geçmemesi gerekmektedir.

$$\partial\psi = \{\tilde{x}_m \in \mathbb{R}^6, h(x_{m_1}) = 0, h(x_{m_1}) \in \mathbb{R}^1\}. \tag{5.24}$$

Bu yüzden, x_{m_1} durum değişkenini ψ sınırının içinde tutmak için aşağıdaki koşulun sağlanması yeterlidir

$$Z \triangleq \left(\frac{\partial h(x_{m_1})}{\partial \tilde{x}_m}\right) \dot{\tilde{x}}_m = 0$$

Neticede

$$Z = \underbrace{[-1\ 0_{1\times 5}]}_{\frac{\partial h(x_{m_1})}{\partial \tilde{x}_m}} \underbrace{\left[\tilde{A}_m(\tilde{x}_m,\theta)\tilde{x}_m + \tilde{B}_m\tilde{u}_m\right]}_{\dot{\tilde{x}}_m} = C(\tilde{x}_m,\theta)\tilde{x}_m + D(\tilde{x}_m)\tilde{u}_m = 0$$

olur. Burada

$$C(\tilde{x}_m,\theta) \triangleq \left(\frac{\partial h(x_{m_1})}{\partial \tilde{x}_m}\right)\tilde{A}_m(\tilde{x}_m,\theta) = -[a_{m_{11}} \quad a_{m_{12}} \quad 0 \quad a_{m_{14}} \quad 0 \quad 0] \tag{5.25}$$

$$D(\tilde{x}_m) \triangleq \left(\frac{\partial h(x_{m_1})}{\partial \tilde{x}_m}\right)\tilde{B}_m = 0 \tag{5.26}$$

olarak tanımlanmaktadır.

Böylece normal hücre popülasyonunu ψ sınırının içinde tutan geri-besleme kontrol $\tilde{u}_m$ doğrusal olmayan durum bağımlı Eş. 5.19 sisteminin kontrol girişi olarak aşağıdaki maliyet fonksiyonunu minimize etmesi gerekmektedir,

$$J_\psi = \frac{1}{2}Z^T W(\tilde{x}_m)Z, \qquad W(\tilde{x}_m) > 0,$$

Buradan,

$$J_\psi = \frac{1}{2}\int_0^\infty \{C(\tilde{x}_m)\tilde{x}_m + D(\tilde{x}_m)\tilde{u}_m\}^T W(\tilde{x}_m)\{C(\tilde{x}_m)\tilde{x}_m + D(\tilde{x}_m)\tilde{u}_m(\tilde{x}_m)\}dt$$

olur. Burada,

$$\begin{aligned} Q_\psi(\tilde{x}_m) &\triangleq C^T(\tilde{x}_m)W(\tilde{x}_m)C(\tilde{x}_m) \\ R_\psi(\tilde{x}_m) &\triangleq D^T(\tilde{x}_m)W(\tilde{x}_m)D(\tilde{x}_m) \\ S_\psi(\tilde{x}_m) &\triangleq C^T(\tilde{x}_m)W(\tilde{x}_m)D(\tilde{x}_m) \end{aligned} \tag{5.27}$$

olarak tanımlanırsa maliyet fonksiyonu,

$$J_\psi = \tfrac{1}{2}\int_0^\infty \left\{\tilde{x}_m^T Q_\psi(\tilde{x}_m)\tilde{x}_m + 2\tilde{x}_m^T S_\psi(\tilde{x}_m)\tilde{u}_m + \tilde{u}_m^T R_\psi(\tilde{x}_m)\tilde{u}_m\right\} dt, \tag{5.28}$$

olur. Eğer bu problemde referans hasta için $\varepsilon_1 = 0{,}4$ ve $N = 12$ olarak tanımlanırsa,

$$\phi(x_{m_1}) = \frac{1}{\left(\|h(x_{m_1})\|_2 + 0{,}4\right)^{24}} \tag{5.29}$$

$$\mathrm{W}(\tilde{x}_m) = diag\left(\phi(x_{m_1}), 0_{1\times 5}\right) = diag\left(\frac{1}{\left(\|h(x_{m_1})\|_2 + 0{,}4\right)^{24}}, 0_{1\times 5}\right) \tag{5.30}$$

sonuç olarak

$$Q_\psi(\tilde{x}_m) \triangleq \begin{bmatrix} a_{m_{11}} \\ a_{m_{12}} \\ 0 \\ a_{m_{14}} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \frac{1}{\left(\|h(x_{m_1})\|_2 + 0{,}4\right)^{24}} \begin{bmatrix} a_{m_{11}} \\ a_{m_{12}} \\ 0 \\ a_{m_{14}} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}^T$$

Buradan,

$$Q_\psi(\tilde{x}_m) = \frac{1}{\left(\|h(x_{m_1})\|_2 + 0{,}4\right)^{24}} \begin{bmatrix} a_{m_{11}}^2 & a_{m_{11}}a_{m_{12}} & 0 & a_{m_{11}}a_{m_{14}} & 0 & 0 \\ a_{m_{11}}a_{m_{12}} & a_{m_{12}}^2 & 0 & a_{m_{12}}a_{m_{14}} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_{m_{11}}a_{m_{14}} & a_{m_{12}}a_{m_{14}} & 0 & a_{m_{14}}^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \tag{5.31}$$

$$R_\psi(\tilde{x}_m) \triangleq D^T(\tilde{x}_m)W(\tilde{x}_m)D(\tilde{x}_m) = 0 \tag{5.32}$$

$$S_\psi(\tilde{x}_m) \triangleq C^T(\tilde{x}_m)W(\tilde{x}_m)D(\tilde{x}_m) = 0 \tag{5.33}$$

olarak tanımlanmaktadır. Böylece, aşağıdaki maliyet fonksiyonunun minimize edilmesi x_{m_1} durum değişkenin ψ sınırı içerisinde kalmasını garanti etmektedir.

$$J_\psi(\tilde{x}_{m_0}, \tilde{u}_m) = \frac{1}{2}\int_0^\infty \frac{1}{(\|h(x_{m_1})\|_2 + 0{,}4)^{24}} \left\{a_{m_{11}}x_{m_1} + a_{m_{12}}x_{m_2} + a_{m_{14}}x_{m_4}\right\}^2 dt \tag{5.34}$$

Ancak burada kararlı hale getirme probleminin amacı, durum değişkenleri tümörsüz denge noktasına götürülürken, durum değişkenlerini ψ sınırı içerisinde tutmaktır. Durum değişkenlerini tümörsüz denge noktasına götürmek için artırılmış maliyet fonksiyonu $J = J_0 + J_\psi$ minimize edilmesi gerekmektedir. Burada $J_\psi(\tilde{x}_{m_0}, \tilde{u}_m)$ Eş. 5.34'de ve J_0 aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır.

$$J_0 = \int_0^\infty \{\tilde{x}_m^T Q_0(\tilde{x}_m)\tilde{x}_m + \tilde{u}_m^T R_0(\tilde{x}_m)\tilde{u}_m\}\, dt, \tag{5.35}$$

Böylece

$$J_m(\tilde{x}_{m_0}, \tilde{u}_m) = \frac{1}{2}\int_0^\infty \{\tilde{x}_m^T Q(\tilde{x}_m)\tilde{x}_m + 2\tilde{x}_m^T S(\tilde{x}_m)\tilde{u}_m + \tilde{u}_m^T R(\tilde{x}_m)\tilde{u}_m\}\, dt, \tag{5.36}$$

Burada,

$$\begin{aligned} Q(\tilde{x}_m) &\triangleq Q_0(\tilde{x}_m) + Q_\psi(\tilde{x}_m) = Q_0(\tilde{x}_m) + C^T(\tilde{x}_m)W(\tilde{x}_m)C(\tilde{x}_m) \\ R(\tilde{x}_m) &\triangleq R_0(\tilde{x}_m) + R_\psi(\tilde{x}_m) = R_0(\tilde{x}_m) \\ S(\tilde{x}_m) &= 0_{6\times 1} \end{aligned} \tag{5.37}$$

Daha sonra Eş. 5.24'ü minimize edecek durum geri-besleme matrisi $K(\tilde{x}_m) = K_0(\tilde{x}_m) + K_\psi(\tilde{x}_m)$ olarak tanımlanabilir. Burada

$$K_0(\tilde{x}_m) \triangleq [R_0(\tilde{x}_m) + D^T(\tilde{x}_m)W(\tilde{x}_m)D(\tilde{x}_m)]^{-1}\tilde{B}_m^T P(\tilde{x}_m) = R_0^{-1}(\tilde{x}_m)\tilde{B}_m^T P(\tilde{x}_m) \tag{5.38}$$

$$K_\psi(\tilde{x}_m) \triangleq [R_0(\tilde{x}_m) + D^T(\tilde{x}_m)W(\tilde{x}_m)D(\tilde{x}_m)]^{-1}S(\tilde{x}_m) = 0 \tag{5.39}$$

Böylece

$$K(\tilde{x}_m) = K_0(\tilde{x}_m) = \tilde{B}_m^T P(\tilde{x}_m) = R_0^{-1}(\tilde{x}_m)\tilde{B}_m^T P(\tilde{x}_m) \tag{5.40}$$

ve $P(\tilde{x}_m) \geq 0$ aşağıdaki durum bağımlı Riccati denkleminin çözümüdür.

$$P(\tilde{x}_m)\tilde{A}_m(\tilde{x}_m) + \tilde{A}_m^T(\tilde{x}_m)P(\tilde{x}_m) - P(\tilde{x}_m)\tilde{B}_m R_0^{-1}(\tilde{x}_m)\tilde{B}_m^T P(\tilde{x}_m) + Q(\tilde{x}_m) = 0 \tag{5.41}$$

5.1.4. Gerçek hasta için kişiye özgü ilaç verme protokolü belirleme

Geliştirilen SDRE tabanlı MRAC yönteminin etkinliğini göstermek için, gerçek hastanın matematiksel modeli referans hastadan farklı olarak ele alınmaktadır. Gerçek hasta için İtik ve Salamci [76] tarafından geliştirilen model ele alınmaktadır. Bu model aslında de Pillis ve Radunskaya [108] tarafından geliştirilen ve referans hasta için kullanılan modelin değiştirilmiş halidir. Bu modelde ilacın etkisi $1 - e^{-M}$ yerine M ile değiştirilmiştir. Ayrıca gerçek hastanın dinamiğinin parametreleri farklıdır. Durum değişkenleri her iki hastada aynı olduğundan dolayı, herhangi bir karışıklıktan kaçınmak için, tüm hücrelerin popülasyonu ve parametreler bar işareti, yani $(\bar{.})$, ile gösterilmektedir. Bu yüzden gerçek hastanın hücre popülasyonları $\bar{N}(t), \bar{T}(t), \bar{C}(t)$ ve $\bar{M}(t)$ olarak ifade edilmekte ve bunlar sırayla gerçek hastanın normal, tümör, immun hücreleri ve kandaki ilaç konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca uygulanan kemoterapi ilacı, sistemin girişi olarak, $u_p(t)$ ile ifade edilmektedir.

$$\dot{\bar{N}} = \bar{r}_2\bar{N}\left(1 - \bar{b}_2\bar{N}\right) - \bar{c}_4\bar{T}\bar{N} - \bar{a}_3\bar{M}\bar{N} \tag{5.42}$$

$$\dot{\bar{T}} = \bar{r}_1\bar{T}\left(1 - \bar{b}_1\bar{T}\right) - \bar{c}_2\bar{I}\bar{T} - \bar{c}_3\bar{T}\bar{N} - \bar{a}_2\bar{M}\bar{T} \tag{5.43}$$

$$\dot{\bar{I}} = \bar{s} + \frac{\bar{\rho}\bar{I}\bar{T}}{\bar{\alpha}+\bar{T}} - \bar{c}_1\bar{I}\bar{T} - \bar{d}_1\bar{I} - \bar{a}_1\bar{M}\bar{I} \tag{5.44}$$

$$\dot{\bar{M}} = u_p - \bar{d}_2\bar{M} \tag{5.45}$$

Burada, gerçek hastanın parametreleri bilinmediğinden dolayı bu sistemi doğrusala benzer şekilde ifade edilmesi söz konusu olamamaktadır. Neticede gerçek hastanın doğrusal olmayan dinamiği aşağıdaki şekilde ifade edilebilmektedir,

$$\dot{x}_p(t) = f_p\left(x_p\right) + B_p u_p(t), \;\; x_p(0) = x_{p_0} \tag{5.46}$$

Burada, $x_{p_1} \triangleq \bar{N}, x_{p_2} \triangleq \bar{T}, x_{p_3} \triangleq \bar{I}, x_{p_4} \triangleq \bar{M}$ olarak tanımlıdır; $x_p \in \mathbb{R}^4$, yani $x_p = \left[x_{p_1}\; x_{p_2}\; x_{p_3}\; x_{p_4}\right]^{\mathrm{T}}$, gerçek hastanın durum değişkenleri vektörü; $u_p \in \mathbb{R}$ kemoterapi ilaç müdahalesi (kontrol girişi); $B_p \in \mathbb{R}^4$, $f_p\left(x_p\right)$: $\mathbb{R}^4 \rightarrow \mathbb{R}^4$ olarak tanımlıdır. Eş. 5.43-5.46'deki tüm parametreler bilinmeyen parametreler olduğu için Eş. 5.46'de $f_p\left(x_p\right)$ bilinmeyen durum bağımlı vektördür. Diğer taraftan B_p sabit matristir ve B_m matrisi ile eşittir. Bu nedenle, B_p matrisi durum değişenlerinden ve parametrelerden bağımsızdır ve $B_p = [0 \quad 0 \quad 0 \quad 1]^T$

olarak tanımlanmaktadır. Bu sayede, gerçek hastanın doğrusal olmayan dinamiği aşağıdaki şekilde tanımlanabilmektedir.

$$\begin{bmatrix}\dot{x}_{p_1}\\ \dot{x}_{p_2}\\ \dot{x}_{p_3}\\ \dot{x}_{p_4}\end{bmatrix} = \underbrace{\begin{bmatrix} r_2 x_{p_1}\left(1 - b_2 x_{p_1}\right) - c_4 x_{p_1} x_{p_2} - a_3 x_{p_4} x_{p_1} \\ r_1 x_{p_2}\left(1 - b_1 x_{p_2}\right) - c_2 x_{p_2} x_{p_3} - c_3 x_{p_1} x_{p_2} - a_2 x_{p_4} x_{p_2} \\ s + \frac{\rho x_{p_2} x_{p_3}}{\alpha + x_{p_2}} - c_1 x_{p_2} x_{p_3} - d_1 x_{p_3} - a_1 x_{p_4} x_{p_3} \\ -d_2 x_{p_4} \end{bmatrix}}_{f_p(x_p), bilinbeyen\ durum\ bağımlı\ vektor} + \begin{bmatrix}0\\0\\0\\1\end{bmatrix} u_p(t) \tag{5.47}$$

$f_p(x_p)$ bilinmediğinden dolayı, gerçek hasta için ardışık yaklaşım tabanlı MRAC yöntemini kullanarak ilaç verme protokolü belirlenmelidir. Böylece Eş. 5.46'de $u_p(t)$ uyarlamalı kontroldür ve gerçek hastanın hücre popülasyonlarının tümörsüz denge noktasına gitmesini sağlamaktadır. Aslında burada $u_p(t)$ gerçek hasta için kişiye özgü ilaç verme protokolünü temsil etmektedir ve aşağıdaki şekilde geri-beslemeli kontrolcü olarak ele alınmaktadır.

$$u_p(t) = K_p(t) x_p(t) \tag{5.48}$$

Burada kontrol kazanç matrisi $K_p(t)$, takip hatası ve referans-gerçek hastanın hücre popülasyonlarına göre aşağıdaki uyarlama kuralı ile güncellenmektedir.

$$\dot{K}_p\left(t, x_p, x_m\right) = B_p^T e(t) x_p^T(t) P_{ad}(x_p, x_m)\Gamma,\ K_p\left(t_0, x_{p_0}, x_{m_0}\right) = K_{p_0} \in \mathbb{R}^{m \times n} \tag{5.49}$$

Burada takip hatası

$$e = [\,\bar{N}, \bar{T}, \bar{I}, \bar{M}] - [\,N, T, I, M] \tag{5.50}$$

olarak tanımlanmaktadır. $P_{ad}(t)$ simetrik ve pozitif tanımlı matristir ve keyfi bir pozitif tanımlı ve simetrik $Q_{ad}(x_p) = Q_{ad}^T(x_p) > 0$ matrisi için aşağıdaki cebirsel Lyapunov denkleminin çözümüdür.

$$A_{m_{cl}}^T(t) P_{ad}(t) + P_{ad}(t) A_{m_{cl}}(t) = -Q_{ad}(x_p), \tag{5.51}$$

Gerçek hastanın ilaç dozu aynı referans hasta gibi sıfır ve bir arasında sınırlanmaktadır; yani, $0 \leq u_p(t) \leq 1$'dir. Bunun için u_p kontrol girişi

$$u_p = sat(u_p;\ 0{,}5) + 0{,}5 \tag{5.52}$$

olarak ele alınmaktadır ve $sat(u_p;\ 0{,}5)$ aşağıdaki doygunluk fonksiyonu şeklinde ifade edilebilir,

$$sat(u_p;\ 0{,}5) \triangleq \begin{cases} 0{,}5 & u_p > 0{,}5 \\ u_p & |u_p| \leq 0{,}5 \\ -0{,}5 & u_p < -0{,}5 \end{cases} \tag{5.53}$$

5.1.5. Benzetim sonuçları

Referans hastanın başlangıç koşulları $[N_0 \quad T_0 \quad I_0 \quad M_0] = [1 \quad 0{,}2 \quad 0{,}15 \quad 0]$ olarak ele alınmaktadır. Ayrıca referans hastanın benzetimlerinde SDRE yöntemi için aşağıdaki sabit ağırlık matrisleri ele alınmaktadır.

$$R_0 = 1, \qquad Q_0 = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1000 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 100 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Buradan kontrol girişi ve normal hücrelerin kısıtlamaları hesaba katıldığında

$$R(\tilde{x}_m) \triangleq R_0(\tilde{x}_m) = 1$$

$$Q(\tilde{x}_m) \triangleq Q_0(\tilde{x}_m) + Q_\psi(\tilde{x}_m) = \mathrm{Z}\begin{bmatrix} \frac{1}{\mathrm{Z}} + a_{m_{11}}^2 & a_{m_{11}}a_{m_{12}} & 0 & a_{m_{11}}a_{m_{14}} & 0 & 0 \\ a_{m_{11}}a_{m_{12}} & \frac{1}{\mathrm{Z}} + a_{m_{12}}^2 & 0 & a_{m_{12}}a_{m_{14}} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1000}{\mathrm{Z}} & 0 & 0 & 0 \\ a_{m_{11}}a_{m_{14}} & a_{m_{12}}a_{m_{14}} & 0 & \frac{100}{\mathrm{Z}} + a_{m_{14}}^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \tag{5.54}$$

burada

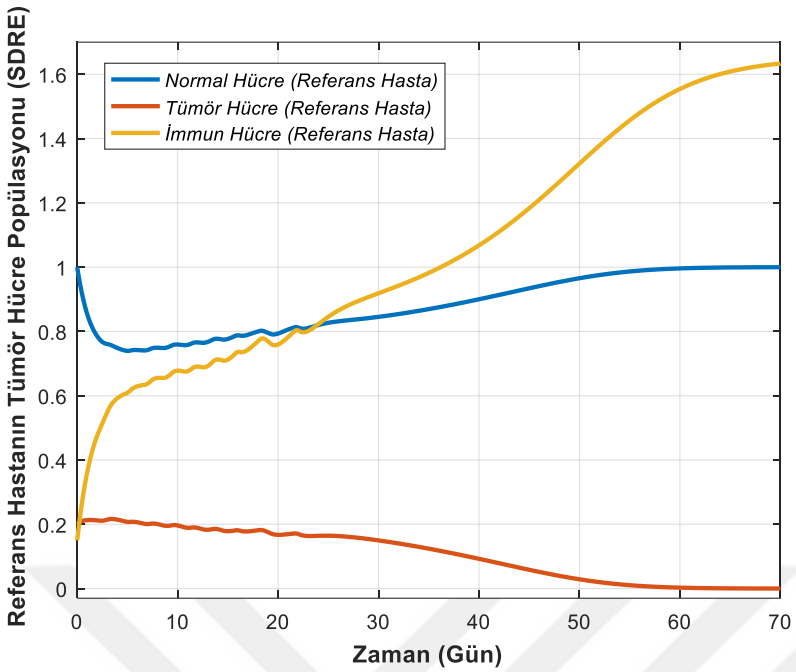
$$\mathrm{Z} \triangleq \frac{1}{\left(\left\|h(x_{m_1})\right\|_2 + 0{,}4\right)^{24}}$$

olarak elde edilmektedirler. Böylece Eş. 5.54'ü kullanılarak SDRE yönteminde LQR ile minimize edilmesi gereken maliyet fonksiyonu aşağıdaki şekilde olur.

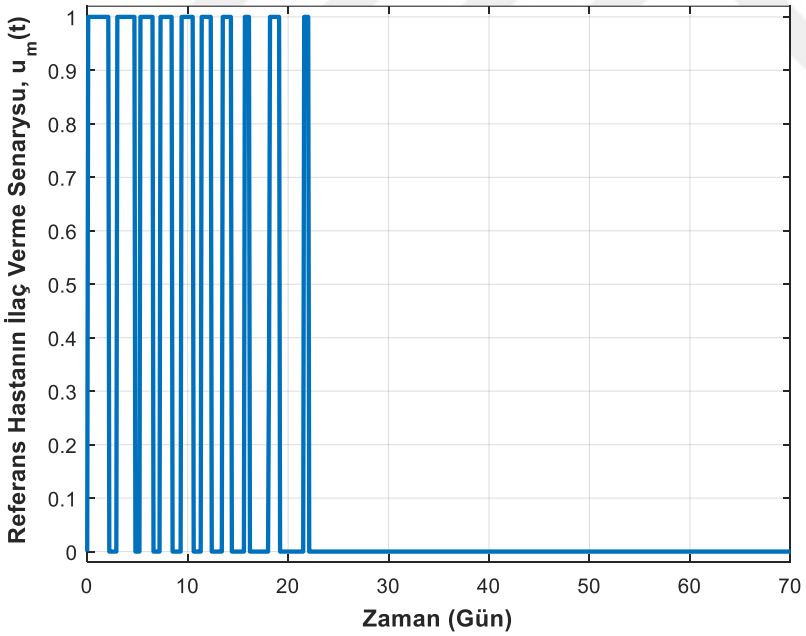
$$J_p = \frac{1}{2}\int_0^{\infty} \left\{ \mathrm{Z} \begin{bmatrix} x_{m_1} \\ x_{m_2} \\ x_{m_3} \\ x_{m_4} \\ u_m \\ y \end{bmatrix}^T \begin{bmatrix} \frac{1}{\mathrm{Z}} + a_{m_{11}}^2 & a_{m_{11}}a_{m_{12}} & 0 & a_{m_{11}}a_{m_{14}} & 0 & 0 \\ a_{m_{11}}a_{m_{12}} & \frac{1}{\mathrm{Z}} + a_{m_{12}}^2 & 0 & a_{m_{12}}a_{m_{14}} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1000}{\mathrm{Z}} & 0 & 0 & 0 \\ a_{m_{11}}a_{m_{14}} & a_{m_{12}}a_{m_{14}} & 0 & \frac{100}{\mathrm{Z}} + a_{m_{14}}^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_{m_1} \\ x_{m_2} \\ x_{m_3} \\ x_{m_4} \\ u_m \\ y \end{bmatrix} + \tilde{u}_m^2 \right\} dt \tag{5.55}$$

Benzetimler, 70 gün aralığında ve 0,1 gün numune alma zamanı (*sampling time*) ile yapılmıştır. Referans hasta için SDRE tekniğiyle yapılan sayısal benzetimler Şekil 5.1-5.2'de verilmektedir. Referans hastanın normal, tümör ve immun hücrelerinin popülasyonu Şekil 5.1'de gösterilmektedir. Normal ve tümör hücrelerinin popülasyonu yaklaşık 57 gün içinde tümörsüz denge noktasına gitmektedir.

Ayrıca immun hücrelerinin kendi denge noktasına varması için 70 günden fazla zamana ihtiyaç olduğu görülmektedir. Referans hasta için SDRE yaklaşım ile elde edilen ilaç verme protokolü Şekil 5.2'de gösterilmektedir. İlaç uygulanması tamamen "*Bang-Bang*" olarak 23 gün boyunca farklı aralıklar ile tam doz ($u_m = 1$) ve ardından dinlenme şeklinde elde edilmektedir.



Şekil 5.1. SDRE yöntemi ile referans hastanın normal, tümör ve immun hücre popülasyonu



Şekil 5.2. SDRE yöntemi ile referans hastanın ilaç verme senaryosu

Ayrıca, gerçek hasta için benzetimlerde karşılaştırmak amacıyla kanser dinamiği ve parametrelerinin bilindiği varsayılarak SDRE yöntemi ile kontrolü yapılmakta ve diğer taraftan kanser dinamiği ve parametrelerinin bilinmediği varsayılarak SDRE tabanlı MRAC ile kontrolü yapılmaktadır. Gerçek hastanın başlangıç koşulları $[\bar{N}_0 \quad \bar{T}_0 \quad \bar{I}_0 \quad \bar{M}_0] =$

$[0{,}8 \quad 0{,}3 \quad 0{,}15 \quad 0]$ olarak ele alınmaktadır. Ayrıca gerçek hastanın benzetimlerinde SDRE yaklaşım için aşağıdaki sabit ağırlık matrisleri ele alınmaktadır.

$$\bar{R}_0 = 1, \qquad \bar{Q}_0 = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 100 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 10 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Aynı referans hasta gibi gerçek hastanın normal hücrelerinin popülasyonu için aşağıdaki sınırlama dikkate alınmaktadır.

$$h(x_{p_1}) = 0{,}74 - x_{p_1} - \frac{1}{\bar{b}_2} = -0{,}26 - x_{p_1} \tag{5.56}$$

Gerçek hasta için $\varepsilon_1 = 0{,}55$ ve $N = 9{,}6$ olarak ele alınmaktadır. Böylece

$$\phi(x_{p_1}) = \frac{1}{\left(\|h(x_{p_1})\|_2 + 0{,}55\right)^{19{,}2}} \tag{5.57}$$

olur ve SDRE kontrol tasarım prosedürü aynı referans hasta gibidir.

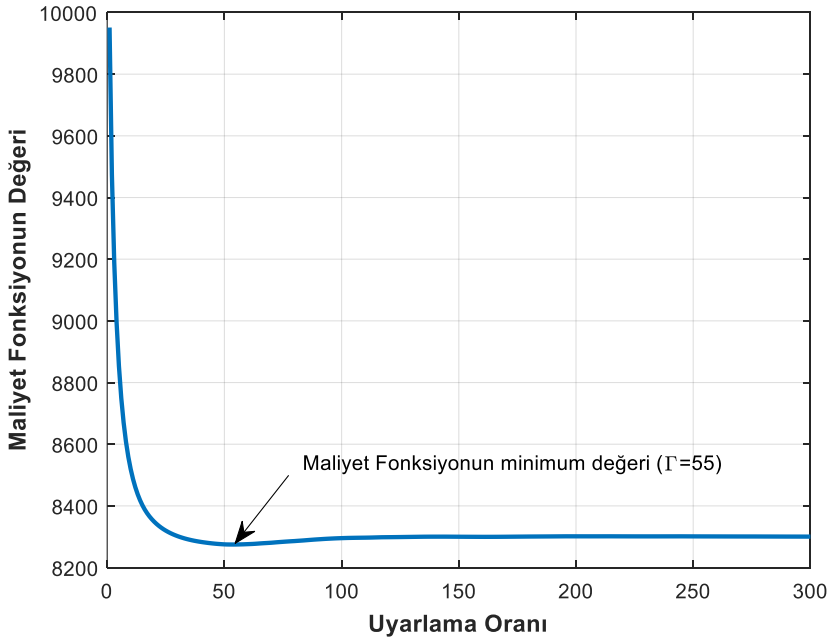
Diğer taraftan SDRE tabanlı MRAC için $Q = I_{4\times4}$ olarak ele alınmaktadır. Farklı uyarlama oranları için MRAC yönteminin maliyet fonksiyonları hesaplanmıştır ve bu benzetimin sonucu Şekil 5.3'de sıfır ile üç yüz aralığında uyarlama oranları için verilmektedir. Benzetim sonuçlarına göre en düşük maliyet fonksiyonu $\Gamma = 55$ uyarlama oranı için elde edilmektedir. Böylece benzetimler üç farklı uyarlama oranı $\Gamma_1 = 55$; $\Gamma_2 = 100$ ve $\Gamma_3 = 1200$ için yapılmaktadır ve her üç MRAC yaklaşımın benzetimleri SDRE yöntemi ile elde edilen benzetimleriyle karşılaştırılmaktadır.

Şekil 5.4'de SDRE yöntemi ile elde edilen referans hastanın hücre popülasyonu ve uyarlamalı kontroldeki ve uyarlama oranı $\Gamma_1 = 55$ ile elde edilen gerçek hasta için hücre popülasyonu gösterilmektedir.

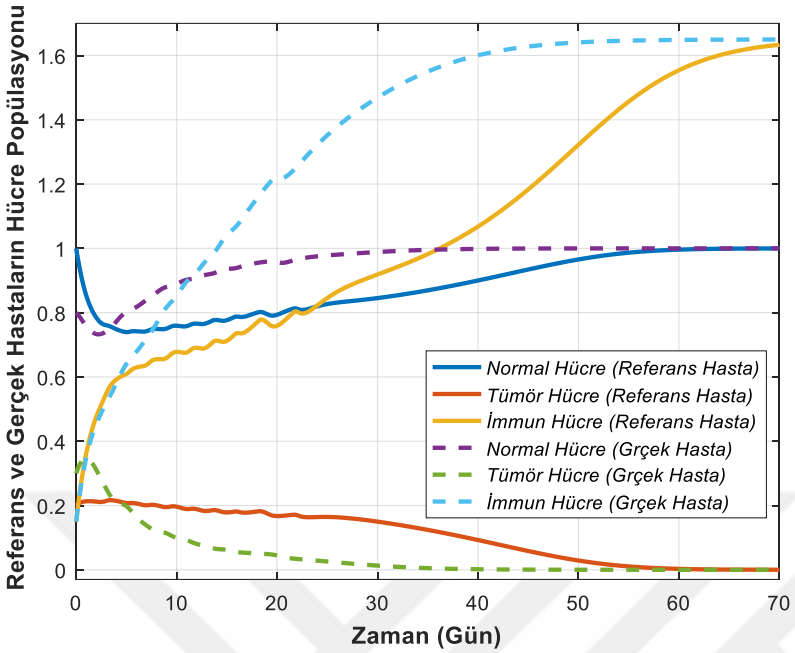
Benzetimlere göre gerçek hastanın tümör hücre popülasyonu referans hastadan daha hızlı ve 35 gün içinde yok edilmektedir. Ayrıca gerçek hastanın normal ve immun hücre popülasyonu referans hastadan daha hızlı ve sırayla 35 ve 60 günde denge noktalarına gitmektedir.

Şekil 5.5'de gerçek hastanın SDRE ve MRAC yaklaşımları ile elde edilen hücre popülasyonu verilmektedir. Bu karşılaştırmanın amacı MRAC ile elde edilen cevabın alt-optimum cevaba yakın olup olmadığını göstermektir. Şekil 5.5'e göre gerçek hasta için uyarlamalı kontrol ve uyarlama oranı Γ=55 ile elde edilen hücre popülasyonu SDRE sonucuna çok yakındır ve hücre popülasyonları aynı değişimleri göstermektedir.

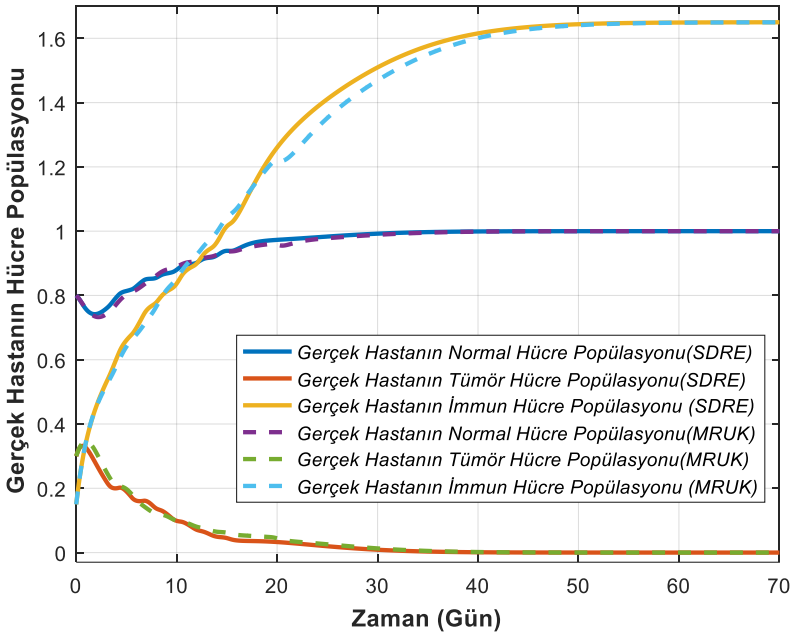
Gerçek hasta için SDRE ile elde edilen ilaç verme protokolü Şekil 5.6'da; MRAC ve uyarlama oranı $\Gamma_1 = 55$ ile elde edilen ilaç verme senaryosu Şekil 5.7'de verilmektedir. Gerçek hasta için uyarlamalı kontrol ve uyarlama oranı $\Gamma_1 = 55$ ile elde edilen kontrol kazançları Şekil 5.8'de gösterilmektedir. Görüldüğü üzere $\Gamma_1 = 55$ uyarlama oranı ile elde edilen ilaç verme protokolünün uygulanması hasta ve hekim için zor olabilir. Bu yüzden daha büyük uyarlama oranını kullanarak "*Bang-Bang*" ilaç verme senaryosu elde etmek için $\Gamma_2 = 100$ ve $\Gamma_3 = 1200$ uyarlama oranları ele alınarak iki farklı senaryo elde edilmektedir.



