

# DAHİLİ MODEL KONTROL TABANLI VE ORANSAL İNTEGRAL TÜREVSEL TABANLI DENETLEYİCİ TASARIMLARININ YAPAY PANKREAS KONTROLÜ İÇİN KARŞILAŞTIRILMASI

## (Comparison of Internal Model Control (IMC) Based and Proportional Integral Derivative (PID) Based Controller Designs for Artificial Pancreas Control)

Ravan Şenen Al Ekhwan<sup>1</sup>, Ercüment Özer<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> Biyomedikal Mühendisliği, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, İstanbul, Türkiye. rawanshanan.96@gmail.com  
(Biomedical Engineering, Institute for Graduate Studies in Science and Engineering, Istanbul Yeni Yuzyl University, Istanbul, Turkey)

<sup>2,\*</sup> Dr. Öğr. Üy., Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Mühendislik Mimarlık Fakültesi, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, İstanbul, Türkiye. ercument.ozer@yeniuyuzyl.edu.tr, drozer@protonmail.com  
(Asst. Prof. Dr., Biomedical Engineering Department, College of Engineering and Architecture, Istanbul Yeni Yuzyl University, Istanbul, Turkey)

Alınma Tarihi: 11 Kasım 2025 Kabul Tarihi: 24 Kasım 2025 Yayın Tarihi: Şubat 2026  
(Received: 11 November 2025 Accepted: 24 November 2025 Published: February 2026)

Araştırma Makalesi  
(Research Paper)

### ÖZET

Diyabetes Mellitus (Tip I) hastalarında kan glikoz seviyelerinin tam olarak kontrol edilememesi ciddi sağlık riskleri doğurur ve bireysel farklar, hipoglisemi riski, birbirine ters yönde tepki üreten insülin ve glukagon hormonlarının yarılanma süreleri, ölü zamanlar ve taşınabilir çift hormonlu yapay pankreas proseslerinde kullanılan deri altı sensörlerden ve infüzyonundan kaynaklanan yüksek gecikmeler bu kontrolü zorlaştırır. Bu çalışmada, bireysel farkları ve proses-model uyumsuzluklarını elimine edebilme potansiyeline sahip gelişmiş Dahili Model Denetleyicisi ile klasik tipteki Oransal İntegral Türevsel denetleyici, çift hormonlu taşınabilir yapay pankreas kontrolü açısından karşılaştırılmıştır. IMC, bir sürecin modelinin tersi kullanılarak tasarlanan bir model öngörülü denetçi olup, model ile süreç çıktıları arasındaki farkları da hata terimine ekleyebilmesi nedeniyle, özellikle süreç-model uyumsuzluklarının bulunduğu durumlarda etkili bir kontrol yöntemi olarak kabul edilir ve bu uyumsuzluklar denetçinin tek ayar parametresi olan filtre sabiti ile yönetilir. PID tabanlı klasik denetleyicilerde ise çıktının kontrolü, girdi değerinin hataya, hatanın integraline ve hatanın türevine oranlı bir şekilde manipüle edilmesiyle yapılmaktadır. Bu çalışmada, IMC denetleyicisi tasarımı için, endokrin pankreasın doğal proses kinetiği ile ticari olarak kullanılan analog insülin ve glukagon ürünlerinin kinetik parametreleri esas alınmıştır. Testler C programlama dili ve dinamik simülasyonlarla gerçekleştirilmiştir. Proses-model uyumsuzlukları, literatürde yer alan proses değerleri ve analog hormon kinetik parametre değerleri dahilinde test edilmiştir. Simülasyonlarda, hem IMC'nin, hem de PID'nin bozucu etki kontrolünü hormonların yarılanma sürelerinden kaynaklanan yüksek uyumsuzluklara ve sensör gecikmesi ve ölü zamanlar nedeniyle kontrol aralıklarının geniş tutulması zorunluluğuna rağmen başarıyla gerçekleştirebildiği gözlemlenmiştir fakat göreceli olarak set değerine daha kısa zamanda ulaşması nedeniyle IMC'nin PID'ye göre daha yüksek bir performans sergilediği gözlemlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetes Mellitus, IMC, PID

### ABSTRACT

Inability to fully control blood glucose levels in patients with Type 1 Diabetes Mellitus poses serious health risks. Individual differences, the risk of hypoglycemia, the opposing half-lives of insulin and glucagon, dead times, and the high delays associated with the subcutaneous sensors and infusion used in portable dual-hormone artificial pancreas processes make this control challenging. In this study, the advanced Internal Model Controller, which has the potential to eliminate individual differences and process-model mismatches, was compared with the conventional Proportional Integral Derivative Controller for dual-hormone portable artificial pancreas control. IMC is a model-predictive controller, designed using the inverse of a process model. Because it incorporates differences between the model and process outputs into the error term, it is considered a particularly effective control method for situations where process-model mismatches occur. These mismatches are managed by the controller's single tuning parameter, the filter constant. In conventional PID-based controllers, output control is achieved by manipulating the input value proportionally to the error, the integral of the error, and the derivative of the error. In this study, the IMC controller design was based on the natural process kinetics of the endocrine pancreas and the kinetic parameters of commercially available analog insulin and glucagon products. Tests were conducted using the C programming language and dynamic simulations. Process-model mismatches were tested within the literature for process values and analog hormone kinetic parameter values. In the simulations, it was observed that both IMC and PID successfully controlled the disturbances despite high mismatches due to the hormones' half-lives and the necessity of wide control ranges due to sensor delay and dead times. However, IMC exhibited higher performance than PID due to its relatively shorter time to reach the setpoint.

**Keywords:** Diabetes Mellitus, IMC, PID

## 1. GİRİŞ

Tıbbi bir hayati risk ve aciliyet durumu olan “hipoglisemi” bir aşırı kan şekeri düşüklüğü durumu olup genellikle Diyabetes Mellitus tedavileri sırasında ve bu tedaviler nedeniyle yaşanmaktadır [1, 2, 3]. Yapay pank-

reas kullanan TİP I Diyabetes Mellitus hastalarında kan glikoz seviyelerine asla düşmemeli veya düştüğünde hızlı bir şekilde yükseltilebilmelidir [4]. Çalışma kinetikleri açısından piyasada çok farklı özellikler ve davranışlar gösteren insülinler bulunmaktadır ve bireysel farklardan kaynaklanan süreç-model uyumsuzluğuna bağlı nedenler ve

kullanılan farklı insülinlerin kendine özgü yarılanma süreleri, belli limitler dahilinde gerçekleşmek zorunda olan kontrolü zorlaştırmaktadır [10].

IMC, süreç-model uyumsuzluklarından kaynaklanan sorunların yönetilmesindeki başarısı ile tanınan bir kontrol stratejisidir [5, 6]. IMC, süreç-ile model arasındaki farkları da hata terimine ekleyebilmesi nedeniyle, model süreçten farklı dahi olsa kontrol görevlerini başarılı şekilde gerçekleştirebilmektedir [7]. IMC tasarımı stabil prosesler için "kusursuz" olarak tabir edilen denetçiyi verir [8, 9]. Süreç-model uyumsuzluklarının hiç olmadıkları durumlarda ise kelimenin tam anlamıyla "kusursuz" bir kontrol söz konusudur [8, 9]. Bu yeteneklerinden dolayı, IMC, özellikle çok girdili çok çıktılı proseslerdeki karmaşıklık (iç etkileşim), yüksek ölü zamanlar ve non-linearite gibi nedenlerden kaynaklanan sorunlarda bile başarılı ve etkili bir çözüm olmaktadır [2, 10, 11, 13].

IMC bir model bazlı denetçidir ve en temel anlatımıyla modelin tersi alınarak elde edilir. Filtre, IMC denetçinin bir parçasıdır, IMC denetçinin tek ayar parametresi filtre sabitidir ve özellikle yüksek süreç-model uyumsuzluklarında gerekli olabilmektedir [10]. Çok girdili çok çıktılı proseslerdeki manipüle edilen girdi ve kontrol edilen çıktı maliyetlerine bağlı olmak üzere tasarımlara manipülasyon miktarlarını sınırladığı matrisler de eklenebilmektedir. Oransal İntegral Türevsel denetim yapan PID denetçilerde ise çıktının kontrolü, girdi değerinin "hataya", "hatanın integraline" ve "hatanın türevine" oranlı bir şekilde manipüle edilmesiyle yapılır ve klasik PID denetleyicilerde model ile proses arasındaki uyumsuzluk hata terimine eklenmediği için model-proses uyumsuzluklarını otomatik olarak hesaba katma özelliği yoktur.

Yukarıda belirtildiği şekilde TİP I Diyabetes Mellitus özel bir kontrol problemi oluşturur. Kandaki şeker seviyesinin bazal limitin altına inmesi istenmediği gibi, şekerin aşırı yükselmesi ve yüksek seviyelerde uzun süre kalması da ciddi tıbbi sonuçları olan bir durumdur.

Sağlıklı insan pankreası, endokrin sistemin bir parçası olup belli kontrol aralıklarıyla çalışan doğal bir denetçidir. Bu çalışmada, IMC denetçisi tasarımı için, sağlıklı insan endokrin pankreasının doğal çalışma kinetiği ve ticari olarak satılan analog hormonların kinetik parametreleri esas alınmıştır ve denemeler 1. Derece Euler İntegrasyonu ve 4. Derece Runge-Kutta İntegrasyon yöntemleriyle dinamik simülasyonlar yapılarak gerçekleştirilmiştir. Özellikle, yaratacağı hayati riskler nedeniyle deneysel olarak yapılması mümkün olmayan denemeler bu çalışmalarda test edilmiştir. Aynı şekilde PID performansları da simülasyonlarla test edilmiştir. Bu tür bir proses için Cohen-Coon gibi PID ayar yöntemlerinin kullanılması proses limitasyonları nedeniyle mümkün olmadığı için farklı ayar değerlerinin sonuçları karşılaştırmalı grafikler üzerinden incelenmiştir. Kişisel farkların da dikkate alındığı durumlarda doğru ayarlandığı zaman PID denetleyicisinin de IMC denetleyicisine çok yakın performans gösterebileceği gözlemlenmiştir [10, 12].

Bu çalışmanın amacı çift hormonlu yapay pankreas kullanan TİP I Diyabetes Mellitus hastalarındaki bireysel farklardan, ölü zamanlardan, sensör ve infüzyon gecikmelerinden ve hormon yarılanma sürelerinden kaynaklanan kontrol problemlerini ve süreç-model uyumsuzluklarını elimine edebilme yeteneği açısından gelişmiş Dahili Model Denetçisi yaklaşımı ile piyasada yaygın şekilde kullanılan Oransal İntegral Türevsel denetim yaklaşımını karşılaştırmaktır.

## 2. LİTERATÜR İNCELEMESİ

### 2.1 ENDOKRİN PANKREAS

Pankreas işlevsel olarak birbirinden farklı iki organdan oluşur: vücudun ana sindirim bezi olan "ekzokrin (exocrine) pankreas" ve insülin, glukagon, somatostatin, pankreas polipeptidi (PP) ve grelin üreten "endokrin (endocrine) pankreas" (endokrin, hormonlar aracılığıyla vücut fonksiyonlarını düzenleyip kontrol eden iç salgı bezlerinin genel adıdır) [14, 15, 16, 17].

Ekzokrin pankreasın temel görevi yutulan gıdaların emilim için kullanılabilir hale getirilmesidir. Ekzokrin pankreas "enzim" üreten hücrelerden ve bu enzimleri oniki parmak bağırsağı (duodenum) boşluğuna (lümene) ileten kanal (duct) sisteminden oluşur [14, 15, 16, 17]. Yetişkinlerde, bir günde yaklaşık 800 - 900 cm<sup>3</sup> arasında pankreas

özsuyu salgılanır ve besinlerin parçalanmasına yardımcı olan çeşitli enzimleri ve bikarbonatı içeren bu pankreas özsuyu (ve karaciğer tarafından üretilen safra) bir kanal aracılığıyla onikiparmak bağırsağına dökülür.

Endokrin pankreas "hormonları" ise gıdaların adsorpsiyonunun hızından, hücrel depolamaya ve besin metabolizmasına kadar hücrel beslenmenin her yönünü düzenlerler. Endokrin pankreasın işlev bozukluğu veya hedef dokuların anormal tepkileri durumunda, adına "diabetes mellitus" denilen önemli bozukluklar oluşur [14, 15, 16, 17].

Endokrin pankreas, ekzokrin pankreasın salgılama yapan glandüler maddesinin her tarafına dağılmış olarak bulunan ve Langerhans adacıkları (*Islets of Langerhans*) adı verilen yaklaşık 1 milyon küçük endokrin bezden (bölgelerden) oluşur. Adacıklar pankreasın toplam hacminin % 1,0 - % 1,5'ini oluştururlar ve yetişkin insanlarda yaklaşık 0,9 - 1,2 gram ağırlığındadırlar [14, 15, 16, 17]. Sağlıklı bir yetişkindeki pankreasın ağırlığı 75-100 gram civarındadır.