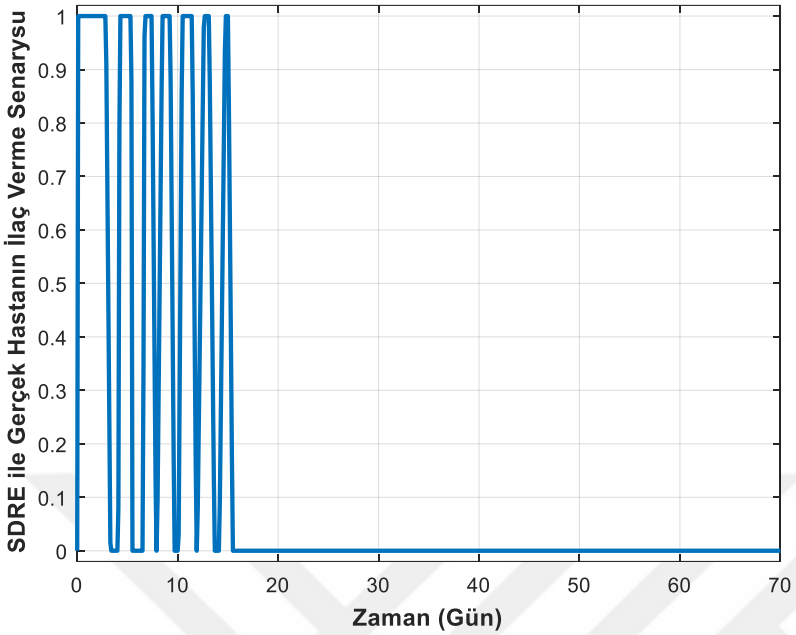
Şekil 5.3. Uyarlama oranına göre maliyet fonksiyonunun değerleri



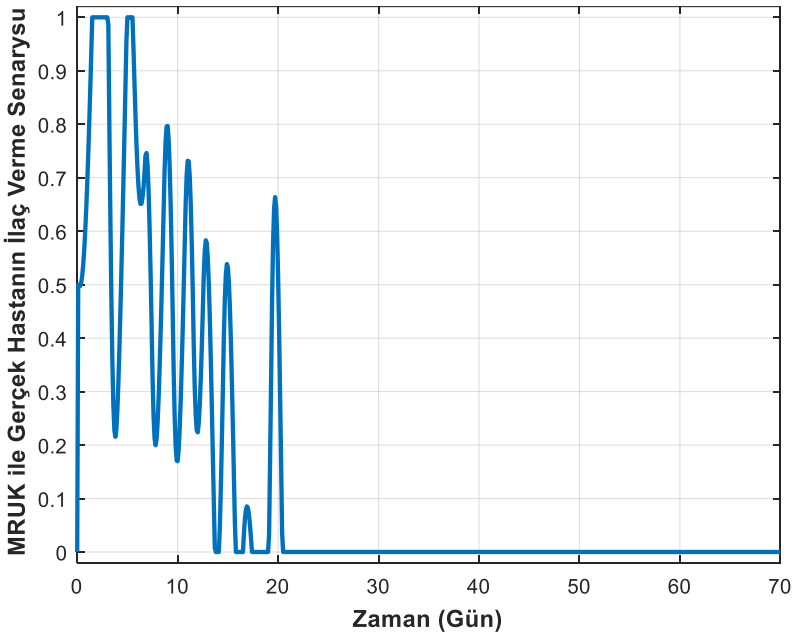
Şekil 5.4. SDRE yöntemi ile referans hasta ve uyarlamalı kontrol ($\Gamma_1 = 55$) ile gerçek hasta için hücre popülasyonu



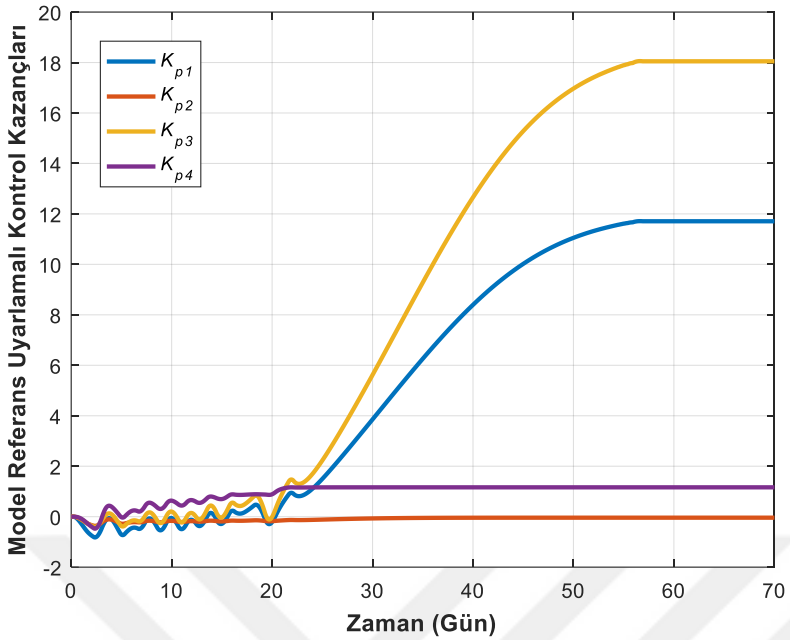
Şekil 5.5. SDRE yöntemi ve uyarlamalı kontrol ($\Gamma_1 = 55$) ile gerçek hasta için hücre popülasyonu



Şekil 5.6. SDRE kontrol ile gerçek hasta için ilaç verme senaryosu



Şekil 5.7. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_1 = 55$) ile gerçek hasta için ilaç verme senaryosu

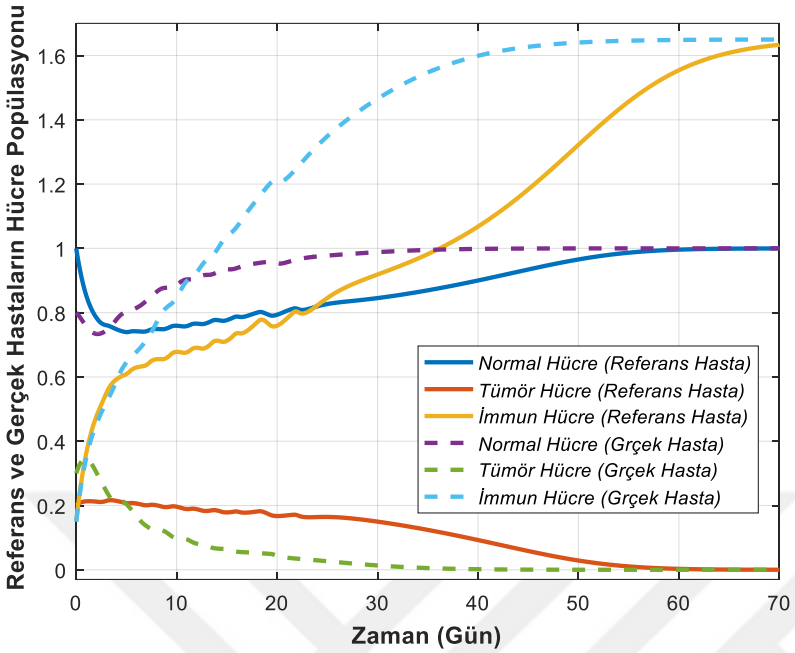


Şekil 5.8. Uyarlamalı kontrol ve ($\Gamma_1 = 55$) ile gerçek hasta için kontrol kazançları

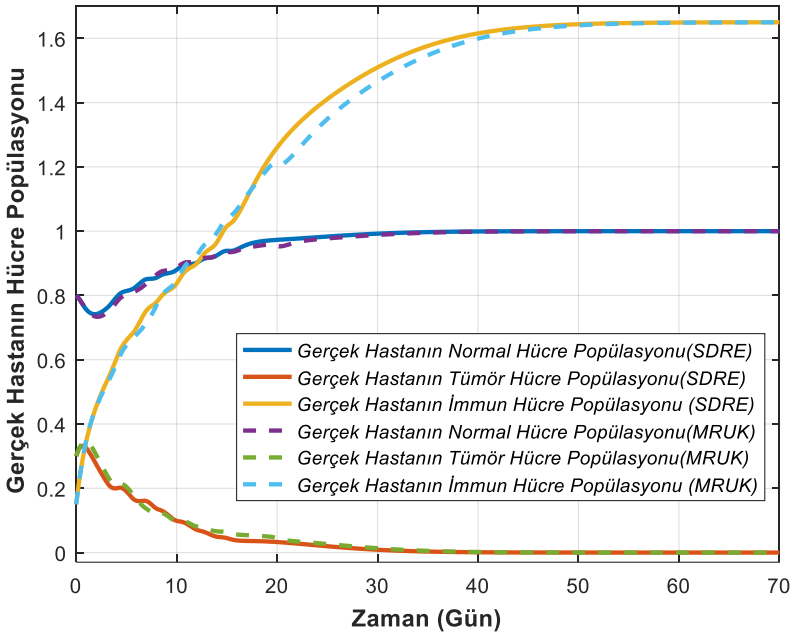
Şekil 5.9'de SDRE yöntemi ile elde edilen referans hastanın hücre popülasyonu ve uyarlamalı kontrol ve uyarlama oranı $\Gamma_2 = 100$ ile elde edilen gerçek hasta için hücre popülasyonu verilmektedir. Şekil 5.10'de gerçek hastanın SDRE ve MRAC yaklaşımları ile elde edilen hücre popülasyonu verilmektedir. Gerçek hasta için MRAC ve uyarlama oranı $\Gamma_2 = 100$ ile elde edilen ilaç verme senaryosu Şekil 5.11'de; uyarlamalı kontrol kazançları Şekil 5.12'de gösterilmektedir.

Ayrıca $\Gamma_3 = 1200$ için benzetim sonuçları Şekil 5.13-5.16'da verilmektedir. SDRE yöntemi ile elde edilen referans hastanın hücre popülasyonu ve uyarlamalı kontrol ve uyarlama oranı $\Gamma_3 = 1200$ ile elde edilen gerçek hasta için hücre popülasyonu

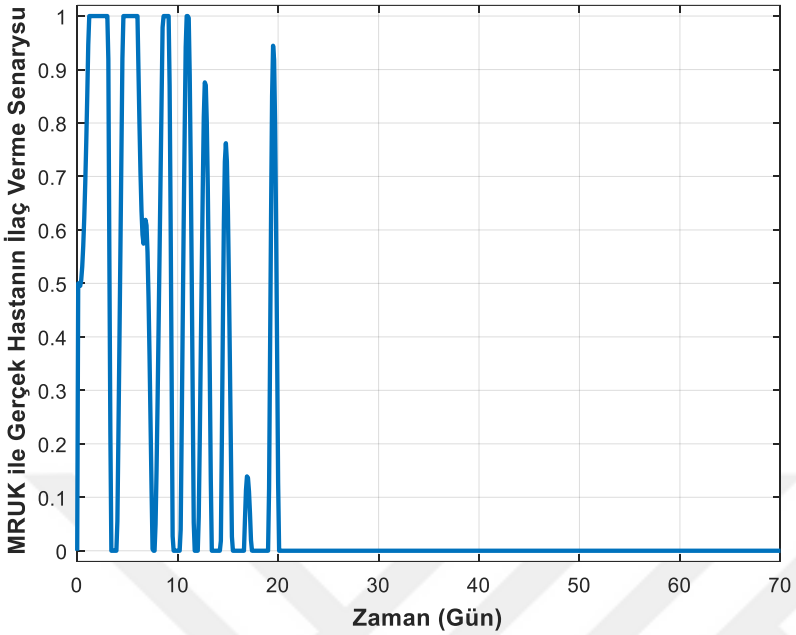
Şekil 5.13'de gösterilmektedir. Şekil 5.14'de gerçek hastanın SDRE ve MRAC yaklaşımları ile elde edilen hücre popülasyonu verilmektedir. Gerçek hasta için MRAC ve uyarlama oranı $\Gamma_3 = 1200$ ile elde edilen ilaç verme senaryosu Şekil 5.15'de; uyarlamalı kontrol kazançları Şekil 5.16'da gösterilmektedir.



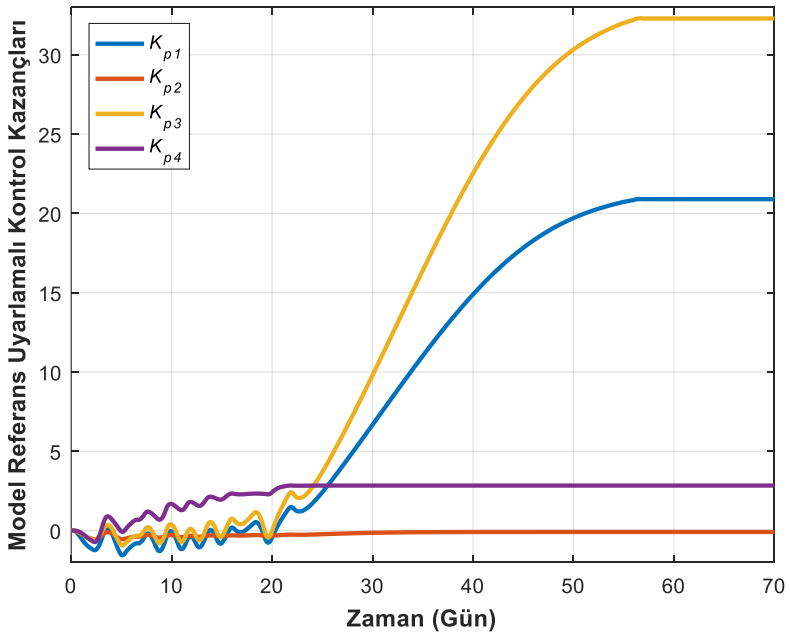
Şekil 5.9. SDRE yöntemi ile referans hasta ve uyarlamalı kontrol ($\Gamma_2 = 100$) ile gerçek hasta için hücre popülasyonu



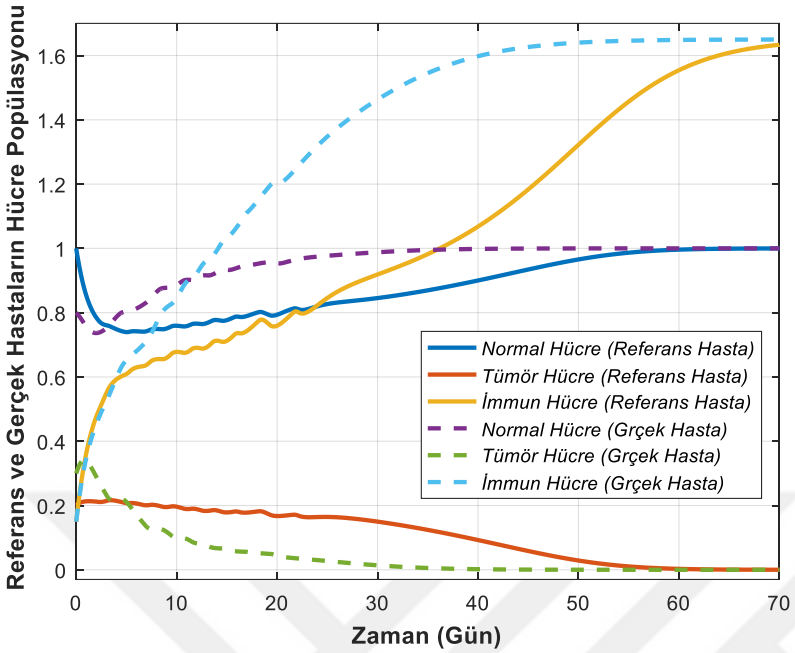
Şekil 5.10. SDRE yöntemi ve uyarlamalı kontrol ($\Gamma_2 = 100$) ile gerçek hasta için hücre popülasyonu



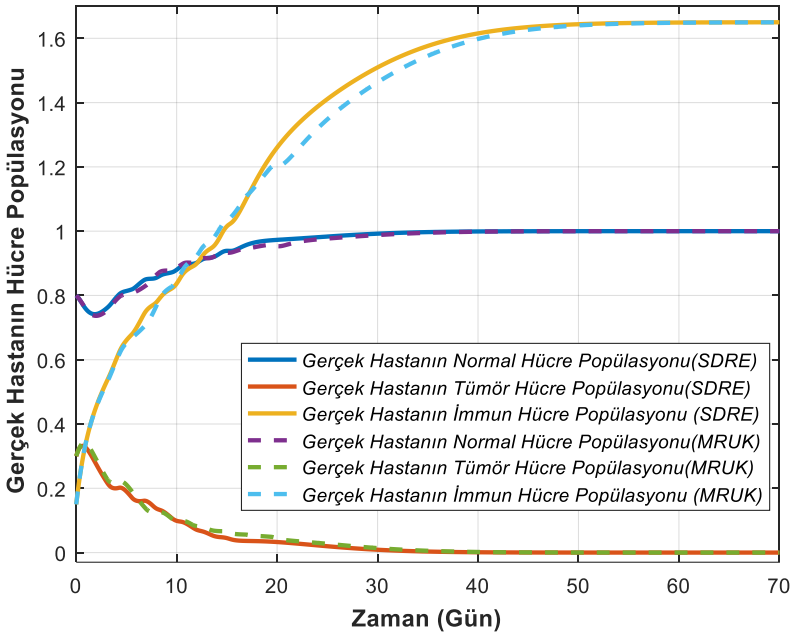
Şekil 5.11. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_2 = 100$) ile gerçek hasta için ilaç verme senaryosu



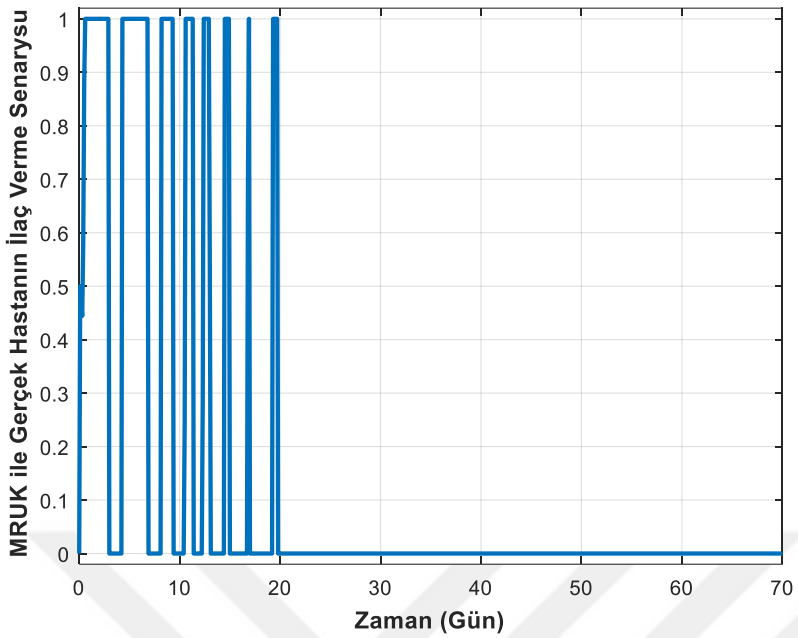
Şekil 5.12. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_2 = 100$) ile gerçek hasta için kontrol kazançları



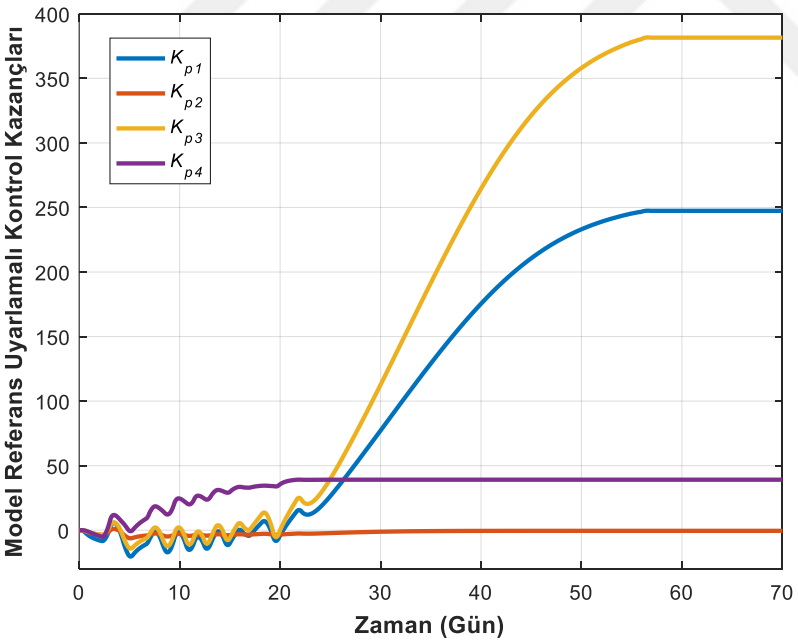
Şekil 5.13. SDRE yöntemi ile referans hasta ve uyarlamalı kontrol ($\Gamma_3 = 1200$) ile gerçek hasta için hücre popülasyonu



Şekil 5.14. SDRE yöntemi ve uyarlamalı kontrol ($\Gamma_3 = 1200$) ile gerçek hasta için hücre popülasyonu



Şekil 5.15. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_3 = 1200$) ile gerçek hasta için ilaç verme senaryosu



Şekil 5.16. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_3 = 1200$) ile gerçek hasta için kontrol kazançları

SDRE yöntemi ve her üç uyarlama oranı ile yapılan benzetimlerin maliyet fonksiyonlarının değeri Çizelge 5.1'de verilmektedir. Beklendiği üzere en düşük maliyet $\Gamma_1 = 55$ için elde edilmektedir. Bu maliyet SDRE yaklaşımının alt-optimum cevabının maliyetine en yakın

olan maliyet değeridir. Görüldüğü üzere uyarlama oranı büyüdüğünde maliyet fonksiyonu da yükseliş göstermektedir.

Çizelge 5.1. SDRE yöntemi ve üç farklı uyarlama oranı ile yapılan benzetimlerin maliyet değerleri

Uyarlama Oranı	SDRE ile Maliyet Fonksiyonu	MRAC ile Maliyet Fonksiyonu
55	8212,8	8307,5
100		8338,5
1200		8347,2

Burada, geliştirilen algoritmanın etkinliğini vurgulamak için gerçek hastayı farklı başlangıç koşullarında ele alarak SDRE tabanlı MRAC ile her durum için kişiye özgü ilaç verme senaryosu hesaplanmakta ve bu ilaç verme protokolünün başarılı veya başarısız olduğu incelenmektedir. İlk olarak gerçek hasta için altı farklı normal, tümör ve immun hücre popülasyonu ele alınmaktadır. Bu başlangıç koşulları gerçek hastada 2,12 ile 9,5 santimetre çapında tümörleri ve aynı zamanda normal ve immun hücrelerin farklı popülasyon seviyelerini temsil etmektedir.

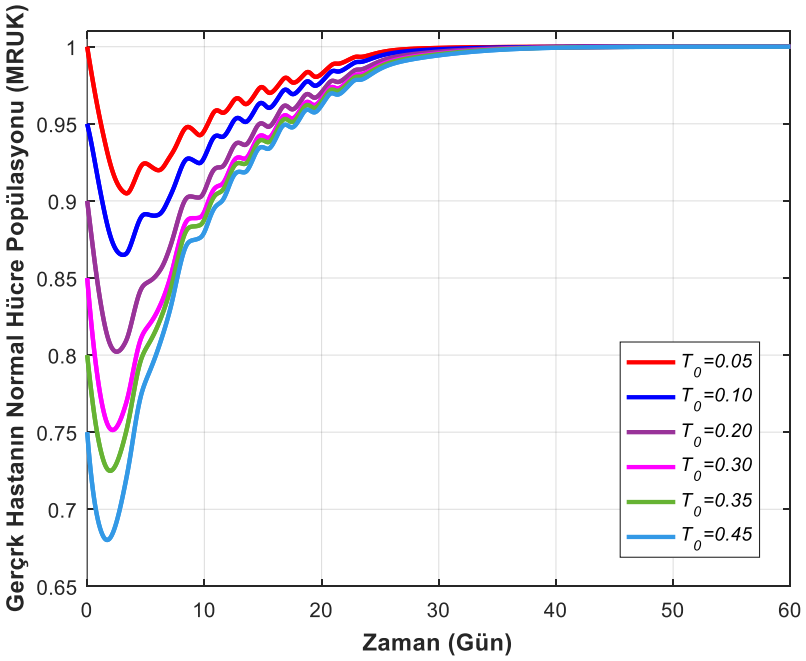
Durum 1

Bu durumda başlangıç koşullarında tümör hücreleri çoğaldıkça immun hücreleri vücudun immun sistemi tepkisi olarak çoğalma göstermektedir. Bu sayede gerçek hastanın kanser durumunun farklı evreleri ele alınarak geliştirilen MRAC yöntemi ile her durum için kişiye özgü ilaç verme senaryoları hesaplanmakta ve gerçek hastaya uygulanmaktadır. Burada, uyarlama oranının etkisini göstermek için üç farklı $\Gamma_1 = 100; \Gamma_2 = 200$ ve $\Gamma_3 = 1000$ için benzetimler yapılmaktadır. Sadece $\Gamma_1 = 100$ için hücre popülasyonlarının değişimi verilmektedir. Fakat diğer iki uyarlama oranı için elde edilen kişiye özgü ilaç verme protokolü verilmektedir.

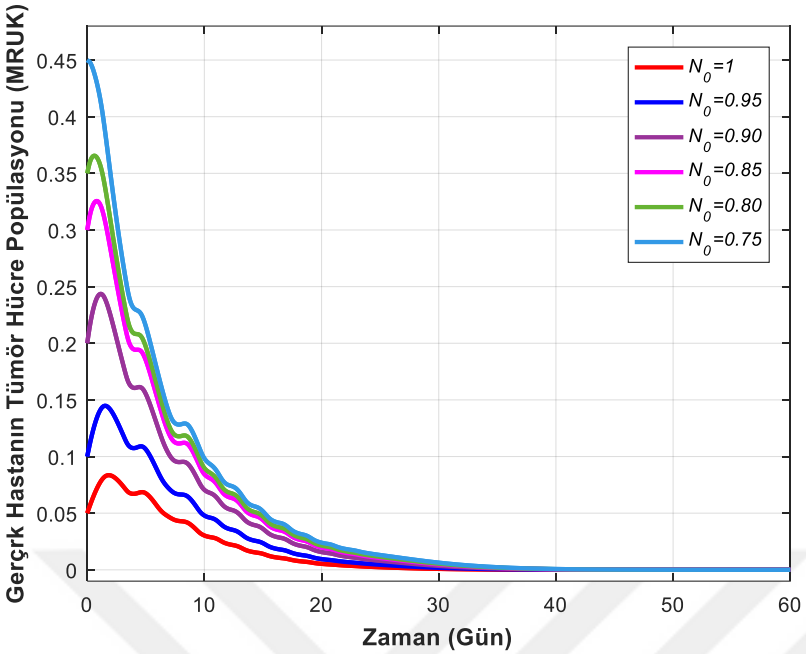
Uyarlama oranı $\Gamma_1 = 100$ ile elde edilen gerçek hastanın normal hücre popülasyon değişimleri, altı farklı başlangıç koşulları için Şekil 5.17'de verilmektedir. Normal hücreler, tüm durumlarda 30 ile 40 gün arasında denge noktasına gitmektedir. Şekil 5.18, uyarlama oranı $\Gamma_1 = 100$ ile elde edilen tümör hücrelerinin popülasyonunun tedavi sürecini göstermektedir. SDRE tabanlı MRAC ile elde edilen ilaç verme senaryoları tümör

hücrelerini her altı durum için 30 ile 40 gün arasında başarıyla yok etmektedir. Uyarlama oranı $\Gamma_1 = 100$ ile yapılan benzetimlere göre immun hücreleri, altı başlangıç koşulunun tümü için 45-60 gün içinde denge noktasına gitmektedir ve Şekil 5.19'da gösterilmektedir. Uyarlama oranı $\Gamma_1 = 100$ ile elde edilen kişiye özgü ilaç verme senaryoları her altı durum için Şekil 5.20'de verilmektedir. Görüldüğü üzere kişiye özgü ilaç verme protokolü, aynı hasta olmasına rağmen farklı kanser evreleri ve sağlık durumlarına göre değişiklik göstermektedir. Ayrıca $\Gamma_2 = 200$ ve $\Gamma_3 = 1000$ için elde edilen kişiye özgü ilaç verme senaryoları sırasıyla Şekil 5.21 ve Şekil 5.22'de verilmektedir. İlaç verme protokolleri uyarlama oranı büyüdükçe "*chemo-switch*" protokolüne yaklaşmakta ve $\Gamma_3 = 1000$ için her altı kanser evresinde tamamen "*Bang-Bang*" şekilde elde edilmektedir.

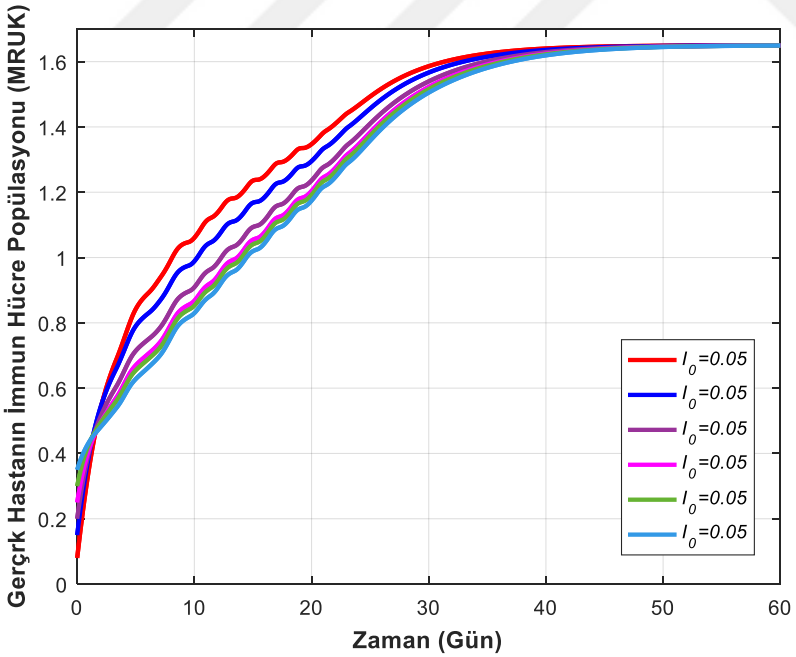
Bu üç uyarlama oranı ile yapılan benzetimler için maliyet fonksiyonun değeri her altı kanser durumu ve tümör büyüklüğü Çizelge 5.2'de verilmektedir. Bu çizelgede ayrıca SDRE yaklaşımla alt-optimum benzetimin maliyet fonksiyonu verilmektedir. Beklendiği üzere MRAC ile elde edilen ilaç verme protokollerinin maliyet değerleri SDRE ile elde edilen ilaç verme protokolünün maliyetinden daha yüksektir. Ayrıca ilk dört durumda uyarlama oranının artışı ile maliyet fonksiyonun değerlerinde düşüş görülmektedir fakat 5. ve 6. durumlarda uyarlama oranının artması ile maliyet fonksiyonun değeri yükselmektedir.



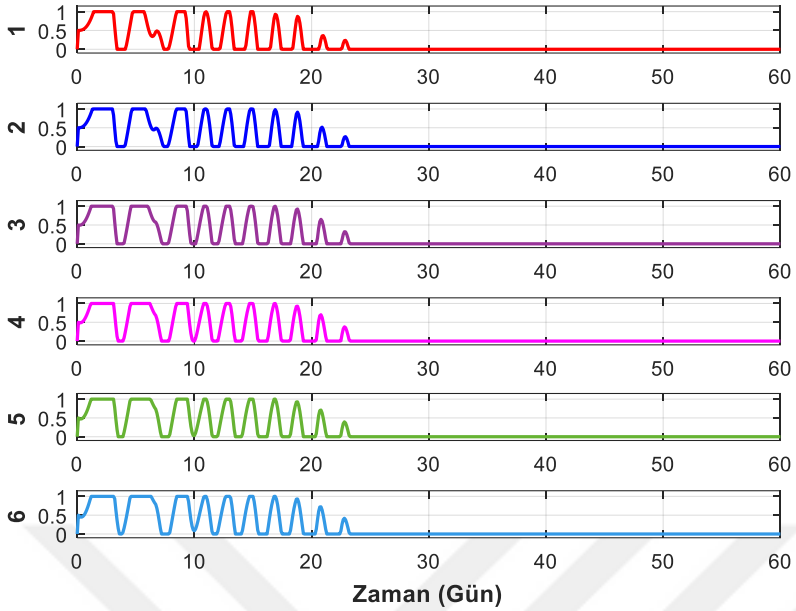
Şekil 5.17. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_1 = 100$) ile altı farklı kanser evresi için gerçek hastanın normal hücre popülasyonu



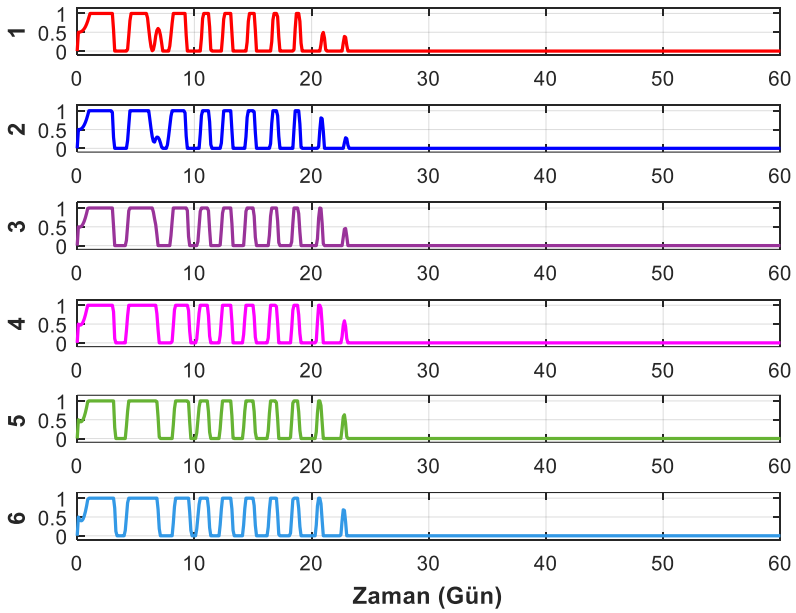
Şekil 5.18. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_1 = 100$) ile altı farklı kanser evresi için tümör hastanın normal hücre popülasyonu



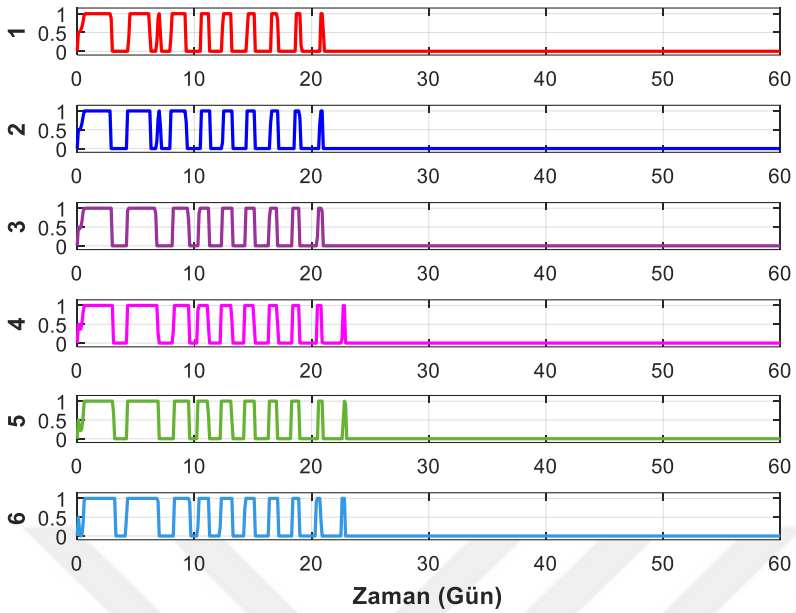
Şekil 5.19. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_1 = 100$) ile altı farklı kanser evresi için gerçek hastanın immun hücre popülasyonu



Şekil 5.20. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_1 = 100$) ile altı farklı kanser evresi için gerçek hastanın kişiye özgü ilaç verme senaryoları



Şekil 5.21. Uyarlamalı kontrol ve ($\Gamma_2 = 200$) ile altı farklı kanser evresi için gerçek hastanın kişiye özgü ilaç verme senaryoları



Şekil 5.22. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_3 = 1000$) ile altı farklı kanser evresi için gerçek hastanın kişiye özgü ilaç verme senaryoları

Çizelge 5.2. Gerçek hastanın altı farklı tümör büyüklüğü ve farklı normal ve immun hücre popülasyonları için elde edilen maliyet fonksiyonun değerleri

	Başlangıç Koşulları			Tümörün Çapı (cm)	Maliyet Fonksiyonun Değeri			
	$N(0)$	$T(0)$	$I(0)$		SDRE	MRAC ($\Gamma_1 = 100$)	MRAC ($\Gamma_2 = 200$)	MRAC ($\Gamma_3 = 1000$)
1	1	0,05	0,08	2,12-4,56	5515,8	5595,4	5584,1	5559,7
2	0,95	0,10	0,15	2,68-5,76	5924,7	6228,5	6213,2	6185,1
3	0,90	0,20	0,20	3,36-7,26	6653,1	7236,1	7231,2	7208,6
4	0,85	0,30	0,25	3,86-8,30	7167,4	7830,6	7834,1	7832,7
5	0,80	0,35	0,30	4,06-8,74	7311,8	8004,9	8012,6	8022,4
6	0,75	0,45	0,35	4,42-9,50	7611,9	8365,3	8377,0	8393,1

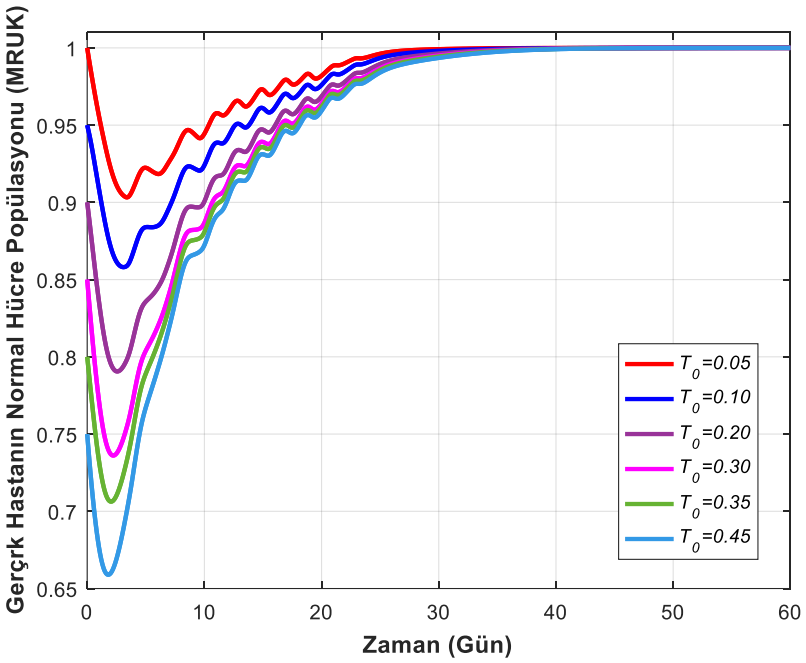
Durum 2

İkinci durumda başlangıç koşulları aynı önceki durum gibi fakat immun hücreleri sabit ve $I_0 = 0.05$ olarak ele alınmaktadır. Başka bir ifade ile, başlangıç koşullarında tümör hücreleri çoğalmasına vücudun immun sistemi tepki vermemektedir; yani, tümör hücrelerini fark etmemektedir. Böylece düşük immun hücre popülasyonları ile kemoterapi tedavisi daha zor olmaktadır. Burada uyarlama oranının etkisini göstermek amacıyla üç farklı $\Gamma_1 = 100; \Gamma_2 = 200$ ve $\Gamma_3 = 1000$ için benzetimler yapılmaktadır. Aynı önceki durumdaki gibi sadece $\Gamma_1 =$

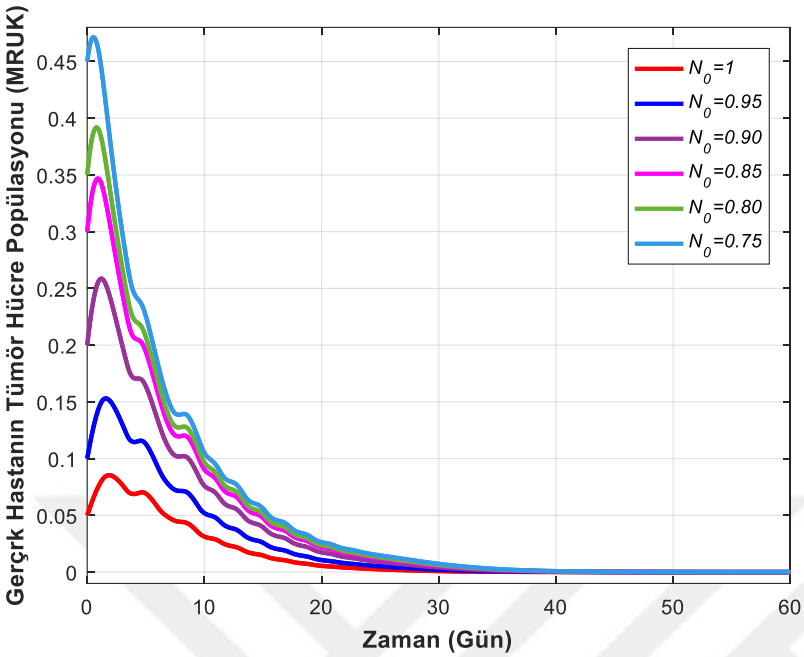
100 için hücre popülasyonlarının değişimi verilmektedir fakat diğer iki uyarlama oranı için elde edilen kişiye özgü ilaç verme protokolü verilmektedir.