Langerhans adacıklarında birçok farklı hücre tipi bulunur; alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), delta ( $\delta$ ), epsilon ( $\epsilon$ ), pankreas polipeptidi (PP) hücreleri. Bu hücreler toplam adacık hacminin sırasıyla % 25, % 55, % 10, % 3, % 5 ve % 2 diğer olmak üzere içeriğini oluştururlar ve bu hücreler sırasıyla glukagon, insülin, somatostatin, ghrelin ve PP üretirler. Bu üretici hücreler her bir adacık içerisinde dağınık şekilde bulunurlar ve adacıklar arasında da homojen şekilde dağılmışlardır.

Adacıklar damarlıdırlar ve çevrelerindeki ekzokrin pankreas dokusunun beş ila on katı oranında kan akışı alırlar. Her adacık, beyinde ve omurilikte bulunan hücrelere benzeyen hücrelerden oluşan bir kafesle çevrilidir ve "sempatik" (acil durumlarda harekete geçen), "parasempatik" (aktiviteleri gevşeten ve azaltan, rahatlatıcı), "duyuşal" (iç-dış uyarıları algılayıp tanıyan) nöronlar içeren sinirlerle kaplıdırlar [20, 21].

Beta hücreleri tarafından salgılanan insülin, karaciğerin, iskelet kasının ve yağ dokusunun glikoz alımını özel reseptörler yoluyla uyararak kandaki glikoz konsantrasyonunu azaltır [14]. Alfa hücreleri tarafından salgılanan glukagon ise (vücuttaki birincil katabolik hormondur) tam tersine kan dolaşımındaki glikoz ve yağ asitlerinin konsantrasyonunu artırır [14, 17, 22, 23].

Hem kan şekeri seviyesini düşüren insülin hormonunu, hem de kan şekeri seviyesini yükselten glukagon hormonunu salgılayan endokrin pankreas, vücuttaki kan şekerini hem arttıran hormonları, hem de azaltan hormonları üreterek kan şekeri için bir denetleyici (*controller*) işlevi görür [14].

Aşırı miktarda glukagon ve insülin sekresyonunu önleyen somatostatini salgılayan delta ( $\delta$ ) hücreleri; yağ depolamasını artıran, iştahı ve hipofiz bezinden büyüme hormonu salınımını uyararak ghrelini salgılayan epsilon ( $\epsilon$ ) hücreleri; mide asidi salgısını, boşalmasını ve üst bağırsak hareketliliğini azaltan bir tokluk hormonu olan polipeptitleri salgılayan pankreatik polipeptit (PP) hücreleri de bu denetimde dolaylı olarak etki yaparlar fakat insülin salgılayan "beta hücreleri" adacık kütesinin çoğunluğunu (yaklaşık % 60'ını) oluştururlar [17, 24].

#### 2.1.1 İnsülin ve Hipoglisemi

Endokrin pankreastaki beta ( $\beta$ ) hücreleri tarafından üretilen insülinin temel fonksiyonu alınan besin maddelerinin depolanmasını sağlamaktır fakat vücuttaki hemen hemen her dokunun işlevini de doğrudan veya dolaylı olarak etkiler [25, 26].

İnsülin, kan dolaşımı aracılığıyla vücuda gönderilir. Langerhans adacıkları damarlı oldukları ve çevrelerindeki ekzokrin pankreas dokusunun beş ila on katı oranında kan akışı aldıkları için bu gönderim hızlı gerçekleşir. İnsülin, insülin reseptörleri aracılığıyla etki ederek hedef organlarda karbonhidrat, yağ ve protein sentezini artırır (insülin reseptörü, "büyüme faktörü" reseptörü ailesinden bir reseptördür). Karaciğerde, glikoz kullanımında rol oynayan enzimlerin sentezini uyarır ve glikoz üretiminde rol oynayan enzimlerin sentezini engeller.

İnsülinin vücuttaki dolaşım yarı ömrü 3 ila 5 dakikadır. Karaciğerdeki ve böbrekteki insülinazlar tarafından parçalanır [27]. Karaciğerden tek bir geçiş, kanın sıvı kısmını oluşturan plazma insülininin yaklaşık % 50'sini

uzaklaştırır. Vücuttaki kan dolaşımının bir tam devrinin süresi çok tartışmalı bir konu olsa da genellikle yaklaşık 60 saniye (1 dakika) olarak kabul edilebilir ama bu sürenin “vücut büyüklüğüne”, “kalp atım hızına” ve “aktivite düzeyine” bağlı olarak 20 saniye ile 120 saniye (0,33 dakika ile 2 dakika) arasında değişebileceği de kabul edilmektedir.

Pankreas tarafından üretilen az miktarda pro-insülin de insülin ile birlikte kan dolaşımına salgılanır (insan pankreasından salgılanan immünoaktif insülinin yaklaşık % 3 ila % 5'i aslında pro-insülidir). Pro-insülin karaciğer tarafından atılmadığı için, yarı ömrü insülinin üç ila dört katıdır. Böbrek, proinsülin bozunmasının ana yeridir. Uzun yarı ömrü, pro-insülinin kanda birikmesine olanak tanır ve insanlarda bazal durumda dolaşan immünoaktif insülinin % 12 ila % 20'sini oluşturur. Pro-insülin, insülinin biyolojik aktivitesinin yaklaşık % 7 ila % 8'ine sahiptir.

Besin alımından sonra periferik (çevresel) insülin konsantrasyonu 8-10 dakika içinde artar, 30 - 45 dakikada zirve konsantrasyonlara ulaşır ve daha sonra yemekten sonra 90 - 120 dakika içinde hızla başlangıç değerlerine düşer.

Bazal insülin salgılanması, açlık durumunda, ekzojen (dışarıdan kaynaklanan/üretilen) uyarıların yokluğunda meydana gelir. 80 ila 100 mg/dL'nin (4,4 - 5,6 mmol/L) altındaki plazma glikoz seviyeleri insülin salınımını uyarmaz ve insülin salgılanmasının diğer fizyolojik düzenleyicilerinin çoğu yalnızca uyarıcı glikoz seviyelerinin varlığında işlev görür.

Uyarılmış insülin salgılanması, ekzojen uyarılara yanıt olarak meydana gelir. Canlı organizmada, yenen yemekler insülin salgılanması için başlıca uyarınlara sağlarlar. Glikoz, insülin salınımının en güçlü uyarıcısıdır. Pankreas, glikoz uyarımına yanıt olarak iki fazda insülin salgılar.

Glikoz konsantrasyonu aniden arttığında, başlangıçta kısa süreli bir insülin salınımı patlaması meydana gelir (ilk faz); glikoz yükselmesi devam ederse, insülin salınımı kademeli olarak düşer ve sonra tekrar sabit bir seviyeye yükselmeye başlar (ikinci faz). Ancak, yüksek glikoz uyarımının sürdürülen seviyeleri (in vitro 4 saat veya in vivo 24 saatten fazla)  $\beta$  hücrelerinin glikoza verdiği yanıtın geri dönüşümlü duyarısızlaşmasına neden olur (ancak diğer uyarılara karşı duyarısızlaşmaz).

$\beta$  hücresi, metabolizması yoluyla glikozu algılar. Glikoz metabolizmasını engelleyen 2-deoksiglukoz gibi ajanlar insülin salınımını engeller. Glikoz, pankreas  $\beta$  hücresine, glikoz taşıyıcıları olarak adlandırılan zar proteinleri tarafından kolaylaştırılan pasif difüzyonla girer.

Kan şekerinin aşırı düşmesi durumuna hipoglisemi (hypoglycemia) denir ve şiddetli (*severe*) hipoglisemi acil müdahale gerektiren çok tehlikeli bir tıbbi durumdur. Geç müdahale ölümlü sonuçlanabilir. Hipoglisemi, genellikle diyabet tedavisi ile ilgili durumlarda yaşanmakta ve uygulanan diyabet tedavilerinin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.

Acil hipoglisemi durumunda vücuda glukagon ve/veya glikoz enjeksiyonu yapılması gerekir. Glukagon enjeksiyon bölgeleri, tıpkı insülin enjeksiyonunda olduğu gibi, kolların üst dış kısmı, uylukların üst dış kısmı, göbek deliğinden uzaktaki karın bölgesi ve kalçanın üst kısmıdır [35].

### 2.1.2 İnsülin'in Ticari Sunum Şekilleri

Piyasada insülin farklı güçlerde satılmaktadır ve en yaygın olanı U-100'dür. Buradaki U-100 ifadesi 100 ünite/mL (mililitrede 100 ünite) anlamına gelmektedir. Bu insülin, manuel olarak, genellikle 0,1 ml aralıklarla işaretlenmiş olan 1 ml toplam kapasiteli U-100 İnsülin Şırıngası ile kullanılmaktadır. Yani, vücuda 0,1 ml hacminde U-100 insülin enjekte edildiğinde, 10 ünite insülin enjekte edilmiş olur [31, 32].

### 2.1.3 Glukagon

Glukagon hormonu karaciğerdeki enerji depolarını glikoz ve ketonlar şeklinde serbest bıraktıran hormondur. Endokrin pankreastaki alfa ( $\alpha$ ) hücreleri tarafından üretilir [33, 34].

Sağlıklı insanlarda, ortalama açlık glukagon seviyesi 75 pg/mL'dir (25 pmol/L) ama gerçekte bunun sadece % 30 ila % 40'ı glukagondur, geri

kalanı pro-glukagon, glisentin ve oksintomodulin gibi glukagon reaktivitesine sahip daha yüksek moleküler ağırlıklı moleküllerin heterojen bir bileşimidir. Dolaşımdaki glukagonun yarı ömrü (karaciğer ve böbrek tarafından uzaklaştırılması nedeniyle) 3 ila 6 dakikadır.

Glikoz, insülin salgısını uyarmasına (tetiklemesine) karşın glukagon salgısını engeller (inhibe eder). Çeşitli dokularda enerji depolanmasını destekleyen insülinin aksine glukagon karaciğerden diğer dokulara enerji iletmek için salgısal bir mekanizma sağlar. İnsülin-glukagon oranı, besinlerin depolanmasını (depoya girip çıkmasını) kontrol ederek temel hedef dokuları etkiler.

Karaciğer, damar aracılığıyla pankreasa bağlı olması nedeniyle glukagonun başlıca hedef organıdır ve erişimsel (portal) damar glukagon konsantrasyonları açlık sırasında 300-500 pg/mL (100-166 pmol/L) kadar yüksek seviyelere ulaşabilir. Karaciğerdeki glukagon sinyalizasyonu, depolanmış glikojenin parçalanmasını uyarır. Glukagon sinyalleme, karaciğerde hazır bulunan enerji depolarının glikoz ve ketonlar şeklinde net olarak serbest bırakılmasıyla sonuçlanır [35].

### 2.1.4 Somatostatin, Grelin ve Pankreas Polipeptidi

#### Somatostatin

Delta ( $\delta$ ) hücreleri tarafından üretilen somatostatinin insülin ve glukagon gibi diğer pankreas hormonlarının salgılanmasını engelleyici özelliği vardır. Bilinen insülin salınımı uyarıcılarının çoğu aynı zamanda somatostatin salınımını da desteklemektedirler, dolayısı ile somatostatin aşırı insülin hormonu salgılanmasını engeller. Somatostatinin fizyolojik seviyeleri nadiren 80 pg/mL'yi (49 pmol/L) aşar. Ekzojen infüze edilen somatostatinin metabolik temizlenmesi de son derece hızlıdır; hormonun yarı ömrü 3 dakikadan azdır [14].

Somatostatinin kimyasal olarak üretilmiş eşdeğerleri hastalarda aşırı hormon salgılanmasını kontrol etmek amacıyla tıbbi tedavi olarak kullanılmaktadır fakat aşırı somatostatin birçok endokrin hormonun salgılanmasında da aşırı azalmaya neden olur (somatostatinin hücre yenilenmesini uyarıcı ve doku çoğalmasını destekleyen büyüme hormonunu (*growth hormon*) engelleyici özelliğinin olduğu da bilinmektedir).

#### Grelin

Epsilon ( $\epsilon$ ) hücreleri tarafından üretilen ghrelinin açlık sırasında enerji tasarrufu yapılmasında ve kan şekeri seviyelerinin korunmasında rol oynadığı bilinmektedir. Grelin sinyalizasyonu büyüme hormonu salgılanmasını da uyarır ve destekler.

### Pankreas Polipeptidi

PP (*pancreatic polypeptide*) hücreleri tarafından üretilen pankreas polipeptidinin ekzokrin pankreas salgısının düzenlenmesinde ve safra kesesi kasılmasında rol oynadığı rapor edilmiş olmasına rağmen fizyolojik etkileri henüz tam olarak çözümlenmemiştir fakat pankreas endokrin tümörlü hastaların çoğunda 300 pmol/L'nin üzerindeki değerlere rastlanır. Sağlıklı bireylerde PP'nin bazal düzeyleri ortalama  $24 \pm 4$  pmol/L'dir ve yaşlılık, alkol bağımlılığı, kronik böbrek yetmezliği, hipoglisemi veya inflamatuvar bozukluklar gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak yükseldiği gözlemlenmiştir [35].

### 2.1.5 İç Etkileşimler ve Doğal Kontrol Süreci

Alfa hücreleri, beta hücreleri, delta hücreleri, epsilon hücreleri ve pankreatik polipeptid hücreleri hücre dışı boşluklar ve boşluk bağlantıları aracılığıyla iletişim kurarlar ve birbirlerinin hormon salınımını etkilerler. Örneğin, alfa hücreleri tarafından glukagon salınımı, beta hücreleri tarafından insülin salınımını baskılar veya bunun tersi de olur. Delta hücreleri tarafından somatostatin salınımı da alfa ve beta hücreleri tarafından glukagon ve insülin salgılanmasını inhibe eder. Kan temini ve innervasyon (sinir bağlantısı), her adacığa beta hücrelerinin merkezi çekirdeği yoluyla nüfuz eden bir nörovasküler demet (beyin ve omurilik giden kan akışı ve kan damarları benzeri) tarafından sağlanır.

İnsülinin üretilmesi prosesi ve salgılanması prosesi birbirlerinden bağımsız iki prostestir. Üretilen insülin pankreasta depolarını ve depolanmış olan insülin gerektiğinde salgılanır. Salgılanma aktivasyonu,

pankreas tarafından algılanan yüksek glikoz değerleri ile tetiklenir ve insülin direk olarak kan dolaşımı sistemine bırakılır. İnsülin üreten hücreler vasküler sisteme (kan dolaşımı sistemine) entegre oldukları için insülinin etki etme ve dolayısı ile de tepki alma süresi hızlı olmaktadır, yani, beta hücrelerinin vasküler sistemle direk bağlantılı olması, tepki süresi ve verimliliği artırmaktadır.

Doğal insülin, veriliş şekline göre “bazal” ve “bolus” insülin olarak adlandırılır. Bazal insülin, öğünlerden bağımsız olarak, düşük miktarda ve hemen hemen sürekli aynı düzeyde olmak üzere gün boyunca salgılanır ve açlık durumunda kan glukoz düzeylerinin normal sınırlar içerisinde kalmasını sağlar. Bolus insülin, öğünlerle birlikte hızlı ve daha yüksek dozda salınarak yemekten sonraki kan glukoz düzeyinin çok yükselmesini önler. İnsülinin vücuttaki kayboluş süreci ve vücuttan atılım süreci insülin hormonunun kinetiği ile ilgilidir.

Glukagon karaciğerde depolanan şekerleri parçalayarak vücuttaki kan şekeri seviyesini artırır. Vücuda glukagon enjekte edildikten sonra glukagon kan dolaşımına girerek glikozu kana salması için karaciğere sinyal verir. Enjeksiyondan sonra kan şekerinin normale dönmesi yaklaşık 10-15 dakika sürer. Glukagon, suda az çözünür (ancak 3'ten az veya 9,5'tan fazla pH'ta çözünür). Glukagonun etkileri insülinin neden olduğu etkilerin tam tersidir. İki hormon (glukagon ve insülin) kan şekeri seviyesini dengede tutmak için birbirleriyle ortaklaşa çalışırlar.

Pankreas, vücuttaki çok karmaşık bir doğal kontrol sistemi olan endokrin sistemin bir parçasıdır. Endokrin sistem, çeşitli bezler ve organlardan oluşan bir ağdır ve hormonlar aracılığıyla vücudun metabolizmasını, enerji seviyesini, üremesini, büyümesini, gelişmesini ve yaralanmaya, strese ve ruh haline tepkisini kontrol eder. Endokrin sistem, içerdiği ölü zamanlar (*dead times*), zaman sabitleri (*time constants*), kazançlar (*gains*), doğrusal olmama (*nonlinearity*), iç etkileşimler (*interactions*) gibi süreç karakteristikleri açısından kimya mühendisliğindeki prosesler ile de yakın benzerlikler gösterir [35].

### 2.1.6 Diyabetes Mellitus

Pankreasın görevini tam olarak yapamadığı durumlarda, kandaki glikoz seviyesi yetersiz kontrol edildiğinde (örneğin, pankreas yeterli insülin üretmediğinde) adına diabet (Diabetes Mellitus - DM) denilen hastalık ortaya çıkar. Çok sayıda alt türü olmakla birlikte diyabetin iki yaygın türü vardır, TİP I ve TİP II. TİP I diyabet, pankreasın hiç insülin üretmemesi nedeniyle kan şekeri (şeker) düzeyinin çok yüksek olduğu durumdur. TİP II diyabette ise pankreasın ürettiği insülin ya düzgün çalışmıyordur veya kullanılmıyordur ya da pankreas yeterince çok miktarda insülin üretilmiyordür. TİP I diabet genellikle çocuk yaşta kendini belli ederken, TİP II diabet genellikle zaman içerisinde obezite, ilerleyen yaş, genetik faktörler gibi nedenlerle ortaya çıkar.

Özellikle TİP I diyabette kan şekeri oranlarının ideal değerler aralıklarında tutulabilmesi yaşam kalitesini düşüren bir zorluk olarak ortaya çıkar. Bu sorunun çözümüne yönelik olarak “insülin pompası” adı verilen taşınabilir ticari cihazlar geliştirilmiştir. İnsülin pompaları, kan şekerinin kapalı döngü (*feedback*) kontrolünün yapılmasına yönelik olarak tasarlanmış olan ve genellikle bir glikoz sensörü, bir kontrol algoritması ve bir insülin infüzyon cihazından oluşan sistemlerdir [38].

İnsülin pompası, kan şekeri seviyesinin kontrol edilmesi için, hem çalışma şekli açısından, hem de kontrol kuramı açısından tam anlamıyla bir pankreas muadili veya yapay pankreas değildir çünkü kan şekerini yönetmeye ve kontrol etmeye değil, sadece düşürmeye yönelik olarak çalışır ve bu da hipoglisemi (hypoglycemia) denilen aşırı düşük kan şekeri riskini ortaya çıkarır ki hipoglisemi acil müdahale gerektiren tehlikeli bir sağlık durumudur ve özellikle de diyabet tedavisi ile ilgili durumlarda ortaya yaşanmaktadır.

Normal veya sağlıklı kabul edilen kan şekeri değerleri, açlık kan şekeri için 70-100 mg/dl, tokluk kan şekeri için 70-140 mg/dl arasındadır. Sağlıklı bir bireyde, vücuda alınan glikoz glikojene dönüştürülür (glikojen, glikozun vücut tarafından depolanan bir şeklidir ve vücut glikojeni öncelikle karaciğerlerde ve kaslarda depolar) ve pankreas tarafından salgılanan glukagon (*glucagon*) hormonu da bu glikojenin parçalanmasını teşvik eder ve gerektiğinde kan şekeri seviyesini yükselterek kan şekeri seviyesinin çok fazla düşmesini önler. Kandaki normal glukagon konsantrasyonu mililitre başına 50-100 pikogram'dır (1 pikogram = 10-12 gram).

### 2.1.7 Yapay Pankreas

Gerçek beslemeli (*feedback*) kapalı döngü bir yapay pankreas sistemi hakkındaki ilk öncü çalışma 1963 yılında yayınlanmıştır. O çalışmadaki kullanılmış olan deneysel düzenekte kan şekeri değeri önceden belirlenmiş olan bir üst sınırdan üstüne çıktığında (örneğin, >150 mg/dl) insülin pompası aktive olmakta, alt sınırın altına inildiğinde ise (örneğin, <50 mg/dl) glukagon veya glikoz şırıngası aktive olmaktadır, normal olarak belirlenen bir aralıkta ise (örneğin, 50 mg/dl- 150 mg/dl aralığında) herhangi bir kontrol aksiyonu uygulanmamaktadır. O çalışmada rapor edilmiş olan örnekleme aralığı 15 saniyedir fakat taşınabilir bir unite değildi ve direk olarak kandan ölçüm yaparak yine direk olarak kana hormon veriyordu. Günümüzde taşınabilir yapay pankreaslarda ölçüm ve infüzyon deri altından yapılmaktadır.

Sonrasında, 1974-1978 yılları arasında beş benzer çalışma daha yayınlandı ve 1977 yılında hastanede yatarak tedavi gören hastalar için The Biostator adıyla ilk ticari yapay pankreas piyasaya çıktı. Sonrasında, benzer bir ticari ürün olan Nikkiso marka, STG-22 model Kan Şekeri Denetçisi (*Blood Glucose Controller*) piyasada yer aldı. Bir Japon firması olan Nikkiso'nun bugün de benzer bir ürünü, STG-55 modeli adıyla ürettiği ve Japonya dahilinde piyasaya sunduğu görülmektedir. Başucu tipi (*bedside-type*) bu ekipmanın, hatanın oransal ve türevsel değişimine bağlı olarak çalıştığı beyan edilmiştir [35].

### 3. MALZEME VE YÖNTEM

Bu çalışmada kullanılan malzeme ve yöntemler aşağıda başlıklar halinde açıklanmıştır.

#### 3.1 ENDOKRİN PANKREAS DOĞAL PROSES KİNETİĞİ

Bu bölümde endokrin pankreasın doğal proses kinetiği, “Kontrol Edilen Çıktı ve Manipüle Edilen Girdiler”, “Proses Kazançları”, “Kontrol Aralıkları, Zaman Sabitleri, Ölü Zamanlar”, “Set Değerleri”, “Bozucu Etkiler ve Bozucu Etki Kontrolü” gibi proses kontrol terimleri ve kavramları ile ifade edilmiştir. Tıbbi amaçlarla toplanan deneysel veriler, tıbbi merak doğrultusunda toplandıkları için, özellikle proses kontrol amacıyla kullanılabilirleri açısından bazen ya yetersiz kalmaktadırlar, ya da mühendislik amaçları için kullanılmayacak şekilde toplanmış veya ifade edilmiş olmaktadır. Aşağıda, endokrin pankreas doğal proses kinetiği ile ilgili temel değişkenlerin sayısal limitleri ve parametrelerinin sayısal karşılıkları da proses kontrol terimlerinin ve kavramlarının karşılığı olarak ifade edilmişlerdir.

##### 3.1.1 Kontrol Edilen Çıktı ve Manipüle Edilen Girdiler

İnsandaki doğal “kan şekeri (plazma glikoz konsantrasyonu) kontrol döngüsünün” kontrol edilen “temel” çıktısı bir tane (glikoz) olsa da, manipüle edilen “temel” girdileri iki tanedir (insülin ve glukagon). İnsülin ve glukagon, kan şekeri üzerinde, birbirlerine tamamen aksi yönde tepki üretirler ve bu tepkileri farklı biyokimyasal mekanizmalar (alt süreçler) üzerinden üretirler.

Bu doğal kontrolde, manipüle edilen girdilerin ulaşabilecekleri maksimum alt ve üst sınır değerleri de vardır. Hem insülinin, hem de glukagonun konsantrasyonları fiziksel olarak sıfırdan daha küçük olamaz, yani, negatif değerler alamazlar, dolayısı ile de matematiksel olarak ulaşabilecekleri “teorik” alt sınır konsantrasyonu sıfırdır. Pratikte ise, “açlık durumunda dahi” ne insülin ne de glukagon konsantrasyonlarının mutlak sınıra ulaşmaması gerekmektedir çünkü insan vücudu yaklaşık olarak 37 °C iç sıcaklıkta sürekli çalışması gereken prostestir. Vücuttaki glukagon ve insülin miktarları arasında çoğu zaman doğal olarak korunmakta olan bir oran olduğu da bilinmektedir. Bu iki hormonun üst sınır konsantrasyonlarının ise yine endokrin pankreas tarafından salgılanan somatostatin hormonu tarafından limitlendiği anlaşılmaktadır. Zaten, bu üç temel hormonu salgılayan dokular endokrin pankreasın % 90'ını oluştururlar (insülin, glukagon, somatostatin için sırasıyla % 55, % 25, % 10).

Somatostatinin fonksiyonu, yapay pankreas kontrolüne benzerlik açısından şöyle ifade edilebilir. İnsülin ve glukagon manipüle edilen girdilerdir ama somatostatin girdiler için bir (üst) limitlendiricidir. Doğal olarak somatostatin hormonu ile gerçekleştirilen bu üst limitlendirme (insülin ve glukagon için maksimum konsantrasyonun sınırlandırılması) yapay pankreasta veya dual hormonlu insülin pompalarında kontrol

yazılımının içine yerleştirecek komutlarla kolayca ve değişik kriterlere göre yaptırılabilir bir işlemdir.