Uyarlama oranı $\Gamma_1 = 100$ ile elde edilen gerçek hastanın normal hücre popülasyon değişimleri, her altı başlangıç koşulları için Şekil 5.23'de verilmektedir. Şekil 5.24, uyarlama oranı $\Gamma_1 = 100$ ile elde edilen tümör hücrelerinin popülasyonunun tedavi sürecini göstermektedir. Uyarlama oranı $\Gamma_1 = 100$ ile yapılan benzetimlere göre immun hücreleri, 50-60 gün içinde $I_0 = 0{,}05$ başlangıç koşullundan denge noktasına gitmektedir ve Şekil 5.26'da gösterilmektedir. Uyarlama oranı $\Gamma_1 = 100$ ile elde edilen kişiye özgü ilaç verme senaryoları her altı durum için Şekil 5.26'da verilmektedir. Ayrıca $\Gamma_2 = 200$ ve $\Gamma_3 = 1000$ için elde edilen kişiye özgü ilaç verme senaryoları sırayla Şekil 5.27 ve Şekil 5.28'de verilmektedir. İlaç verme protokolleri uyarlama oranı $\Gamma_3 = 1000$ için her altı kanser evresinde tamamen "*Bang-Bang*" şekilde elde edilmektedir.

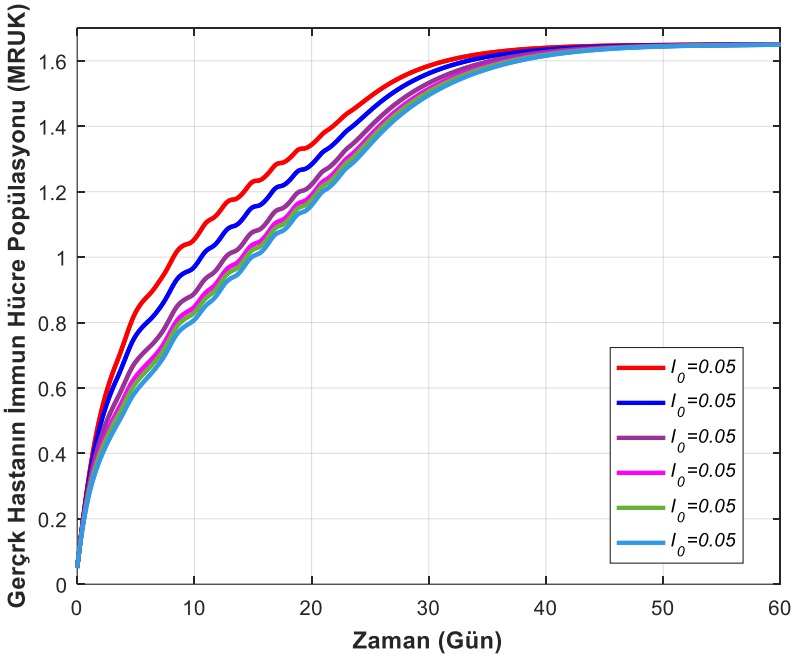
Bu üç uyarlama oranı ile yapılan benzetimler için maliyet fonksiyonun değeri her altı kanser durumu ve tümör büyüklüğü Çizelge 5.3'de verilmektedir.



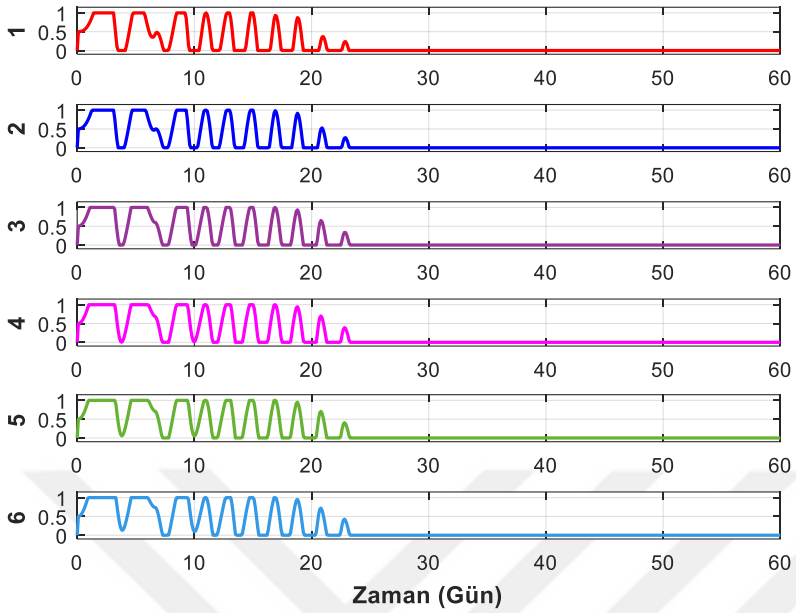
Şekil 5.23. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_1 = 100$) ile altı farklı kanser evresi için gerçek hastanın normal hücre popülasyonu



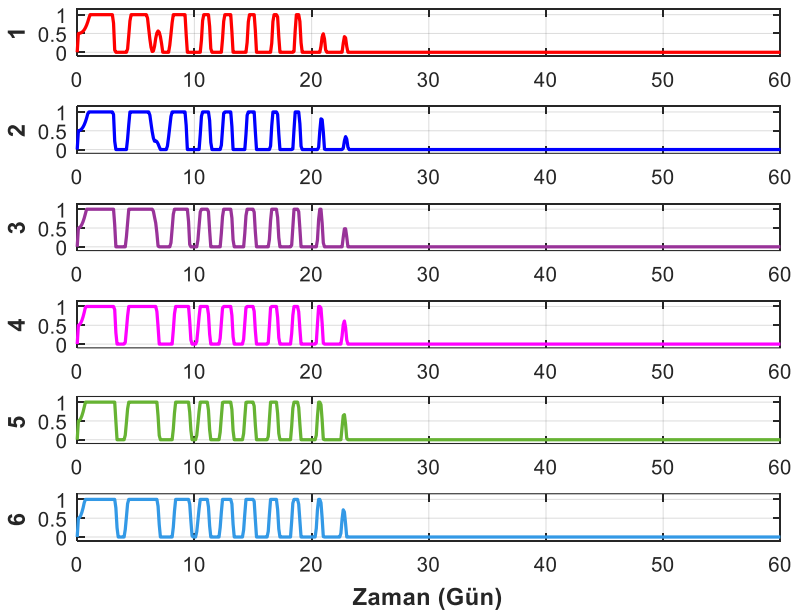
Şekil 5.24. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_1 = 100$) ile altı farklı kanser evresi için tümör hastanın normal hücre popülasyonu



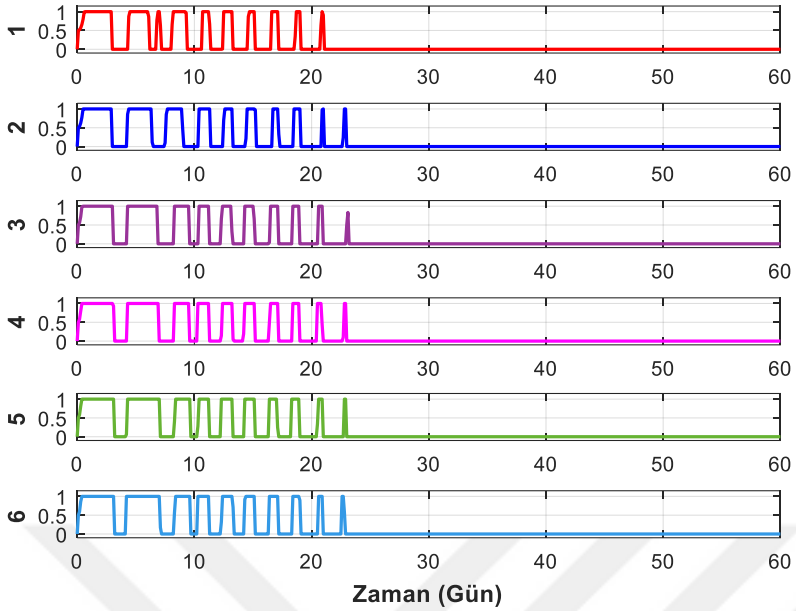
Şekil 5.25. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_1 = 100$) ile altı farklı kanser evresi için gerçek hastanın immun hücre popülasyonu



Şekil 5.26. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_1 = 100$) ile altı farklı kanser evresi için gerçek hastanın kişiye özgü ilaç verme senaryoları



Şekil 5.27. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_2 = 200$) ile altı farklı kanser evresi için gerçek hastanın kişiye özgü ilaç verme senaryoları



Şekil 5.28. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma_3 = 1000$) ile altı farklı kanser evresi için gerçek hastanın kişiye özgü ilaç verme senaryoları

Çizelge 5.3. Gerçek hastanın altı farklı tümör büyüklüğü ve farklı normal ve immun hücre popülasyonları için elde edilen maliyet fonksiyonun değerleri

	Başlangıç Koşulları			Tümörün Çapı (cm)	Maliyet Fonksiyonun Değeri			
	$N(0)$	$T(0)$	$I(0)$		SDRE	MRAC ($\Gamma_1 = 100$)	MRAC ($\Gamma_2 = 200$)	MRAC ($\Gamma_3 = 1000$)
1	1	0,05	0,05	2,12-4,56	5660,6	5748,2	5736,9	5709,1
2	0,95	0,10	0,05	2,68-5,76	6419,4	6728,2	6714,0	6692,9
3	0,90	0,20	0,05	3,36-7,26	7393,3	7891,9	7888,5	7870,1
4	0,85	0,30	0,05	3,86-8,30	8018,8	8589,5	8596,3	8592,9
5	0,80	0,35	0,05	4,06-8,74	8279,4	8888,4	8900,7	8910,6
6	0,75	0,45	0,05	4,42-9,50	8689,1	9307,2	9325,7	9338,2

6. ARDIŞIK YAKLAŞIMLAR TABANLI MRAC YÖNTEMİ İLE ÜÇ HÜCRELİ KANSER DİNAMİĞİ İÇİN KİŞİYE ÖZGÜ KEMOTERAPİ İLAÇ VERME PROTOKOLÜ

Bu bölümde referans ve gerçek hasta için de Pillis ve Radunskaya [108] tarafından geliştirilen ve Bölüm 3.1'de anlatılan üç hücreli kanser dinamiği ele alınmaktadır. Çizelge 3.1-3.2'de verilen parametre seti 1 referans hasta ve parametre seti 2 gerçek hasta için benzetimlerde kullanılmaktadır. Referans hastaya ilaç verme senaryosu ardışık yaklaşım ile belirlenmektedir. Daha sonra referans hastanın tedavi soncunu ele alarak parametreleri bilinmeyen gerçek hasta için kişiye özgü ilaç verme senaryosu ardışık yaklaşım tabanlı MRAC ile hesaplanmaktadır.

6.1. Ardışık Yaklaşımlar ile Referans Hasta için İlaç Verme Senaryosu

Referans hasta için de Pillis ve Radunskaya [108] tarafından geliştirilen ve üçüncü bölümde Eş. 3.21-3.24 verilen kanser dinamiği ele alınmaktadır. Bu model Bölüm 5'te SDRE tabanlı MRAC için kullanılmıştır. Kanser dinamiği Bölüm 5 ve Eş. 5.1'de anlatıldığı gibi orijine kaydırılmaktadır ve sonra $x_m = \begin{bmatrix} x_{m_1} & x_{m_2} & x_{m_3} & x_{m_4} \end{bmatrix}^T$ yeni durum değişkenleri vektörüyle Eş. 5.2-5.5 şeklinde ifade edilebilmektedir. Aynı prosedürü takip ederek doğrusal olmayan dört değişkenden oluşan kanser dinamiği doğrusala benzer şekilde Eş. 5.11'deki durum bağımlı katsayı matrisleri ile

$$\dot{x}_m = A_m(x_m, \theta)x_m + B_m u_m \tag{6.1}$$

şeklinde ifade edilmektedir. Aynı Bölüm 5 gibi Eş. 6.1'deki doğrusala benzer sistemin elemanlarındaki $\theta \in \mathbb{R}^7$ serbest parametresi $\{A_m(x_m, \theta), B_m\}$ çiftin noktasal kararlılık ve ardışık yaklaşımın yakınsaması açısından belirlenmelidir. Eğer θ parametresi için $\theta_i \in [0;\ 1],\ i = 1;\ 2; \dots; 7$ varsayılarak, θ parametresinin farklı kümeleri için maksimum noktasal kontrol edilebilirlik alanı sayısal olarak belirlenmekte ve en büyük kontrol edilebilirlik uzayı veren θ ve yakınsamayı sağlayan parametresi seçilmektedir. Bu sayısal çalışmanın sonucuna göre $\theta = [1\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0\ 1]$ olarak elde edilmektedir.

Uygulanan kemoterapi ilacı tümör hücrelerini öldürürken aynı zamanda normal ve immun hücrelere zarar vermektedir. Bu yüzden aynı Bölüm 5 yaptığımız gibi, uygulanan ilaç için

kısıtlamalar dikkate alınmaktadır. Uygulanan ilaç dozu için kısıtlayan sabit sınırları $0 \leq u_m(t) \leq 1$ olarak belirlenmektedir.

Kontrol girişlerine sert kısıtlamanı uygulamak için, doğrusal olmayan doygunluk fonksiyonu kullanılmaktadır,

$$Sat\left(u_m, u_{m(max)}\right) \triangleq \begin{cases} u_{m(max)}, & u_m > u_{m(max)} \\ u_m, & 0 < u_m \leq u_{m(max)} \\ 0, & u_m < 0 \end{cases} \tag{6.2}$$

Burada, $u_{m(max)} = 1$ olarak tanımlandığından dolayı, doygunluk fonksiyonu aşağıdaki şekilde ifade edilebilir,

$$Sat(u_m, 1) \triangleq \begin{cases} 1, & u_m > 1 \\ u_m, & 0 < u_m \leq 1 \\ 0, & u_m < 0 \end{cases} \tag{6.3}$$

Bu doygunluk fonksiyonu Eş. 5.12'de önerilen fonksiyondan farklıdır ve simetrik doygunluk fonksiyonu değildir. Böylece girişi kısıtlanmış kanser dinamiğinin doğrusal olmayan optimum kontrol problemi Eş. 5.15 şekilde ifade edilmektedir. Referans hasta için, başlangıç koşulları de Pillis ve Radunskaya [108] çalışmasından $N(0) = 1;\ T(0) = 0{,}2;\ I(0) = 0{,}15;\ M(0) = 0$ olarak alınmaktadır. Böylece doğrusala benzer sistemin başlangıç koşulları $x_m(0) = [0;\ 0{,}2;\ -1{,}5;\ 0\ ]$ olur.

Bu bölümde, referans hasta için optimum ilaç verme protokolü ardışık yaklaşım ile doğrusal karesel düzenleyici (LQR) kullanılarak elde edilmektedir. Doğrusal karesel düzenleyici için durum değişkenleri ve giriş ağırlık matrisleri, durum bağımlı olarak $R(x_m)$ ve $Q(x_m)$ şeklinde seçilmektedir. Burada $R(x_m)$ öyle bir şekilde seçilmektedir ki tümör hücrelerin popülasyonu fazla olduğunda ilaç yüksek doz ile uygulansın ancak tümör hücreleri azaldığında ilaç dozu yavaş yavaş azalsın. Ayrıca durum ağırlık matrisi $Q(x_m)$'de tümör hücreleri için büyük ağırlık, yani $1000x_{m_2}^2$, kullanılmaktadır ve böylece tümör hücreleri için ilacın etkisi artırılmaktadır. Ayrıca, tümör hücreleri azaldığında, ilacın kontrol etkisi tümör hücreleri için azalmaktadır. Önerilen ağırlık matrisleri aşağıdaki şekildedir.

$$R(x_m) = \frac{1}{(0{,}01+10x_{m_2}^2)}, \quad Q(x_m) = \begin{bmatrix} 20 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1000x_{m_2}^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1{,}5 \end{bmatrix} \tag{6.4}$$

Böylece optimum kontrol tasarımında minimize edilmesi gereken performans indeksi

$$J_m = \frac{1}{2}\begin{bmatrix} x_{m_1}(t_f) \\ x_{m_2}(t_f) \\ x_{m_3}(t_f) \\ x_{m_4}(t_f) \end{bmatrix}^T F \begin{bmatrix} x_{m_1}(t_f) \\ x_{m_2}(t_f) \\ x_{m_3}(t_f) \\ x_{m_4}(t_f) \end{bmatrix} + \frac{1}{2}\int_{t_0}^{t_f} \left\{ \begin{bmatrix} x_{m_1} \\ x_{m_2} \\ x_{m_3} \\ x_{m_4} \end{bmatrix}^T \begin{bmatrix} 20 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1000x_{m_2}^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1{,}5 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_{m_1} \\ x_{m_2} \\ x_{m_3} \\ x_{m_4} \end{bmatrix} + \right.$$

$$\left. \big(Sat(u_m,1)\big)^T \left(\frac{1}{0{,}01+10x_{m_2}^2}\right) \big(Sat(u_m,1)\big) \right\} dt \tag{6.5}$$

şeklinde tanımlanmaktadır. Buradaki problem kararlılık problemi olduğu için, $x_m(t_f) = 0$ olarak tanımlanırsa performans endeksi aşağıdaki şekilde basitleştirilebilmektedir,

$$J_m = \frac{1}{2}\int_{t_0}^{t_f} \left\{ \begin{bmatrix} x_{m_1} \\ x_{m_2} \\ x_{m_3} \\ x_{m_4} \end{bmatrix}^T \begin{bmatrix} 20 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1000x_{m_2}^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1{,}5 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_{m_1} \\ x_{m_2} \\ x_{m_3} \\ x_{m_4} \end{bmatrix} + \frac{\big(Sat(u_m,1)\big)^2}{0{,}01+10x_{m_2}^2} \right\} dt \tag{6.6}$$

Daha sonra her yinelemede, ilgili performans endeksi minimize edecek şekilde optimum kontrolcü tasarımlanması gerekmektedir. İlk yinelemede performans endeksi

$$J_m{}^{[1]} = \frac{1}{2}\int_{t_0}^{t_f} \left\{ \begin{bmatrix} x_{m_1}^{[1]} \\ x_{m_2}^{[1]} \\ x_{m_3}^{[1]} \\ x_{m_4}^{[1]} \end{bmatrix}^T \begin{bmatrix} 20 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1000x_{m_2}^2(0) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1{,}5 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_{m_1}^{[1]} \\ x_{m_2}^{[1]} \\ x_{m_3}^{[1]} \\ x_{m_4}^{[1]} \end{bmatrix} + \underbrace{\frac{\left(Sat\left(u_m^{[1]},1\right)\right)^2}{0{,}01+10x_{m_2}^2(0)}}_{0{,}41} \right\} dt \tag{6.7}$$

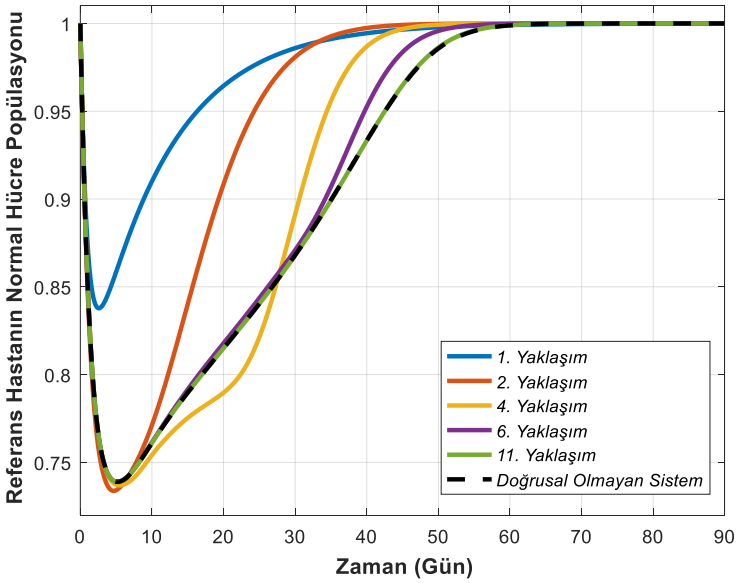
$$J_m^{[1]} = \frac{1}{2}\int_{t_0}^{t_f} \left\{ 20\left(x_{m_1}^{[1]}\right)^2 + 40\left(x_{m_2}^{[1]}\right)^2 + \left(x_{m_3}^{[1]}\right)^2 + 1{,}5\left(x_{m_4}^{[1]}\right)^2 + 2{,}439\left(Sat\left(u_m^{[1]},1\right)\right)^2 \right\} dt \tag{6.8}$$

Ayrıca performans indeksi sonraki yinelemelerde

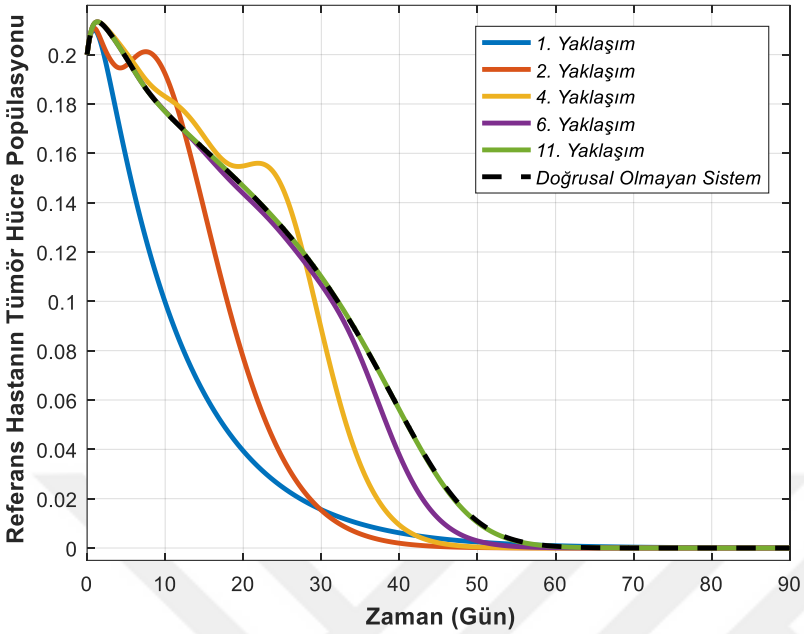
$$J_m^{[i]} = \frac{1}{2}\int_{t_0}^{t_f} \left\{ \begin{bmatrix} x_{m_1}^{[i]} \\ x_{m_2}^{[i]} \\ x_{m_3}^{[i]} \\ x_{m_4}^{[i]} \end{bmatrix}^T \begin{bmatrix} 20 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1000\left(x_{m_2}^{[i-1]}\right)^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1{,}5 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_{m_1}^{[i]} \\ x_{m_2}^{[i]} \\ x_{m_3}^{[i]} \\ x_{m_4}^{[i]} \end{bmatrix} + \frac{\left(Sat\left(u_m^{[i]},1\right)\right)^2}{0{,}01+10\left(x_{m_2}^{[i-1]}\right)^2} \right\} dt \qquad (6.9)$$

$$J_m^{[i]} = \frac{1}{2}\int_{t_0}^{t_f} \left\{ 20\left(x_{m_1}^{[i]}\right)^2 + 1000\left(x_{m_2}^{[i-1]}\right)^2\left(x_{m_2}^{[i]}\right)^2 + \left(x_{m_3}^{[i]}\right)^2 + 1{,}5\left(x_{m_4}^{[i]}\right)^2 + \frac{\left(Sat\left(u_m^{[i]},1\right)\right)^2}{0{,}01+10\left(x_{m_2}^{[i-1]}\right)^2} \right\} dt \qquad (6.10)$$

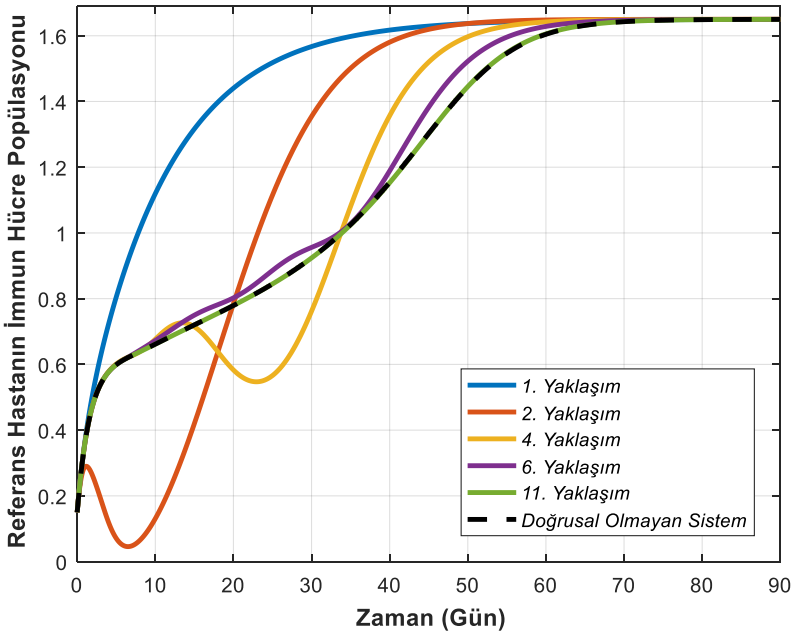
olur. Benzetimler 90 gün aralığında ve 0,1 gün numune alma zamanı ile yapılmıştır. Referans hasta için ardışık yaklaşım ile yapılan sayısal benzetimler Şekil 6.1-6.4'de verilmektedir. Benzetim sonuçlarına göre ardışık yaklaşımların on birinci yinelemesi doğrusal olmayan sistemin cevabına yakınsamaktadır. Zamanla değişen doğrusal yaklaşımlar birinci, ikinci, dördüncü, altıncı ve on birinci yinelemeler ve bunların yanında doğrusal olamayan orijinal kanser dinamiğinin cevapları normal, tümör ve immun hücreleri için sırasıyla Şekil 6.1, Şekil 6.2 ve Şekil 6.3'de verilmektedir. Normal hücrelerin popülasyonu 60 gün ve immun hücreleri 70 gün içinde kendi denge noktalarına gitmektedirler. Ayrıca tümör hücreleri yaklaşık 60 gün içinde yok edilmektedir. Referans hasta için ardışık yaklaşım ile ilaç verme protokolü Şekil 6.4'de verilmektedir. İlaç uygulanması 0,7 doz ile başlamaktadır ve daha sonra tam doz ($u_m = 1$) olarak 5 gün boyunca devam etmektedir. Altıncı günden itibaren yavaşça ilacın dozu azaltılmaktadır ve yaklaşık ellinci günde ilaç uygulaması durdurulmaktadır.



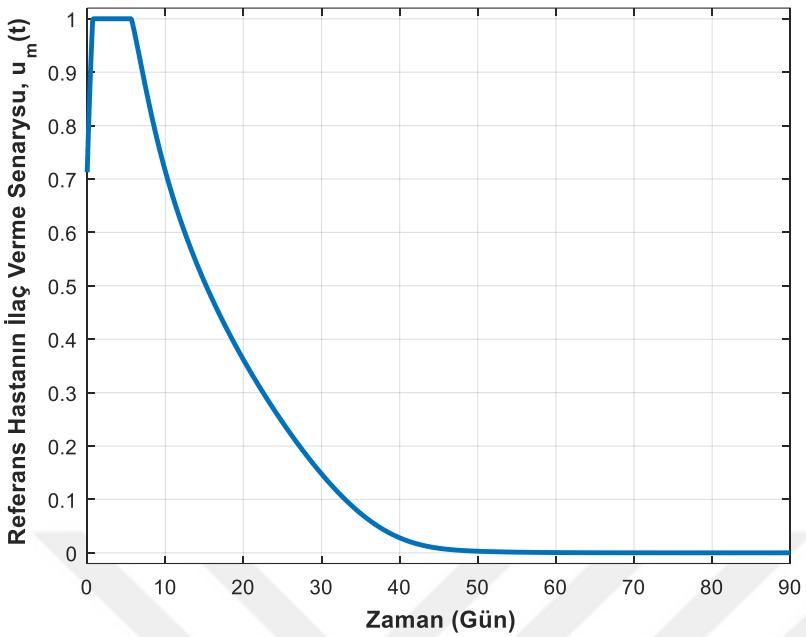
Şekil 6.1. Ardışık yaklaşım ile birinci, ikinci, dördüncü, altıncı, on birinci yaklaşım ve doğrusal olmayan referans hasta dinamiğin normal hücre popülasyonu



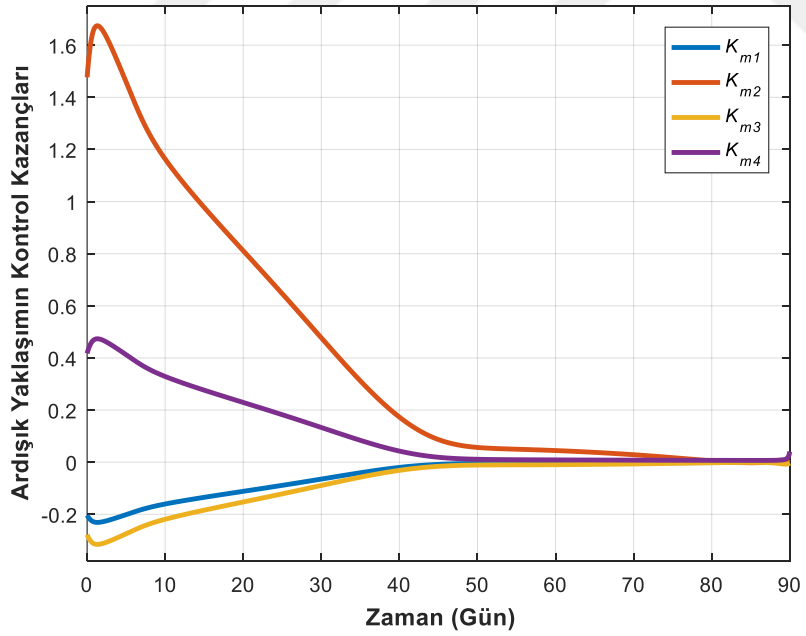
Şekil 6.2. Ardışık yaklaşım ile birinci, ikinci, dördüncü, altıncı, on birinci yaklaşım ve doğrusal olmayan referans hasta dinamiğin tümör hücre popülasyonu



Şekil 6.3. Ardışık yaklaşım ile birinci, ikinci, dördüncü, altıncı, on birinci yaklaşım ve doğrusal olmayan referans hasta dinamiğin immun hücre popülasyonu



Şekil 6.4. Ardışık yaklaşım ile referans hasta için ilaç verme senaryosu (on birinci yaklaşım kontrol girişi)



Şekil 6.5. Ardışık yaklaşım ile referans hasta için kontrol kazançları

Ardışık yaklaşımında her yinelemede Riccati diferansiyel denklemi son değer $F = \text{diag}\,(10;\ 10;\ 10;\ 10)$'den geriye integralleme ile çözülmektedir. On birinci yineleme için Riccati diferansiyel denklemi aşağıdaki şekilde elde edilmektedir,

$$\dot{P}^{[11]} = -P^{[11]}A_m\left(x_m^{[10]}\right) - A_m^T\left(x_m^{[10]}\right)P^{[11]} + P^{[11]}B_m\left(x_m^{[10]}\right)R^{-1}\left(x_m^{[10]}\right)B_m^T\left(x_m^{[10]}\right)P^{[11]} - Q\left(x_m^{[10]}\right),$$

$$P^{[i]}\left(t_f\right) = F = \text{diag}(10;\ 10;\ 10;\ 10) \tag{6.11}$$

6.2. MRAC ile Gerçek Hasta için Kişiye Özgü İlaç Verme Senaryosu Belirlenmesi

Ardışık yaklaşım ile optimum ilaç verme senaryosu hesaplanma prosedürü karmaşık ve sofistike bir hesaplama çabası gerektirmektedir ve her yinelemede Riccati denklemi bir kez çözülmesi gerekmektedir. Ayrıca sistemin tüm dinamikleri ve parametrelerinin bilinmesi gerekmektedir. Bu yüzden gerçek hastaya ilaç verme senaryosunu belirlemek için MRAC yöntemi kullanılmaktadır. Burada kullanılan ardışık yaklaşımlar tabanlı MRAC yönteminde, Bölüm 4.3.2'de anlatıldığı gibi, referans hasta için elde edilen son yineleme yaklaşımının geliştirilen MRAC yönteminde doğrusal zamanla değişen referans hasta (model) olarak kullanılmaktadır. Sonuç olarak burada elde edilen on birinci yineleme yaklaşımımın kapalı çevrim cevabı $\dot{x}_m = A_m(t)x_m$ şekilde referans hasta olarak MRAC yaklaşımında kullanılmaktadır.

Gerçek hastanın matematiksel modeli referans hasta ile aynı ve Eş. 3.21-3.24'deki şekildedir. Ancak gerçek hastanın dinamiğinin parametreleri farklıdır. Matematiksel model ve durum değişkenleri her iki hastada aynı olduğu için, herhangi bir karışıklıktan kaçınmak amacıyla, tüm popülasyonlar ve parametreler bar işareti, yani $(\bar{\cdot})$, ile ifade edilmektedirler. Bu yüzden gerçek hastanın hücre popülasyonları $\bar{N}(t), \bar{T}(t), \bar{C}(t)$ ve $\bar{M}(t)$ olarak ifade edilmektedir ve bunlar sırasıyla gerçek hastanın normal, tümör, immun hücreleri ve kandaki ilaç konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca uygulanan kemoterapi ilacı, sistemin girişi olarak, $u_p(t)$ ile ifade edilmektedir.

$$\dot{\bar{N}} = \bar{r}_2\bar{N}\left(1 - \bar{b}_2\bar{N}\right) - \bar{c}_4\bar{T}\bar{N} - \bar{a}_3(1 - e^{-\bar{M}})\bar{N}, \tag{6.12}$$

$$\dot{\bar{T}} = \bar{r}_1\bar{T}\left(1 - \bar{b}_1\bar{T}\right) - \bar{c}_2\bar{I}\bar{T} - \bar{c}_3\bar{T}\bar{N} - \bar{a}_2(1 - e^{-\bar{M}})\bar{T}, \tag{6.13}$$

$$\dot{\bar{I}} = \bar{s} + \frac{\bar{\rho}\bar{I}\bar{T}}{\bar{\alpha}+\bar{T}} - \bar{c}_1\bar{I}\bar{T} - \bar{d}_1\bar{I} - \bar{a}_1(1 - e^{-\bar{M}})\bar{I}, \tag{6.14}$$

$$\dot{\bar{M}} = u_p - \bar{d}_2\bar{M} \tag{6.15}$$

Burada gerçek hastanın parametreleri bilinmediği için bu sistemin doğrusala benzer şekilde ifade etmek mümkün değildir. Neticede gerçek hastanın doğrusal olmayan dinamiği aşağıdaki şekilde ifade edilmelidir,

$$\dot{x}_p(t) = f_p(x_p) + B_p u_p(t), \;\; x_p(0) = x_{p_0} \tag{6.16}$$

Burada $x_{p_1} \triangleq \bar{N}, x_{p_2} \triangleq \bar{T}, x_{p_3} \triangleq \bar{I}, x_{p_4} \triangleq \bar{M}$ olarak tanımlıdır, $x_p \in \mathbb{R}^4$, yani $x_p = \left[x_{p_1}\ x_{p_2}\ x_{p_3}\ x_{p_4}\right]^{\mathrm{T}}$, gerçek hastanın durum değişkenleri vektörü, $u_p \in \mathbb{R}$ kemoterapi ilaç müdahalesi (kontrol girişi) ve $B_p \in \mathbb{R}^4$, $f_p(x_p) \in \mathbb{R}^4$ olarak tanımlıdır. Eş. 6.16'deki tüm parametreler bilinmeyen parametreler olduğu için, Eş. 6.16'de $f_p(x_p)$ bilinmeyen durum bağımlı vektördür. Diğer taraftan B_p sabit matristir ve B_m matrisi ile eşittir. Bu nedenle, B_p matrisi durum değişenlerinden ve parametrelerden bağımsızdır ve $B_p = [0 \quad 0 \quad 0 \quad 1]^T$ olarak tanımlanmaktadır. Böylece, gerçek hastanın doğrusal olmayan dinamiği aşağıdaki şekilde tanımlanabilmektedir

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_{p_1} \\ \dot{x}_{p_2} \\ \dot{x}_{p_3} \\ \dot{x}_{p_4} \end{bmatrix} = \underbrace{\begin{bmatrix} r_2 x_{p_1}(1 - b_2 x_{p_1}) - c_4 x_{p_1} x_{p_2} - a_3(1 - e^{-x_{p_4}}) x_{p_1} \\ r_1 x_{p_2}(1 - b_1 x_{p_2}) - c_2 x_{p_2} x_{p_3} - c_3 x_{p_1} x_{p_2} - a_2(1 - e^{-x_{p_4}}) x_{p_2} \\ s + \frac{\rho x_{p_2} x_{p_3}}{\alpha + x_{p_2}} - c_1 x_{p_2} x_{p_3} - d_1 x_{p_3} - a_1(1 - e^{-x_{p_4}}) x_{p_3} \\ -d_2 x_{p_4} \end{bmatrix}}_{f_p(x_p), bilinmeyen\ durum\ bağımlı\ vektör} + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} u_p(t) \tag{6.17}$$

$f_p(x_p)$ bilinmediğinden dolayı, gerçek hasta için ardışık yaklaşım tabanlı MRAC yöntemini kullanarak ilaç verme protokolü belirlenmelidir. Böylece Eş. 6.16-6.17'de $u_p(t)$ uyarlamalı kontroldür ve gerçek hastanın hücre popülasyonlarının tümörsüz denge noktasına gitmesini sağlamaktadır. Aslında burada $u_p(t)$ gerçek hasta için kişiye özgü ilaç verme protokolünü temsil etmektedir ve aşağıdaki şekilde geri-beslemeli uyarlamalı kontrolcü olarak ele alınmaktadır

$$u_p(t) = K_p(t) x_p(t) \tag{6.18}$$

Burada kontrol kazanç matrisi $K_p(t)$, takip hatası ve referans ve gerçek hastanın hücre popülasyonlarına göre aşağıdaki uyarlama kuralı ile güncellenmektedir.

$$\dot{K}_p(t) + \left(\frac{B_p^T(x_p)}{1+B_p^T(x_p)B_p(x_p)} \frac{\partial B_p(x_p)}{\partial x_p} \dot{x}_p(t) \right) K_p(t) = \frac{-\bar{\Gamma} B_p^T(x_p) P_{ad}(t) e(t) x_p^T(t)}{I_m + B_p^T(x_p) B_p(x_p)} \quad (6.19)$$