Yukarıda da belirtildiği gibi, insanlardaki sağlıklı süreçlerde, kan şekeri kontrolü için, manipülasyon amacıyla, birbirinin salgılanma miktarlarını dolaylı olarak etkileyebilen (ortamda aynı anda bulunabilen ve çalışabilen) ama birbirinin tamamen tersi yönde çıktı tepkisi üreten iki temel hormonun (insülin ve glukagon) kullanımını söz konusudur fakat bunların miktarlarının üst sınırlandırılması üçüncü bir hormon (somatostatin) tarafından yapılmaktadır.

Bu süreçteki temel itici güç, tabiki vücuda dışarıdan alınan gıdalardır ve dışarıdan gıda alımı konusundaki temel motivasyon da açlık hissidir. Tokluk hissi de hormonlar ve peptitler aracılığıyla yaratılmaktadır (örneğin barsaklardan salgılanan GLP-1 ve pankreastan insülinle birlikte salgılanan amilin gibi). Vücudun glikoz dengesi üzerinde “tokluk hissi” üreten hormonların ve peptitlerin kinetiğinin de önemli bir etkisi olduğu anlaşılmaktadır ama bu hormonların matematiksel kinetiğini yukarıda adı geçen diğer hormonların kinetiğiyle bağlantılı olarak ortaya koyan ve proses kontrol simülasyonları için de kullanılabilir türde bir literatür bilgisinin henüz birikmediği söylenebilir.

Bu çalışmada, dual (çift) hormonlu yapay pankreas kontrolü için, sağlıklı doğal mekanizmadakine benzer şekilde, aynı kontrol edilen çıktı üzerinde birbirlerinin tam tersi yönde tepki üreten, iki farklı kontrol döngüsü kullanılmıştır (hem IMC, hem de PID için).

Bu çalışmada, kontrol edilen çıktı plazma glikoz konsantrasyonudur (mg glikoz/dL), manipüle edilen girdiler ise analog insülin konsantrasyonu (U insülin/dL) ve analog glukagon konsantrasyonudur (IU glukagon/dL). Buradaki birimler, bireyde bulunan her 1 dL plazma içindir. İnsanda ortalama olarak vücut ağırlığının yaklaşık % 7 - % 8'i oranında kan bulunduğu bilinmektedir ama bu miktar bireye bağlı olarak da değişebilmektedir (örneğin, bireyin yaşına veya hamile olup olmama durumuna). Bunun da yaklaşık % 55'i plazmadır. O nedenle dozlanacak olan hormon miktarı, bireyin plazma hacmine ve kullanılan ticari hormonun konsantrasyonuna oranlanmalıdır. Örneğin, vücudunda 4 kilogram kan olan bir bireyde yaklaşık olarak 22 dL plazma var demektir ve dolayısıyla manipüle edilen girdinin dozlama miktarı da 22 ile çarpılarak uygulanmalıdır (plazmanın özgül ağırlığı yaklaşık olarak 1 kabul edilirse).

### 3.1.2 Proses Kazançları

İnsülin ve glukagon için proses kazancı, en basit şekliyle, “birim hormonun, birim glikoz konsantrasyonu üzerinde yarattığı toplam fark” olarak tanımlanabilir. Analog insülinin ve analog glukagonun proses kazançları farklı ve ters yöndedir. Biri (glukagon), kan şekeri üzerinde sadece pozitif kazanç (gain) üretebilirken diğeri (insülin) sadece negatif kazanç üretebilir.

Ticari olarak satılan analog insülin ve glukagon ürünler de tabiki ters proses kazançlarına sahiptirler fakat zorunlu olarak sadece standardize edilmiş olan birimler (U veya IU) üzerinden satışa sunulabildikleri için, piyasadaki farklı ürünler için proses kazancı (process gain) değerleri standart, bilenebilir ve sabittir.

Aşağıdaki bölümlerde insülin ve glukagon kazançlarının rakamsal karşılıkları da irdelenecektir, fakat, kontrol açısından, şunun da dikkate alınması gerektiği unutulmamalıdır: hastaya verilen insülin ve glukagonun vücut içerisindeki miktarları verildikten sonra değişime uğramaya başlarlar çünkü bunların yarılanma süreleri vardır (yani vücut içerisindeki konsantrasyonları hızla düşer). Kullanılan ürün tipine göre yarılanma süreleri de değişir ve bu da proses kinetiğini çok ciddi şekilde değiştirerek kontrolü zorlaştırır. Uzun ölü zamanlar, sensör gecikmeleri ve yarılanma süreleri hep birlikte düşünüldüğünde, oldukça zorlu bir kontrol problemi ile karşı karşıya kalınmaktadır.

Şu anda kullanılmakta olan taşınabilir formdaki tek veya çift hormonlu insülin pompaları aslında gerçek anlamda sıkı bir “set değeri” kontrolü yapmamaktadırlar. Çok yüksek (veya çift hormonlu olduğunda, aynı zamanda, çok düşük) glikoz seviyelerini kabul edilebilir bir bant aralığına çekmek hedefiyle çalışırlar.

Şu anda ameliyatlarda veya yatan hastalarda kullanılan yapay pankreaslar ise çoğu zaman direk olarak kandan ölçüm yapıp, yine direk olarak kana

hormon verebildikleri için sıkı bir set değeri kontrolü yapabileme yetenekleri daha yüksektir ama bunlar genellikle taşınabilir değildirler ve dünya genelinde az sayıda firma tarafından üretilmektedirler.

Bu çalışmada, deri altı dokudan veri toplayıp yine deri altı dokudan hormon veren, dolayısı ile de kontrol aralıkları uzun olması gereken yapay pankreasların tasarımlarını mümkün kılacak bir yaklaşımla (model-proses farklarının ve hormon yarılanma sürelerinin var olduğu şartlar altında bile) sıkı ve net bir set değeri kontrolü yapabileme yeteneklerini ortaya koyabilecek şekilde, gelişmiş IMC yaklaşımı ile piyasanın alışkın olduğu, ama IMC gibi “model bazlı” olmayan, PID'nin karşılaştırılması yapılmıştır. Bu süreçte, yukarıda açıklandığı ve aşağıda rakamsal karşılıklarının verileceği üzere, ilgili hormonlar zorunlu olarak sadece standardize edilmiş olan birimler (U veya IU) üzerinden satışa sunulabildikleri için, proses kazançları isabetli şekilde bilinebilmektedir. Kullanılan analog hormon bazında zaman sabitleri ve yarılanma süreleri de bilinebilmektedir.

### 3.1.3 Kontrol Aralıkları, Zaman Sabitleri, Ölü Zamanlar

Doğal insan endokrin pankreası belli zaman aralıkları ile kontrol yapar ve bu aralık yaklaşık 5 dakikadır. Doğal endokrin pankreas, çok yoğun bir kan damarları ağı içerdiği için, doğal kan şekeri şu anda piyasada satılmakta/kullanılmakta olan deri altı dokusu sensörlerinden çok daha hızlı algılayabilmekte ve salgıladığı hormonlar da aynı kalcal damar ağları üzerinden hızlı bir şekilde kana karışabilmektedir. Ani bir plazma şekeri yükselişine karşı depolanmış formdaki insülin pankreastan 20 saniye içerisinde ani bir patlama şeklinde salınabilmektedir. Kandan direk ölçüm yapılabilen ve yine kana direk hormon verebilen yapay pankreaslar için (özellikle ameliyatlarda ve yatan hastalar için) daha kısa kontrol aralıkları kullanmak mümkün olsa da, günlük hayatta, deri altı dokusundan veri toplayan ve yine deri altı dokusundan hormon enjekte edilebilen ekipmanlar doğal pankreas ile aynı sıklıkla (aynı kontrol aralığı ile) çalışmazlar. Piyasadaki bilinen en hızlı tepki ileten deri altı glikoz sensörünün toplam gecikmesi 5 dakikaya yakın bulunmaktadır. Deri altından infüzyon süresi de yine 5 dakikaya yakındır. Bu durumda, bir girdi değişikliğine karşı, bir hastadan, güvenilir bir sensör (çıkıtı) okuması alınabilmesi için, 5 dakikası sensör gecikmesi ve 5 dakikası da infüzyon süresi olmak üzere yaklaşık 10 dakika gecikmesi gerekmektedir. Bu süre içerisinde, yarılanma süreleri nedeniyle, verilen hormonda da tabiki azalma olacaktır Bu çalışmada kontrol aralığı 10 dakika olarak seçilmiştir fakat farklı değerler için de simülasyonlar yapılabilir.

Verilen bir hormonun tepkisinin ilk hissedilmeğe başladığı ana kadar geçen süre, (yani, kontrol terminolojisindeki “ölü zaman” olarak ifade edilen süre), kontrol aralıklarının belirlenmesi için önemlidir. Ölü zamandan daha sık aralıklarla kontrol yapılması risklidir çünkü henüz ölçülmemiş, ve dolayısı ile de henüz bilinmeyen bir değere karşı kontrol girişiminde bulunulmuş olur, yani bir nevi ileri doğru (*feed-forward*) kontrol yapılmış olur. Bu süre, vücutun kendi salgıladığı doğal hormonlar için standart olsa da analog hormonlar için üründen ürüne değişir.

Zaman sabiti, en kaba tanımıyla, bir prosesin, bir denge konumundan yeni bir denge konumuna gelinece kadar geçirdiği süre olarak tanımlanabilir. Birinci derece proseslerde (birinci derece adi diferansiyel denklem ile ifade edilebilen stabil proseslerde), basamak benzeri bir girdi değişikliğine karşı, iki denge konumu arasındaki çıktı değerleri farkının % 63,2'sine gelindiği zamana kadar geçen süre, zaman sabiti olarak kabul edilir. Bu çalışmadaki proses için, zaman sabiti, kullanılan analog insülin veya analog glukagonun bir proses karakteristiğidir ve üründen ürüne farklılık gösterir.

Sağlıklı bireylerdeki doğal bolus insülin, pro-insülin, glukagon, pro-glukagon v.b. için ölü zamanlar (*lag-times*) ve yarılanma süreleri sabit olsa da, ticari analog ürünlerdeki ölü zamanlar, zaman sabitleri ve yarılanma süreleri üründen ürüne ciddi farklılıklar göstermektedirler ve ideal kontrol ayarlarını direk olarak etkilemektedirler.

Sensör gecikmeleri de kullanılan yöntemle göre (kandan veya deri altından ölçüm) dikkate alınması gereken önemli bir geciktirici fark yaratabilmektedir. Sensör gecikmeleri ve ölü zamanlar dikkate alındığında, kontrol aralıklarının da göreceli olarak geniş tutulması gerektiği ortaya çıkmaktadır fakat hormonların vücut içindeki yarılanma süreleri de var olduğu için verilen bir hormonun vücut içindeki derişimi bir sonraki kontrol anına gelinene kadar ciddi değişim geçirmiştir

olmaktadır ve bu durumun, aralıklı kontrol açısından, kullanılan denetçi tarafından yönetilebilmesi gerekmektedir.

Bir başka geciktirici unsur, infüzyon süresidir. Bu çalışmada infüzyon süresi de ölü zamana eklenmiştir. Piyasada satılan analog insülinler, hipoglisemi riskini azaltmak için oldukça düşük konsantrasyonlarda satılmaktadır fakat U-500 (500 U/mL) gibi göreceli olarak daha yüksek konsantrasyonlarda satılan ürünler de mevcuttur. Deri altından verilen çok düşük konsantrasyonlu ürünler infüzyon hacmini, dolayısı ile de infüzyon süresini uzatacaktır (subkutan dokudan yapılan otomatik infüzyonun hacimsel akış hızının sınırsız olarak yükseltilmemesi gerekeceği için). Ticari olarak satılan analog glukagonlardaki stabilite problemi de şu anda bu tür amaçlarla kullanımını oldukça zorlaştırır da bu sorun sonuçta bir mühendislik problemidir ve bu zorluğun zaman içerisinde azalması veya ortadan kalkması teknolojinin gelişimine bağlıdır. Özellikle acil hipoglisemi kontrolü için glukagon yerine direk açlık glikoz kullanılması da bir çok açıdan avantajlı bir seçenektir ama hormona oranla kullanılması gereken miktarın yükseliği uygulanabilirlik açısından pratikliğini sınırlamaktadır.

### 3.1.4 Set Değerleri

İnsanda ortalama vücut sıcaklığının 37 °C olması gibi, kan şekeri için de doğal set değerlerinin var olması gerektiği varsayılabilir fakat literatürde rapor edilmiş olan bazı değerler ve aralıklar bulunmasına rağmen açlık kan şekeri set değeri için vücut sıcaklığındakine benzer şekilde çok net sayılar literatürde yer almamaktadır. Bu kısmen beklenebilir bir durumdur çünkü insülin ve glukagon hormonlarının yarılanma süreleri nedeniyle tek bir set değeri yerine bir denge konumu aralığının (bantının) var olması matematiksel olarak beklenebilir. Bu çalışmada açlık kan şekeri denge konumu değeri için 90 mg glikoz/dL baz olarak alınmıştır fakat ayrıca değiştirilebilir bir tolerans aralığı da tanımlanmıştır. Örneğin, glikoz set değeri 90,0 mg glikoz/dL ise ve tolerans da 0,6 mg/dL olarak seçilmiş ise 90,6 ile 89,4 arasında ulaşıldığında set değerine ulaşılmış kabul edilir ve denge konumu insülin ve glukagon değerleri uygulanmaya başlanır. Bu  $\pm 0,6$  bandının dışına çıkıldığında ise denetleyiciler yeniden çalışmaya başlar. Endokrin pankreasın literatürdeki doğal tolerans değeri yaklaşık olarak 10,0 mg glikoz/dL (80-100 mg glikoz/dL arasında) olarak bilinmektedir. Normal açlık insülin seviyeleri 5 ila 15  $\mu$ U/mL arasında değişir (yani, 0,0005 U/dL ile 0,0015 U/dL arasında değişir). Normal açlık glukagon seviyeleri ise mililitre başına 50 ila 100 pikogramdır (pg/mL) (yani, 0,00005 mg/dL ile 0,0001 mg/dL arasında değişir). Piyasada da kullanıldığı şekliyle, aktivitesi 1 mg doğal insan glukagonuna eşit olan glukagon 1 IU (international unit) olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmadaki simülasyonlarda açlık denge konumu değerleri olarak, insülin için 0,0005 U/dL, glukagon için de 0,0001 IU/dL değerleri kullanılmıştır. Bu değerlerle birlikte, insülin proses kazancı -18 mg/U ve glukagon proses kazancı 900 mg/IU olarak kullanılmıştır.

### 3.1.5 Bozucu Etkiler ve Bozucu Etki Kontrolü

TİP I diyabet hastaları için temel bozucu etki tabiki yemektir. Yemek sonrası yükselen kan şekeri olabildiğinde hızlı bir şekilde normal kabul edilen değere indirilebilmelidir. Aynı şekilde, herhangi bir nedenden ötürü kan şekerinin normalin altına inmesi de kontrol açısından bir bozucu etkidir fakat hipoglisemi riski dikkate alındığında, bir bozucu etki olduğu kadar aynı zamanda tehlikeli bir risk durumudur ve denetçinin bu sorunu da yönetebilmesi gerekir.

### 3.1.6 Sensör Gecikmeleri

Vücuttan sürekli olarak glikoz okuması yapabilen sensörler çok çeşitli olmakla birlikte Türkiye piyasasında yaygın şekilde bulunmakta olanlar için rapor edilmiş olan gecikme zamanı (*lag-time*) 5 dakikadır. Bu gecikmenin yüksekliğinin temel nedeni bu sensörlerin direk olarak kandan değil derinin altındaki subkutan (*subcutaneous*) hücreler arasındaki interstisyel sıvıdan (*interstitial fluid*) okuma yapmalarındır. Parmak ucundan (kandan) yapılan direk okumalarda ise *lag-time* süresi 6 saniye civarındadır.

Glikoz sensörü teknolojisi son yıllarda gelişmektedir ve uzaktan (*non-invasive*) farklı yöntemlerle okuma yapabilen yeni tasarımlar ve yöntemler sürekli olarak rapor edilmektedir. Örneğin, infrared lazer (*infrared laser*) ile ölçüm yapabilen veya kulağa mandallanarak çeşitli

dalgalar (*ultrasonic, electromagnetic, thermal*) yoluyla ölçüm yapabilen sensörler gibi. Varlığı internette duyurulmuş olan başka non-invasive ve kablosuz glikoz monitörü örnekleri de görülmektedir. Örneğin, avuç içinden ölçüm yapabilenler, alt göz kapağı içine yerleştirilen nanosensör veya göze yerleştirilen kontakt lens (*contact lens*) formunda olanlar gibi.

Sensör gecikmesi, insülin veya glukagon gibi girdilere (*inputs*) karşı vücudun kendi doğal tepki vermeye başlama sürelerine (ölü zamanlara) eklendiğinde, gecikme zamanı uzun olan sensörler kontrol açısından önemli sayılabilecek sonuçlar doğurabilmektedir çünkü, ek olarak, insülin ve glukagonun yarılanma süreleri de prosesi kısıtlamaktadır. Bu çalışmada, simülasyon testleri, sensör gecikmelerinin 6 saniye ile 5 dakika arasında olacağı varsayılarak, 6 saniye ve 5 dakika uç noktaları da dahil olmak üzere, karşılaştırmalı olarak yapılmıştır.

## 3.2 KİNETİK PARAMETRELER

### 3.2.1 Glukagon Kinetik Parametreleri

Glukagon hormonu insülin hormonunun tam aksi yönde bir tepki üreterek kan glikoz seviyesinin yükselmesine neden olur fakat bu tepkiyi, sağlıklı bireylerde, belli şartların sağlanması durumunda vermeye başlar (yaklaşık olarak 80 mg glikoz/dL altına inildiğinde). Bu çalışmada 90 mg/dL glikoz açlık denge konumu değeri olarak kullanılmıştır (10 mg/dL tolerans kullanılırsa alt sınır 80, üst sınır 100 olur). Şekerin 70 mg/dL altına düşmesi bir hipoglisemi (aşırı kan şekeri düşüklüğü) durumu olarak kabul edilir. Doğal dengenin bozulduğu diyabet hastalarının kan şekeri seviyesi için ise 45 mg/dL tehlikeli bir alt sınırdır ve acil müdahale gerekir. Bu çalışmada da hipoglisemi durumundaki denetleyici performanslarını test etmek için 45 mg/dL değeri kullanılmıştır ve hastanın kan şekerinin 10 dakika boyunca 45 mg/dL değerinde kaldığı durum karşısındaki denetleyici performanslarına bakılmıştır.

Sağlıklı bireylerde her durumda kanda belli bir miktarda glukagon bulunur (vücudun organlarının çalışması için gerekli olan enerjinin sürekli olarak üretilmesi için bu gereklidir) fakat kan şekerinin normalin üzerine çıktığı ve dolayısı ile insülinin normal bazal konsantrasyonun üzerindeki yüksek oranlara ulaştığı durumlarda, glukagon salgılanması durur.

Tersi durumda, kan şekerinin normalin altına indiği ve dolayısı ile insülin salgılanmasının düştüğü durumlarda ise glukagon salgılanması artar ve kan şekeri seviyesi yükseltilir. Birbirini etkileyen, bazı durumlarda aynı anda üretilen fakat birbirinin tersi yönde tepki üreten, çalışma biyokinetikleri açısından da birbirlerinden bağımsız kabul edilebilecek bir mekanizma söz konusudur. Teorik olarak açlık kan şekeri denge konumu durumunda insülin tarafından uzaklaştırılan glikoz miktarı ile glukagon tarafından kazandırılan glikoz miktarının teorik olarak eşit olması gerekmektedir.

Her ne kadar, başlangıçta TİP I Diabetes Mellitus tedavisi gören hastalarda aşırı glukagon salgılanması gözlenmekte olsa da beş yıldan daha uzun süre diyabet tedavisi gören hastalarda hipoglisemiye karşı glukagon tepkisi verme yetisinin kaybedildiği de rapor edilmiştir. O nedenle, TİP I diyabet hastalarında hipoglisemi riski zamanla artmaktadır. Bu tür hastaların yakın çevresindeki kişilere glukagon acil müdahale kiti kullanma eğitimi verilmektedir fakat müdahalenin yetersiz kalması halinde (10 dakika içerisinde hasta tedaviye yanıt vermeye başlamazsa), glukagonu damardan vermek gerektiğinde ve bu da yakın çevre tarafından yapılamadığında, hastalara glikoz veya benzer oranda bal verilmesi önerilmektedir. Hatta, kriz durumunda, hastanın hayatını kaybetmesi veya kalıcı sinirsel bozukluk yaşamasını önlemek için eğer ağızdan besleme yapılamıyorsa bunun rektal olarak verilmesi önerilmektedir.

Glukagon hormonu analog olarak 1 mg doğal insan glukagonuna eşdeğer olan 1 IU (1 International Unit) birimi üzerinden satılmaktadır. Glukagon karaciğerdeki glikojeni hareketlendirir ve 1 IU doğal insan glukagonu kan şekerini 36 mg glikoz / dL arttırır. Bu durumda glukagonun proses kazancı  $36 \text{ (mg glikoz)} / \text{[(mg glukagon) (dL) (kişi)]}$  olarak, yani  $36 \text{ mg} / \text{(IU dL kişi)}$  olarak gerçekleşir. Bu çalışmada, bir kişideki kan plazma hacmi dikkate alınarak,  $900 \text{ (mg glikoz)} / \text{(IU glukagon)}$  değeri proses kazancı olarak kullanılmıştır.

Doğal insan glukagonunun vücuttaki yarı ömrünün 3-6 dakika arasında olduğu bilinmektedir fakat ticari analog glukagonlar için beyan edilmiş

farklı ve çelişkili değerlerin olduğu da görülmektedir ve anlaşıldığı kadarıyla yarılanma değerleri glukagonun hastaya verilmiş şekline de etkilenmektedir. Bu çalışmada, standart bazal insülin yarılanma süresi ile karşılaştırılabilir olması açısından glukagon yarılanma süresi olarak 14,5 dakika olarak kullanılmıştır yazılımdaki değerler değiştirilerek farklı yarılanma süreleri için de istenilen simülasyonlar yapılabilir.

Glukagon damardan verildiğinde, 1-2 dakika içinde etkinliğinin görülmeye başlaması, 5-7 dakika içinde *peak* glikoz değerine ulaşması ve etkinliğinin toplam 10-15 dakika sürmesi beklenmektedir.

Hayvansal kaynaklı, domuz ve sığır pankreasından çıkarılan, glukagon hormonu da piyasada mevcut olmakla birlikte rekombinant olarak genetiği değiştirilmiş *Saccharomyces cerevisiae* mayası şuşundan elde edilmiş analog glukagon da piyasada bulunmaktadır.

Mikrobiyal kökenli analog glukagon için rapor edilmiş olan vücut içi yarılanma ömrü de yaklaşık 3-6 dakikadır (ortalama 4,5 dakika). Bu tür analog glukagon, damardan verildiğinde, ölü zamanı 1 dakikadır; kastan verildiğinde ise ölü zamanı 10 dakikadır (5-15 dakika arası). Ticari olarak satılan analog glukagonlar için 10 – 42 dakika arasında değişen farklı zaman sabiti değerleri beyan edildiği görülmektedir, örneğin gecikme süresi (*onset time*) 5-20 dakika, en yüksek derişime ulaşma süresi (*peak time*) 30 dakika, toplam etkinlik süresi (*duration time*) 60- 90 dakika şeklinde beyan edilmiş olan ürün de bulunduğu görülmektedir. Bu çalışmada glukagon için proses ölü zamanı 5 dakika olarak alınmış, zaman sabiti olarak ise farklı değerler karşılaştırmalı olarak kullanılmıştır.

Medikal piyasasında analog glukagon hormonu genellikle acil hipoglisemi (aşırı kan şekeri düşüklüğü) durumları için “anti-hipoglisemik ajan” (*antihypoglycemic agent*) veya “insülin karşıtı pankreas hormonu” (*insulin antagonist pancreatic hormone*) adlarıyla satılmaktadır. Çözeltilerinde stabilite sorunları oluşabildiği için, 1 mg (1 IU) insan glukagonuna eşdeğer olarak, glukagon (toz formda) ve çözücüsü (sıvı formda) şeklinde satılmakta, kullanım öncesi karıştırılmaktadır. Glukagonun stabilite sorunu, glukagonun “yapay pankreas” ve “dual (çiftli) insülin pompası” amaçlı kullanımını sınırlayan bir sorundur.

Çözelti halindeyken glikoz stabil bir malzemedir ve kan şekeri üzerindeki etkisi direktir. Ayrıca, daha ekonomik bir seçenektir. Hipoglisemi durumunda, özellikle acil durumda, hastaya glukagon yerine direk olarak glikoz verilebilmektedir fakat o durumda tabiki vücuttaki depolanmış mevcut glukojenin kullanılması engellenir. Bu çalışmada yarılanma süresi ve yüksek ölü zamanı nedeniyle daha zor bir kontrol problemi oluşturan glukagonun kullanımı incelenmiştir fakat daha direk bir tercih olan (çok düşük ölü zamanlı) glikoz kullanılması da yapay pankreas veya çift hormonlu insülin pompaları için geçerli bir seçenek olabilir, ama, o durumda, glikozun glukagon hormonuna kıyasla çok daha yüksek miktarlarda kullanılması gerekeceği için pratiklik sorunları yaratması da beklenir.