Gerçek hasta için $B_p(x_p)$ sabit vektör olduğu için, $\partial B_p(x_p)/\partial x_p$ sıfır olmaktadır ve sonuç olarak

$$\dot{K}_p(t) = \frac{-\bar{\Gamma} B_p^T P_{ad}(t) e(t) x_p^T(t)}{1+B_p^T B_p} \quad (6.20)$$

olur. Ayrıca $B_p^T B_p = 1$ olduğu göz önüne alındığında ve $\Gamma \triangleq \bar{\Gamma}/2$ tanımlandığında uyarlama kuralının basitleştirilmiş hali

$$\dot{K}_p(t) = -\Gamma B_p^T P_{ad}(t) e(t) x_p^T(t) \quad (6.21)$$

olarak elde edilmektedir. Burada takip hatası

$$e = [\bar{T}, \bar{N}, \bar{I}, \bar{M}] - [T, N, I, M] \quad (6.22)$$

olarak tanımlanmaktadır ve $P_{ad}(t)$ simetrik ve pozitif tanımlı matris ve bir keyfi pozitif tanımlı ve simetrik $Q_{ad}(x_p) = Q_{ad}^T(x_p) > 0$ matrisi için aşağıdaki diferansiyel Lyapunov denkleminin çözümüdür.

$$A_{m_{cl}}^T(t) P_{ad}(t) + P_{ad}(t) A_{m_{cl}}(t) + \dot{P}_{ad}(t) = -Q_{ad}(x_p), \quad (6.23)$$

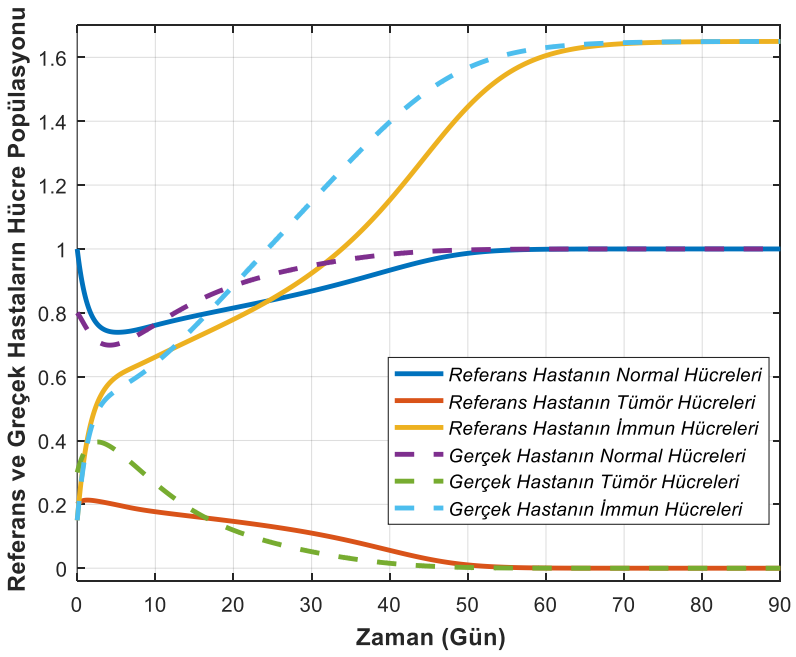
Gerçek hastanın kontrol girişi (uygulanan ilaç dozu) referans hastanın ilaç verme protokolüne benzer şekilde, 0 ve 1 arasında sınırlanmaktadır; yani $0 \leq u_p(t) \leq 1$'dir. Bu sınırlandırmayı gerçekleştirmek için, Eş. 6.2'de verilen doğrusal olmayan doygunluk fonksiyon kullanılmaktadır. Diferansiyel Lyapunov denklemi Eş. 6.23'de aşağıdaki simetrik $Q_{ad}(x_p)$ matrisi kullanılmaktadır.

$$Q_{ad}(x_p) = \begin{bmatrix} 0{,}2x_{p_1} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1000x_{p_2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 30 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{4000}{0{,}01+x_{p_2}^2} \end{bmatrix} \quad (6.24)$$

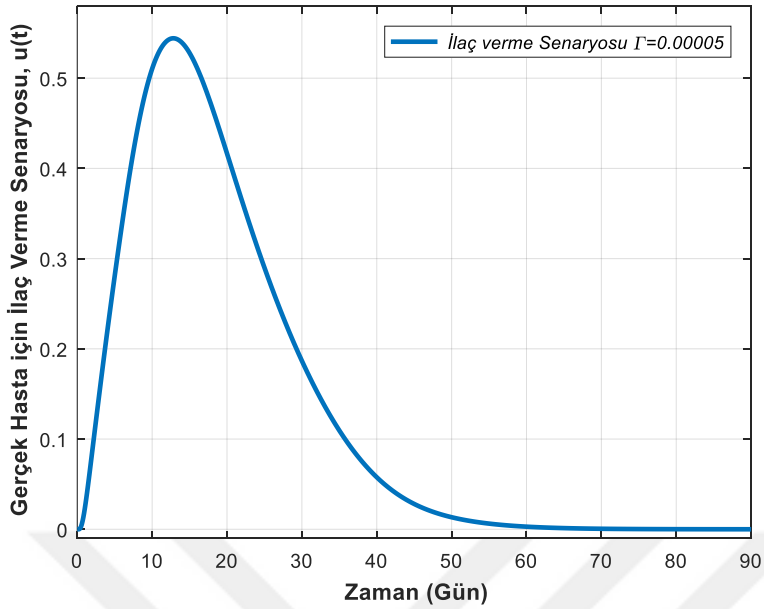
Gerçek hastanın kişiye özgü ilaç verme senaryosunu geliştirilen MRAC yöntemi ile elde etmek için, benzetimler üç farklı uyarlama oranı ile gerçekleştirilmektedir. Bunun nedeni uyarlama oranının etkisini ilaç verme protokolünde göstermektir. Kullanılan uyarlama oranları $\Gamma_1 = 0{,}00005;\ \Gamma_2 = 0{,}001$ ve $\Gamma_3 = 1$'dir.

Referans ve gerçek hastanın hücre popülasyonu $\Gamma_1 = 0{,}00005$ ile elde edilen ilaç verme senaryosu için Şekil 6.6'de verilmektedir. Bu şekilde görüldüğü gibi gerçek hastanın tümör hücreleri küçük bir yükselişten sonra referans hastaya göre daha hızlı bir şekilde azalmaya başlamaktadır ve 45 gün içinde tüm tümör hücreleri gerçek hastanın vücudundan yok edilmektedir. Ayrıca benzetim sonuçlarına göre gerçek hastanın normal ve immun hücreleri de daha hızlı tümörsüz denge noktasına varmaktadır.

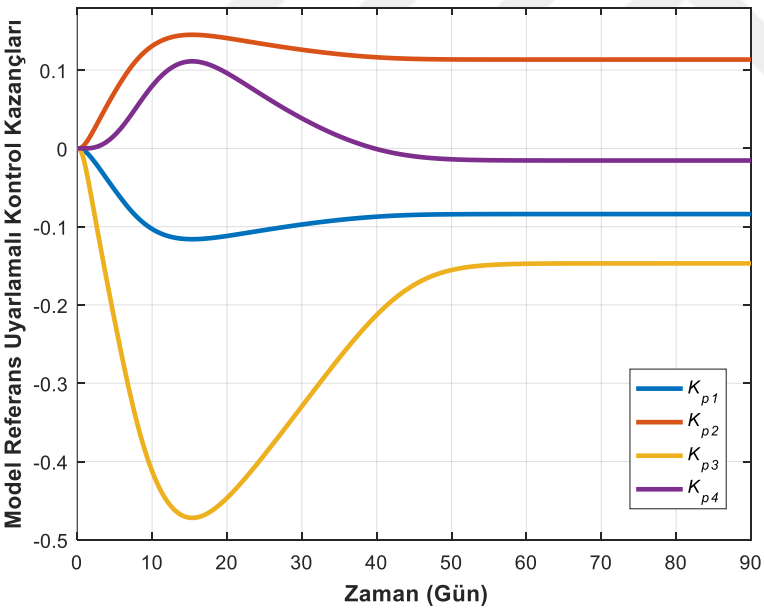
Şekil 6.7 geliştirilen ardışık yaklaşım tabanlı MRAC yöntemiyle $\Gamma_1 = 0{,}00005$ uyarlama oranı kullanılarak gerçek hasta için elde edilen ilaç verme senaryosunu göstermektedir. İlaç uygulaması tedavinin ilk gününden başlamaktadır ve yaklaşık 13 gün içinde maksimum 0,55 doza ulaşmaktadır. Daha sonra uygulanan ilacın dozu yavaşça azalarak 60. günde durdurulmaktadır. Uyarlamalı kontrol için uyarlama kuralı ile elde edilen kontrol kazançları Şekil 6.8'de verilmektedir.



Şekil 6.6. Ardışık yaklaşım ile referans hasta ve uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}00005$) ile gerçek hasta için hücre popülasyonu



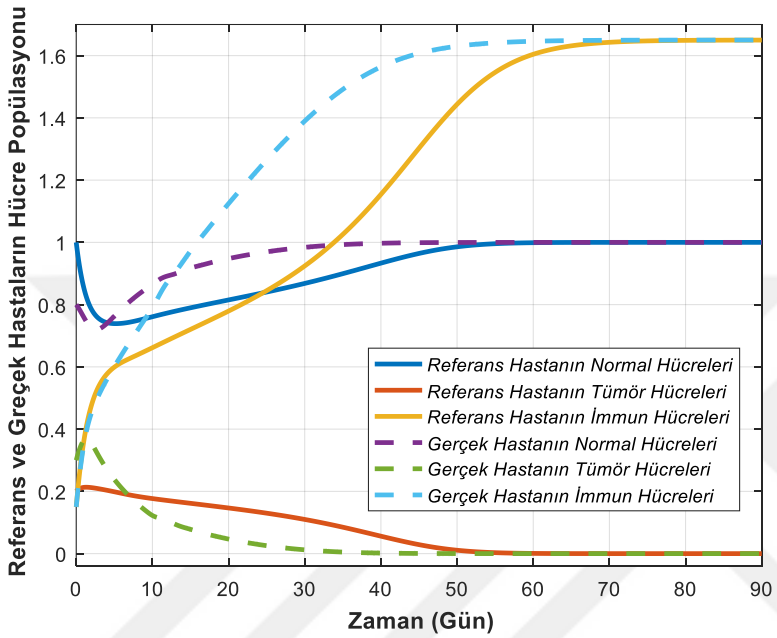
Şekil 6.7. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}00005$) ile gerçek hasta için ilaç verme senaryosu



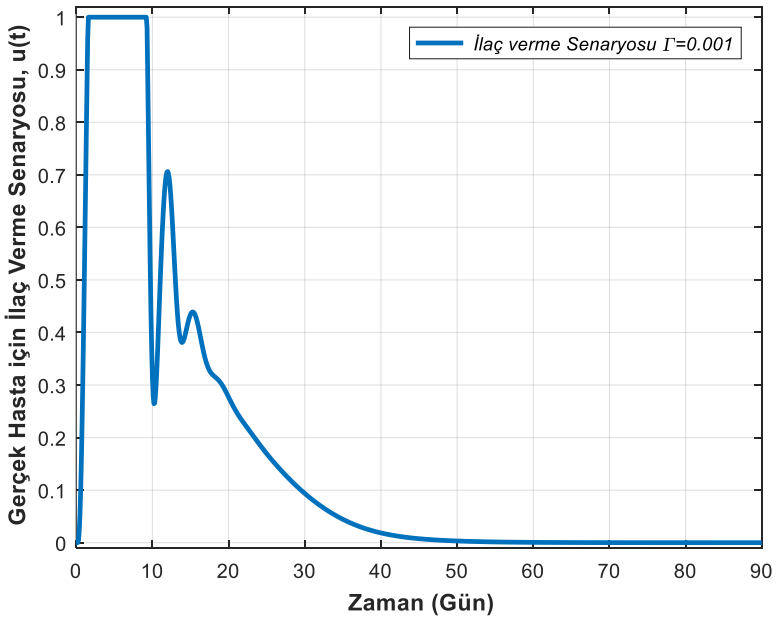
Şekil 6.8. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}00005$) ile gerçek hasta için kontrol kazançları

Referans ve gerçek hastanın hücre popülasyonu $\Gamma_2 = 0{,}001$ ile elde edilen ilaç verme senaryosu için Şekil 6.9'de verilmektedir. Bu uyarlama oranı ile gerçek hastanın tümör hücreleri daha hızlı şekilde ve 34 gün içinde yok edilmektedir. Gerçek hasta için elde edilen ilaç verme senaryosu $\Gamma_2 = 0{,}001$ için Şekil 6.10'de verilmektedir. Şekil 6.10'a göre $\Gamma_2 = 0{,}001$ uyarlama oranı için ilaç uygulaması ilk günde hızla maksimum $u_p = 1$'e

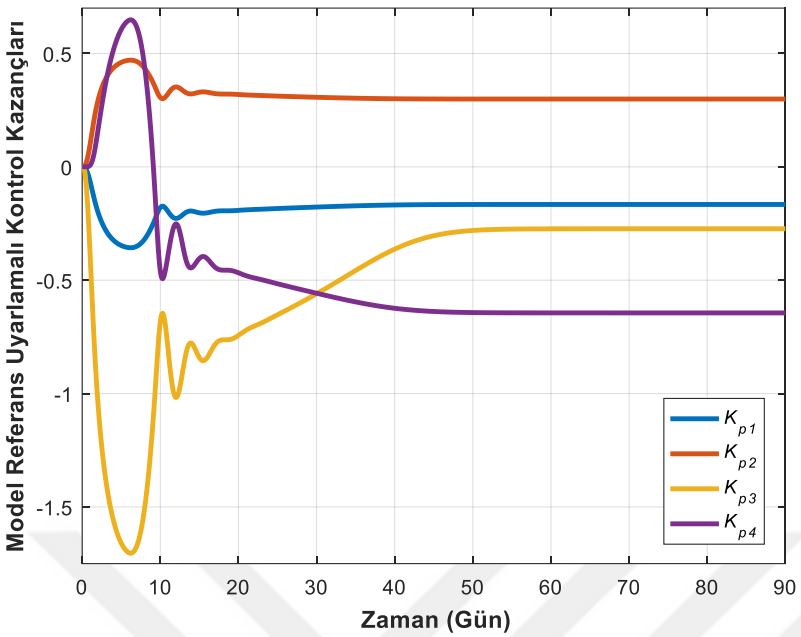
yükselmektedir ve 9 güne kadar maksimum dozla devam etmektedir. Sonra 0,28 doza düşüp tekrardan 12 günde 0,7 doza yükselmektedir. Daha sonra yavaşça ilacın dozu azalarak 50 günde ilaç uygulaması durdurulmaktadır. Uyarlamalı kontrol için uyarlama oranı $\Gamma_2 = 0{,}001$ ile elde edilen kontrol kazançları Şekil 6.11'de verilmektedir.



Şekil 6.9. Ardışık yaklaşım ile referans hasta ve uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}001$) ile gerçek hasta için hücre popülasyonu



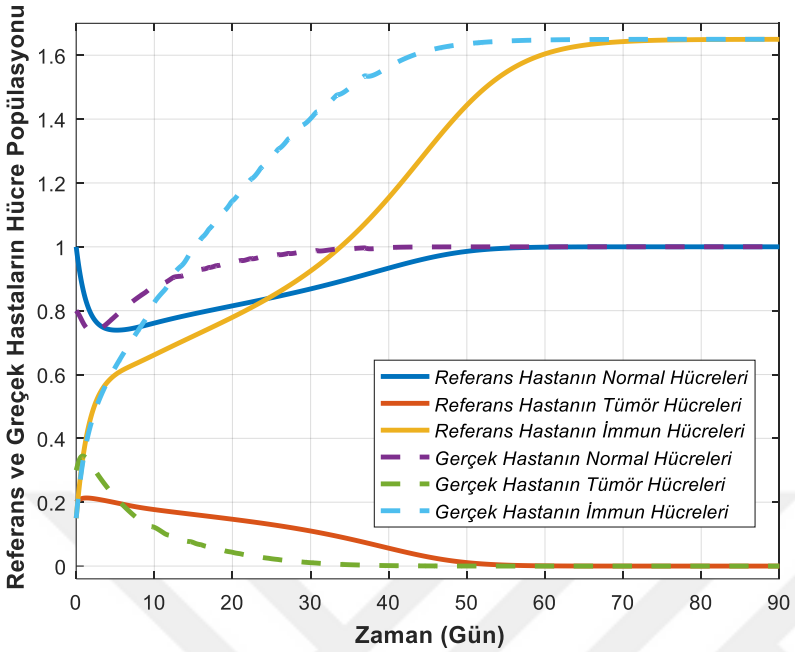
Şekil 6.10. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}001$) ile gerçek hasta için ilaç verme senaryosu



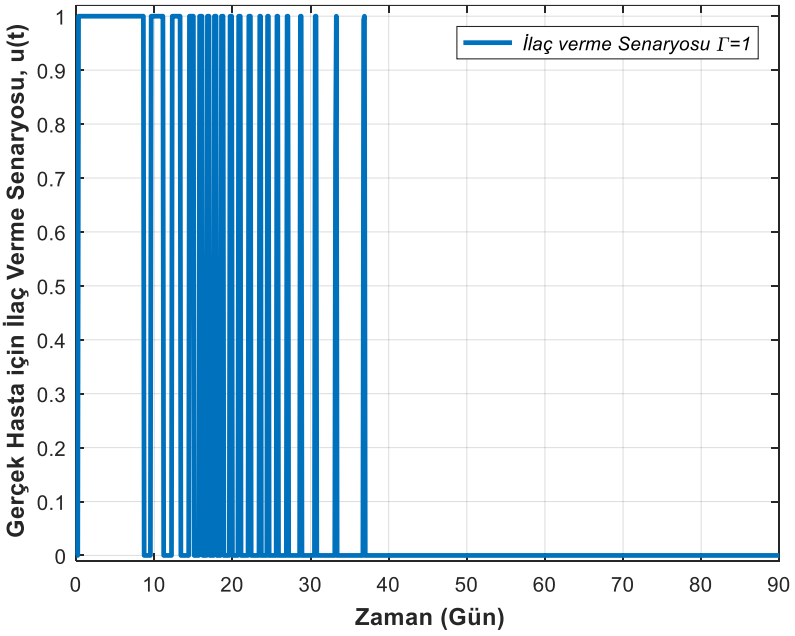
Şekil 6.11. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}001$) ile gerçek hasta için kontrol kazançları

Referans ve gerçek hastanın hücre popülasyonu $\Gamma_3 = 1$ ile elde edilen ilaç verme senaryosu Şekil 6.12'de verilmektedir. Bu uyarlama oranı ile gerçek hastanın tümör hücreleri 34 gün içinde yok edilmektedir ve $\Gamma_2 = 0{,}001$ yapılan uyarlama kuralı ile fark göstermemektedir.

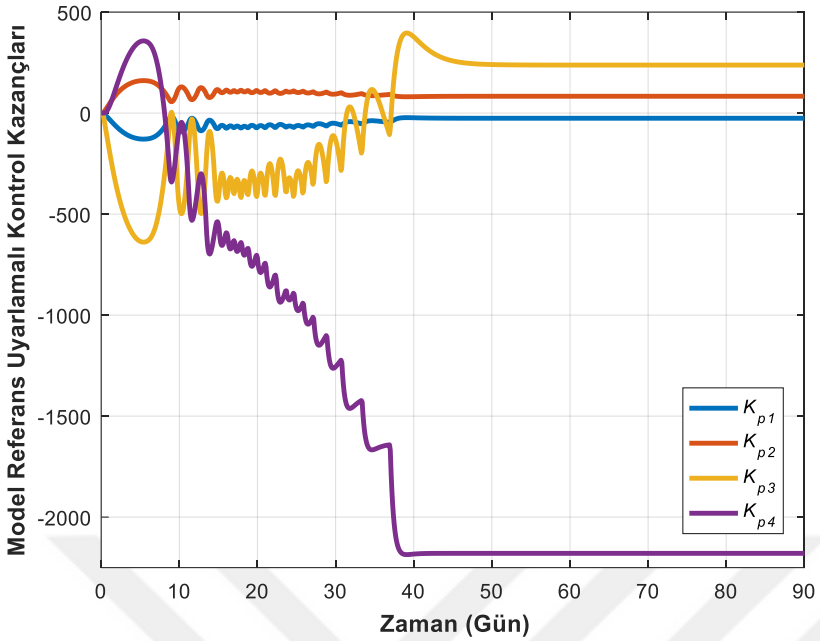
Gerçek hasta için elde edilen ilaç verme senaryosu $\Gamma_3 = 1$ için Şekil 6.13'de verilmektedir. İlaç verme protokolü $\Gamma_3 = 1$ uyarlama oranı için tamamen "*Bang-Bang*" olarak elde edilmektedir ve bunun anlamı tam doz veya sıfır doz ilaç vermektir. İlaç uygulaması farklı dinlenme aralıkları ile 37 güne kadar devam ettirilmektedir. Uyarlamalı kontrol için uyarlama oranı $\Gamma_3 = 1$ ile elde edilen kontrol kazançları Şekil 6.14'de verilmektedir.



Şekil 6.12. Ardışık yaklaşım ile referans hasta ve uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 1$) ile gerçek hasta için hücre popülasyonu



Şekil 6.13. Uyarlamalı kontrol ve ($\Gamma = 1$) ile gerçek hasta için ilaç verme senaryosu



Şekil 6.14. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 1$) ile gerçek hasta için kontrol kazançları

Bu üç farklı uyarlama oranı ile yapılan benzetim sonuçlarını karşılaştırmak için, Çizelge 6.1'de her üç benzetimin maliyet fonksiyonları ve toplam uygulanan ilaç dozları verilmektedir. Ayrıca normal, tümör ve immun hücrelerin denge noktalarına ulaşma zamanları verilmektedir.

Çizelge 6.1. Farklı uyarlama oranları için maliyet fonksiyonunu ve toplam uygulanan ilaç dozu karşılaştırılması

Uyarlama Oranı	Maliyet Fonksiyonu	Toplam İlaç Dozu	Denge Noktasına Ulaşma Zamanı (Gün)		
			Normal Hücre	Tümör Hücresi	İmmun Hücresi
0,00005	964,3140	12,2044	52	49	84
0,001	994,9612	15,1882	42	36	72
1	1084,5	15,4745	41	36	71

Çizelge 6.1'e göre uyarlama oranı büyüdükçe maliyet fonksiyonu artmaktadır ve benzer şekilde uyarlama oranı artıkça toplam ilaç dozu da artış göstermektedir. Ayrıca benzetimlerde, beklediği gibi yüksek uyarlama oranı "*Bang-Bang*" ilaç verme protokollerine yol açmaktadır. Neticede hekimin tercihine göre "*metronomic*" gibi sürekli ilaç verme veya "*MTD chemotherapy*" ve "*Chemo-Switch*" gibi tam-doz-sıfır-doz ilaç verme senaryoları uyarlama oranı ile elde edilebilmektedir.

6.3. Rastgele Farklı Gerçek Hastalar ve Farklı Kanser Evreleri için İlaç Verme Protokollerin Belirlenmesi

Geliştirilen MRAC yöntemiyle kişiye özgü ilaç verme protokolleri belirlenmesi için ana fikir önceki bölümlerde verilen benzetim sonuçlarında gösterilmektedir. Fakat Şekil 6.6-6.14'de verilen benzetim sonuçları sadece aynı gerçek hasta (Parametre seti 2) için yapılmıştır. Benzetimlerde görüldüğü gibi MRAC ile elde edilen kişiye özgü ilaç verme protokolleri, ele alınan gerçek hasta için tümör hücrelerini başarıyla yok etmektedir. Geliştirilen MRAC algoritması başka başlangıç koşulları ve farklı (rastgele) hastalar için başarılı olup olmadığını incelemek amacıyla Monte Carlo yöntemi uygulanmaktadır. Bu yöntem sayesinde, 3 durum altında, bir hasta farklı başlangıç koşulları, farklı hastalar aynı başlangıç koşulları ve son olarak farklı hastalar farklı başlangıç koşulları ile ele alınmakta ve benzetimler yapılmaktadır.

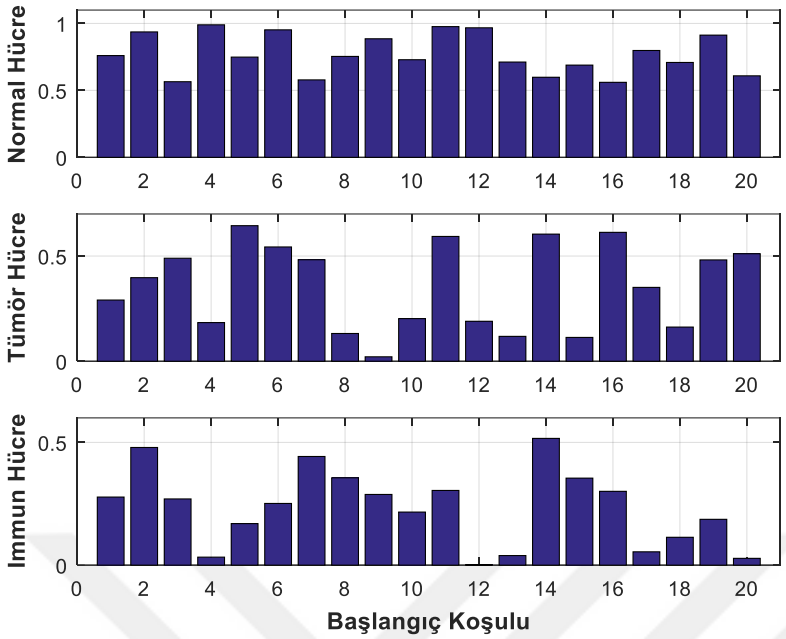
Durum 1: Gerçek hasta farklı kanser evrelerinde (Farklı başlangıç koşulları)

Bu durumda gerçek hasta Çizelge 3.1-3.2'de tanımlanan parametre seti 2 ile ele alınmaktadır. Gerçek hasta için geliştirilen ardışık yaklaşım tabanlı MRAC algoritmasının etkinliğini göstermek için, bu gerçek hastanın tedavisinin başlangıcında, farklı tümör, normal ve immun hücre popülasyonları ele alınmaktadır. Buda farklı tümör boyutlarını ve farklı kanser evrelerini ifade etmektedir. Burada amaç, gerçek bir hasta için farklı kanser evrelerinde kişiye özgü ilaç verme protokollerini hesaplamak ve bu elde edilen ilaç verme senaryolarının etkinliğini göstermektedir.

Rastgele ve farklı başlangıç koşulları ile gerçek hastaya ilaç verme senaryoları geliştirmek için, Monte Carlo yöntemi kullanılmaktadır. Burada Monte Carlo yöntemi ile 20 farklı başlangıç koşulları rastgele şekilde tahmin edilmektedir. Başlangıç koşullarının tahmini için, hücre popülasyonları aşağıdaki aralıklar arasında sınırlanmaktadır.

$$başlangiç\ koşulların\ aralığı \begin{cases} 0{,}5 < \bar{N}(0) < 1 \\ 0 < \bar{T}(0) < 0{,}75 \\ 0 < \bar{I}(0) < 0{,}7 \end{cases} \tag{6.25}$$

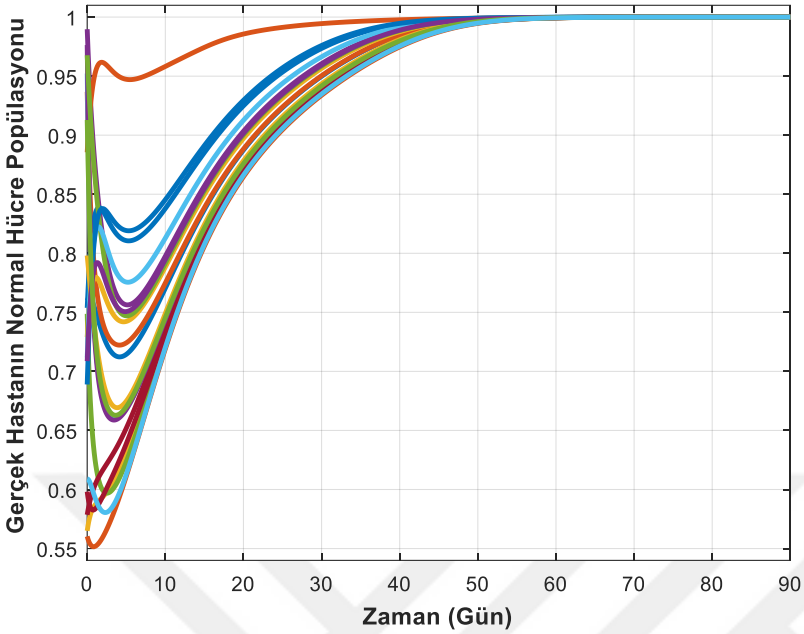
Monte Carlo yöntemi ile tahmin edilen 20 rastgele başlangıç koşulları Şekil 6.15'de gösterilmektedir.



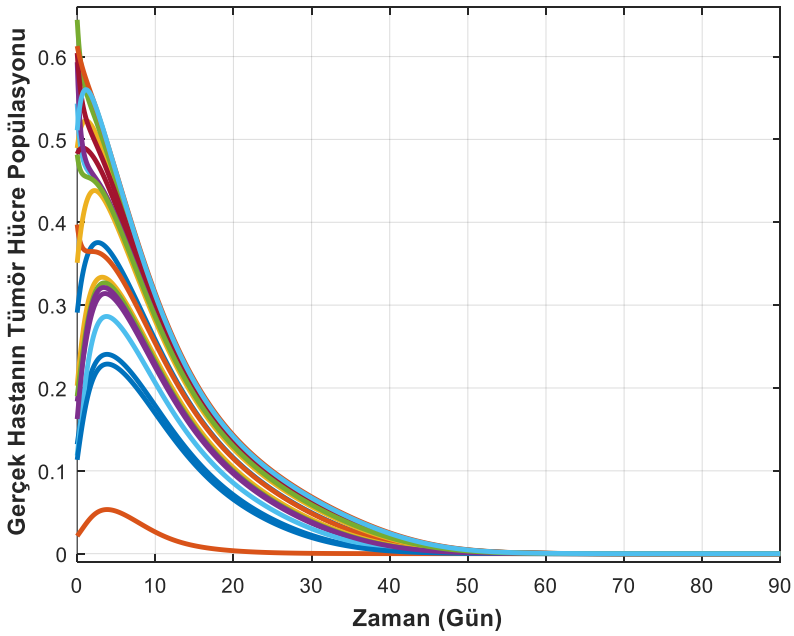
Şekil 6.15. Monte Carlo yöntemi ile elde edilen gerçek hasta için rasgele başlangıç koşulları

Parametre seti 1 ile belirlenen referans hastanın tedavi benzetimlerini (Şekil 6.1-6.4) ele alarak, ardışık yaklaşımlar tabanlı MRAC ile gerçek hasta için yirmi farklı rastgele başlangıç koşulu için yirmi farkı kişiye özgü ilaç verme senaryoları geliştirilmektedir. Benzetim sonuçları Şekil 6.16-6.19'de verilmektedir. Benzetim sonuçlarına göre tüm rastgele başlangıç koşulları için gerçek hastanın kanserli hücreleri geliştirilen MRAC tekniğiyle başarı ile yok edilmektedir. Normal, tümör ve immun hücrelerinin popülasyon değişimleri sırasıyla Şekil 6.16-6.18'de verilmektedir.

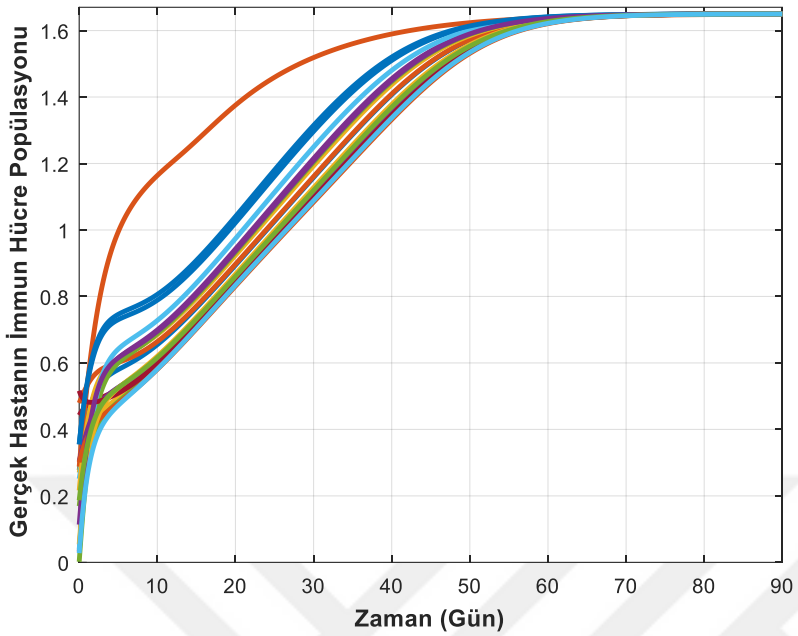
Tüm benzetimlerde $\Gamma = 0{,}00005$ olarak ele alınmıştır ve neticede elde edilen ilaç verme protokolleri sürekli olarak elde edilmiştir. Yirmi farkı kişiye özgü ilaç verme senaryoları Şekil 6.19'da gösterilmektedir. Böylece geliştirilen yöntem ile gerçek bir hastanın farklı kanser evrelerine uygun dozlarda kişiye özgü ilaç verme senaryoları elde edilmektedir. Diğer bir deyişle, önerilen yöntem, sadece hastadan hastaya ilaç verme protokollerini kişiselleştiren değil, aynı zamanda bir hastanın farklı kanser evreleri içinde kişiye özgü ilaç verme senaryoları vermektedir. Şekil 6.19'da görüldüğü gibi, gerçek hastanın her kanser evresi için benzersiz ve kişiye özgü ilaç verme senaryosu elde edilmektedir.