### 3.2.2 İnsülin Kinetik Parametreleri

Ticari insülinler piyasada üç kinetik parametre ile satışa sunulmaktadır. Dolayısı ile yapay pankreaslarda veya insülin pompalarında kullanılacak olan ticari insülinlerin kinetiğinin de pratikte yine bu üç parametre üzerinden tanımlanması ve kullanılması gerekmektedir. Bu parametreler “başlangıç zamanı (veya ölü zaman)” (*Onset Time*), “aktivitenin doruk noktasına ulaşma zamanı” (*Peak Time*), “toplam etki süresi” (*Duration Time*) değerleridir. Aktivitenin doruk noktaya ulaşma zamanı ile insülin konsantrasyonunun doruk noktaya ulaşma zamanı farklı kavramlardır. İlki, aktivitenin (yani glikoz konsantrasyonundaki değişimin) en hızlı olduğu anı ifade ederken, ikincisi kandaki insülin konsantrasyonunun en yüksek olduğu anı ifade eder. Bu süreçte, insülinin sürekli olarak yarılanmakta olduğu da unutulmamalıdır.

#### 3.2.2.a İnsülin İçin Başlangıç Zamanı (*Onset Time*)

Başlangıç Zamanı (*Onset Time*), kullanılan insülinin ne kadar çabuk etki etmeye başladığını gösteren zamandır. Yani, insülinin uygulanması ile ilk etkisinin hissedilmeye ve görülmeye başladığı an arasında geçen ölü zamandır. Deri altına (subkutan dokuya) enjeksiyon yapılırken ultra hızlı etkili analog insülin kullanılması durumunda dahi, insülinin etki etmeye

başlaması yaklaşık 5 dakika almaktadır. Bu süreye, sürekli kontrol yapılırken, kullanılan sensörün gecikmesinin de eklenmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada, sensör gecikmesi 5 dakika olarak ve insülin ölü zamanı da 5 dakika (veya simülasyonda kullanılan ticari insülinin beyan edilmiş ölü zamanı esas alınarak) kullanılmıştır.

#### 3.2.2.b İnsülin İçin Doruk Noktaya Ulaşma Zamanı (*Peak Time*)

Doruk Noktaya Ulaşma Zamanı (*Peak Time*) kullanılan insülinin etkisinin en yüksek noktaya ulaştığı zamandır. Şeker derişimi üzerindeki insülin etkisinin en yüksek oranda gerçekleştiği bu an bir nevi dönüm noktası (*inflection point*) olmaktadır ve kandaki glikoz derişiminin zamana karşı değişiminin en yüksek olduğu anı göstermektedir. Bazen Peak Time kavramı insülinin kandaki en yüksek konsantrasyona ulaştığı zaman anlamında da kullanılabilir, o nedenle Peak Time zamanı dikkatli kullanılması gereken bir bilgidir.

Glikoz sensörleri (kullanılan sensörün özelliklerine bağlı olmak üzere) direk damardan ölçümlerde 6-7 saniye kadar kısa bir sürede kandaki glikoz derişimini ölçebilmektedirler fakat subkutan dokudan ölçüm yapılırken, son teknoloji sensörlerin bile 5 dakikaya kadar varan gecikmeleri söz konusudur. Yani, direk kandan ölçüm yapılması ile deri altından ölçüm yapılması arasında yaklaşık olarak en az 5 dakikalık bir sensör gecikmesi farkı söz konusudur. Ameliyatlarda kullanılan yapay pankreaslar için direk kandan ölçüm yapmak mümkün olsa bile, günlük hayatta sürekli olarak kullanılması gereken yapay pankreas (veya çift hormonlu insülin pompaları) için subkutan dokudan veri alınması daha pratik bir çözüm olmaktadır.

İnsan insülininin vücuttaki doğal ölü zamanı da yaklaşık 5 dakika kadardır ve piyasadaki ultra hızlı etkili analog insülinler kullanıldığı durumda dahi, insülinin etki etmeye başlaması yaklaşık 5 dakika almaktadır fakat ultra hızlı etkili analog insülinlerde yarılanma süreleri de kısa olduğu için ölü zamanlar kısılırken başka kontrol sorunları ortaya çıkmaktadır. Ölü zamanlardan kaynaklanan nedenlerle ve sensör gecikmelerinden dolayı kontrol aralıklarının geniş tutulması gerekse bile beklemeden anında müdahale edilebilmesini mümkün kılar. Bu müdahalenin glukagon hormonu yerine (veya onu destekleyici olarak) direk olarak glikoz ile de yapılabilmesi teknik olarak mümkündür.

#### 3.2.2.c İnsülin İçin Proses Kazancı

Proses kazancı (*process gain*) manipüle edilen bir girdinin (*input*) değerindeki belli bir değişimin (artış veya azalışın) kontrol edilen bir çıktının (*output*) değerinde yarattığı fark (artış veya azalış) olarak tanımlanabilir.

Farmakolojide, ÜNİTE (U veya UNIT), bir maddenin ölçülen “biyolojik aktivitesine” (veya etkisine) dayanan bir ölçü birimi olup 1 U insülin (bir ünite insülin) 45,5 µg (tam olarak 1/22 mg) saf kristal insülinin “biyolojik eşdeğeri” olarak tanımlanmaktadır. Bir ÜNİTE’nin tanımı her maddeye göre farklıdır ve uluslararası anlaşma ve uzlaşma ile belirlenir. Piyasada satılan çok farklı türde insülinler bulunduğu için, girdi (*input*) birim değeri olarak ÜNİTE kullanılması mantıklı bir yaklaşım tarzı olmaktadır.

Piyasada insülinler genellikle hacimleri söylenmeden isimlendirilmektedirler, örneğin, 1 U insülin aslında 1 U/mL insülin anlamında kullanılmaktadır veya 100 U (U100 olarak da gösterilir) insülin aslında 100 U/mL insülin anlamında kullanılmaktadır.

1 U (UNIT) hızlı etkili (bolus) insülin 12 gram - 15 gram (ortalama 13,5 gram) karbonhidratı uzaklaştırır. Bu sayı, bireysel hassasiyetlere bağlı olarak 4 gram - 30 gram arasında da olabilmektedir. Bu orana insülin:karbonhidrat (I:C veya I:K) oranı denir. Örneğin, yemekte 50 gram karbonhidrat tüketmiş olan bir kişi teorik olarak yaklaşık 50 gram × (1 U / 13,5 gram) oranında, yani 3,70 U hızlı etkili insüline ihtiyaç duyar denebilir.

Genelde 1 U (bolus) insülin kan şekeri 50 mg/dL düşürür. Bu sayı, bireye bağlı olarak 15 mg/dL - 100 mg/dL arasında da değişebilmektedir.

Bu çalışmada da -18 mg/(dL U) olarak kullanılmıştır. Bu sayı tabii ki bireye bağlı olarak -15 mg/(dL U) ile -100 mg/(dL U) değişiklik gösterebilir.

### 3.2.2.ç Sağlıklı Bireylerde İnsülin İçin Proses Zaman Sabiti ve Ölü Zaman

Sağlıklı bir insanda, yemek yedikten sonraki kan insülin değeri 8-10 dakika içerisinde yükselmeye başlamakta, 30-45 dakikada en yüksek değerine ulaşmakta, sonra 90-120 dakikada taban-çizgisi değerine geri dönmektedir fakat bu süreçte vücudun kendi doğal kontrol mekanizmalarının da çalışmakta olduğu unutulmamalıdır.

Bu süreçte vücudun ürettiği pro-insülinin ve insülinin yarılanma süreleri (sırasıyla yaklaşık olarak 14,5 dakika ve 4 dakika) ile salınım aralıkları (yaklaşık 5 dakika) sürecin kinetiğini etkileyen önemli parametreler olmaktadır.

Eğer uzaklaştırılmazsa, kandaki insülin, kan şekerini düşürmeye devam edebilir ve hipoglisemiye (*hypoglycemia*) neden olabilir. Kan şekerinin aşırı düşmesi durumuna hipoglisemi (*hypoglycemia*) denilmektedir ve yukarıda da belirtildiği gibi şiddetli (*severe*) hipoglisemi acil müdahale gerektiren çok tehlikeli bir tıbbi durumdur. Geç müdahale ölümlerle sonuçlanabilir. Hipoglisemi, genellikle diyabet tedavisi ile ilgili durumlarda yaşanmakta ve uygulanan diyabet tedavisinin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.

İnsülin genellikle cildin hemen altındaki yağlı dokuya enjekte edilmektedir, enjeksiyon yapılan dokuya subkutan (subcutaneous) deri altı dokusu denmektedir, ama direk damar içine de verilebilmektedir. Ticari insülinler için beyan edilen süreler, aksi belirtilmedikçe, genellikle deri altı dokusu enjeksiyonu için verilen sürelerdir.

Sentetik insülininin kimyasal yapısı ile doğal insülinin kimyasal yapısı oldukça benzerdir fakat deri altına enjekte edildiğinde doğal insülin kadar hızlı etki edemez çünkü emilimi göreceli olarak daha uzun sürer. O nedenle doğal insülinin kullanımı piyasada gittikçe azalmaktadır ve onun yerini kinetik davranışları daha tahmin edilebilir olan insülin analogları kullanılmaktadır.

Yaygın olarak kullanılan hızlı etkili insülin analoglarının kana karışma süreleri genellikle 5-15 dakika arasında gerçekleşmektedir ve vücuttaki aktivitesinin zirvesine de yaklaşık 75 dakikada ulaşmaktadır. Yaklaşık 4 saat sonra da aktivitesi tamamen sona ermiş olmaktadır. Yüksek dozlar kullanılırlarsa, aktivitenin sona erme süresi biraz uzayabilmektedir ama 5 saati aşmamaktadır.

Daha hızlı etki eden (çok hızlı etkili) bolus insülin analogları da bulunmaktadır, bunların aktivite süreleri daha kısa olmaktadır. İnsülin pompalarında da bu tür daha hızlı etki eden insülinler tercih edilmektedir fakat insülin pompalarının çalışmasındaki genel mantık çoğu zaman insülinin belli üst limitleri aşması durumunda enjeksiyon yapılması şeklindedir. Pompa kullanıldığında bazal (basal) insülin ihtiyacı da yine bu tür hızlı etkili insülinin miktarı manipüle edilerek karşılanmaktadır. Örneğin, çok hızlı etkili Faster Aspart analog insülinin etki başlangıcı 5 dakika, en yüksek etki anı 30 dakika, toplam etki süresi de yaklaşık 3 saat kadardır. Bu insülin 2017 yılından beridir kullanılmaktadır ama bu tür ultra hızlı analog insülinler için en önemli ve tehlikeli yan etki tabii ki (iyi kontrol edilmediğinde) aşırı kan şekeri düşmesi olan hipoglisemi (*hypoglycemia*) riski oluşturmasıdır. Bu çalışmada ise sağlıklı insan vücudundaki çalışmaya yakın tepkiler elde edilmesine yönelik bir kontrol stratejisi öngörülmüştür.

### 3.2.2.d Sağlıklı Pankreas İçin Kontrol Aralığı

Sağlıklı bireylerde doğal pankreas yaklaşık 5 dakikada bir patlama (*burst*) şeklinde insülin salınımı yapar. Dolayısı ile vücudun kendi doğal insülin kontrol aralığı yaklaşık 5 dakikadır. İnsülini salgılayan Langerhans adacıkları kan damarlarıyla örülüdür ve pankreas diğer bölgelerinden 5-10 kat daha fazla kan akışı alır. Dolayısıyla 5 dakikada bir salgılanan insülin kana hızlı bir şekilde karışır fakat kana karışan insülin sürekli olarak aynı derişimde kalmaz, karaciğerde ve böbrekte insülinaz enzimi tarafından parçalanır. Yarılanma süresi (ömrü) doğal ve ticari insülinler için süreç dinamiklerini direk olarak etkileyen önemli bir kinetik parametredir.

Vücutta doğal olarak salgılanan insülin "hızlı etkili" (insülin) ve "yavaş etkili" (pro-insülin) olmak üzere iki tür insülinden oluşur ve birlikte salgılanarak kana karışır. Bu iki insülinin vücuttaki yarılanma ömürleri farklıdır. Doğal insülin için yarılanma süresi yaklaşık 5 dakikadır.

Salgılanan insülinin yaklaşık % 4'ü pro-insülidir. Pro-insülinin aktivitesi insülinin aktivitesinin yaklaşık % 7,5'i kadardır fakat pro-insülinin yarı ömrü insülininkinden yaklaşık % 3,5 kat daha fazla olduğu için kanda birikir ve kandaki insülinin ortalama % 16'sı pro-insülin olur (pro-insülin karaciğer tarafından uzaklaştırılmaz, böbrekte parçalanır).

Bu çalışmada kontrol aralığı için 10 dakika temel olarak alınmıştır fakat yazılımdaki değerler değiştirilerek farklı kontrol aralıkları ile de simülasyon testleri yapılabilir.