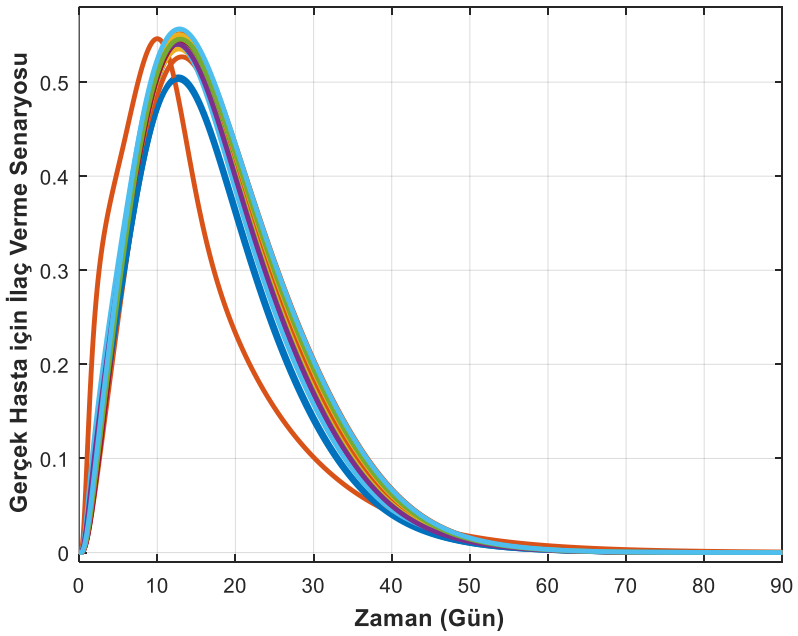
Şekil 6.16. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}00005$) ile yirmi farklı rasgele başlangıç koşulları için gerçek hastanın normal hücre popülasyonu



Şekil 6.17. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}00005$) ile yirmi farklı rasgele başlangıç koşulları için gerçek hastanın tümör hücre popülasyonu



Şekil 6.18. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}00005$) ile yirmi farklı rasgele başlangıç koşulları için gerçek hastanın immun hücre popülasyonu



Şekil 6.19. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}00005$) ile yirmi farklı rasgele başlangıç koşulları için gerçek hastanın ilaç verme senaryoları

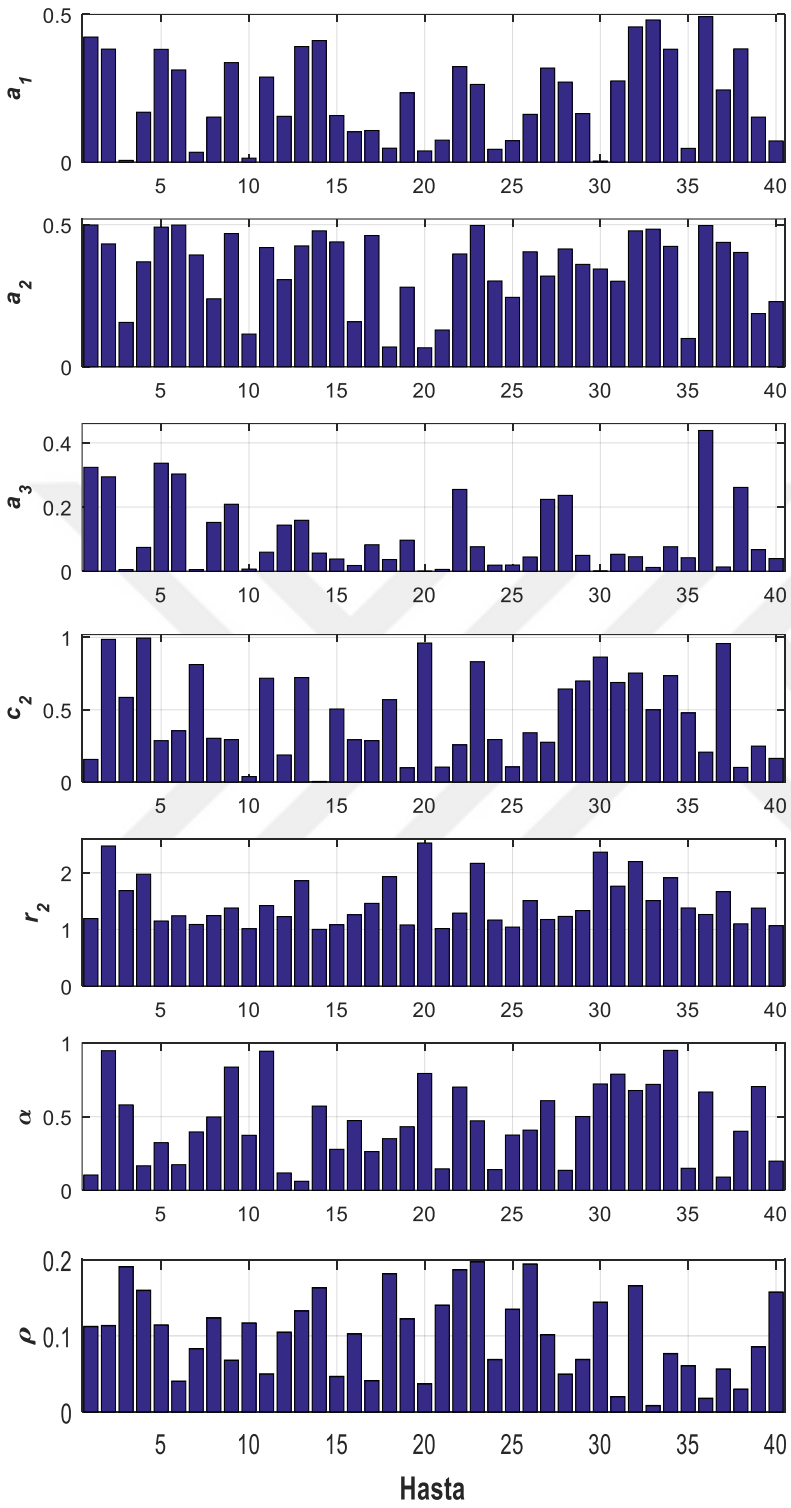
Durum 2: Farklı gerçek hastalar aynı kanser evrelerinde (aynı başlangıç koşulları)

Burada önerilen MRAC yöntemi kanser evreleri aynı olan kırk farklı gerçek hastaya ilaç verme protokolleri elde etmek için kullanılmaktadır. Farklı gerçek hastalar farklı parametreler içermektedir. Burada gerçek hastaların yedi parametresi farklı ve kalan parametreler aynı olduğu düşünülmektedir. Hastalar arasında değişiklik göstermeyen parametreler $b_1 = 1;\ b_2 = 1;\ c_1 = 1;\ c_3 = 1;\ c_4 = 1;\ d_1 = 0{,}2;\ d_2 = 1;\ r_1 = 1;\ s = 0{,}33$ ve farklı olan parametreler ise $a_1, a_2, a_3, c_2, r_2, \alpha, \rho$ olarak tanımlanmaktadır. Değişiklik gösteren parametreler için aşağıdaki tanım kümeleri dikkate alınmaktadır,

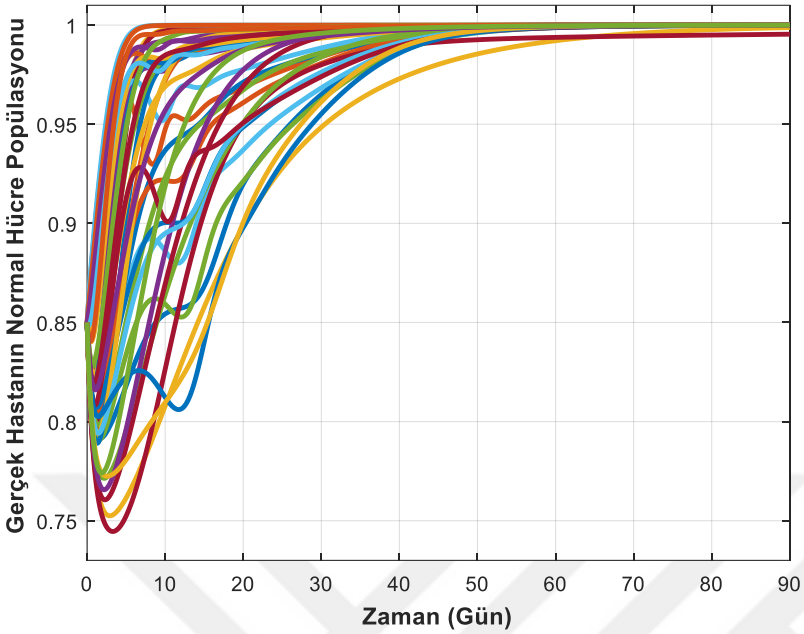
$$Parametre\ Aralıkları \begin{cases} a_3 < a_1 < a_2 < 0{,}5 \\ c_2 < 1 \\ r_2 < \frac{c_2 s}{d_1} + c_3 \\ \alpha < 1 \\ \rho < 0{,}2 \end{cases} \tag{6.26}$$

Bu aralıklarda Monte Carlo yöntemi ile 40 farklı rasgele parametre setleri ve neticede 40 farklı gerçek hasta ele alınmaktadır. Tahmin edilen parametreler Şekil 6.20'de verilmektedir. Normal, tümör ve immun hücrelerinin popülasyon değişimleri sırasıyla Şekil 6.21-6.23'de verilmektedir. Tüm benzetimlerde $\Gamma = 0{,}00005$ olarak ele alınmıştır ve neticede elde edilen ilaç verme protokolleri sürekli olarak elde edilmiştir.

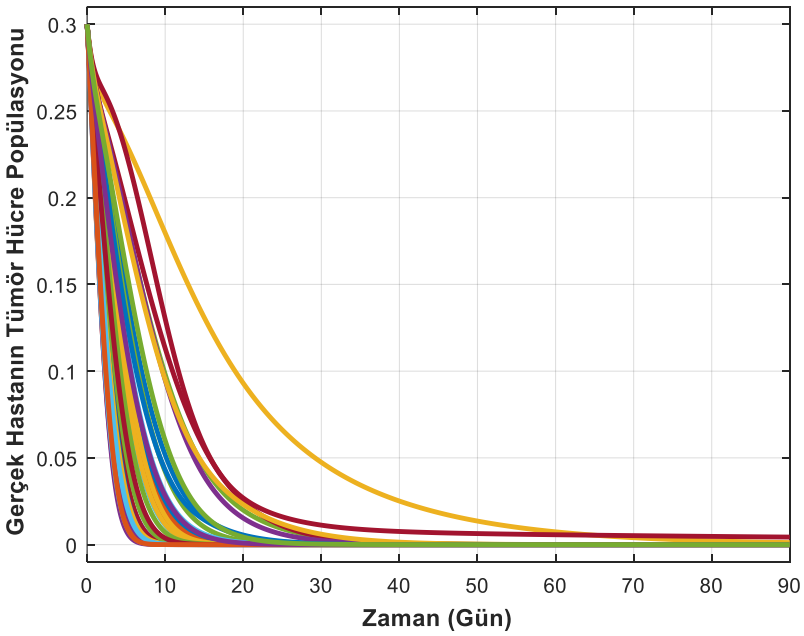
Benzetim sonuçlarına göre tüm hastalarda tümör hücrelerinin, değişim gösteren parametrelere bağlı olarak 7 ila 90 gün içinde yok edilmesi gösterilmektedir. Tüm kırk gerçek hasta için elde edilen kişiye özgü ilaç verme senaryoları Şekil 6.24'de verilmektedir. İlaç verme protokollerine bakıldığında 40 farklı hasta için 40 farklı kişiye özgü ilaç verme senaryosu elde edilmektedir.



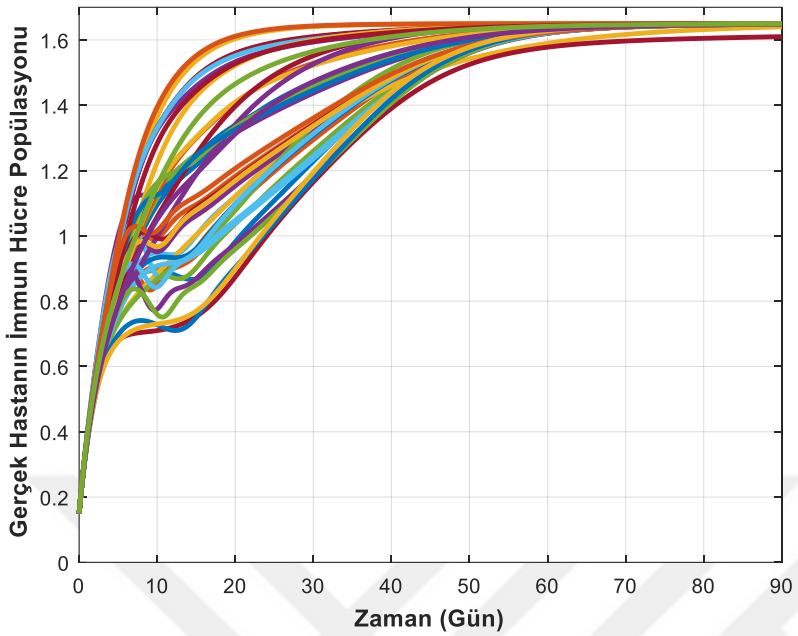
Şekil 6.20. Monte Carlo yöntemi ile kırk farklı rastgele hasta parametre seti ($a_1, a_2, a_3, c_2, r_2, \alpha$ ve ρ) ve kırk farklı gerçek hasta



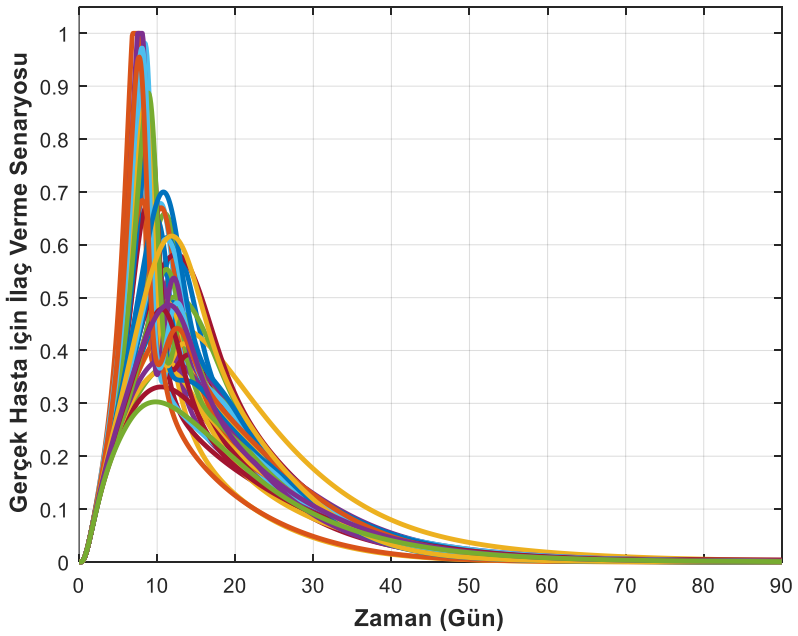
Şekil 6.21. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}00005$) ile kırk farklı rastgele gerçek hastanın normal hücre popülasyonu



Şekil 6.22. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}00005$) ile kırk farklı rastgele gerçek hastanın tümör hücre popülasyonu



Şekil 6.23. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}00005$) ile kırk farklı rastgele gerçek hastanın normal immun popülasyonu

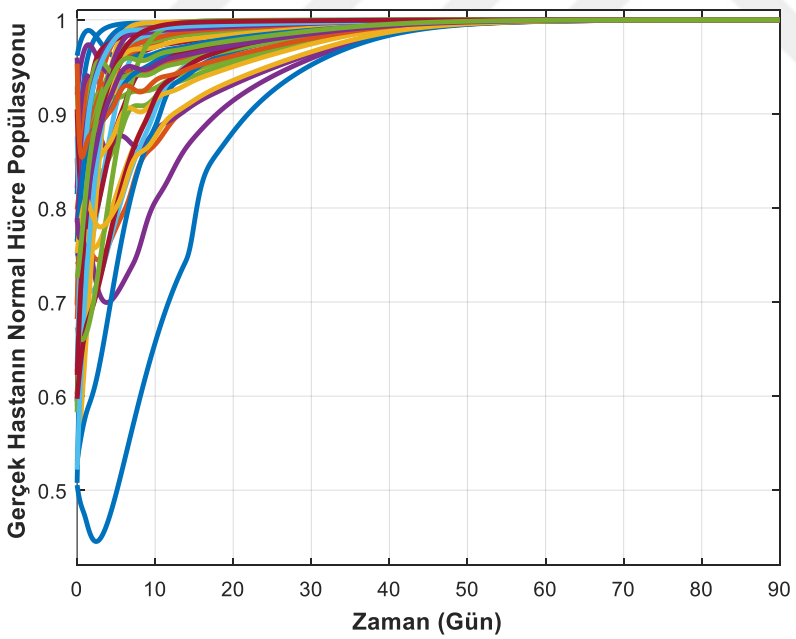


Şekil 6.24. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}00005$) ile kırk farklı rastgele gerçek hasta için ilaç verme senaryoları

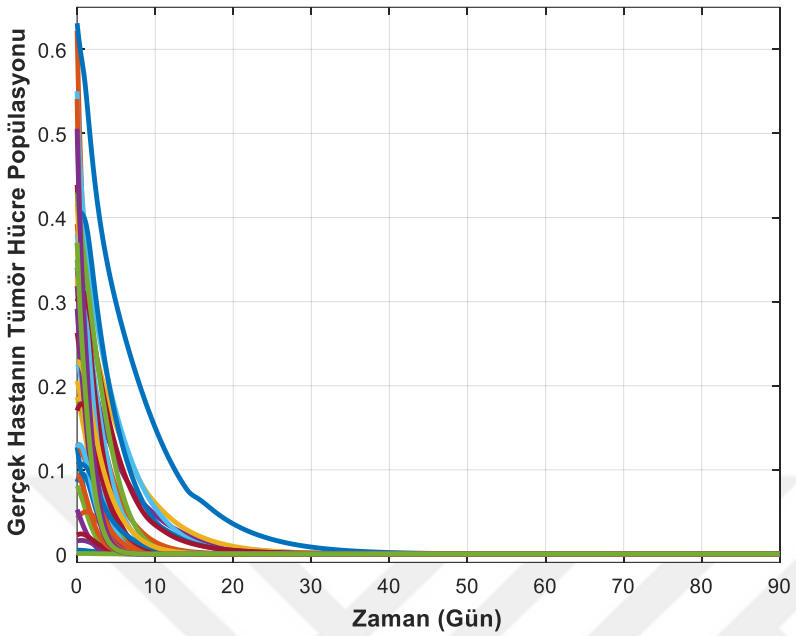
Durum 3: Farklı gerçek hastalar ve farklı kanser evreleri (Farklı başlangıç koşulları)

Bu durumda, 40 farklı gerçek hasta farklı başlangıç koşulları ile ele alınmaktadır. Aslında Durum 1 ve Durum 2'yi birleştirerek farklı hastalar farklı kanser evreleri ile birlikte dikkate alınmaktadır. Böylece Monte Carlo yöntemi ile durum 2'ye benzer şekilde 40 rastgele hasta parametre seti (40 farklı gerçek hasta) ve aynı zamanda her hasta için Monte Carlo yöntemi ile durum 1'e benzer şekilde rastgele farklı başlangıç koşulları dikkate alınmaktadır.

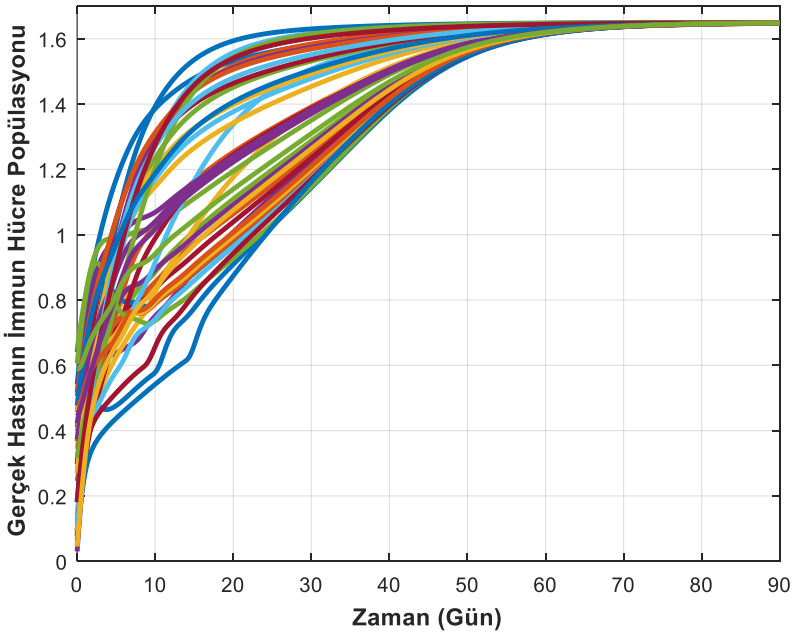
Normal, tümör ve immun hücrelerin popülasyon değişimleri sırasıyla Şekil 6.25-6.27'de verilmektedir. Tüm benzetimlerde $\Gamma = 0{,}00005$ olarak ele alınmıştır ve neticede elde edilen ilaç verme protokolleri sürekli olarak elde edilmiştir. Tüm kırk gerçek hasta için elde edilen kişiye özgü ilaç verme senaryoları Şekil 6.28'de verilmektedir. İlaç verme protokollerine bakıldığında 40 farklı hasta için 40 farklı kişiye özgü ilaç verme senaryoları elde edilmektedir.



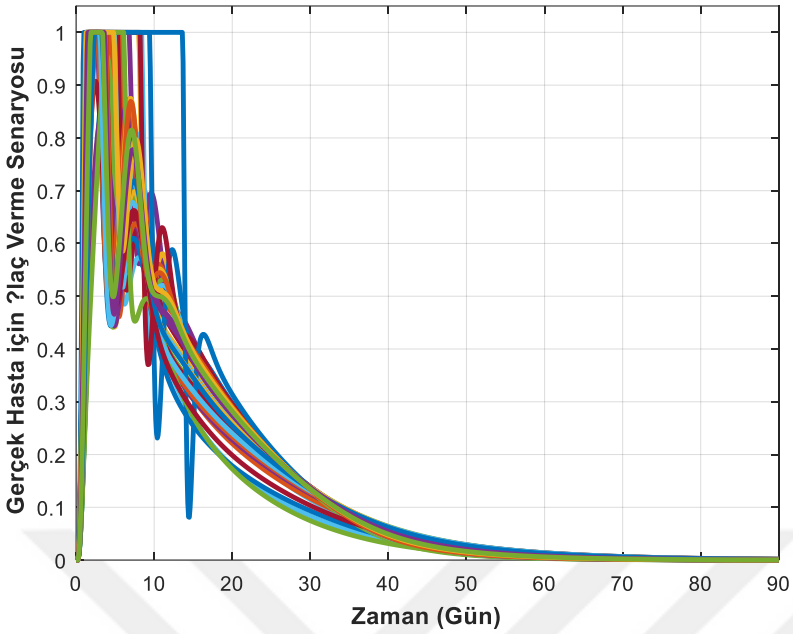
Şekil 6.25. Uyarlamalı kontrol (Γ=0,00005) ile kırk farklı rastgele gerçek hastan ve farklı başlangıç koşullar için normal hücre popülasyonu



Şekil 6.26. Uyarlamalı kontrol (Γ=0,00005) ile kırk farklı rastgele gerçek hasta ve farklı başlangıç koşullar için tümör hücre popülasyonu



Şekil 6.27. Uyarlamalı kontrol (Γ=0,00005) ile kırk farklı rastgele gerçek hastan ve farklı başlangıç koşullar için immun hücre popülasyonu



Şekil 6.28. Uyarlamalı kontrol ($\Gamma = 0{,}00005$) ile kırk farklı rastgele gerçek hasta ve farklı başlangıç koşullar için ilaç verme senaryoları

7. SDRE TABANLI MRAC YONTEMİ İLE DÖRT HÜCRELİ KANSER DİNAMİĞİ İÇİN KİŞİYE ÖZGÜ KARIŞIK KEMOTERAPİ VE İMMÜNOTERAPİ İLAÇ VERME PROTOKOLÜ

Bu bölümde referans hasta için de Pillis ve diğerleri [107] tarafından geliştirilen ve Bölüm 3.2 de anlatılan dört hücreli kanser dinamiği ele alınmaktadır. Çizelge 3.4 ve 3.5'de hasta 9 ve hasta 10 için verilen parametreler, gerçek ve referans hasta için kullanılmaktadır. Referans hastaya ilaç verme senaryosu SDRE yaklaşım ile belirlenmektedir. Sonra referans hastanın tedavi soncunu ele alarak parametreleri bilinmeyen gerçek hasta için SDRE tabanlı MRAC yöntemi ile kişiye özgür ilaç verme senaryosu hesaplanmaktadır.

7.1. SDRE Yöntemi ile Referans Hasta için Karışık İlaç Verme Senaryosu

7.1.1. Kanser dinamiğinin doğrusala benzer şekilde ifade edilmesi

Referans hasta için Bölüm 3.2'de ve Eş. 3.43-3.48 ile tanımlanan doğrusal olmayan adi diferansiyel denklem seti ele alınmaktadır. Referans hastaya alt-optimum (*sub-optimal*) ilaç verme protokolünü belirlemek için, SDRE yöntemi kullanılmaktadır. SDRE kontrol tasarım prosedüründe referans hastanın 24 parametresinin tümü ve sistem dinamiğinin bilindiği varsayılmaktadır.

Kanser dinamiğinde $f(0) \neq 0$ olduğından dolayı, sistemin SDRE yöntemine uyum sağlaması için hata durum değişkenleri belirlenerek, tümörsüz denge noktasının orijine kaydırılması gerekmektedir. Hata durum değişkenleri aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır,

$$x_{m_1} \triangleq T, x_{m_2} \triangleq N - \frac{e\alpha}{f\beta}, x_{m_3} \triangleq L, x_{m_4} \triangleq C - \frac{\alpha}{\beta}, x_{m_5} \triangleq M, x_{m_6} \triangleq I. \tag{7.1}$$

Böylece yeni durum değişkenleri vektörü $x_m = \left[x_{m_1}\ x_{m_2}\ x_{m_3}\ x_{m_4}\ x_{m_5}\ x_{m_6}\right]^{\mathrm{T}}$ olur ve sistem dinamiği yeni durum değişkenleri ile yeni koordinasyonda uluşturulabilmektedir. Yeni denklem setinde $e^{-x_{m_5}}$ ile karşılaşılmaktadır. Bu terim durum bağımlı bir terimdir ve $1 - e^{-x_{m_5}}$ orijini içermektedir. Bu zorluğun üstesinden gelmek için aşağıdaki ifade dikkate alınmaktadır

$$\mathrm{R} \triangleq \frac{e^{-x_{m_5}} - 1}{x_{m_5}} \tag{7.2}$$

Böylece $\lim_{x_{m_5}\to 0} R = -1$ olur. Sonra yeni doğrusal olmayan adi diferansiyel denklem dizisi aşağıdaki şekilde elde edilmektedir

$$\dot{x}_{m_1} = a\left(1 - bx_{m_1}\right)x_{m_1} - cx_{m_1}x_{m_2} - \frac{ce\alpha}{f\beta}x_{m_1} - \frac{dx_{m_3}^{l-1}}{sx_{m_1}^{l} + x_{m_3}^{l}}x_{m_1}x_{m_3} + k_T R x_{m_1}x_{m_5} \quad (7.3)$$

$$\dot{x}_{m_2} = ex_{m_4} - fx_{m_{22}} + g\frac{x_{m_1}^2 x_{m_2}}{h + x_{m_1}^2} + \frac{ge\alpha}{f\beta}\frac{x_{m_1}^2}{h + x_{m_1}^2} - px_{m_1}x_{m_2} - \frac{pe\alpha}{f\beta}x_{m_1} + k_N R x_{m_2}x_{m_5} + \frac{k_N R e\alpha}{f\beta}x_{m_5} \quad (7.4)$$

$$\dot{x}_{m_3} = -mx_{m_3} + j\frac{D^2 x_{m_1}^2}{k + D^2 x_{m_1}^2}x_{m_3} - qx_{m_3}x_{m_1} + \left(r_1\left(x_{m_2} + \frac{e\alpha}{f\beta}\right) + r_2\left(x_{m_4} + \frac{\alpha}{\beta}\right)\right)x_{m_1} - u\left(x_{m_2} + \frac{e\alpha}{f\beta}\right)x_{m_3}^2 + k_L R x_{m_5}x_{m_3} + \frac{p_I x_{m_3}x_{m_6}}{g_I + x_{m_6}} + v_L(t) \quad (7.5)$$

$$\dot{x}_{m_4} = -\beta x_{m_4} + k_c R x_{m_4}x_{m_5} + \frac{\alpha k_c k_5}{\beta}x_{m_5} \quad (7.6)$$

$$\dot{x}_{m_5} = -\gamma x_{m_5} + v_M(t) \quad (7.7)$$

$$\dot{x}_{m_6} = -\mu_I x_{m_6} + v_I(t) \quad (7.8)$$

$$D = d\frac{\left(x_{m_3}/x_{m_1}\right)^l}{s + \left(x_{m_3}/x_{m_1}\right)^l} \quad (7.9)$$

Daha sonra Eş. 7.3-7.8'de tanımlanan doğrusal olmayan sistem doğrusala benzer şekilde durum bağımlı katsayı matrisleri ile aşağıdaki şekilde ifade edilebilmektedir

$$\dot{x}_m = A_m(x_m, \theta)x_m + B_m u_m \quad (7.10)$$

Burada durum bağımlı katsayı matrisleri serbest θ vektörü ile

$$A_m(x_m,\theta)=\begin{bmatrix} a_{m_{11}} & a_{m_{12}} & a_{m_{13}} & 0 & a_{m_{15}} & 0 \\ a_{m_{21}} & a_{m_{22}} & 0 & e & a_{m_{25}} & 0 \\ a_{m_{31}} & a_{m_{32}} & a_{m_{33}} & a_{m_{34}} & a_{m_{35}} & a_{m_{36}} \\ 0 & 0 & 0 & a_{m_{44}} & a_{m_{45}} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\gamma & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_I \end{bmatrix},\quad B_m=\begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \tag{7.11}$$

olarak ifade edilmektedir. Burada,

$$a_{m_{11}}=a\left(1-bx_{m_1}\right)-\frac{ce\alpha}{f\beta}-c\theta_1x_{m_2}+k_TR\theta_2x_{m_5}-\frac{dx_{m_3}^{l-1}}{sx_{m_1}^l+x_{m_3}^l}\theta_3x_{m_3}$$

$$a_{m_{12}}=-c(1-\theta_1)x_{m_1}$$

$$a_{m_{13}}=-\frac{dx_{m_3}^{l-1}}{sx_{m_1}^l+x_{m_3}^l}(1-\theta_3)x_{m_1}$$

$$a_{m_{15}}=k_TR(1-\theta_2)x_{m_1}$$

$$a_{m_{21}}=-p\theta_4x_{m_2}-\frac{pe\alpha}{f\beta}+g\theta_6\frac{x_{m_1}x_{m_2}}{h+x_{m_1}^2}+\frac{ge\alpha}{f\beta}\frac{x_{m_1}}{h+x_{m_1}^2}$$

$$a_{m_{22}}=-f-p(1-\theta_4))x_{m_1}+k_NR\theta_5x_{m_5}+g(1-\theta_6)\frac{x_{m_1}^2}{h+x_{m_1}^2}$$

$$a_{m_{25}}=k_Nk_5(1-\theta_5)x_{m_2}+\frac{k_NRe\alpha}{f\beta}$$

$$a_{m_{31}}=-q\theta_7x_{m_3}+r_1\theta_{11}x_{m_2}+\frac{r_1e\alpha}{f\beta}+r_2\theta_{12}x_{m_4}+\frac{r_2\alpha}{\beta}+\theta_{13}\frac{jd^2x_{m_3}^{2l}}{k\left(sx_{m_1}^l+x_{m_3}^l\right)^2+d^2x_{m_3}^{2l}x_{m_1}}x_{m_3}$$

$$a_{m_{32}}=-u\theta_{10}x_{m_3}^2+r_1(1-\theta_{11})x_{m_1}$$

$$a_{m_{33}}=-m-q(1-\theta_7)x_{m_1}+k_LR\theta_8x_{m_5}+\frac{p_I\theta_9x_{m_6}}{g_I+x_{m_6}}-u(1-\theta_{10})x_{m_2}x_{m_3}-\frac{ue\alpha}{f\beta}x_{m_3}+(1-\theta_{13})\frac{jd^2x_{m_3}^{2l}}{k\left(sx_{m_1}^l+x_{m_3}^l\right)^2+d^2x_{m_3}^{2l}}$$

$$a_{m_{34}}=r_2(1-\theta_{12})x_{m_1}$$

$$a_{m_{35}}=k_LR(1-\theta_8)x_{m_3}$$

$$a_{m_{36}}=\frac{p_I(1-\theta_9)x_{m_3}}{g_I+x_{m_6}}$$

$$a_{m_{37}}=-\beta+k_cR\theta_{14}x_{m_5}$$

$$a_{m_{45}} = k_c k_5 (1 - \theta_{14}) x_{m_4} + \frac{\alpha k_c R}{\beta}$$

Eş. 7.11'de $\theta \in \mathbb{R}^{14}$ parametresi, $\{A_m(x_m, \theta), B_m\}$ çiftinin noktasal kararlılığı açısından belirlenmelidir. Burada θ parametresi için $\theta_i \in [0;\ 0;\ 5;\ 1],\ i = 1;\ 2; \ldots; 14$ varsayılarak, θ parametresinin farklı kümeleri için maksimum noktasal kontrol edilebilirlik alanı sayısal olarak belirlenmekte ve en büyük kontrol edilebilirlik uzayını veren θ parametresi seçilmektedir. Bu sayısal çalışmanın sonucuna göre $|\det(M_c(x_m))|$'ın maksimum değeri ve neticede $\{A_m(x_m, \theta), B_m\}$ çiftinin en büyük kontrol edilebilirlik uzayı aşağıdaki θ vektörü için elde edilmektedir,

$$\theta = [0;\ 0;\ 1;\ 0;\ 0;\ 0;\ 0;\ 0;\ 0{,}5;\ 0;\ 0;\ 0{,}5;\ 1;\ 0]$$

7.1.2. Referans hasta için ilaç dozunun sınırlandırılması

Zehirlenme ve diğer yan etkileri önlemek için, hastaya uygulanan kemoterapi, TIL ve IL-2 immünoterapi ilaçlarının dozları (kontrol girişleri) için aşağıdaki kısıtlamalar uygulanmaktadır [107],

$$\begin{cases} 0 \le v_L(t) \le 10^9 \\ 0 \le v_M(t) \le 5, \\ 0 \le v_I(t) \le 5 \times 10^5 \end{cases} \tag{7.12}$$

Bu sert kısıtlamaları üç kontrol girişine de uygulamak için, kısıtlanmış kontrol girişi doğrusal olmayan doygunluk fonksiyonu ile aşağıdaki şekilde modellenmektedir.

$$Sat\left(u_m, u_{m(max)}\right) \triangleq \begin{cases} u_{m(max)}, & u_m > u_{m(max)} \\ u_m, & 0 < u_m \le u_{m(max)} \\ 0, & u_m < 0 \end{cases} \tag{7.13}$$

Böylece girişi kısıtlanmış kanser dinamiğinin doğrusal olmayan optimum kontrol problemi ve maliyet fonksiyonu aşağıdaki şekilde ifade edilmektedir.

$$\dot{x}_m = A_m(x_m, \theta) x_m + B_m Sat\left(u_m,\ u_{m(max)}\right) \tag{7.14}$$

$$J = \frac{1}{2}\int_0^\infty \left\{ x_m^T(t) Q(x_m) x_m(t) + \left(Sat\left(u_m, u_{m(max)}\right)\right)^T R(x_m) \left(Sat\left(u_m, u_{m(max)}\right)\right) \right\} dt \quad (7.15)$$

Sert kısıtlamalar kontrol tasarımında doğrusalsızlığa neden olduğu için, 2.25'de anlatıldığı gibi integral kontrolü kullanılmalıdır. Bu yüzden $v_L(t), v_M(t)$ ve $v_I(t)$ kontrol girişleri, üç yeni artırılmış (*augmented*) durum değişkeni olarak kabul edilmektedir ve $\dot{v}_L = \tilde{u}_{m_1}, \dot{v}_M = \tilde{u}_{m_2}$ ve $\dot{v}_I = \tilde{u}_{m_3}$ olarak tanımlanmaktadır. Böylece durum değişkenleri altıdan dokuz durum değişkenine artırılmış olur ve $\tilde{x}_m$ olarak aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır,

$$\tilde{x}_m^T = \left[x_{m_1}\ x_{m_2}\ x_{m_3}\ x_{m_4}\ x_{m_5}\ x_{m_6}\ v_L\ v_M\ v_I\right] \quad (7.16)$$

Böylece dokuz durum değişkenli, yani $\tilde{x}_m \in \mathbb{R}^9$, artırılmış sistem

$$\dot{\tilde{x}}_m = \tilde{A}_m(\tilde{x}_m, \theta)\tilde{x}_m + \tilde{B}_m \tilde{u}_m \quad (7.17)$$

olarak tanımlanmaktadır ve Eş. 7.17'deki sistemin durum bağımlı katsayı matrisleri ailesi $\tilde{A}_m(\tilde{x}_m, \theta)$ ve $\tilde{B}_m$ olarak aşağıdaki şekilde uluşturulabilmektedir.

$$\tilde{A}_m(\tilde{x}_m, \theta) = \begin{bmatrix} a_{m_{11}} & a_{m_{12}} & a_{m_{13}} & 0 & a_{m_{15}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_{m_{21}} & a_{m_{22}} & 0 & e & a_{m_{25}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_{m_{31}} & a_{m_{32}} & a_{m_{33}} & a_{m_{34}} & a_{m_{35}} & a_{m_{36}} & v_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & a_{m_{44}} & a_{m_{45}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\gamma & 0 & 0 & v_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu & 0 & 0 & v_3 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \tilde{B}_m = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (7.18)$$

Burada

$$v_1 \triangleq \frac{Sat(v_L, 10^9)}{v_L},\ v_2 \triangleq \frac{Sat(v_M, 5)}{v_M} \text{ ve } v_3 \triangleq \frac{Sat(v_I, 5\times10^5)}{v_I}$$

olarak tanımlanmaktadır. Sonuç olarak artırılmış kanser dinamiği

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_{m_1} \\ \dot{x}_{m_2} \\ \dot{x}_{m_3} \\ \dot{x}_{m_4} \\ \dot{x}_{m_5} \\ \dot{x}_{m_6} \\ \dot{v}_L \\ \dot{v}_M \\ \dot{v}_I \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{m_{11}} & a_{m_{12}} & a_{m_{13}} & 0 & a_{m_{15}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_{m_{21}} & a_{m_{22}} & 0 & e & a_{m_{25}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_{m_{31}} & a_{m_{32}} & a_{m_{33}} & a_{m_{34}} & a_{m_{35}} & a_{m_{36}} & v_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & a_{m_{44}} & a_{m_{45}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\gamma & 0 & 0 & v_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu & 0 & 0 & v_3 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_{m_1} \\ x_{m_2} \\ x_{m_3} \\ x_{m_4} \\ x_{m_5} \\ x_{m_6} \\ v_L \\ v_M \\ v_I \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \tilde{u}_{m_1} \\ \tilde{u}_{m_2} \\ \tilde{u}_{m_3} \end{bmatrix}$$

şeklinde ifade edilmektedir ve $\tilde{u}_m = [\tilde{u}_{m_1} \quad \tilde{u}_{m_2} \quad \tilde{u}_{m_3}]^T$ artırılmış sistemi kararlı yapan kontrol girişidir.

7.1.3. Referans hastanın dolaşımdaki lenfositleri için alt sınırlama

Hastanın immun sistemi zayıflanmasını önlemek için, referans hastanın dolaşımdaki lenfositler popülasyonu 10^6 hücrenin üstünde tutulması gerekmektedir [107] Bu yüzden $C(t) \geq 10^6$ sert kısıtlama dolaşımdaki lenfositler popülasyonuna uygulanmalıdır. Neticede dolaşımdaki lenfositlerin kabul edilebilir popülasyonu,

$$\psi = \{\tilde{x}_m \in \mathbb{R}^9 : C(t) \geq 10^6\} \tag{7.19}$$

olarak tanımlanmaktadır ve tedavi sürecinde lenfositler ψ sınır içerisinde tutulmalıdır. Buradan $h(x_{m_4}) = 10^6 - C(t)$ olur. Ayrıca orijine kaydırılan sistem Eş. 7.3-7.8'de $C(t) \triangleq x_{m_4} + \alpha/\beta$ olarak tanımlıdır ve $\alpha/\beta = 6{,}25 \times 10^{10}$ olduğu göz önüne alınarak her iki parametre ve hastalar için, kabul edilebilir x_{m_4} durum değişkeninin aralığı

$$h(x_{m_4}) = 10^6 - x_{m_4} - \frac{\alpha}{\beta} = -6{,}2499 \times 10^{10} - x_{m_4} \tag{7.20}$$

olur. Bu yüzden doğrusal olmayan kararlılık probleminde kabul edilir durum değişkenleri seti

$$\psi = \{\tilde{x}_m \in \mathbb{R}^9,\ x_{m_4}(t) \geq -6{,}2499 \times 10^{10}\} \tag{7.21}$$

olarak tanımlanabilir. Böylece dolaşımdaki lenfositlerin yörüngesi kapalı çevrim sistemde aşağıdaki ψ'nın sınırını geçmemesi gerekmektedir.

$$\partial\psi = \{\tilde{x}_m \in \mathbb{R}^9, h(x_{m_4}) = 0, h(x_{m_4}) \in \mathbb{R}^1\} \tag{7.22}$$

Bu yüzden, x_{m_4} durum değişkenini ψ sınırının içinde kısıtlamak için, aşağıdaki koşulun sağlanması yeterlidir

$$Z \triangleq \left(\frac{\partial h(x_{m_4})}{\partial \tilde{x}_m}\right)\dot{\tilde{x}}_m = 0$$

Neticede

$$Z = \underbrace{[0_{1\times3}, -1, 0_{1\times5}]}_{\frac{\partial h(x_{m_4})}{\partial \tilde{x}_m}} \underbrace{\left[\tilde{A}_m(\tilde{x}_m, \theta)\tilde{x}_m + \tilde{B}_m\tilde{u}_m\right]}_{\dot{\tilde{x}}_m} = C(\tilde{x}_m, \theta)\tilde{x}_m + D(\tilde{x}_m)\tilde{u}_m = 0$$

Burada

$$C(\tilde{x}_m, \theta) \triangleq \left(\frac{\partial h(x_{m_4})}{\partial \tilde{x}_m}\right)\tilde{A}_m(\tilde{x}_m, \theta) = \left[0_{1\times3}, \beta, -k_c k_5 x_{m_4} - \alpha k_c R/\beta\,, 0_{1\times4}\right] \tag{7.23}$$

$$D(\tilde{x}_m) \triangleq \left(\frac{\partial h(x_{m_4})}{\partial \tilde{x}_m}\right)\tilde{B}_m = [0_{1\times3}] \tag{7.24}$$

olarak tanımlanmaktadır.

Böylece dolaşımdaki lenfositlerin popülasyonunu ψ sınırın içinde tutan geri-besleme kontrol $\tilde{u}_m$ doğrusal olmayan durum bağımlı Eş. 7.17 sisteminin kontrol girişi olarak aşağıdaki maliyet fonksiyonunu minimize etmesi gerekmektedir,

$$J_\psi = \frac{1}{2}Z^T W(\tilde{x}_m)Z, \qquad W(\tilde{x}_m) > 0,$$

Buradan

$$J_\psi = \frac{1}{2}\int_0^\infty \{C(\tilde{x}_m)\tilde{x}_m + D(\tilde{x}_m)\tilde{u}_m\}^T W(\tilde{x}_m)\{C(\tilde{x}_m)\tilde{x}_m + D(\tilde{x}_m)\tilde{u}_m(\tilde{x}_m)\}dt$$

olur. Burada

$$Q_\psi(\tilde{x}_m) \triangleq C^T(\tilde{x}_m)W(\tilde{x}_m)C(\tilde{x}_m)$$

$$R_\psi(\tilde{x}_m) \triangleq D^T(\tilde{x}_m)W(\tilde{x}_m)D(\tilde{x}_m)$$

$$S_\psi(\tilde{x}_m) \triangleq C^T(\tilde{x}_m)W(\tilde{x}_m)D(\tilde{x}_m) \quad (7.25)$$

olarak tanımlanırsa maliyet fonksiyonu

$$J_\psi = \tfrac{1}{2}\int_0^\infty \{\tilde{x}_m^T Q_\psi(\tilde{x}_m)\tilde{x}_m + 2\tilde{x}_m^T S_\psi(\tilde{x}_m)\tilde{u}_m + \tilde{u}_m^T R_\psi(\tilde{x}_m)\tilde{u}_m\}\, dt, \quad (7.26)$$

olur. Eğer bu meselede referans hasta için $\varepsilon_1 = 0{,}1$ ve $N = 210$ olarak tanımlanırsa,

$$\phi(x_{m_4}) = 1/(\|h(x_{m_4})\|_2 + 0{,}1)^{420} \quad (7.27)$$

$$\mathrm{W}(\tilde{x}_m) = \phi(x_{m_4}) = 1/(\|h(x_{m_4})\|_2 + 0{,}1)^{420} \quad (7.28)$$

ve sonuç olarak

$$Q_\psi(\tilde{x}_m) \triangleq \begin{bmatrix} 0_{3\times1} \\ \beta \\ -k_c k_5 x_{m_4} - \dfrac{\alpha k_c R}{\beta} \\ 0_{4\times1} \end{bmatrix} \frac{1}{\left(\|h(x_{m_4})\|_2 + 0{,}1\right)^{420}} \begin{bmatrix} 0_{3\times1} \\ \beta \\ -k_c k_5 x_{m_4} - \dfrac{\alpha k_c R}{\beta} \\ 0_{4\times1} \end{bmatrix}^T$$

şeklinde elde edilmektedir. Buradan

$$Q_{\psi}(\tilde{x}_m) \triangleq \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\beta^2}{(\|h(x_{m_4})\|_2+0{,}1)^{420}} & \frac{-\beta\left(k_c k_5 x_{m_4}+\frac{\alpha k_c R}{\beta}\right)}{(\|h(x_{m_4})\|_2+0{,}1)^{420}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{-\beta\left(k_c k_5 x_{m_4}+\frac{\alpha k_c R}{\beta}\right)}{(\|h(x_{m_4})\|_2+0{,}1)^{420}} & \frac{\left(k_c k_5 x_{m_4}+\frac{\alpha k_c R}{\beta}\right)^2}{(\|h(x_{m_4})\|_2+0{,}1)^{420}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \tag{7.29}$$

$$R_{\psi}(\tilde{x}_m) \triangleq D^T(\tilde{x}_m)W(\tilde{x}_m)D(\tilde{x}_m) = 0_{3\times 3} \tag{7.30}$$

$$S_{\psi}(\tilde{x}_m) \triangleq C^T(\tilde{x}_m)W(\tilde{x}_m)D(\tilde{x}_m) = 0_{9\times 3} \tag{7.31}$$

olarak tanımlanmaktadır. Böylece, aşağıdaki maliyet fonksiyonunun minimize edilmesi x_{m_4} durum değişkenin ψ sınır içerisinde tutulmasını garanti etmektedir.

$$J_{\psi}(\tilde{x}_{m_0}, \tilde{u}_m) = \frac{1}{2}\int_0^{\infty} \frac{1}{\left(\|h(x_{m_4})\|_2+0{,}1\right)^{420}} \left\{x_{m_4}\,\beta + x_{m_5}\left(-k_c k_5 x_{m_4} - \frac{\alpha k_c R}{\beta}\right)\right\}^2 dt \tag{7.32}$$

Ancak burada kararlılık probleminin amacı, durum değişkenlerini arzu edilen denge noktasına (orijine) götürürken, ψ sınırının içerisinde tutmaktır. Durum değişkenlerini orijine götürmek için artırılmış maliyet fonksiyonu $J = J_0 + J_{\psi}$'nin minimize edilmesi gerekmektedir. Burada $J_{\psi}(\tilde{x}_{m_0}, \tilde{u}_m)$ Eş. 7.32'deki gibi; J_0 aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır.

$$J_0 = \int_0^{\infty} \{\tilde{x}_m^T Q_0(\tilde{x}_m)\tilde{x}_m + \tilde{u}_m^T R_0(\tilde{x}_m)\tilde{u}_m\}\, dt, \tag{7.33}$$

Böylece

$$J(\tilde{x}_{m_0}, \tilde{u}_m) = \frac{1}{2}\int_0^{\infty} \{\tilde{x}_m^T Q(\tilde{x}_m)\tilde{x}_m + 2\tilde{x}_m^T \mathrm{S}(\tilde{x}_m)\tilde{u}_m + \tilde{u}_m^T R(\tilde{x}_m)\tilde{u}_m\}\, dt, \tag{7.34}$$

Burada

$$Q(\tilde{x}_m) \triangleq Q_0(\tilde{x}_m) + Q_\psi(\tilde{x}_m) = Q_0(\tilde{x}_m) + C^T(\tilde{x}_m)W(\tilde{x}_m)C(\tilde{x}_m),$$

$$R(\tilde{x}_m) \triangleq R_0(\tilde{x}_m) + R_\psi(\tilde{x}_m) = R_0(\tilde{x}_m)$$

$$S(\tilde{x}_m) = 0_{9\times 3} \tag{7.35}$$

Daha sonra Eş. 7.34'u minimize edecek durum geri-besleme matrisi $K(\tilde{x}_m) = K_0(\tilde{x}_m) + K_\psi(\tilde{x}_m)$ olarak tanımlanabilir. Burada

$$K_0(\tilde{x}_m) \triangleq [R_0(\tilde{x}_m) + D^T(\tilde{x}_m)W(\tilde{x}_m)D(\tilde{x}_m)]^{-1}\tilde{B}_m^T P(\tilde{x}_m) = R_0^{-1}(\tilde{x}_m)\tilde{B}_m^T P(\tilde{x}_m) \tag{7.36}$$

$$K_\psi(\tilde{x}_m) \triangleq [R_0(\tilde{x}_m) + D^T(\tilde{x}_m)W(\tilde{x}_m)D(\tilde{x}_m)]^{-1}S(\tilde{x}_m) = 0 \tag{7.37}$$

Böylece

$$K(\tilde{x}_m) = K_0(\tilde{x}_m) = R_0^{-1}(\tilde{x}_m)\tilde{B}_m^T P(\tilde{x}_m) \tag{7.38}$$

ve $P(\tilde{x}_m) \geq 0$ aşağıdaki durum bağımlı Riccati denkleminin çözümüdür

$$P(\tilde{x}_m)\tilde{A}_m(\tilde{x}_m) + \tilde{A}_m^T(\tilde{x}_m)P(\tilde{x}_m) - P(\tilde{x}_m)\tilde{B}_m R_0^{-1}(\tilde{x}_m)\tilde{B}_m^T P(\tilde{x}_m) + Q(\tilde{x}_m) = 0 \tag{7.39}$$

7.2. Gerçek Hasta İçin Kişiye Özgü Karışık İlaç Verme Senaryosunun Belirlenmesi

Gerçek hasta için, referans hasta ile aynı Eş. 7.3-7.8'deki dinamik ve matematiksel model ile aynı ancak farklı parametre seti ile düşünülmektedir. Matematiksel model ve durum değişkenleri her iki hasta için aynı olduğundan dolayı, herhangi bir karışıklıktan kaçınmak amacıyla, tüm parametreler bar işareti, yani $(\bar{\cdot})$, olarak ifade edilmektedir.

Bu yüzden gerçek hastanın hücre popülasyonları $\bar{T}(t), \bar{N}(t), \bar{L}(t), \bar{C}(t), \bar{M}(t)$ ve $\bar{I}(t)$ olarak ifade edilmektedir ve sırasıyla gerçek hastanın tümör hücreleri, doğal oldurucu hücreleri, $\mathrm{CD8^+T}$ hücreleri, dolaşımdaki lenfositlerin popülasyonu ve kandaki kemoterapi ve immünoterapi ilaç yoğunluğunu ifade etmektedir.

Gerçek hastanın tüm parametrelerinin bilinmediği kabul edilmektedir. Neticede gerçek hastanın doğrusal olmayan dinamiğini doğrusala benzer ve durum bağımlı katsayı matrisleri ile ifade edilmesi mümkün değildir. Böylece gerçek hastanın doğrusal olmayan dinamiği aşağıdaki şekilde ifade edilmektedir,

$$\dot{x}_p(t) = f_p(x_p) + B_p u_p(t), \;\; x_p(0) = x_{p_0}, \tag{7.40}$$

Burada $x_{p_1} \triangleq \bar{T}, x_{p_2} \triangleq \bar{N}, x_{p_3} \triangleq \bar{L}, x_{p_4} \triangleq \bar{C}, x_{p_5} \triangleq \bar{M}, x_{p_6} \triangleq \bar{I}$ olarak tanımlıdır ve $x_p \in \mathbb{R}^6$, yani $x_p = \left[x_{p_1}\ x_{p_2}\ x_{p_3}\ x_{p_4}\ x_{p_5}\ x_{p_6}\right]^{\mathrm{T}}$, gerçek hastanın durum değişkenleri vektörü ve $u_p \in \mathbb{R}^3$ ilaç müdahalesi (kontrol girişi) ve $B_p \in \mathbb{R}^3$, $f_p(x_p): \mathbb{R}^6 \to \mathbb{R}^6$ olarak tanımlıdır. Eş. 7.40'deki tüm parametreler bilinmeyen parametreler olduğundan dolayı, Eş. 7.40'de $f_p(x_p)$ bilinmeyen durum bağımlı vektördür. Diğer taraftan B_p sabit matristir ve B_m matrisi ile eşittir. Böylece, B_p matrisi durum değişenlerinden ve parametrelerden bağımsızdır ve

$$B_p = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

olarak tanımlanmaktadır. Böylece, gerçek hastanın doğrusal olmayan dinamiği aşağıdaki şekilde tanımlanabilmektedir.

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_{p_1} \\ \dot{x}_{p_2} \\ \dot{x}_{p_3} \\ \dot{x}_{p_4} \\ \dot{x}_{p_5} \\ \dot{x}_{p_6} \end{bmatrix} =$$

$$\underbrace{\begin{bmatrix} \bar{a}x_{p_1} - \bar{a}\bar{b}x_{p_1}^2 - \bar{c}x_{p_1}x_{p_2} - \bar{d}\bar{D}x_{p_1} - \bar{k}_T(1-e^{-x_{p_5}})x_{p_1} \\ \bar{e}x_{p_4} - \bar{f}x_{p_2} + \frac{\bar{g}x_{p_1}^2 x_{p_2}}{\bar{h}+x_{p_1}^2} - \bar{p}x_{p_1}x_{p_2} - \bar{k}_N(1-e^{-x_{p_5}})x_{p_2} \\ -\bar{m}x_{p_3} + \frac{\bar{J}\bar{D}^2 x_{p_1}^2 x_{p_3}}{\bar{k}+\bar{D}^2 x_{p_1}^2} - \bar{q}x_{p_1}x_{p_3} + \bar{r}_1 x_{p_1}x_{p_2} + \bar{r}_2 x_{p_1}x_{p_4} - \bar{u}x_{p_2}x_{p_3}^2 - \bar{k}_L(1-e^{-x_{p_5}})x_{p_3} + \frac{\bar{p}_I x_{p_3}x_{p_6}}{\bar{g}_I+x_{p_6}} \\ \bar{\alpha} - \bar{\beta}x_{p_4} - \bar{k}_c(1-e^{-x_{p_5}})x_{p_4} \\ -\bar{\gamma}x_{p_5} \\ -\bar{\mu}_I x_{p_6} \end{bmatrix}}_{Bilnmeyen\ f_p(x_p)\ vektorü} +$$

$$\underbrace{\begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}}_{Bilinen\ B_p} \underbrace{\begin{bmatrix} \bar{v}_L(t) \\ \bar{v}_M(t) \\ \bar{v}_I(t) \end{bmatrix}}_{u_p(t)} \tag{7.41}$$

Burada,

$$\bar{D} = \bar{d}\frac{(x_{p_3}/x_{p_1})^{\bar{l}}}{\bar{s}+(x_{p_3}/x_{p_1})^{\bar{l}}} \tag{7.42}$$

$f_p(x_p)$ bilinmediğinden dolayı, gerçek hastanın MRAC yöntemi ile kararlı hale getirilmesi gerekmektedir. Böylece Eş. 7.40'de $u_p(t)$ uyarlamalı geri-besleme kontrolü, gerçek hastanın durum değişkenlerini tümörsüz denge noktasına yönlendirmesi gerekmektedir. Aslında burada $u_p(t)$ gerçek hasta için kişiye özgü ilaç verme protokolünü temsil etmektedir. Burada $u_p(t)$ uyarlamalı geri-beslemeli kontrolcüdür ve

$$u_p(t) = K_p(t)x_p(t) \tag{7.43}$$

olarak tanımlanmaktadır ve uyarlamalı kontrolün kazanç matrisi $K_p(t)$ her zaman adımında aşağıdaki uyarlama kuralı ile güncellenmektedir,

$$\dot{K}_p(t, x_p, x_m) = B_p^T e(t) x_p^T(t) P_{ad}(x_p, x_m)\Gamma,\ K_p(t_0, x_{p_0}, x_{m_0}) = K_{p_0} \in \mathbb{R}^{m\times n} \tag{7.44}$$

Burada takip hatası;

$$e = [\bar{T}, \bar{N}, \bar{L}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}] - [T, N, L, C, M, I] \tag{7.45}$$

olarak tanımlanmaktadır ve $P_{ad}(x_p, x_m)$ aşağıdaki cebirsel Lyapunov denklemi çözümüdür

$$A_{m_{cl}}^{T}(x_m)P_{ad}(x_p, x_m) + P_{ad}(x_p, x_m)A_{m_{cl}}(x_m) = -Q_{ad}(x_p) \tag{7.46}$$

7.2.1. Açıklama

Referans hastanın durum değişkenleri Eş. 7.1'de tarif edildiği gibi uygun bir dönüşüm ile orijine kaydırıldığı için, $e(t) = x_p(t) - x_m(t)$ uyarlama kuralı Eş. 7.44 için takip hatasını doğru olarak temsil etmemektedir. Bu yüzden takip hatasını hesaplamak için her iki hastanın orijinal durum değişkenleri Eş. 7.45'de verildiği gibi ele alınmaktadır.

Referans hastaya benzer şekilde, gerçek hastaya uygulanan ilaç dozu için sabit sınırlar uygulanmaktadır.

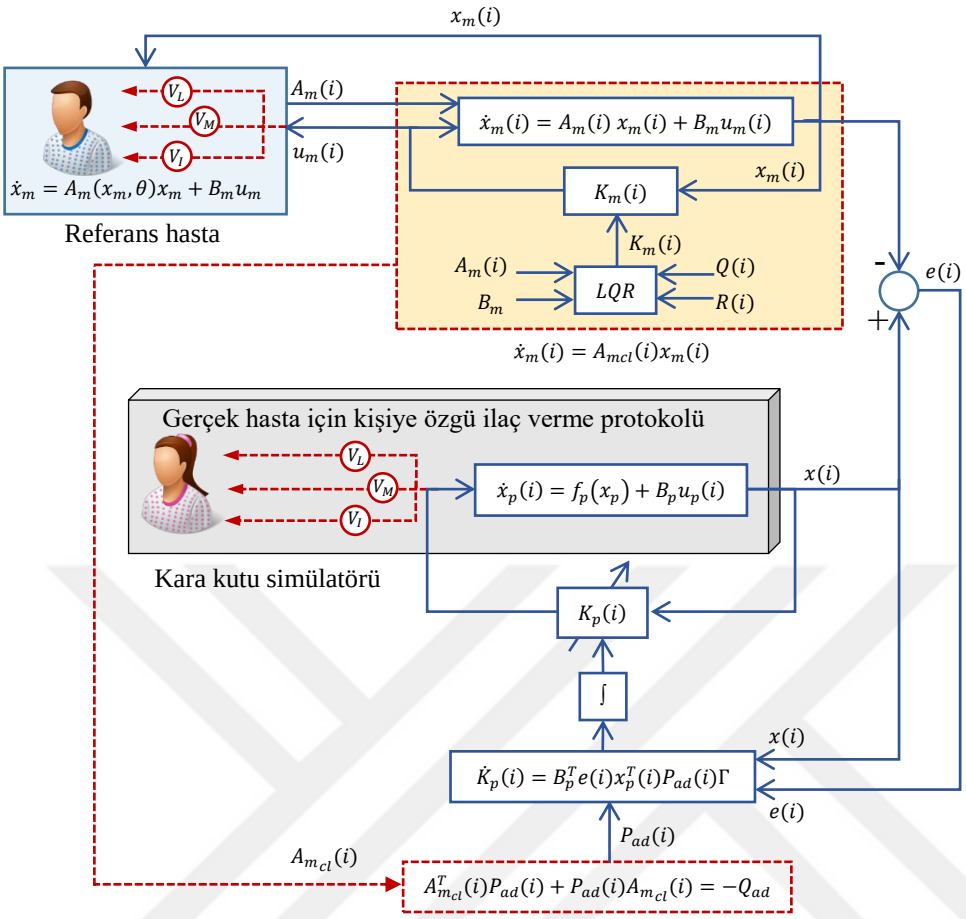
$$\begin{cases} 0 \le \bar{v}_L(t) \le 10^9 \\ 0 \le \bar{v}_M(t) \le 5 \\ 0 \le \bar{v}_I(t) \le 5 \times 10^5 \end{cases} \tag{7.47}$$

Gerçek hasta için kısıtlanmış kontrol girişi, Eş. 7.13'de tanımlanan doğrusal olmayan doygunluk fonksiyonu ile modellenmektedir.

7.2.2. Açıklama

Gerçek hasta parametreleri bilinmemektedir ve bu nedenle $f_p(x_p)$'de bilinmemektedir ve uyarlamalı ilaç verme senaryosunun belirlenmesi esnasında gerçek hastanın doğrusal olmayan dinamiği bir kara kutu simülatörü (*black-box simulator*) olarak kullanılmaktadır. Başka bir deyişle uyarlamalı kontrolcü tasarımında gerçek hastanın sadece girişi (ilaç müdahaleleri) ve çıkışı (hücre popülasyonu) hesaba katılmaktadır.

Karışık tedavi için kullanılan yöntemin blok diyagramı Şekil 7.1'de verilmektedir.



Şekil 7.1. Karışık kemoterapi ve immünoterapi için kişiye özgü ilaç verme protokolü

7.3. Benzetim Sonuçları

Sayısal benzetimler için, parametreler ve başlangıç koşulları [107]'deki araştırmadan ele alınmaktadır. Bölüm 3.2'de anlatıldığı gibi [107]'de de Pillis ve diğerleri tarafından iki farklı parametre seti, iki farklı hasta (Hasta 9 ve Hasta10) için önerilmiştir ve bu parametreler Çizelge 3.3-3.6'de verilmektedir. Önerilen yöntemin etkinliğini göstermek için benzetim sonuçları iki ana başlık altında verilmektedir. İlk benzetimlerde hasta 9 bilinen parametreleri ile referans hasta olarak ve hasta 10 bilinmeyen parametreleri ile gerçek hasta olarak ele alınmaktadır ve bu durumun benzetimleri Bölüm 7.3.1'de verilmektedir. Bunun aksine, Bölüm 7.3.2'de hasta 10'un parametreleri bilinen farz edilerek referans hasta olarak ele alınmış ve hasta 9'un parametrelerinin bilinmediği düşünülerek gerçek hasta olarak dikkate alınmaktadır.

Her iki durumda, referans hasta için ilaç verme senaryosu SDRE tekniği ile belirlenmektedir. Sonra referans hastanın ilaç verme protokolünü kullanarak gerçek hasta için kişiye özgü ilaç

verme senaryosu geliştirdiğimiz SDRE tabanlı MRAC yöntemi ile hesaplanmaktadır. Her ana başlık altında referans ve gerçek hastanın ilaç verme senaryosunu belirlemek için benzetimlerde iki farklı ağırlık matrisi ve uyarlama oranı kullanılmaktadır.

Tüm benzetimlerde referans ve gerçek hasta için başlangıç koşulları [107]'den alınmıştır ve

$$[T_0, N_0, L_0, C_0] = [\bar{T}_0, \bar{N}_0, \bar{L}_0, \bar{C}_0] = [2 \times 10^7;\ 1 \times 10^3;\ 10;\ 6 \times 10^8]$$

olarak kullanılmaktadır. Amaç, referans hastanın alt-optimum ilaç verme protokolü ve gerçek hastanın kişiye özgü ilaç verme protokolü ile tümör hücrelerini ortadan kaldırmak ve sistemi tümörsüz denge noktasına yönlendirmektir. Tümörsüz denge noktası parametrelerin farklı olmasına rağmen her iki hasta için aynıdır ve aşağıda verildiği gibidir,

$$\left[T_{eq}, N_{eq}, L_{eq}, C_{eq}\right] = [0;\ 3{,}1553 \times 10^5;\ 0;\ 6{,}25 \times 10^{10}]$$

Referans hastanın SDRE yöntemi ile kontrol edilmesi için sistem aşağıda verilen hata durum değişkenleri ile orijine kaydırılmaktadır.

$$x_{m_1} \triangleq T, x_{m_2} \triangleq N - 3{,}1553 \times 10^5, x_{m_3} \triangleq L, x_{m_4} \triangleq C - 6{,}25 \times 10^{10}, x_{m_5} \triangleq M, x_{m_6} \triangleq I.$$

7.3.1. Hasta 9'un referans hasta ve hasta 10'un gerçek hasta olarak ele alınması

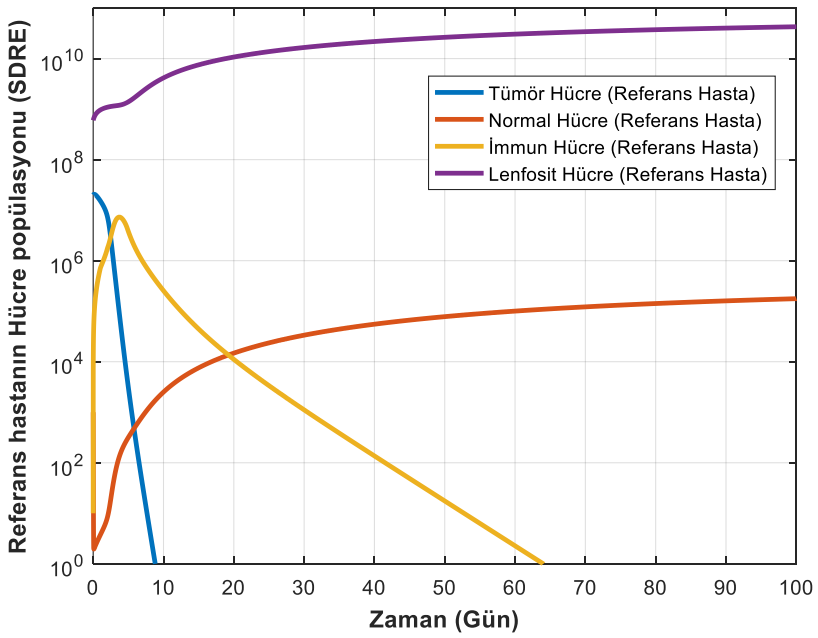
Durum 1

Bu durumda hasta 9 referans hasta olarak ele alınmaktadır ve referans hasta için ilaç verme protokolü SDRE metodu ile belirlenmektedir. Hasta 9'un tüm parametreleri ve dinamiği bilindiği varsayılmaktadır. Referans hastanın SDRE kontrolü için LQR yaklaşımı aşağıdaki durum değişkenleri matrisi ve giriş ağırlık matrisleri ele alınmaktadır,

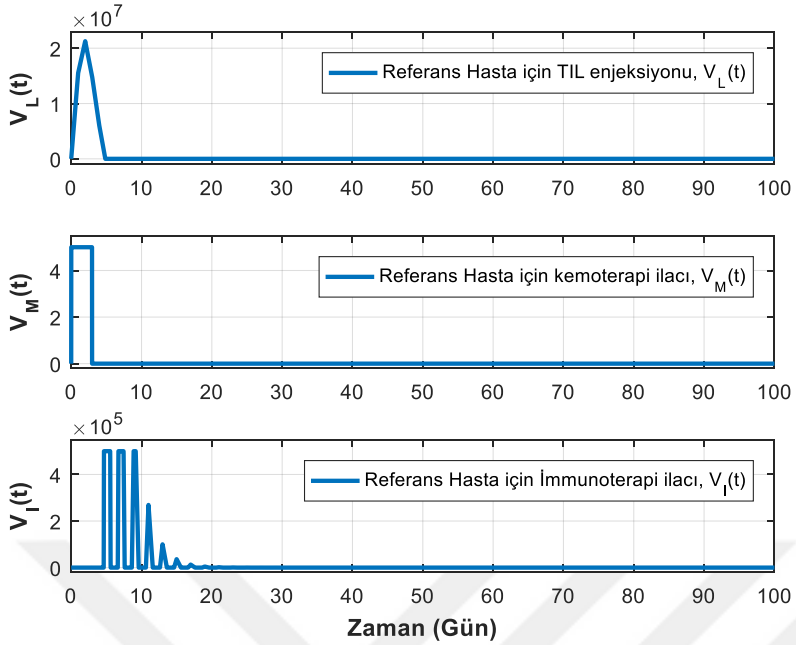
$$Q_{0_1} = 10^{-7} \times \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 10^4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 10 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 10 \end{bmatrix}, R_{0_1} = 10^{-3} \times \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 10^{-2} & 0 \\ 0 & 0 & 4 \times 10^{-4} \end{bmatrix}$$

Benzetimler 100 gün aralığında ve 0,01 numune alma zamanı (*sampling time*) ile yapılmıştır.

Şekil 7.2 ve Şekil 7.3 sırasıyla hücre popülasyonu ve karışık kemo-immünoterapi ilaç verme senaryolarını göstermektedir. Şekil 7.2'de tümör hücrelerinin hızla yok olduğu ve 9 gün içinde ortadan kaldırıldığı görülmektedir. Şekil 7.3'de verilen ilaç verme senaryosu TIL ve IL-2 uygulanması ile birlikte 3 gün tam doz kemoterapi uygulaması içermektedir. TIL uygulaması, kemoterapi ile birlikte, tedavinin ilk gününden itibaren başlamakta ve yavaş yavaş iki gün içinde $2{,}1 \times 10^7$'ye yükselmektedir. Daha sonra 3 gün içinde TIL uygulaması azalmakta ve durdurulmaktadır. Ayrıca immun ilaç (IL-2) tedavisi, 5 ile 18 günler arasında uygulanmaktadır.



Şekil 7.2. SDRE kontrol ile referans hasta (hasta 9) için hücre popülasyonu (Durum 1)

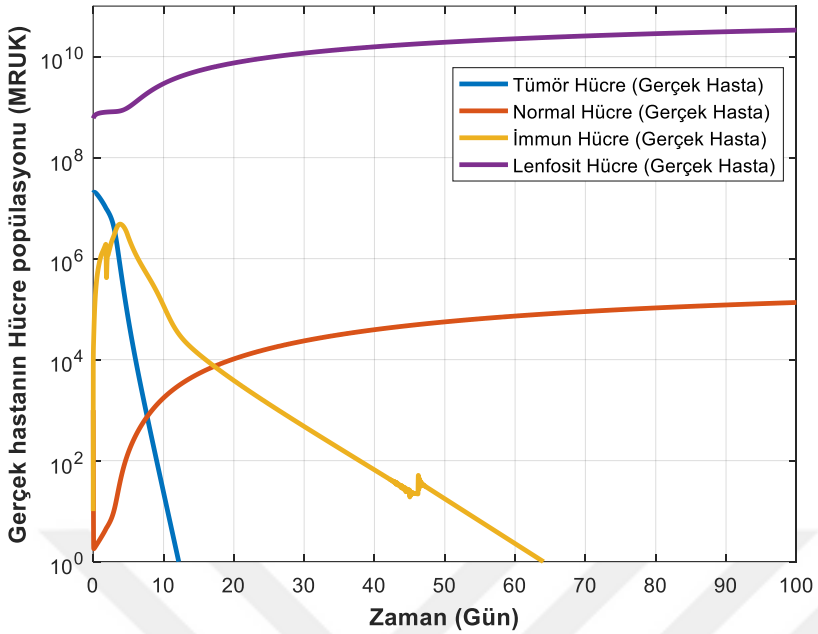


Şekil 7.3. SDRE kontrol ile referans hasta (hasta 9) için ilaç verme senaryosu (Durum 1)

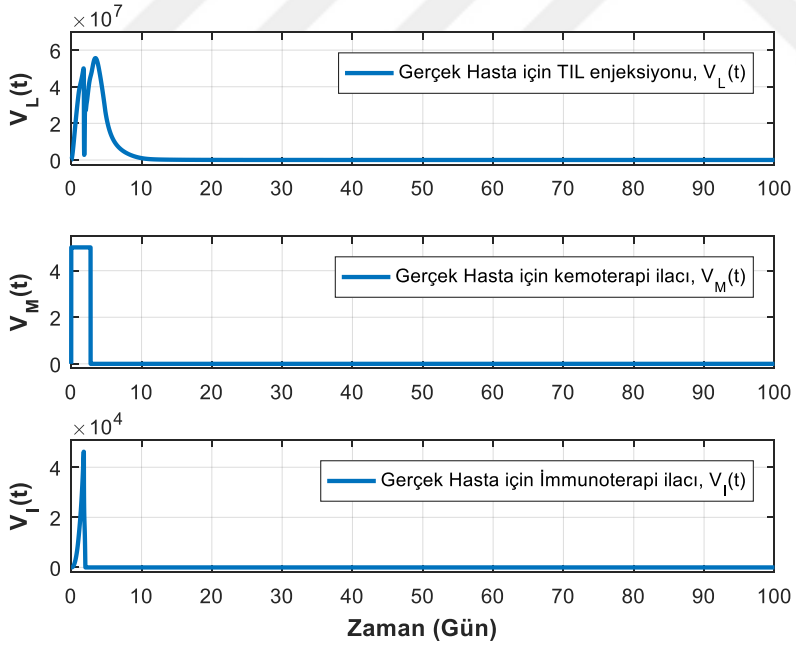
İkinci aşamada referans hastanın ilaç verme senaryosuna dayanarak, gerçek hasta (hasta 10) için geliştirilen SDRE tabanlı MRAC yaklaşımı ile karışık kemoterapi ve immünoterapi ilaç verme protokolü hesaplanmaktadır. MRAC tasarımında uyarlama oranı ve Lyapunov denkleminin çözümü için Q_{ad} aşağıdaki şekilde seçilmektedir,

$$\Gamma_1 = 10^{-17} \times \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \qquad Q_{ad_1} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 10 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 10 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 10 \end{bmatrix}$$

Gerçek hastanın karışık tedavisi ile elde edilen hücre popülasyonu ve kişisel ilaç verme senaryosu, sırasıyla Şekil 7.4'te ve Şekil 7.5'te verilmektedir. Şekil 7.4'te verilen benzetim sonuçlarına göre tümör hücreleri 12 gün içinde ortadan kaldırılmaktadır. Ayrıca Şekil 7.5'e göre gerçek hastanın karışık ilaç verme protokolü, 3 gün boyunca tam doz kemoterapi uygulanması ile birlikte on gün boyunca TIL ve iki gün boyunca IL-2 uygulanması şeklindedir. TIL uygulaması yavaşça artmakta, ikinci günde ani bir düşüşten sonra tekrar yükselmekte ve daha sonra yavaşça azalarak 12'inci günde durmaktadır. IL-2 uygulaması ise hızla artarak ikinci günde kesildiği görünmektedir.



Şekil 7.4. SDRE tabanlı MRAC yaklaşımı ile gerçek hasta (hasta 10) için hücre popülasyonu (Durum 1)



Şekil 7.5. SDRE tabanlı MRAC yaklaşımı ile gerçek hasta (hasta 10) için ilaç verme senaryosu (Durum 1)

Böylece SDRE tabanlı MRAC ile elde edilen kişiye özgü ilaç verme protokolü başarıyla gerçek hastanın (hasta 10) tümör hücrelerini ortadan kaldırmaktadır.

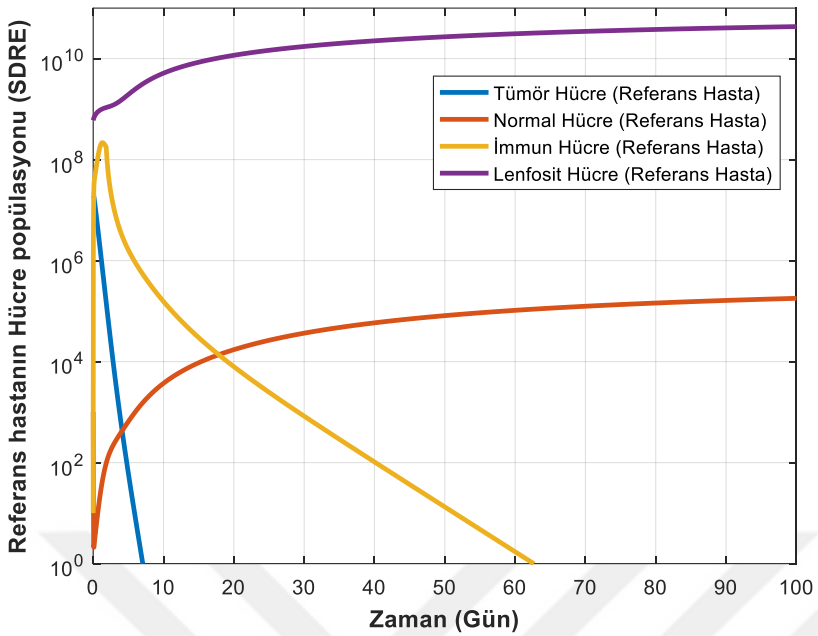
Durum 2

Bu durumda, Durum 1 gibi, hasta 9 referans hasta ve hasta 10 gerçek hasta olarak ele alınmaktadır. Durum 1 ile farkı ise referans hasta için ağırlık matrisleri ve gerçek hasta için ise uyarlamalı kontrolde kullanılan uyarlama oranı ve Lyapunov denklemi için Q_{ad} matrislerin farklı seçilmesidir. Bu farklı $Q_{0_2}, R_{0_2}, \Gamma_2$ ve Q_{ad_2} matrisleri farklı ilaç verme protokollerine sebep olmaktadır. Referans hasta için aşağıdaki durum ağırlık matrisleri SDRE kontrolde kullanılmaktadır.

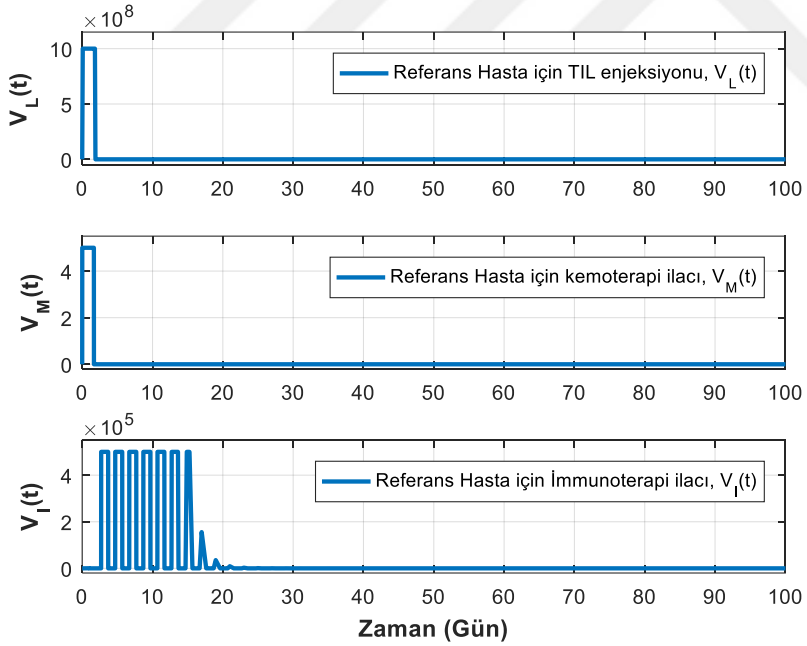
$$Q_{0_2} = 10^{-9} \times \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 10^5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad R_{0_2} = 10^{-10} \times \begin{bmatrix} 100 & 0 & 0 \\ 0 & 100 & 0 \\ 0 & 0 & 5 \end{bmatrix}$$

Bu ağırlık matrislerini ele alarak ve Bölüm 7.1'de anlatılan prosedürün aynasını takip ederek Şekil 7.6-7.10'da verilen benzetimler elde edilmektedir. Şekil 7.6'de SDRE kontrol ile referans hastanın (burada hasta 9) hücre popülasyonu gösterilmektedir. Benzetimlere göre Q_{0_2}ve R_{0_2} ağırlık matrisleri ile tümör hücreleri 7 günde yok edilmektedir ve Durum 1'e göre daha kısa zamanda tümör hücreleri öldürülmektedir. Ayrıca Şekil 7.7'de optimum ilaç verme senaryosu tam bir "*Bang-Bang*" protokol şeklinde elde edilmektedir.