### 3.2.2.e Fizyolojik Süreçlerde Doğal Kontrol

Fizyolojik süreçlerdeki en yaygın kontrol biçimi "geri beslemeli" (feedback) kontroldür ve örnekleri çoktur. İnsülin ve kan şekeri arasındaki bağlantı bu tür bir kontrol örneğidir. Fizyolojik süreçlerdeki kontrol biçimleri açısından, Pozitif Geri Besleme ve Ritmik Endokrin Kontrolü önemli kavramlardır.

Endokrin sistemi, birçok farklı kontrol seviyesi içeren karmaşık (*complex*) moleküler ve metabolik dinamikler sergiler. Hormonlar, endokrin bezleri hiyerarşisinden salınan ve dolaşım yoluyla hücre tipleri hiyerarşisine yayılan kimyasal sinyallerdir.

### 3.2.2.f Pozitif Geri Besleme

Çıktıdaki bir değişim girdide bir değişikliğe neden oluyorsa ve bu değişim çıktıdaki değişimle aynı yöndeysse buna "pozitif geri besleme" (*positive feedback*) denmektedir. Böyle bir süreç, özünde istikrarsız bir süreçtir, ancak böyle bir kontrolün değerli ve gerekli olduğu özel fizyolojik durumlar da vardır. Fizyolojik süreçlerde pozitif geri besleme durumunda, sinyal çıktısı daha fazla yanıt gerekmeyene kadar devam eder. Örneğin, bebeklerin meme emmesi buna bir örnektir; emzirme süreci reseptörlerin daha fazla uyarılması, arka hipofizden artan bir oksitosin salınımına ve buna karşılık gelen süt akışında bir artışa neden olur. Uyarının kaldırılması oksitosin salınımının durmasına neden olur.

### 3.2.2.g Ritmik Endokrin Kontrolü

Hormonların pek çok fonksiyonu hormonların ritmik salınımı ile gerçekleşir ve endokrinoloji literatüründe buna "ritmik endokrin kontrolü" (*rhythmic endocrine control*) adı verilmektedir. Bu, bir çeşit ayrı (*discrete*), yani aralıklı, kesikli veya darbeli olarak tanımlanabilecek bir manipülasyon türüdür. Pankreas temel endokrin bezlerinden biridir ve insülin, glukagon, somatostatin hormonları pankreasta üretilir ve salınır; insülin salınımı da atımlı (*pulsatile*) bir salınım şeklinde gerçekleşir. İnsülin salınımı Langerhans adacıklarında, hızlı patlamalar ve ardından durgunluk dönemleri şeklinde aksiyonlarla gerçekleşir. Bu fenomeni niceliksel olarak modellemek için ilk defa 1983 yılında girişimde bulunulmuştur.

### 3.2.2.h Pankreas'ın Kendi Doğal Kontrol Dinamikleri

İnsan pankreası 30 ünite/gün insülini normal yetişkinlerin dolaşımına yaklaşık 5 dakikalık (270 - 324 saniye) aralıklarla "belirgin atımlar halinde" salgılar. Yani, sağlıklı bir yetişkin bireyde, yaklaşık 288 salgılama/gün gerçekleşir ve her seferinde ortalama olarak yaklaşık 0,10417 ünite/salgılama olur. Sağlıklı bir yetişkin bireyde, besin alınından sonra periferik (çevresel) insülin konsantrasyonu 8-10 dakika içinde artar, 30-45 dakikada zirve konsantrasyonlara ulaşır ve daha sonra sonra 90-120 dakika içinde başlangıç değerlerine geriler.

Bu çalışmada aç insanların periferik kanındaki insülinin bazal konsantrasyonu olarak 0,0005 U/dL değeri kullanılmıştır.

### 3.3 DÖRDÜNCÜ DERECE RUNGE KUTTA YÖNTEMİ

Bu çalışmadaki dinamik simülasyonlar C programlama dili kullanılarak hem Birinci Derece Euler İntegrasyonu, hem de Dördüncü derece Runge-Kutta İntegrasyonu yöntemleriyle karşılaştırılmalı olarak yapılmıştır. Yazılan kod Microsoft Windows 10 Pro işletim sistemi ve

Intel(R) Core(TM) i5-7300HQ CPU @ 2.50GHz, 2501 Mhz, 4 Çekirdek, 4 Mantıksal işlemci üzerinde C++ derleyici kullanılarak çalıştırılmıştır. Bu kodu kullanmak isteyen başka araştırmacıların istedikleri değişkenlerin değerlerini değiştirerek simülasyonlar yapabilmelerini mümkün kılmak için kodun üzerine açıklama satırları eklenmiştir. Kullanılan kod, isteyenler tarafından bu makalenin yazarlarından temin edilebilir.

Dördüncü derece Runge-Kutta yöntemi, adı diferansiyel denklemlerin dinamik simülasyonunda yaygın olarak kullanılan ve yüksek doğruluk sağlayan bir yöntemdir. Bu yöntem, özellikle doğrusal olmayan sistemlerin simülasyonunda ve kontrol algoritmalarının dijital ortamda uygulanmasında tercih edilir. Euler gibi daha basit yöntemlere göre daha kararlı sonuçlar verdiği için Runge-Kutta yöntemi Euler yöntemine göre daha isabetli sonuçlar verir fakat adımları ve dolayısı ile simülasyon süresi Euler yöntemine göre belirgin şekilde uzundur.

PID gibi sürekli zamanlı kontrol algoritmalarının dijital olarak simülasyonunda da bu yöntem, sistem dinamiklerini daha gerçekçi şekilde temsil ederek, kontrol tepkilerinin doğruluğunu artırır. Bu sayede, simülasyon ortamında sistem davranışları daha güvenilir şekilde gözlemlenebilir. Birinci Derece (*First Order*) bir Adı Diferansiyel Denklem (*Ordinary Differential Equation; ODE*) ile ifade edilen bir prosesin 4ncü Derece Runge Kutta (*4th Order Runge-Kutta*) ile simülasyonunun yapılması aşağıdaki hesaplama basamaklarını içerir.

Birinci Derece Euler yöntemindeki integrasyon aralığı, dt, Dördüncü Derece Ruge-Kutta yönteminde altı parçaya bölünmüş olup, ilk adımda (1/6) dt, ikinci adımda (2/6) dt, üçüncü adımda (2/6) dt ve dördüncü adımda (1/6) dt ilerleme gerçekleşir.

İlerleme toplamda (1/6) dt + (2/6) dt + (2/6) dt + (1/6) dt = (6/6) dt = dt şeklinde gerçekleşmiş olur, yani 4 adımın toplamında dt kadar ilerlenmiş olunur.

4ncü Derece Runge Kutta döngüsündeki dört adım özetle aşağıdaki gibidir. Aşağıdaki denklemlerde  $y_{eski}$ ,  $y'$ 'nin (kontrol edilen çıktının) hesaplama öncesindeki değeridir;  $y_{yeni}$ ,  $y'$ 'nin hesaplamalar sonrasındaki yeni değeridir;  $k_1, k_2, k_3, k_4$  her bir Runge-Kutta adımındaki  $y$  değişim miktarlarıdır. Bu çalışmada, dt değeri yeterince küçük seçildiğinde, Dördüncü Derece Runge-Kutta ile elde edilen değerler ile Birinci Derece Euler ile elde edilen değerler arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir fakat artan hesaplama adımları nedeniyle Dördüncü Derece Runge-Kutta simülasyonu göreceli olarak daha yavaş gerçekleşmiştir.

#### BİRİNCİ ADIM:

$$(dy/dt)_1 = f(y_{eski})$$

$$k_1 = (dy/dt)_1 (dt/6)$$

$$y_1 = k_1 + y_{eski}$$

#### İKİNCİ ADIM:

$$(dy/dt)_2 = f(y_1)$$

$$k_2 = (dy/dt)_2 (2 dt)/6$$

$$y_2 = k_2 + y_1$$

#### ÜÇÜNCÜ ADIM:

$$(dy/dt)_3 = f(y_2)$$

$$k_3 = (dy/dt)_3 (2 dt)/6$$

$$y_3 = k_3 + y_2$$

#### DÖRDÜNCÜ ADIM:

$$(dy/dt)_4 = f(y_3)$$

$$k_4 = (dy/dt)_4 (dt/6)$$

$$y_{yeni} = k_4 + y_3$$

### 3.4 ZAMANLAMA İLE İLGİLİ ÖNEMLİ KAVRAMLAR

Bu çalışmadaki zamanlama ile ilgili bazı önemli kavramlar şunlardır.

#### İNTEGRASYON (TÜREV) ARALIĞI:

Bu çalışmadaki örneklerde integrasyon (türev) aralığı (dt), 0.0000001 (dakikanın on milyonda biri) olarak seçilmiştir fakat pozitif bir gerçek sayı olmak üzere, başka değerler de seçilebilir. Seçilen değer küçüldükçe simülasyon doğruluğu artar fakat simülasyon süresi uzar.

#### ÖRNEKLEME ARALIĞI:

Runge-Kutta ile simüle edilen prostesten ne sıklıkla örnekleme yapıldığını gösterir. Bu çalışmada örnekleme aralığı kontrol aralığı ile aynı (10 dakika) olarak seçilmiştir ama türev aralığından daha büyük ve kontrol aralığından daha küçük bir pozitif gerçek sayı olmak şartıyla istenilen başka değerler de seçilebilir (tercihen, kontrol aralığı örnekleme aralığının pozitif tam sayı bir katı olarak seçilmelidir). Bu çalışmada glikoz sensörünün gecikmesinin (sensörün ölü zaman ve zaman sabiti değerlerinin toplamı) 5 dakika altında olacağı varsayılmıştır ama kullanılacak sensör tipine bağlı olarak bu aralık değiştirilebilir.

#### KONTROL ARALIĞI:

Hangi zaman aralığı ile prosesin manipüle edildiğini gösteren değerdir. Denetçinin çıktısı değiştirmek için yeni bir komut ürettiği bir sonraki ana kadar geçen süredir. Bu süre, kullanılan glikoz sensörünün toplam gecikmesinden (sensörün ölü zaman ve zaman sabiti değerlerinin toplamından) büyük olmalıdır. Bu çalışmada kontrol aralıkları minimum 10 dakika olarak seçilmiştir. Bu çalışmada kullanılan C kodu IMC denetçiyi otomatik olarak tasarlayıp hesaplayabildiği için negatif bir sayı olmamak şartı ile istenilen farklı kontrol aralıkları ile de simülasyonlar yapılabilir.

### 3.5 PROSES PARAMETRELERİ

#### PROSES KAZANCI (*Process Gain*):

Yukarıda daha detaylı açıklandığı üzere bu süreç için, insülin proses kazancı bireysel farklara bağlı olmak üzere -15 mg glikoz / U ile -100 mg glikoz / U arasında değişiklik gösterebilmektedir. Bu çalışmada insülin proses kazancı -18 mg glikoz / U olarak seçilmiştir. Piyasada ticari olarak satılan insülinler de aktiviteleri açısından doğal insan insülininin aktivitesine göre normalize edilerek satılmaktadırlar. O nedenle, yukarıda daha detaylı açıklandığı üzere, U birimi üzerinden tüm insülin tiplerinde "aktivite" standarttır ve benzerdir. Bu çalışma için glukagon proses kazancı ise 900 mg glikoz / IU olarak seçilmiştir (bu değer, yukarıda da açıklandığı üzere, kişi bazında değil, plazma bazında geçerli olan değerdir).

#### PROSES ZAMAN SABİTİ (*Process Time Constant*):

Yukarıda daha detaylı açıklandığı üzere bir analog insülinin aktivitesinin zirvesine ulaşması insülin türüne göre büyük farklılıklar gösterir. Piyasada 30 dakikada maksimum aktivitesine ulaşan insülin olduğu gibi, 75 dakikada veya daha geç ulaşan analog insülinler de vardır. Gerçek zirve anının tespiti için bu değerlerden ölü zaman sürelerinin de çıkartılması gerekmektedir ki ölü zaman süreleri de yine kullanılan analog insülin türünün bir karakteristiğidir ve kullanılan analog insüline göre değişmektedir. Aktivitenin en yüksek noktasına ulaştığı net süre, bir bükülme (*inflection*) anı olup normal proseslerde zaman sabiti süresinin yaklaşık orta noktasına karşılık gelmektedir. Bu durumda, bir analog insülin için, zaman sabitinin, kullanılan insülinin bükülme (*inflection*) noktasına gelme süresinin yaklaşık iki katına denk geldiği söylenebilir. Bu çalışmada da o şekilde kullanılmıştır. İnsülin aynı zamanda sürekli olarak vücut tarafından eksitildiği (yarılandığı) için sağlıklı insan vücudunda şeker için (aynı vücut sıcaklığında olduğu gibi) tek bir doğal set değeri veya denge konumu vardır. Bunun dışında çıkıldığında vücut glikozu ya kendisi üretmektedir ya da var olan glikozu depolamaktadır. Bu çalışmadaki simülasyonlarda, karşılaştırılabilirlik açısından, hem insülin, hem de glukagon zaman sabitleri 11,5 dakika olarak seçilmiştir fakat yazılımdaki zaman sabitleri (pozitif bir gerçek sayı olmak şartıyla) istenildiği gibi değiştirilerek farklı zaman sabitleri için simülasyonlar yapılabilir.