Referans hastanın SDRE yaklaşım ile elde edilen ilaç verme senaryosu, 2 gün tam doz TIL, 2 gün tam doz kemoterapi ve ardından üçüncü günden itibaren 1 gün dinlenme aralıklarıyla 7 tam doz IL-2 uygulamasından oluşmaktadır.



Şekil 7.6. SDRE kontrol ile referans hasta (hasta 9) için hücre popülasyonu (Durum 2)



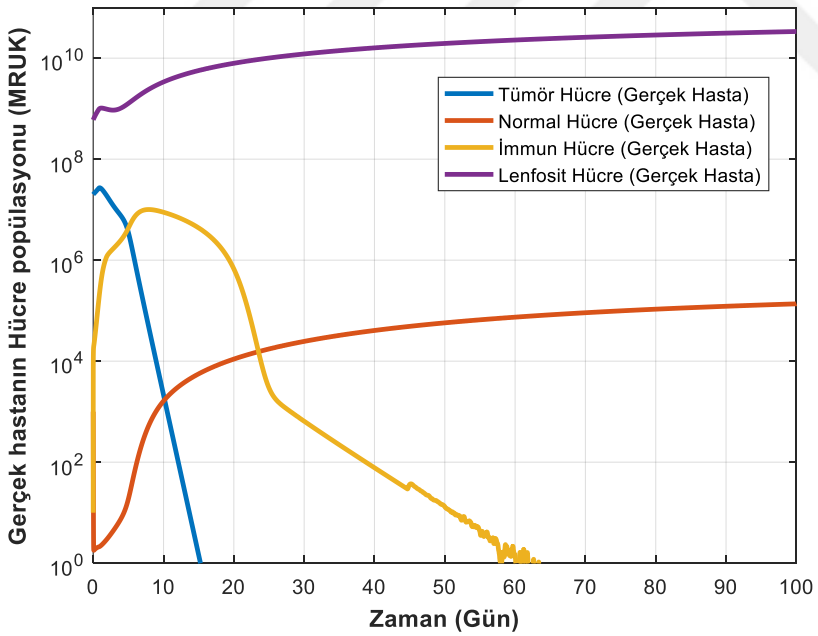
Şekil 7.7. SDRE kontrol ile referans hasta (hasta 9) için ilaç verme senaryosu (Durum 2)

Diğer taraftan bilinmeyen parametreler içeren gerçek hasta (burada hasa 10) için Γ_2 uyarlama oranı ve Lyapunov denklemi için Q_{ad_2} matrisi aşağıdaki gibi seçilmektedir.

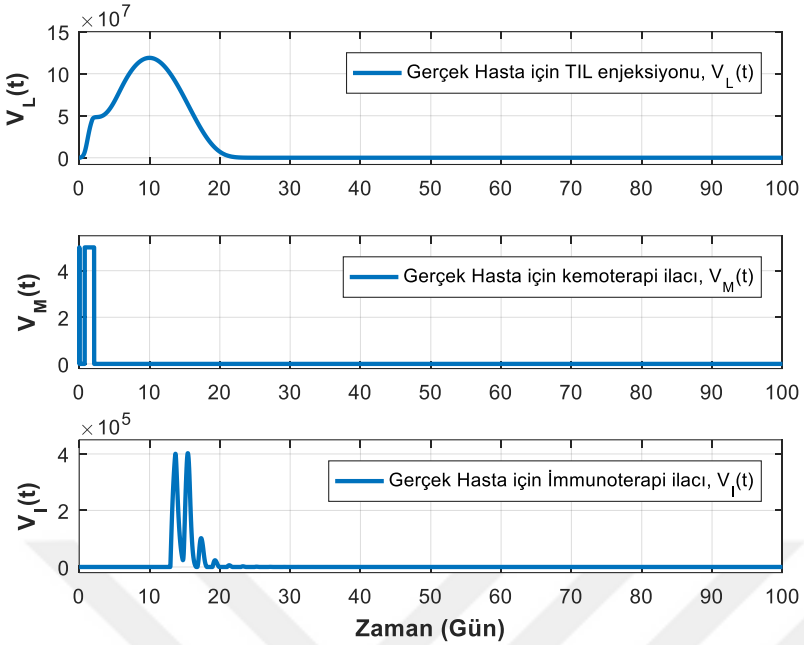
$$\Gamma_2 = 10^{-18} \times \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 5 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 5 \times 10^4 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 5 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 5 \times 10^{-2} \end{bmatrix}, Q_{ad_2} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 10 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 15 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 10 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 10 \end{bmatrix}$$

Gerçek hasta için benzetim sonuçları Şekil 7.8-7.9'da verilmektedir. Şekil 7.8'de gerçek hasta (hasta 10) için hücre popülasyonu gösterilmektedir. Gerçek hastanın tümör hücreleri uyarlamalı kontrol ile elde edilen ilaç verme protokolü ile16 gün içinde yok edilmektedir.

Ayrıca Şekil 7.9 gerçek hasta için kişiye özgü ilaç verme senaryosunu temsil etmektedir. Bu senaryo geliştirilen SDRE tabanlı MRAC ile elde edilmiştir. Gerçek hastanın kişiye özgü ilaç verme senaryosu 22 gün boyunca sürekli bir TIL enjeksiyonu içermektedir. Bunun yanında iki gün tam doz kemoterapi ve 14. ve 16. günlerde iki tam doz IL-2 immünoterapi ilacı uygulanmaktadır.



Şekil 7.8. SDRE tabanlı MRAC yaklaşımı ile gerçek hasta (hasta 10) için hücre popülasyonu (Durum 2)



Şekil 7.9. SDRE tabanlı MRAC yaklaşımı ile gerçek hasta (hasta 10) için ilaç verme senaryosu (Durum 2)

Durum1 ve Durum 2 benzetim sonuçlarına göre SDRE yönteminde farklı ağırlık matrisleri ve MRAC yaklaşımında farklı uyarlama oranları tamamen farklı ilaç verme senaryolarına yol açmaktadır. İki durumu karşılaştırmak için, Çizelge 7.1'de her iki durumun maliyet fonksiyonları ve toplam uygulanan ilaç dozları verilmektedir. Uygulanan kemoterapi ve immünoterapi ilaçlarının toplam dozunu hesaplamak için benzetim zaman aralığında aşağıdaki integraller kullanılmaktadır,

$$V_L = \int_0^{100} v_L(t)dt,\ V_M = \int_0^{100} v_M(t)dt,\ \ V_I = \int_0^{100} v_I(t)dt$$

Çizelge 7.1. Maliyet fonksiyonu ve uygulanan ilaçlarının toplam dozu

	Hasta	Yaklaşım	Toplam v_L	Toplam v_M	Toplam v_I	Maliyet Fonksiyon
Durum 1	Referans Hasta (Hasta 9)	SDRE	$5{,}7088 \times 10^7$	14,80	$1{,}4216 \times 10^6$	$1{,}6847 \times 10^{16}$
	Gerçek Hasta (Hasta 10)	MRAC	$2{,}1748 \times 10^8$	13,75	$2{,}7123 \times 10^4$	$2{,}2074 \times 10^{16}$
Durum 2	Referans Hasta (Hasta 9)	SDRE	$1{,}8073 \times 10^9$	8,30	$3{,}4037 \times 10^6$	$1{,}7374 \times 10^{16}$
	Gerçek Hasta (Hasta 10)	MRAC	$1{,}3861 \times 10^9$	6,80	$7{,}6845 \times 10^5$	$2{,}1862 \times 10^{16}$

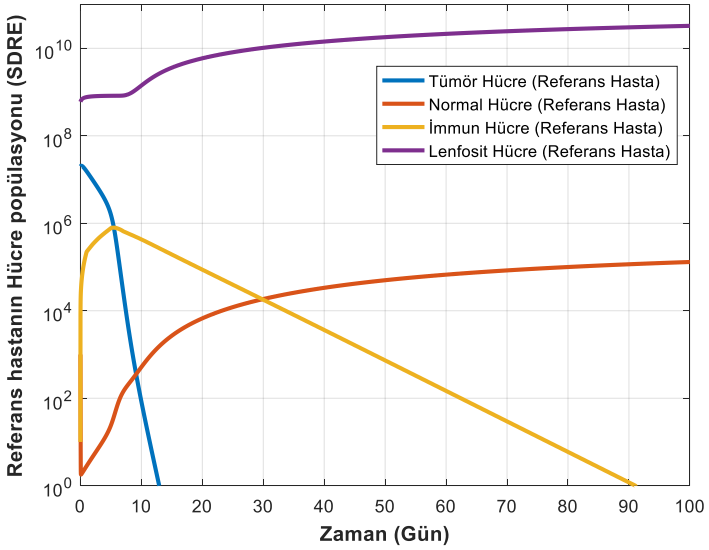
7.3.2. Hasta 10'un referans hasta ve hasta 9'un gerçek hasta olarak ele alınması

Durum 3

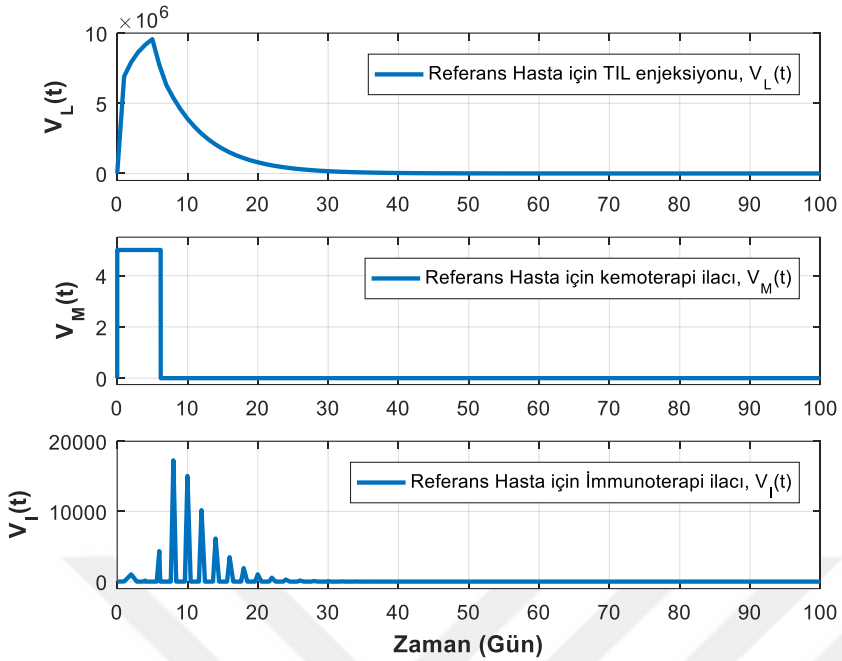
Bu durumda hasta 10 referans hasta olarak ele alınmaktadır ve referans hasta için ilaç verme protokolü SDRE yöntemi ile belirlenmektedir. Hasta 10'un tüm parametreleri ve dinamiğinin bilindiği kabul edilmektedir. Referans hastanın SDRE kontrolü için LQR yaklaşımı, aşağıdaki durum değişkenleri ve giriş ağırlık matrisleri ile ele alınmaktadır,

$$Q_{0_3} = 10^{-8} \times \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 10^4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 100 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 10 \end{bmatrix}, \quad R_{0_3} = 10^{-7} \times \begin{bmatrix} 10000 & 0 & 0 \\ 0 & 100 & 0 \\ 0 & 0 & 4 \end{bmatrix}$$

Benzetim sonuçları Şekil 7.10-7.13'de verilmektedir. Şekil 7.10'de SDRE yöntemi ile elde edilen referans hastanın (hasta 10) hücre popülasyonu gösterilmektedir. Görüldüğü üzere tümör hücreleri 13 gün içinde yok edilmektedir. Şekil 7.11'de referans hasta için ilaç verme protokolü verilmektedir. Benzetim sonucu, 7 gün tam doz kemoterapi ve bununla birlikte 30 gün sürekli bir şekilde TIL ve 7 ile 25. günler arasında farklı dozlar ile IL-2 uygulaması içermektedir.



Şekil 7.10. SDRE kontrol ile referans hasta (hasta 10) için hücre popülasyonu (Durum 3)

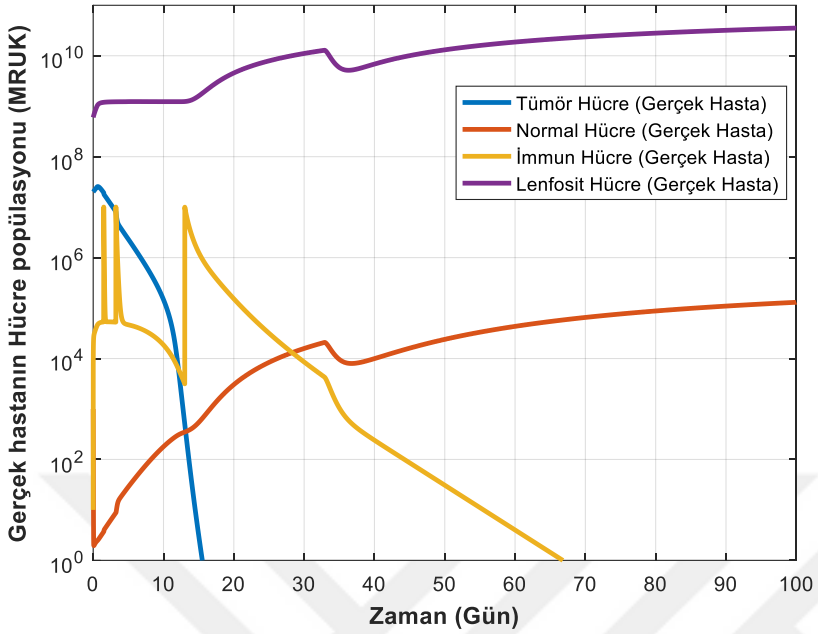


Şekil 7.11. SDRE kontrol ile elde edilen referans hasta (hasta 10) için ilaç verme senaryosu (Durum 3)

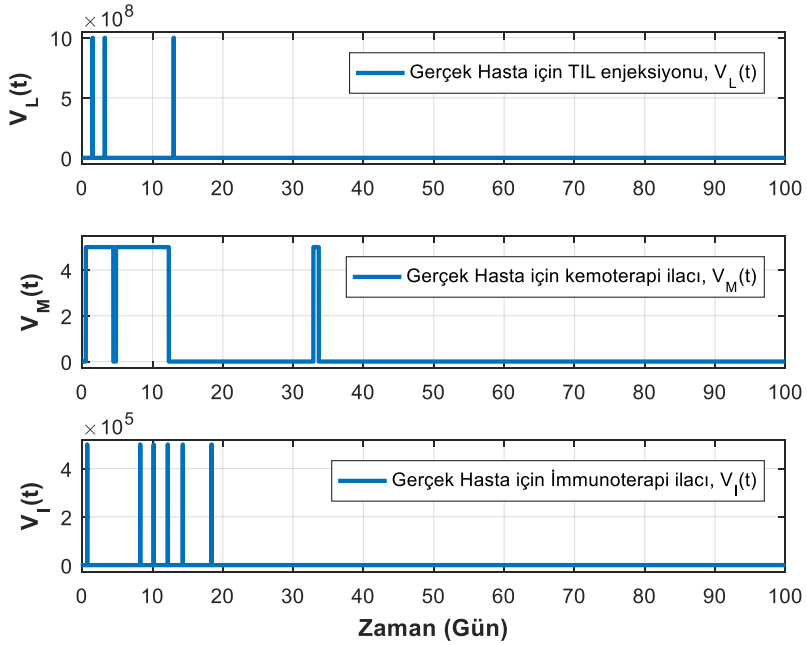
Gerçek hastanın (hasta 9) ilaç verme protokolü SDRE tabanlı MRAC ile hesaplanmaktadır. MRAC için uyarlama oranı Γ_3 ve Lyapunov denklemi için Q_{ad_3} aşağıdaki şekilde tercih edilmektedir.

$$\Gamma_3 = 10^{-17} \times \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \qquad Q_{ad_3} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 50 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 10 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 10 \end{bmatrix}$$

Gerçek hastanın benzetim sonuçları Şekil 7.12 ve 7.13'de verilmektedir. Şekil 7.12 gerçek hastanın tedavi esnasında hücre popülasyonunu göstermektedir. Benzetim sonuçlarına göre gerçek hastanın tümör hücreleri 16 gün içinde yok edilmektedir. Gerçek hastanın ilaç verme protokolü Şekil 7.13'de gösterilmiştir. Bu kişiye özgü ilaç verme senaryosu, her üç ilaç için tamamen "*Bang-Bang*" şeklindedir. TIL uygulaması 1., 4. ve 14. günlerde tam doz olarak geçekleşmektedir. Kemoterapi ilacı, 4 gün tam doz olarak uygulandıktan sonra çok küçük bir dinlenme süresi verilmektedir ve ardından tam doz olarak 13 güne kadar devam ettirilmektedir. Daha sonra tekrardan 34. günde bir günlük tam doz kemoterapi ilacı gerçek hasta için verilmektedir. İmmünoterapi IL-2 ilacı 18 gün içinde farklı aralıklarla 6 tam doz olarak uygulanmaktadır.



Şekil 7.12. SDRE tabanlı MRAC yaklaşımı ile gerçek hasta (hasta 10) için hücre popülasyonları (Durum 3)



Şekil 7.13. SDRE tabanlı MRAC yaklaşımı ile gerçek hasta (hasta 10) için ilaç verme senaryosu (Durum 3)

Durum 4

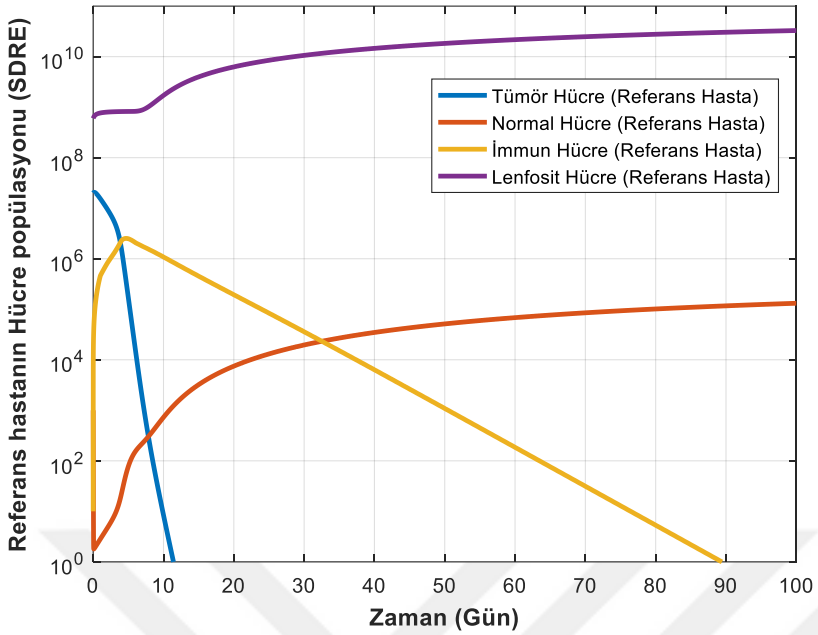
Bu durumda, Durum 3 gibi, hasta 10 referans hasta ve hasta 9 gerçek hasta olarak dikkate alınmaktadır. Bu durumda referans hasta için ağırlık matrisleri, gerçek hasta için uyarlamalı kontrolde kullanılan uyarlama oranı ve Lyapunov denklemi için Q_{ad} matrislerin Durum 3'e göre farklı olarak tercih edilmektedir ve farklı ilaç verme senaryoları beklenmektedir. Referans hasta için aşağıdaki durum ağırlık matrisleri SDRE kontrolde kullanılmaktadır.

$$Q_{0_4} = 10^{-8} \times \begin{bmatrix} 10^2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 10^9 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 10^5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 15 \times 10^5 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 10^5 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 12 \times 10^5 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 20 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 15 \times 10^5 \end{bmatrix},$$

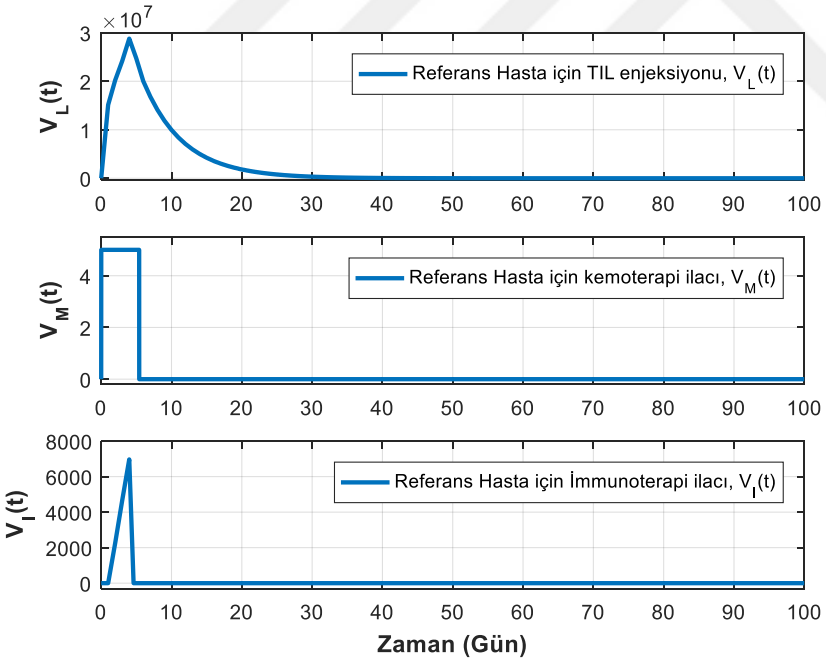
$$R_{0_4} = 10^{-7} \times \begin{bmatrix} 5 \times 10^3 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 4 \times 10^2 \end{bmatrix}$$

Benzetim sonuçları Şekil 7.14-7.15'de verilmektedir. Şekil 7.14 SDRE yöntemi ile elde edilen tedavi esnasında referans hastanın (hasta 10) hücre popülasyonları gösterilmektedir. Görüldüğü üzere tümör hücreleri 11 gün içinde yok edilmektedir. Şekil 7.15 referans hasta için ilaç verme protokolünü göstermektedir.

Benzetim sonucuna göre 6 gün tam doz kemoterapi uygulanmalıdır. Ayrıca TIL uygulaması 4 gün içinde 3×10^7 doza kadar yükselmekte, ardından yaklaşık 35 güne kadar yavaşça ilaç dozu azaltılarak TIL uygulaması durdurulmaktadır. Bunların yanında IL-2 uygulaması 4 gün içinde 7000 dozuna kadar yükselmekte ve anında durdurulmaktadır.



Şekil 7.14. SDRE kontrol ile referans hasta (hasta 10) için hücre popülasyonları (Durum 4)

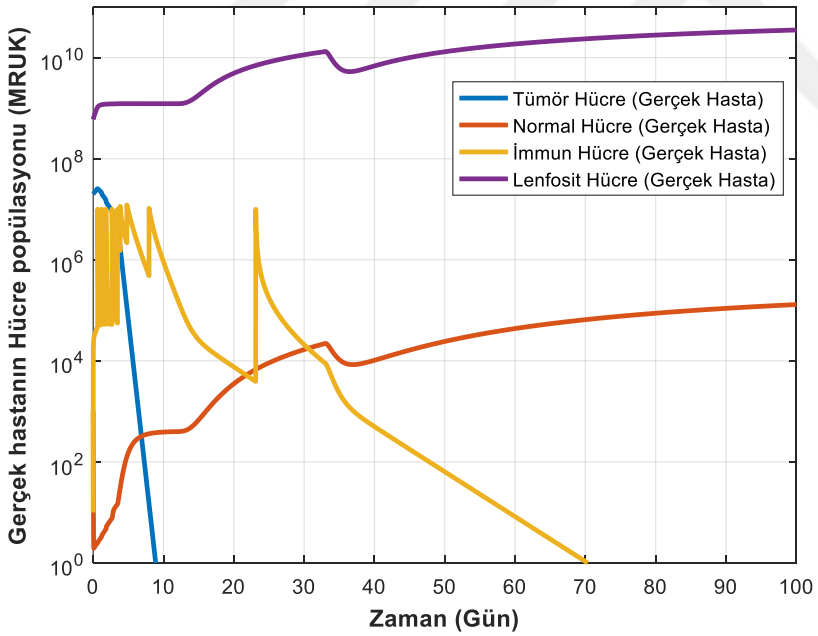


Şekil 7.15. SDRE kontrol ile referans hasta (hasta 10) için ilaç verme senaryosu (Durum 4)

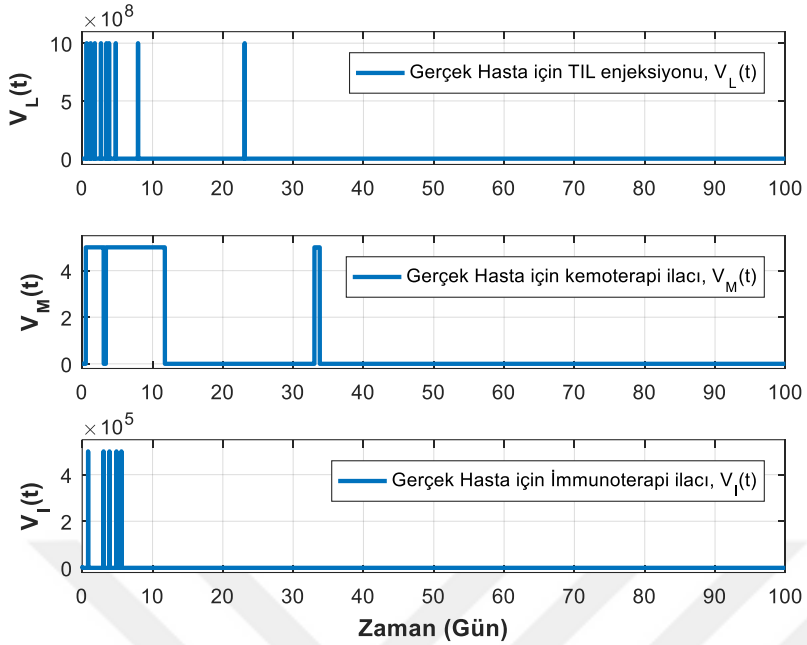
Gerçek hastanın (hasta 9) ilaç verme protokolü SDRE tabanlı MRAC ile hesaplanmaktadır. MRAC için uyarlama oranı Γ_4 ve Lyapunov denklemi için Q_{ad_4} aşağıdaki şekilde tercih edilmektedir.

$$\Gamma_4 = 10^{-10} \times \begin{bmatrix} 1000 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1000 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 10 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad Q_{ad_4} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 500 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 100 \end{bmatrix}$$

Gerçek hastanın benzetim sonuçları Şekil 7.16-7.17'de verilmektedir. Şekil 7.16 gerçek hastanın tedavi esnasındaki hücre popülasyonlarını vermektedir. Benzetim sonuçlarına göre gerçek hastanın tümör hücreleri 9 gün içinde yok edilmektedir. Gerçek hastanın ilaç verme protokolü Şekil 7.17 de gösterilmiştir. Bu kişiye özgü ilaç verme senaryosu, her üç ilaç için tamamen "*Bang-Bang*" şeklindedir. TIL uygulaması 9 tam doz olarak farklı aralıklar ile 24 gün içerisinde uygulanmaktadır. Kemoterapi ilacın uygulama senaryosu Durum 3 gibidir ve fark göstermemektedir. Ayrıca immünotarp ilacı IL-2, 6 gün içinde farklı aralıklarla 5 tam doz olarak uygulanmaktadır.



Şekil 7.16. SDRE tabanlı MRAC yaklaşımı ile gerçek hasta (hasta 10) için hücre popülasyonları (Durum 4)



Şekil 7.17. SDRE tabanlı MRAC yaklaşımı ile gerçek hasta (hasta 10) için ilaç verme senaryosu (Durum 4)

Durum 3 ve Durum 4 benzetim sonuçlarını karşılaştırmak için, Çizelge 7.2'de her iki durumun maliyet fonksiyonları ve toplam uygulanan ilaç dozları verilmektedir.

Çizelge 7.2. Maliyet fonksiyonu ve uygulanan ilaçlarının toplam dozu

		Yaklaşım	Toplam v_L	Toplam v_M	Toplam v_I	Maliyet Fonksiyon
Durum 3	Referans Hasta (Hasta 10)	SDRE	$9{,}2715 \times 10^7$	30,90	$2{,}5359 \times 10^4$	$2{,}1631 \times 10^{16}$
	Gerçek Hasta (Hasta 9)	MRAC	$3{,}0 \times 10^8$	50,20	$2{,}5005 \times 10^4$	$2{,}3088 \times 10^{16}$
Durum 4	Referans Hasta (Hasta 10)	SDRE	$2{,}3933 \times 10^8$	27,00	$1{,}2552 \times 10^4$	$2{,}1404 \times 10^{16}$
	Gerçek Hasta (Hasta 9)	MRAC	$9{,}0 \times 10^8$	58,45	$2{,}5031 \times 10^4$	$2{,}3035 \times 10^{16}$

8. SONUÇLAR VE YORUMLAR

Bu tezde, doğrusal olmayan sistemler için durum bağımlı Riccati denklemi (SDRE) ve ardışık doğrusal zamanla değişen yaklaşımlar yöntemi kullanılarak MRAC tasarımına yönelik yeni yöntemler önerilmiştir. Böylelikle doğrusal olmayan sistemler için sistematik ve kolayca uygulanan SDRE ve ardışık yaklaşımlar yöntemlerini klasik doğrusal sistemlerin MRAC'ı ile birleştirerek parametre belirsizliği veya modellenmemiş dinamikler içeren doğrusal olmayan sistemler için sistematik kontrolcü tasarımı geliştirilmektedir. Önerilen MRAC yöntemlerinde ilk önce SDRE yöntemi veya ardışık yaklaşımlar yöntemi ile bilinen ve doğrusal olmayan referans model için kontrolcü tasarlanmaktadır. Daha sonra kararlı hale getirilen ve arzu edilen cevabı sergileyen referans modeli örnek alarak, belirsizlikler içeren doğrusal olmayan gerçek sistem, önerilen MRAC yöntemleriyle kontrol edilmektedir.

Önerilen yöntemlerde referans model ve gerçek sistem doğrusal olmayan sistemler olarak ele alınmaktadır. Literatürde genellikle referans model için doğrusal sistemler ele alınmaktadır. Ancak bu çalışmada referans model ile gerçek sistem arasındaki uyumsuzluğu en aza indirmek amacıyla referans model, doğrusal olmayan gerçek sistemi olabildiğince tanımlayan ve doğrusal olmayan bir sistem olarak seçilmektedir. Geliştirilen yaklaşımların etkinliğini göstermek amacıyla bu yaklaşımlar ters sarkaç (Bölüm 4.2), iki kollu manipülatör (Bölüm 4.3.1) ve hayali bir sistem (Bölüm 4.3.2) için uygulanmış ve belirsizlik içeren doğrusal olmayan gerçek sistemler, başarıyla kararlı hale getirilmiştir. Böylece tezin genel amacı olarak hedeflenen doğrusal olmayan ve belirsizlikler içeren sistemler için iki yeni sistematik MRAC tasarım yöntemi geliştirilmiştir.

Tez çalışmasının genel amacı doğrultusunda geliştirilen iki yeni uyarlama kuralı, "doğrusal referans model" yerine "doğrusal olmayan referans model"in esas alınmasına dayanmaktadır. Model referans uyarlamalı kontrol yaklaşımında yaygın olarak kullanılagelen "doğrusal referans model" alınarak "uyarlama kuralı"nın belirlenmesi, birçok sorunu da ortaya çıkarmaktadır. Bu sorunlardan bir kısmı; (i) uyum koşulu [10, 17, 27, 185] ve (ii) kontrol edilecek gerçek sistemin parametrelerine erişmek için referans sistemin sürekli uyarımı (*Persistent Excitation*) koşuludur [27]. Bu tez çalışmasında ise "doğrusal olmayan referans modeli" alınmak suretiyle "uyum koşulu"nun anlık sağlandığı (SDRE için Bkz. Şekil 4.24) veya sürekli sağlandığı (Ardışık yaklaşımlar) kabul edilerek "sürekli uyarıma" gerek olmadan "uyarlama kuralları" elde edilmiştir. Geliştirilen yeni uyarlamalı

kontrollerin doğrusal olmayan gerçek sistemleri kontrolündeki başarısı görülmekle beraber, tezin devamı mahiyetinde özellikle "sürekli uyarım" kavramı bakımından "doğrusal referans modeli" ve "doğrusal olmayan referans modeli" karşılaştırmasının yapılması ve matematiksel tabanın geliştirilmesi gerekmektedir.

İkinci aşamada tezin spesifik amacı olarak geliştirilen MRAC yaklaşımları ile kanser tedavisi için kişiye özgü ilaç verme (*personalized drug delivery*) senaryolarının hesaplanması amaçlanmıştır. Bu yüzden iki farklı doğrusal olmayan ve adi diferansiyel denklemlerden oluşan üç hücreli kemoterapi ve dört hücreli karışık kemo-immünoterapi içeren kanser dinamikleri ele alınmıştır. İlk olarak, her iki kanser dinamiği için, tüm parametreleri bilinen bir referans hasta ele alınmaktadır. İlk aşamada bilinen referans hasta için SDRE yöntemi veya ardışık yaklaşımlar yöntemiyle optimum ilaç verme senaryosu belirlenmektedir. Ardından parametreleri bilinmeyen ve referans hasta ile farklı dinamiğe sahip olan (Bölüm 5) veya referans hasta ile aynı dinamiğe sahip olan (Bölüm 6,7) bir gerçek hasta ele alınmaktadır. Sonra referans hastanın tedavi sonuçlarını örnek alarak parametreleri ve dinamiği belli olmayan ve benzetimlerde bir siyah kutu olarak kabul edilen gerçek hasta için geliştirilen MRAC yöntemi ile kişiye özgü ilaç verme senaryoları elde edilmektedir. Geliştirilen MRAC yönteminde uyarlama oranını değiştirerek farklı ilaç verme protokolleri elde edilebilmektedir. Küçük uyarlama oranları ile sürekli ilaç verme senaryoları elde edilirken, büyük uyarlama oranlarında "*Bang-Bang*" yani tam-doz veya sıfır-doz ilaç verme senaryoları elde edilmektedir. Böylece tıp literatüründe farklı "*chemo-switch*", "*pulsed*" ve "*Metronomic scheduling*" olarak bilinen ilaç verme protokolleri, geliştirilen MRAC yönteminin farklı uyarlama oranları ile elde edilmektedir. Günümüzde ilaç verme senaryolar genellikle hekimler tarafından hastanın boy, kilo ve vücut yüzey alanına göre belirlenen ve elli yıllık geçmişi olan fakat mantıksal ve sağlam açıklaması olmayan bilgilere dayanan klasik ilaç dozu belirleme yöntemleri ile belirlenmektedir. Geliştirilen MRAC yaklaşımında, hekimlerin uygulaması için her hastanın kendisine özgü ilaç verme senaryolarının hesaplanmasında büyük avantaj sağlamaktadır. Elde edilen ilaç verme protokolü her hastanın vücut tepkisine göre ve sadece o hasta için uygun ve optimuma yakın bir şekilde belirlenmekte ve hastanın hayatta kalma şansını artırmaktadır.

Ayrıca geliştirilen uyarlamalı kontrol yaklaşımları kullanılarak kanser tedavisi için ilaç verme protokolü belirlemesinde, literatürdeki diğer optimum kontrol yöntemlerine göre en önemli avantajı, zaman alıcı, yüksek maliyet gerektiren ve hekimlerin ilgi alanından uzak

olan her hasta için parametre belirleme aşamasını ortadan kadırılmasıdır. Böylece gerçek hastaya ilaç verme senaryosunu belirlemek için hekimler iyi bir şekilde tedavi olan referans hastayı ele alarak, referans hastanın ilaç verme protokolünü önerilen MRAC ile gerçek hasta için ayarlayabilmektedir.

Tez çalışmasının devamında bir deneysel çalışma yapılarak benzetim sonuçlarının laboratuvar ortamında elde edilen veriler ile karşılaştırılma yapılmasının faydalı olduğu değerlendirilmektedir. Bu aşamadan sonra yapılan çalışmalar için farklı kanser türleri için çeşitli referans hasta tedavi sonuçlarını veritabanında tutan ve hekimlere uygun referans hastayı seçme avantajı sunan bir kullanıcı uyumlu (*user friendly*) yazılım geliştirilmesi önerilebilir. Hekimler bu yazılımı kullanarak matematiksel işlemler ile uğraşmadan sadece hastanın her aşamada hücre popülasyonunu yazılıma tanıtmaları yeterli olacak ve uyarlama oranını istendiği şekilde ayarlayarak beklenen ilaç verme protokolleri elde edilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Whitaker, H. (1959). An adaptive performance of aircraft and spacecraft. ***Institute of Aeronautical Sciences***, 59-100.

2. Osburn, P. V., Whitaker, H. P., and Kezer, A. (1961). *New developments in the design of model reference adaptive control systems*. Paper presented at the Proceeding of the Institute of the Aerospace Sciences 29th annual meeting, New York.

3. Hahn, W. and Baartz, A. P. (1967). *Stability of motion*. New York: Springer.

4. Monopoli, R. V. (1974). Model reference adaptive control with an augmented error signal. ***IEEE Transactions on Automatic Control***, 19(5), 474-484.

5. Ionescu, T. and Monopoli, R. (1977). Discrete model reference adaptive control with an augmented error signal. ***Automatica***, 13(5), 507-517.

6. Narendra, K. S. and Valavani, L. S. (1978). Stable adaptive controller design-direct control. ***IEEE Transactions on Automatic Control***, 23(4), 570-583.

7. Narendra, K. S., Lin, Y.-H., and Valavani, L. S. (1980). Stable adaptive controller design, Part II: Proof of stability. ***IEEE Transactions on Automatic Control***, 25(3), 440-448.

8. Narendra, K. S. and Annaswamy, A. M. (1989). *Stable Adaptive Systems*. New Jersey: Prentice Hall. 99-139.

9. Aström, K. J. (1983). Theory and applications of adaptive control-a survey. ***Automatica***, 19(5), 471-486.

10. Aström, K. J. and Wittenmark, B. (1995). *Adaptive control* (2nd Edition). New York: Addison-Wesley.

11. Goodwin, G. C. and Sin, K. S. (1984). *Adaptive Filtering Prediction and Control*. New Jersey: Prentice Hall.

12. Goodwin, G. C. and Mayne, D. Q. (1987). A parameter estimation perspective of continuous time model reference adaptive control. ***Automatica***, 23(1), 57-70.

13. Middleton, R. H. and Goodwin, G. C. (1988). Adaptive control of time-varying linear systems. ***IEEE Transactions on Automatic Control***, 33(2), 150-155.

14. Landau, I. (1974). A survey of model reference adaptive techniques-theory and applications. ***Automatica***, 10(4), 353-379.

15. Landau, I. (1979). *Adaptive Control-The Model Reference Approach*. New York: Marccl Dekker.

16. Ioannou, P. A. and Kokotovic, P. V. (1983). *Adaptive systems with reduced models*. New York: Springer-Verlag.

17. Ioannou, P. A. and Sun, J. (1996). *Robust adaptive control*. New Jersey: Prentice Hall.

18. Krstić, M., Kokotovic, P. V., and Kanellakopoulos, I. (1995). *Nonlinear and adaptive control design*. New York: Wiley.

19. Van Amerongen, J. and Udink Ten Cate, A. J. (1975). Model reference adaptive autopilots for ships. ***Automatica***, 11(5), 441-449.

20. Feuer, A. and Morse, A. S. (1978). Adaptive control of single-input, single-output linear systems. ***IEEE Transactions on Automatic Control***, 23(4), 557-569.

21. Morse, A. (1980). Global stability of parameter-adaptive control systems. ***IEEE Transactions on Automatic Control***, 25(3), 433 - 439.

22. Moir, T. and Grimble, M. (1984). Optimal self-tuning filtering, prediction, and smoothing for discrete multivariable processes. ***IEEE Transactions on Automatic Control***, 29(2), 128-137.

23. Ortega, R. and Yu, T. (1987). *Theoretical results on robustness of direct adaptive controllers- A survey*. Paper presented at the Proceedings of IFAC Triennial World Conference, München.

24. Sastry, S. and Bodson, M. (1989). *Adaptive control: stability, convergence, and robustness*. New Jersey: Prentice Hall.

25. Bitmead, R. R., Gevers, M., and Wertz, V. (1990). *Adaptive optimal control: The thinking man's GPC*. New York: Prentice Hall.

26. Wellstead, P. E. and Zarrop, M. B. (1991). *Self-tuning systems: control and signal processing* (1st Edition). New York: Wiley.

27. Slotine, J. J. E. and Li, W. (1991). *Applied nonlinear control*. New Jersey: Prentice Hall.

28. Tan, C., Tao, G., and Qi, R. (2014). An adaptive control scheme using multiple reference models. ***International Journal of Adaptive Control and Signal Processing***, 28(11), 1290-1298.

29. Egardt, B. (1979). *Stability of adaptive controllers*. Berlin: Springer.

30. Narendra, K. S. and Annaswamy, A. M. (1987). A new adaptive law for robust adaptation without persistent excitation. ***IEEE Transactions on Automatic Control***, 32(2), 134-145.

31. Peterson, B. B. and Narendra, K. S. (1982). Bounded error adaptive control. ***IEEE Transactions on Automatic Control***, 27(6), 1161-1168.

32. Sastry, S. S. and Isidori, A. (1989). Adaptive control of linearizable systems. ***IEEE Transactions on Automatic Control***, 34(11), 1123-1131.

33. Slotine, J. J. E. and Li, W. (1987). On the adaptive control of robot manipulators. ***The International Journal of Robotics Research***, 6(3), 49-59.

34. Slotine, J. J. E. and Weiping, L. (1988). Adaptive manipulator control: A case study. ***IEEE Transactions on Automatic Control***, 33(11), 995-1003.

35. Craig, J. J., Hsu, P., and Sastry, S. S. (1987). Adaptive control of mechanical manipulators. ***The International Journal of Robotics Research***, 6(2), 16-28.

36. Nam, K. and Araposthathis, A. (1988). A model reference adaptive control scheme for pure-feedback nonlinear systems. ***IEEE Transactions on Automatic Control***, 33(9), 803-811.

37. Taylor, D. G., Kokotovic, P. V., Marino, R., and Kannellakopoulos, I. (1989). Adaptive regulation of nonlinear systems with unmodeled dynamics. ***IEEE Transactions on Automatic Control***, 34(4), 405-412.

38. Ortega, R. and Spong, M. W. (1989). Adaptive motion control of rigid robots: A tutorial. ***Automatica***, 25(6), 877-888.

39. Kanellakopoulos, I., Kokotovic, P. V., and Morse, S. A. (1991). Systematic design of adaptive controllers for feedback linearizable systems. ***IEEE Transactions on Automatic Control***, 36(11), 1241-1253.

40. Krstić, M., Kanellakopoulos, I., and Kokotović, P. (1992). Adaptive nonlinear control without overparametrization. ***Systems & Control Letters***, 19(3), 177-185.

41. Krstić, M. (1996). Invariant manifolds and asymptotic properties of adaptive nonlinear stabilizers. ***IEEE Transactions on Automatic Control***, 41(6), 817-829.

42. Marino, R. and Tomei, P. (1993). Global adaptive output-feedback control of nonlinear systems. I. Linear parameterization. ***IEEE Transactions on Automatic Control***, 38(1), 17-32.

43. Marino, R. and Tomei, P. (1995). *Nonlinear control design: geometric, adaptive and robust* (1st Edition). London: Prentice Hall.

44. Yao, B. (1996). *Adaptive robust control of nonlinear systems with application to control of mechanical systems*. Ph.D thesis, University of California, Berkeley.

45. Marino, R. and Tomei, P. (1992). Global adaptive observers for nonlinear systems via filtered transformations. ***IEEE Transactions on Automatic Control***, 37(8), 1239-1245.

46. Pearson, J. (1962). Approximation Methods in Optimal Control I. Sub-optimal Control†. ***International Journal of Electronics***, 13(5), 453-469.

47. Wernli, A. and Cook, G. (1975). Suboptimal control for the nonlinear quadratic regulator problem. ***Automatica***, 11(1), 75-84.

48. Friedland, B. (1996). *Advanced Control System Design* (1st Edition). New Jersey: Prentice Hall.

49. Cloutier, J. R., D'Souza, C. N., and Mracek, C. P. (1996). *Nonlinear regulation and nonlinear H-infinity control via the state-dependent Riccati equation technique. I-Theory*. Paper presented at the International Conference on Nonlinear Problems in Aviation and Aerospace, Daytona Beach, Florida.

50. Mracek, C. P. and Cloutier, J. R. (1998). Control designs for the nonlinear benchmark problem via the state-dependent Riccati equation method. ***International Journal of Robust and Nonlinear Control***, 8(4-5), 401-433.

51. Bass, R. W. (1991, 11-13 December). *ρ-synthesis: a 'rhobustness' margin for unstructured nonlinear and time-varying deviations*. Paper presented at the Proceedings of the 30th IEEE Conference on Decision and Control, Brighton, UK.

52. Çimen, T. (2008, 6-11 July). *State-dependent Riccati equation (SDRE) control: a survey*. Paper presented at the Proceedings of the 17th World Congress The International Federation of Automatic Control, Seoul, Korea.

53. Çimen, T. (2010). Systematic and effective design of nonlinear feedback controllers via the state-dependent Riccati equation (SDRE) method. ***Annual Reviews in Control***, 34(1), 32-51.

54. Cloutier, J. R. and Cockburn, J. C. (2001, 25-27 June). *The state-dependent nonlinear regulator with state constraints*. Paper presented at the Proceedings of the American Control Conference, Arlington, USA.

55. Mracek, C. P. and Cloutier, J. R. (1997, 11-13 August). *Full envelope missile longitudinal autopilot design using the state-dependent Riccati equation method*. Paper presented at the Proceedings of the AIAA Guidance, Navigation, and Control Conference, New Orleans, USA.

56. Mracek, C. P. (2007). SDRE autopilot for dual controlled missiles. ***IFAC Proceedings Volumes***, 40(7), 750-755.

57. Çimen, T. (2009). Development and validation of a mathematical model for control of constrained non-linear oil tanker motion. ***Mathematical and Computer Modelling of Dynamical Systems***, 15(1), 17-49.

58. Parrish, D. K. and Ridgely, D. B. (1997, 6 June). *Attitude control of a satellite using the SDRE method*. Paper presented at the Proceedings of the American Control Conference, Albuquerque , New Mexico, USA.

59. Hammett, K. D., Hall, C. D., and Ridgely, D. B. (1998). Controllability issues in nonlinear state-dependent Riccati equation control. ***Journal of Guidance, Control, and Dynamics***, 21(5), 767-773.

60. Stansbery, D. T. and Cloutier, J. R. (2000, 28-30 June). *Position and attitude control of a spacecraft using the state-dependent Riccati equation technique*. Paper presented at the Proceedings of the American Control Conference, Chicago, Illinois, USA.

61. Bogdanov, A., Wan, E., and Harvey, G. (2004, 14-17 December). *SDRE flight control for X-Cell and R-Max autonomous helicopters*. Paper presented at the 43rd IEEE Conference on Decision and Control, Nassau, Bahamas.

62. Mracek, C. P. and Cloutier, J. R. (1996, 9-11 May). *Missile longitudinal autopilot design using the state-dependent Riccati equation method*. Paper presented at the Proceedings of the International Conference on Nonlinear Problems in Aviation and Aerospace, Daytona Beach, Florida, USA.

63. Menon, P. K., Lam, T., Crawford, L. S., and Cheng, V. H. L. (2002, 8-10 May). *Real-time computational methods for SDRE nonlinear control of missiles*. Paper presented at the Proceedings of the 2002 American Control Conference, Anchorage, Alaska, USA.

64. Salamci, M. U. and Gokbilen, B. (2007, 25-29 June). *SDRE missile autopilot design using sliding mode control with moving sliding surfaces*. Paper presented at the Proceedings of the 17th IFAC Symposium on Automatic Control in Aerospace, Toulouse, France.

65. Nemra, A. and Aouf, N. (2010). Robust INS/GPS sensor fusion for UAV localization using SDRE nonlinear filtering. ***IEEE Sensors Journal***, 10(4), 789-798.

66. Erdem, E. B. and Alleyne, A. G. (2001, 4-7 December). *Experimental real-time SDRE control of an underactuated robot*. Paper presented at the Proceedings of the 40th IEEE Conference on Decision and Control, Orlando, Florida, USA.

67. Tadi, M. (2003). State-dependent Riccati equation for control of aeroelastic flutter. ***Journal of guidance, control, and dynamics***, 26(6), 914-917.

68. Singh, S. N. and Yim, W. (2003). State feedback control of an aeroelastic system with structural nonlinearity. ***Aerospace Science and Technology***, 7(1), 23-31.

69. Villagra, J., D'Andréa-Novel, B., Mounier, H., and Pengov, M. (2007). Flatness-based vehicle steering control strategy with SDRE feedback gains tuned via a sensitivity approach. ***IEEE Transactions on Control Systems Technology***, 15(3), 554-565.

70. Do, T. D., Choi, H. H., and Jung, J.-W. (2012). SDRE-based near optimal control system design for PM synchronous motor. ***IEEE Transactions on Industrial Electronics***, 59(11), 4063-4074.

71. Beikzadeh, H. and Taghirad, H. D. (2009, 25-27 May). *Nonlinear sensorless speed control of PM synchronous motor via an SDRE observer-controller combination*. Paper presented at the 4th IEEE Conference on Industrial Electronics and Applications, Xi'an, China.

72. Doyle, J., Huang, Y., Primbs, J., Freeman, R., Murray, R., Packard, A., and Krstic, M. (1998). *Nonlinear control: Comparisons and case studies*. Paper presented at the Notes from the Nonlinear Control Workshop conducted at the American Control Conference, Albuquerque, New Mexico, USA.

73. Cloutier, J. R. and Stansbery, D. T. (1999, 22-27 August). *Control of a continuously stirred tank reactor using an asymmetric solution of the state-dependent Riccati equation*. Paper presented at the IEEE International Conference on Control Applications, Kohala, Hawaii, USA.

74. Kepler, G. M., Banks, H., Tran, H., and Beeler, S. (2002). Reduced order modeling and control of thin film growth in an HPCVD reactor. ***SIAM Journal on Applied Mathematics***, 62(4), 1251-1280.

75. Banks, H., Kwon, H. D., Toivanen, J., and Tran, H. (2006). A state-dependent Riccati equation-based estimator approach for HIV feedback control. ***Optimal Control Applications and Methods***, 27(2), 93-121.

76. Itik, M., Salamci, M. U., and Banks, S. P. (2010). SDRE optimal control of drug administration in cancer treatment. ***Turkish Journal of Electrical Engineering & Computer Sciences***, 18(5), 715-730.

77. Babaei, N., Salamci, M. U., and Çimen, T. (2015). State Dependent Riccati Equation controlled drug delivery for mixed therapy of cancer treatment. ***IFAC-PapersOnLine***, 48(25), 265-270.

78. Banks, S. P. (1986). *Control systems engineering: modelling and simulation, control theory and microprocessor implementation* (1st Edition). New Jersey: Prentice Hall.

79. Banks, S. P. and McCaffrey, D. (1998). Lie algebras, structure of nonlinear systems and chaotic motion. ***International Journal of Bifurcation and Chaos***, 8(07), 1437-1462.

80. Tomas-Rodriguez, M. and Banks, S. P. (2010). *Linear, time-varying approximations to nonlinear dynamical systems: with applications in control and optimization*. Berlin: Springer.

81. Banks, S. P. and Dinesh, K. (2000). Approximate optimal control and stability of nonlinear finite-and infinite-dimensional systems. ***Annals of Operations Research***, 98(1-4), 19-44.

82. Banks, S. (2002). Nonlinear delay systems, Lie algebras and Lyapunov transformations. ***IMA Journal of Mathematical Control and Information***, 19(1,2), 59-72.

83. Tomas-Rodriguez, M., Banks, S. P., and Salamci, M. U. (2006, 13-15 December). *Sliding Mode Control for Nonlinear Systems: An Iterative Approach*. Paper presented at the Proceedings of the 45th IEEE Conference on Decision and Control, San Diego, California, USA.

84. Salamci, M. U., Özgören, M. K., and Banks, S. P. (2000). Sliding mode control with optimal sliding surfaces for missile autopilot design. ***Journal of Guidance, Control, and Dynamics***, 23(4), 719-727.

85. Çimen, T. and Banks, S. P. (2004). Global optimal feedback control for general nonlinear systems with nonquadratic performance criteria. ***Systems & Control Letters***, 53(5), 327-346.

86. Kodalak, F. and Salamci, M. U. (2015, 27-30 May). *Model reference adaptive control design for nonlinear systems using linear time varying approximations*. Paper presented at the 16th International Carpathian Control Conference, Szilvásvárad, Hungary.

87. Kodalak, F. and Salamci, M. U. (2015). Successive Approximations of Model Reference Adaptive Control Design for Nonlinear Systems. ***IFAC-PapersOnLine***, 48(25), 248-253.

88. Babaei, N. and Salamci, M. U. (2015, 27-30 May). *Model Reference Adaptive Control for MIMO nonlinear systems by using linear time varying approximation*. Paper presented at the 16th International Carpathian Control Conference, Szilvásvárad, Hungary.

89. Siegel, R. L., Miller, K. D., and Jemal, A. (2016). Cancer statistics, 2016. ***CA: A Cancer Journal for Clinicians***, 66(1), 7-30.

90. American Cancer Society. (2016). *Cancer facts and figures 2016*. Atlanta: American Cancer Society, 1-19.

91. Schättler, H. and Ledzewicz, U. (2015). *Optimal Control for Mathematical Models of Cancer Therapies: An Application of Geometric Methods*. New York: Springer.

92. Eisen, M. (1979). *Mathematical models in cell biology and cancer chemotherapy*. Berlin: Springer.

93. Swan, G. W. (1990). Role of optimal control theory in cancer chemotherapy. ***Mathematical biosciences***, 101(2), 237-284.

94. Swan, G. W. (1988). General applications of optimal control theory in cancer chemotherapy. ***Mathematical Medicine and Biology***, 5(4), 303-316.

95. Swan, G. W. (1981). Optimal control applications in biomedical engineering-a survey. ***Optimal Control Applications and Methods***, 2(4), 311-334.

96. Dibrov, B., Zhabotinsky, A., Neyfakh, Y. A., Orlova, M., and Churikova, L. (1985). Mathematical model of cancer chemotherapy. periodic schedules of phase-specific cytotoxic-agent administration increasing the selectivty of therapy. ***Mathematical biosciences***, 73(1), 1-31.

97. Martin, R., Teo, K., and D'Incalci, M. (1994). *Optimal control of drug administration in cancer chemotherapy*. Singapore: World Scientific.

98. Martin, R. (1992). Optimal control drug scheduling of cancer chemotherapy. ***Automatica***, 28(6), 1113-1123.

99. Martin, R., Fisher, M., Minchin, R., and Teo, K. (1990). A mathematical model of cancer chemotherapy with an optimal selection of parameters. ***Mathematical biosciences***, 99(2), 205-230.

100. Panetta, J. C. and Fister, K. R. (2000). Optimal control applied to cell-cycle-specific cancer chemotherapy. ***SIAM Journal on Applied Mathematics***, 60(3), 1059-1072.

101. Panetta, J. C. (1996). A mathematical model of periodically pulsed chemotherapy: tumor recurrence and metastasis in a competitive environment. ***Bulletin of Mathematical Biology***, 58(3), 425-447.

102. Panetta, J. C. and Adam, J. (1995). A mathematical model of cycle-specific chemotherapy. ***Mathematical and Computer Modelling***, 22(2), 67-82.

103. Coldman, A. J. and Murray, J. (2000). Optimal control for a stochastic model of cancer chemotherapy. ***Mathematical Biosciences***, 168(2), 187-200.

104. de Pillis, L. G., Renee Fister, K., Gu, W., Collins, C., Daub, M., Gross, D., Moore, J., and Preskill, B. (2009). Mathematical model creation for cancer chemo-immunotherapy. ***Computational and Mathematical Methods in Medicine***, 10(3), 165-184.

105. de Pillis, L. G., Fister, K. R., Gu, W., Head, T., Maples, K., Neal, T., Murugan, A., and Kozai, K. (2008). Optimal control of mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors. ***Journal of Biological Systems***, 16(01), 51-80.

106. de Pillis, L. G., Gu, W., Fister, K. R., Head, T. a., Maples, K., Murugan, A., Neal, T., and Yoshida, K. (2007). Chemotherapy for tumors: An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls. ***Mathematical Biosciences***, 209(1), 292-315.

107. de Pillis, L. G., Gu, W., and Radunskaya, A. E. (2006). Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. ***Journal of Theoretical Biology***, 238(4), 841-862.

108. de Pillis, L. G. and Radunskaya, A. (2003). The dynamics of an optimally controlled tumor model: A case study. ***Mathematical and Computer Modelling***, 37(11), 1221-1244.

109. de Pillis, L. G. and Radunskaya, A. (2003). A mathematical model of immune response to tumor invasion. ***Computational Fluid and Solid Mechanics 2003***, 2, 1661-1668.

110. de Pillis, L. G. and Radunskaya, A. (2001). A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach. ***Computational and Mathematical Methods in Medicine***, 3(2), 79-100.

111. Kimmel, M. and Swierniak, A. (1983). An optimal control problem related to leukemia chemotherapy. ***Scientific Bulletins of the Silesian Technical University***, 65, 120-113.

112. Murray, J. (1990). Optimal control for a cancer chemotheraphy problem with general growth and loss functions. ***Mathematical Biosciences***, 98(2), 273-287.

113. Murray, J. M. (1990). Some optimal control problems in cancer chemotherapy with a toxicity limit. ***Mathematical Biosciences***, 100(1), 49-67.

114. Swierniak, A. (1988). *Optimal treatment protocols in leukemia-modelling the proliferation cycle*. Paper presented at the Proceedings of the 12th IMACS World Congress, Paris, France.

115. Swierniak, A. (1995). Cell cycle as an object of control. ***Journal of Biological Systems***, 3(01), 41-54.

116. Swierniak, A. and Duda, Z. (1995). Bilinear models of cancer chemotherapy-singularity of optimal solutions. ***Mathematical Population Dynamics***, 2, 347-358.

117. Swierniak, A., Polanski, A., and Kimmel, M. (1996). Optimal control problems arising in cell-cycle-specific cancer chemotherapy. ***Cell Proliferation***, 29(3), 117-139.

118. Swierniak, A., Polański, A., Kimmel, M., Bobrowski, A., and Smieja, J. (1999). Qualitative analysis of controlled drug resistance model-inverse Laplace and and semigroup approach. ***Control and Cybernetics***, 28(1), 61-73.

119. Billy, F., Clairambault, J., and Fercoq, O. (2013). *Optimisation of cancer drug treatments using cell population dynamics*. New York: Springer.

120. Sbeity, H. and Younes, R. (2015). Review of Optimization Methods for Cancer Chemotherapy Treatment Planning. ***Journal of Computer Science & Systems Biology***, 8(2), 47-95.

121. Coldman, A. and Goldie, J. (1983). A model for the resistance of tumor cells to cancer chemotherapeutic agents. ***Mathematical Biosciences***, 65(2), 291-307.

122. Coldman, A. and Goldie, J. (1986). A stochastic model for the origin and treatment of tumors containing drug-resistant cells. ***Bulletin of Mathematical Biology***, 48(3-4), 279-292.

123. Costa, M. and Boldrini, J. (1997). Conflicting objectives in chemotherapy with drug resistance. ***Bulletin of Mathematical Biology***, 59(4), 707-724.

124. Costa, M., Boldrini, J., and Bassanezi, R. (1995). Drug kinetics and drug resistance in optimal chemotherapy. ***Mathematical Biosciences***, 125(2), 191-209.

125. Jackson, T. L. and Byrne, H. M. (2000). A mathematical model to study the effects of drug resistance and vasculature on the response of solid tumors to chemotherapy. ***Mathematical Biosciences***, 164(1), 17-38.

126. Kimmel, M. and Swierniak, A. (2006). *Control theory approach to cancer chemotherapy: benefiting from phase dependence and overcoming drug resistance*. Berlin: Springer.

127. Ledzewicz, U. and Schättler, H. M. (2006). Drug resistance in cancer chemotherapy as an optimal control problem. ***Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B***, 6(1), 129.

128. Maurer, H., Büskens, C., Kim, J. H., and Kaya, C. (2005). Optimization methods for the verification of second order sufficient conditions for bang–bang controls. ***Optimal Control Applications and Methods***, 26(3), 129-156.

129. McAneney, H. and O'Rourke, S. (2007). Investigation of various growth mechanisms of solid tumour growth within the linear-quadratic model for radiotherapy. ***Physics in medicine and biology***, 52(4), 1039.

130. Kirschner, D. and Panetta, J. C. (1998). Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction. ***Journal of Mathematical Biology***, 37(3), 235-252.

131. de Pillis, L. G., Radunskaya, A. E., and Wiseman, C. L. (2005). A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth. ***Cancer Research***, 65(17), 7950-7958.

132. Burden, T. N., Ernstberger, J., and Fister, K. R. (2004). Optimal control applied to immunotherapy. ***Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B***, 4(1), 135-146.

133. Fister, K. R. and Donnelly, J. H. (2005). Immunotherapy: an optimal control theory approach. ***Mathematical Biosciences and Engineering***, 2(3), 499-510.

134. Mathijssen, R. H., De Jong, F. A., Loos, W. J., Van Der Bol, J. M., Verweij, J., and Sparreboom, A. (2007). Flat-fixed dosing versus body surface area–based dosing of anticancer drugs in adults: does it make a difference? ***The Oncologist***, 12(8), 913-923.

135. Du Bois, D. and Du Bois, E. F. (1916). A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. ***Nutrition***, 5, 303-311.

136. Sawyer, M. and Ratain, M. J. (2001). Body surface area as a determinant of pharmacokinetics and drug dosing. ***Investigational New Drugs***, 19(2), 171-177.

137. Mosteller, R. (1987). Simplified calculation of body-surface area. ***The New England Journal of Medicine***, 317(17), 1098.

138. Marshall, J. L. (2012). Maximum-tolerated dose, optimum biologic dose, or optimum clinical value: dosing determination of cancer therapies. ***Journal of Clinical Oncology***, 30(23), 2815-2816.

139. Gurney, H. (1996). Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. ***Journal of Clinical Oncology***, 14(9), 2590-2611.

140. Gurney, H. P., Ackland, S., Gebski, V., and Farrell, G. (1998). Factors affecting epirubicin pharmacokinetics and toxicity: evidence against using body-surface area for dose calculation. ***Journal of Clinical Oncology***, 16(7), 2299-2304.

141. Ratain, M. J. (1998). Body-surface area as a basis for dosing of anticancer agents: science, myth, or habit? ***Journal of Clinical Oncology***, 16(7), 2297.

142. Gurney, H. (2002). How to calculate the dose of chemotherapy. ***British Journal of Cancer***, 86(8), 1297-1302.

143. Gurney, H., Dodwell, D., Thatcher, N., and Tattersall, M. (1993). Escalating drug delivery in cancer chemotherapy: A review of concepts and practice–part 1. ***Annals of Oncology***, 4(1), 23-34.

144. Stadtmauer, E. A., O'Neill, A., Goldstein, L. J., Crilley, P. A., Mangan, K. F., Ingle, J. N., Brodsky, I., Martino, S., Lazarus, H. M., and Erban, J. K. (2000). Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. ***New England Journal of Medicine***, 342(15), 1069-1076.

145. Gamelin, E., Boisdron-Celle, M., Guerin-Meyer, V., Delva, R., Lortholary, A., Genevieve, F., Larra, F., Ifrah, N., and Robert, J. (1999). Correlation between uracil and dihydrouracil plasma ratio, fluorouracil (5-FU) pharmacokinetic parameters, and tolerance in patients with advanced colorectal cancer: a potential interest for predicting 5-FU toxicity and determining optimal 5-FU dosage. ***Journal of Clinical Oncology***, 17(4), 1105-1105.

146. Loos, W. J., de Jongh, F. E., Sparreboom, A., de Wit, R., van Boven-van Zomeren, D. M., Stoter, G., Nooter, K., and Verweij, J. (2006). Evaluation of an alternate dosing strategy for cisplatin in patients with extreme body surface area values. ***Journal of Clinical Oncology***, 24(10), 1499-1506.

147. Sparreboom, A. and Figg, W. D. (2006). Identifying sources of interindividual pharmacokinetic variability with population modeling. ***Clinical Cancer Research***, 12(7), 1951-1953.

148. André, N., Padovani, L., and Pasquier, E. (2011). Metronomic scheduling of anticancer treatment: the next generation of multitarget therapy? ***Future Oncology***, 7(3), 385-394.

149. Benzekry, S., Pasquier, E., Barbolosi, D., Lacarelle, B., Barlési, F., André, N., and Ciccolini, J. (2015). Metronomic reloaded: theoretical models bringing chemotherapy into the era of precision medicine. ***Seminars in Cancer Biology***, 35, 53-61.

150. Pai, P., Vaidya, A., Prabhash, K., and Banavali, S. (2013). Oral metronomic scheduling of anticancer therapy-based treatment compared to existing standard of care in locally advanced oral squamous cell cancers: A matched-pair analysis. ***Indian Journal of Cancer***, 50(2), 135.

151. Babaei, N. and Salamci, M. U. (2013, 30 October-1 November). *State dependent riccati equation based model reference adaptive control design for nonlinear systems*. Paper presented at the XXIV International Symposium on Information, Communication and Automation Technologies, Sarajevo.

152. Babaei, N. and Salamci, M. U. (2014, 24-29 August). *State Dependent Riccati Equation Based Model Reference Adaptive Stabilization of Nonlinear Systems with Application to Cancer Treatment*. Paper presented at the Proceedings of the 19th IFAC World Congress, Cape Town, South Africa.

153. Babaei, N. and Salamci, M. U. (2015). Personalized drug administration for cancer treatment using Model Reference Adaptive Control. ***Journal of Theoretical Biology***, 371, 24-44.

154. Eugene, L. and Kevin, W. (2013). *Robust and Adaptive Control With Aerospace Applications*. London: Springer.

155. Khalil, H. K. and Grizzle, J. (1996). *Nonlinear systems*. New Jersey: Prentice hall

156. Anderson, B. D. O. and Moore, J. B. (1989). *Optimal control: linear quadratic methods*. New Jersey: Prentice Hal.

157. Isidori, A. (1995). *Nonlinear Control Systems* (3rd Edition). Berlin: Springer-Verlag.

158. Vidyasagar, M. (1993). *Nonlinear systems analysis*. New Jersey: Prentice-Hal.

159. Williams, D. E., Friedland, B., and Madiwale, A. N. (1987). Modern control theory for design of autopilots for bank-to-turn missiles. ***Journal of Guidance, Control, and Dynamics***, 10(4), 378-386.

160. Cloutier, J. R. and Stansbery, D. T. (2002, 8-10 May). *The capabilities and art of state-dependent Riccati equation-based design*. Paper presented at the Proceedings of the 2002 American Control Conference Anchorage, Alaska, USA.

161. Cloutier, J. R. and Stansbery, D. T. (2002, 8-10 May). *Dynamic conversion of flight path angle commands to body attitude commands*. Paper presented at the Proceedings of the 2002 American Control Conference Anchorage, Alaska, USA.

162. Tomas-Rodriguez, M. and Banks, S. P. (2003). Linear approximations to nonlinear dynamical systems with applications to stability and spectral theory. ***IMA Journal of Mathematical Control and Information***, 20(1), 89-103.

163. Kuznetsov, V. A., Makalkin, I. A., Taylor, M. A., and Perelson, A. S. (1994). Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis. ***Bulletin of Mathematical Biology***, 56(2), 295-321.

164. Owen, M. R. and Sherratt, J. A. (1998). Modelling the macrophage invasion of tumours: Effects on growth and composition. ***Mathematical Medicine and Biology***, 15(2), 165-185.

165. Michelson, S. and Leith, J. (1995). Host response in tumor growth and progression. ***Invasion & Metastasis***, 16(4-5), 235-246.

166. Britton, N. (2003). *Essential mathematical biology* (1st Edition). London: Springer.

167. Diefenbach, A., Jensen, E. R., Jamieson, A. M., and Raulet, D. H. (2001). Rae1 and H60 ligands of the NKG2D receptor stimulate tumour immunity. ***Nature***, 413(6852), 165-171.

168. Kawarada, Y., Ganss, R., Garbi, N., Sacher, T., Arnold, B., and Hämmerling, G. J. (2001). NK-and CD8+ T cell-mediated eradication of established tumors by peritumoral injection of CpG-containing oligodeoxynucleotides. ***The Journal of Immunology***, 167(9), 5247-5253.

169. Germain, R. N. (2004). An innately interesting decade of research in immunology. ***Nature Medicine***, 10(12), 1307-1320.

170. Osada, T., Nagawa, H., and Shibata, Y. (2004). Tumor-infiltrating effector cells of α-galactosylceramide-induced antitumor immunity in metastatic liver tumor. ***Journal of Immune Based Therapies and Vaccines***, 2(1), 1-9.

171. Kieper, W. C., Prlic, M., Schmidt, C. S., Mescher, M. F., and Jameson, S. C. (2001). Il-12 enhances CD8 T cell homeostatic expansion. ***The Journal of Immunology***, 166(9), 5515-5521.

172. Roitt, I. M., Male, J., Roitt, D. K. I. M., Brostoff, J., and Male, D. K. (2001). *Immunology* (6th Edition). London: Mosby.

173. Adam, J. and Bellomo, N. (1997). *A survey of models for tumor-immune system dynamics*. Basel: birkhauser.

174. Huang, A., Golumbek, P., Ahmadzadeh, M., Jaffee, E., Pardoll, D., and Levitsky, H. (1994). Role of bone marrow-derived cells in presenting MHC class I-restricted tumor antigens. ***Science***, 264(5161), 961-965.

175. Rosenberg, S. A. and Lotze, M. T. (1986). Cancer immunotherapy using interleukin-2 and interleukin-2-activated lymphocytes. ***Annual Review of Immunology***, 4(1), 681-709.

176. Antony, P. A. and Restifo, N. P. (2005). CD4+ CD25+ T regulatory cells, immunotherapy of cancer, and interleukin-2. ***Journal of Immunotherapy***, 28(2), 120-128.

177. Dudley, M. E., Wunderlich, J. R., Robbins, P. F., Yang, J. C., Hwu, P., Schwartzentruber, D. J., Topalian, S. L., Sherry, R., Restifo, N. P., and Hubicki, A. M. (2002). Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. ***Science***, 298(5594), 850-854.

178. Glas, R., Franksson, L., Une, C., Eloranta, M.-L., Öhlén, C., Örn, A., and Kärre, K. (2000). Recruitment and Activation of Natural Killer (Nk) Cells in Vivo Determined by the Target Cell Phenotype An Adaptive Component of Nk Cell–Mediated Responses. ***The Journal of Experimental Medicine***, 191(1), 129-138.

179. Melichar, B., Dvorák, J., Jandík, P., Tousková, M., Solichová, D., Megancová, J., and Voboril, Z. (2000). Intraarterial chemotherapy of malignant melanoma metastatic to the liver. ***Hepato-Gastroenterology***, 48(42), 1711-1715.

180. Mustafa, M. M., Buchanan, G. R., Winick, N. J., McCracken, G. H., Tkaczewski, I., Lipscomb, M., Ansari, Q., and Agopian, M. S. (1998). Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. ***Journal of Pediatric Hematology/Oncology***, 20(5), 451-457.

181. Pazdur, R., Hoskins, W., Wagman, L., and Coia, L. (2009). *Cancer management: a multidisciplinary approach* (12th Edition). New York: CMP Medica.

182. Gardner, S. N. (2000). A mechanistic, predictive model of dose-response curves for cell cycle phase-specific and-nonspecific drugs. ***Cancer Research***, 60(5), 1417-1425.

183. Jiang, H. and Chess, L. (2004). An integrated view of suppressor T cell subsets in immunoregulation. ***The Journal of Clinical Investigation***, 114(9), 1198-1208.

184. Polston, J. D. (2013). *Decentralized Adaptive Control for Uncertain Linear Systems: Techniques with Local Full-state Feedback Or Local Relative-degree-one Output Feedback*. Master's Thesis, University of Kentucky, Lexington, Kentucky.

185. Tao, G. (2003). *Adaptive control design and analysis*. New Jersey: Wiley. 150-174.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı	: BABAEI, Naser
Uyruğu	: İRAN
Doğum tarihi ve yeri	: 25.04.1978, Marand
Medeni hali	: Evli
Telefon	: 0 (544) 312 2131
Faks	:
e-mail	: naser.babaei@gazi.edu.tr

Eğitim

Derece	**Eğitim Birimi**	**Mezuniyet tarihi**
Doktora	Gazi Üniversitesi / Makine Mühendisliği	2016
Yüksek lisans	Tebriz Üniversitesi / Makine Mühendisliği	2004
Lisans	Tebriz Üniversitesi / Makine Mühendisliği	2001
Lise	Shahid Madanni (SAMPAD) / Tabriz	1996

İş Deneyimi

Yıl	**Yer**	**Görev**
2008-2011	İslami Azad Üniversitesi	Öğretim Görevlisi
2006-2009	S.S.Charkheshgar	Uzman (Ar-Ge Mühendisi)
2004-2006	W.S.T. Co.	Mühendislik Bölümün Müdürü
2003-2004	Azar Ghaleb Co.	Kalıp Tasarım Uzmanı
2001-2003	Varagh Karan Tabriz Co.	Makine Mühendisi

Yabancı Dil

İngilizce, Farsça, Azerice

Yayınlar

1. Babaei, N., Babaei, A. and Tanabi. H. (2012). Investigation of Grinding Surface Temperature: Experimental Measurements and Numerical Modeling. ***Advanced Materials Research***, 341-342, 147-151.

2. Tanabi, H., Babaei, N. and Babaei, A. (2012). Real-Time Tool Wear Monitoring Based on Feed Motor Current in Chuck-Center Mounting Condition. ***Advanced Materials Research***, 341-342, 307-312.

3. Babaei, N. and Salamci, M. U. (2013, 30 October-1 November). *State dependent Riccati equation based model reference adaptive control design for nonlinear systems*. Paper presented at the XXIV International Symposium on Information, Communication and Automation Technologies, Sarajevo.

4. Babaei, N. and Salamci, M. U. (2014, 24-29 August). *State Dependent Riccati Equation Based Model Reference Adaptive Stabilization of Nonlinear Systems with Application to Cancer Treatment*. Paper presented at the Proceedings of the 19th IFAC World Congress, Cape Town, South Africa.

5. Babaei, N. and Salamci, M. U. (2015). Personalized drug administration for cancer treatment using Model Reference Adaptive Control. ***Journal of Theoretical Biology***, 371, 24-44.

6. Babaei, N., Salamci, M. U., and Çimen, T. (2015). State Dependent Riccati Equation controlled drug delivery for mixed therapy of cancer treatment. ***IFAC-PapersOnLine***, 48(25), 265-270.

7. Babaei, N. and Salamci, M. U. (2015, 27-30 May). *Model Reference Adaptive Control for MIMO nonlinear systems by using linear time varying approximation*. Paper presented at the 16th International Carpathian Control Conference, Szilvásvárad, Hungary.

8. Babaei, N. and Salamci, M. U. Controller Design for Personalized Drug Administration in Cancer Therapy: Successive Approximation Approach. ***Optimal Control Applications and Methods***, (submitted).

Hobiler

Kitap okumak, fotoğraf çekmek, Resim çizmek, Spor



GAZİ GELECEKTİR..