#### PROSES ÖLÜ ZAMANI (*Process Dead Time*):

Prosesse bir giriş (*input*) uygulandıktan sonra, sistemin bu girişe gözle görülür bir tepki vermeye başladığı ilk ana kadar geçen süredir. Bu süre kullanılan ticari analog insülin veya analog glukagon tiplerine de bağlı bir süredir. Bu çalışmada, karşılaştırılabilirlik açısından, hem analog insülin ve hem de analog glukagon için 5 dakika olarak seçilmiştir fakat bu değere sensör gecikmesi de eklenmiştir. Yazılımda farklı sensör gecikmesi değerleri kullanılabilir. Bu çalışmada deri altından okuma yapan sensörler için sensör gecikmesi 5 dakika olarak seçilmiştir. Yani, bir deri altı sensörün, tam ve doğru bir ölçüm okuyabilmesi için geçecek olan sürenin 5 dakika olduğu varsayılmıştır. Parmak ucundan kanatarak veya kandan direkt ölçüm yapıldığında kan glikoz değeri için 6-7 saniyede güvenilir bir ölçüm yapılabilir ama taşınabilir çift hormonlu yapay bir pankreas için kandan direkt ölçüm yapmak pratik bir seçenek değildir.

### 3.5.1 TGTÇ Birinci Derece (Ölü Zamansız) Proses İçin

Birinci derece bir sıradan diferansiyel denklem (*Ordinary Differential Equation*) ile ifade edilebilen bir Tek Girdili Tek Çıktılı (TGTÇ) prosesin denklemi genel olarak aşağıdaki şekilde yazılabilir. Bu denklemdeki  $t$  "zaman",  $y$  "çıktı",  $m$  "girdi" değişkenleridir.

$$a \frac{dy}{dt} + b y = c m$$

Denklemdaki  $a$ ,  $b$  ve  $c$  parametreleri  $b$ 'ye bölüldüğünde,  $\tau = a/b$  ve  $K = c/b$  olmak üzere denklem aşağıdaki hale dönüşür.

$$\tau \frac{dy}{dt} + y = K m$$

yukarıdaki enklemler yeniden düzenlendiğinde

$$\frac{dy}{dt} = \left( \frac{K}{\tau} m - \frac{1}{\tau} y \right) = f(m, y, K, \tau)$$

halinde elde edilebilir. Denklem aşağıdaki şekilde yazılırsa

$$\frac{dy}{dt} = \frac{\Delta y}{\Delta t} = \frac{y_{t+\Delta t} - y_t}{\Delta t} = f(m, y, K, \tau)$$

şu sonuç elde edilir:

$$y_{t+\Delta t} = f(m, y, K, \tau) \Delta t + y_t$$

daha açık şekilde yazılırsa şöyle olur

$$y_{t+\Delta t} = \left( \frac{K}{\tau} m_t - \frac{1}{\tau} y_t \right) \Delta t + y_t$$

Yukarıdaki diferansiyel denklem ile ifade edilen bir prosesin sürekli dinamik simülasyonu, Birinci Derece Euler İntegrasyonu veya Dördüncü Derece Runge-Kutta İntegrasyonu gibi yöntemlerle, yukarıdaki eşitlikten faydalanılarak yapılabilir.

Eşitlikteki  $\Delta t$  değeri, integrasyon aralığına ( $dt$ ) karşılık gelmektedir ve simülasyonda olabildiğince ufak bir pozitif sabit sayı olarak seçilmesi simülasyon hassasiyetini artırır ama eğer proseste ölü zaman ( $t_d$ ) da varsa, yukarıdaki denklemler aşağıdaki formlara dönüşecektir.

### 3.5.2 TGTÇ Birinci Derece (Ölü Zamanlı) Proses İçin

$$\frac{dy}{dt} = \left( \frac{K}{\tau} m_{t-t_d} - \frac{1}{\tau} y_t \right) = f(m, y, K, \tau, t_d)$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{\Delta y}{\Delta t} = \frac{y_{t+\Delta t} - y_t}{\Delta t} = f(m, y, K, \tau, t_d)$$

$$y_{t+\Delta t} = f(m, y, K, \tau, t_d) \Delta t + y_t$$

daha açık şekilde

$$y_{t+\Delta t} = \left( \frac{K}{\tau} m_{t-t_d} - \frac{1}{\tau} y_t \right) \Delta t + y_t$$

### 3.5.3 Transfer Fonksiyonu Derivasyonları

#### TGTÇ Birinci (Ölü Zamansız) Proses İçin Transfer Fonksiyonu Derivasyonu

Birinci derece bir sıradan diferansiyel denklem (*Ordinary Differential Equation*) ile ifade edilebilen Tek Girdili Tek Çıktılı (TGTÇ) ölü zamansız bir prosesin transfer fonksiyonu Laplace transformasyonu yoluyla şu şekilde türetilmektedir:

$$\tau \frac{dy}{dt} + y = K m$$

$$\tau L \left[ \frac{dy}{dt} \right] + L [y] = K L [m]$$

$$\tau s L [y(t)] + L [y(t)] = K L [m(t)]$$

$$(\tau s + 1) L [y(t)] = K L [m(t)]$$

$$\frac{L [y(t)]}{L [m(t)]} = \frac{K}{\tau s + 1}$$

$$\bar{g}_{\text{proses}}(s) = \frac{\bar{y}(s)}{\bar{m}(s)} = \frac{K_{\text{proses}}}{\tau_{\text{proses}} s + 1}$$

Yukarıdaki  $y$  ve  $m$  değişkenlerinin sapma değişkenleri (*deviation variables*) olduklarının belirtilmesi için değişkenler  $y$  ve  $m$  üstü çizgili şekilde gösterilmişlerdir.

#### TGTÇ Birinci Derece (Ölü Zamansız) Proses İçin Ayrık Transfer Fonksiyonu Derivasyonu

Yukarıda ölü zamansız ve ölü zamanlı prosesler için gösterilmiş olan denklemler Birinci Derece Euler İntegrasyonu veya Dördüncü Derece Runge-Kutta İntegrasyonu gibi yöntemler ile sürekli dinamik simülasyon yapmakta gerçek prosesi temsilen kullanılabilir. Gerçek prosesin üzerinde yapılacak olan kontrol simülasyonları içinse vurgulu bir modele ihtiyaç vardır. Özellikle model- proses uyumsuzluklarının testi için vurgulu (kesikli) bir model gereklidir.

Birinci derece, ölü zamansız bir Tek Girdili Tek Çıktılı (*Single Input Single Output - SISO*) prosesin HOLD eklenmemiş ayrık transfer fonksiyonu şöyle elde edilebilir.

$$y(s) = \frac{K_p}{\tau_p s + 1} m(s)$$

$$\mathcal{Z} \left[ \frac{1}{s + a} \right] = \frac{1}{1 - e^{-aT} z^{-1}}$$

olduğu için

$$\mathcal{Z} \left[ \frac{K_p}{\tau_p s + 1} \right] = \mathcal{Z} \left[ \frac{K_p / \tau_p}{s + 1 / \tau_p} \right] = \frac{K_p / \tau_p}{1 - e^{-T / \tau_p} z^{-1}}$$

olur ( $T$ : örnekleme aralığı). Bu prosesin Sıfır Derece HOLD eklenmiş ayrık transfer fonksiyonu ise şöyle olacaktır,

$$\frac{y}{m} = Hg_p(z) = \frac{K_p (1 - e^{-T / \tau_p}) z^{-1}}{1 - e^{-T / \tau_p} z^{-1}}$$

#### TGTÇ Birinci Derece (Ölü Zamanlı) Proses İçin Ayrık Transfer Fonksiyonu Derivasyonu

Birinci derece, ölü zamanlı, Tek Girdili Tek Çıktılı (*Single Input Single Output - SISO*) bir prosesin transfer fonksiyonu ise şöyledir.

$$y(s) = \frac{K_p e^{-t_d s}}{\tau_p s + 1} m(s)$$

ve bu prosesin HOLD eklenmiş  $z$ -transformu da şöyle olur. Burada genellikle ( $t_d = k T$ ) olarak seçilir ( $k$ , pozitif bir tam sayıdır).

$$\frac{y}{m} = Hg_p(z) = z^{-k} K_p \left[ \frac{(1 - e^{-T / \tau_p}) z^{-1}}{1 - e^{-T / \tau_p} z^{-1}} \right]$$

### 3.5.4 IMC Tasarımları

Transfer fonksiyonları matrisleri, gerektirdiği durumlarda, tersi gerçek denetçi veren ( $G_M$ ) ve tersi sanal denetçi veren ( $G_{M+}$ ) fraksiyonların çarpımları şeklinde de ifade edilebilirler.

$$HG_p(z) = G_M = G_{M-} G_{M+}$$

Bu durumda, Model Öngörülü Denetçi (MPC) tasarımı

$$G_{MPC}(z) = G_{M-}^{-1}(z) F(z)$$

veya

$$G_{MPC} = G_M^{-1}(z) G_{M+}(z) F(z)$$

şeklinde olur.

$$G_M^{-1}(z) = G_{M-}^{-1}(z) G_{M+}^{-1}(z)$$

eşitliğinin her iki tarafı da  $G_{M+}(z)$  ile çarpılırsa  $G_M^{-1}(z) G_{M+}(z) = G_{M-}^{-1}(z) G_{M+}^{-1}(z) G_{M+}(z) = G_{M-}^{-1}(z) I(z)$  olacağı için ( $I$ : birim (*identity*) matris), bu denetçi  $G_{MPC} = G_M^{-1}(z) G_{M+}(z) F(z)$  formunda da olabilmektedir. Yukarıdaki denklemlerde yer alan  $F(z)$ , yani filtre, genellikle

$$F(z) = \begin{vmatrix} \frac{\alpha}{1 - (1 - \alpha) z^{-1}} & 0 \\ 0 & \frac{\alpha}{1 - (1 - \alpha) z^{-1}} \end{vmatrix}$$

şeklinde seçilen bir diyagonal filtredir. İdeal şartlarda, IMC formunda bir MPC denetçi, modelin tersine eşittir. Yani

$$G_{MPC} = G_M^{-1}(z) F(z)$$

fakat, bazı özel durumlarda, tersi hayali (*imaginary*) denetçiler veren bir modelin “gerçek” ve “hayali” fraksiyonlarına ayrılması gerekebilir.

Çok değişkenli prosesler için ölü zamanları açısından karmaşık durumlar yaratan özel modelleri fraksiyonlarına ayırmak için kullanılabilen farklı yöntemler literatürde vardır fakat bu örnekteki modelin fraksiyonlarına ayrılması aşağıda görüleceği şekilde yapılabilir.

### 3.5.5 Diyabetes Mellitus (TİP I) için IMC Tasarımı

Bu çalışmada, aşırı tepki (*overreaction*) sonucu oluşabilecek olan ve tıbbi bir acil ve tehlikeli durum olarak kabul edilen “hipoglisemi” riskine karşı insülin etkisine ters yönde bir manipülasyon aracı olarak glukagon kullanılması öngörülmüştür. Vücutun kendisinin aynı amaçla doğal olarak kullandığı ajan da glukagon hormonudur. Dışarıdan verilen glukagon hormonu için de insülininkine benzer bir ölü zaman vardır ve bu ölü zamanın “hipoglisemi” gibi tıbbi bir aciliyet durumunda risk yaratması ihtimali doğal olarak söz konusudur. O nedenle hem daha ekonomik olan, hem de kontrol edilen çıktıyı dolaylı olarak değil de, direkt olarak değiştirebilen glikoz enjeksiyonu tercih edilebilir fakat bu sadece aciliyet durumunda (kan şekerinin 45’in altına düşmesi durumu için) bir acil müdahale aracı olarak öngörülmelidir, sürekli bir manipülasyon aracı olarak kullanılması pratik olmamaktadır.

Yukarıda da belirtildiği ve ifade edildiği gibi, birinci derece bir sıradan diferansiyel denklem (Ordinary Differential Equation) ile ifade edilebilen bir Tek Girdili Tek Çıktılı (TGTC) ölü zamanlı prosesin denklemi genel olarak aşağıdaki şekilde yazılabilir. Bu denklemdeki  $t$  “zaman”,  $y$  “çıkıtı”,  $m$  “girdi” değişkenleridir.

$$y_{t+\Delta t} = \left( \frac{K}{\tau} m_{t-t_d} - \frac{1}{\tau} y_t \right) \Delta t + y_t$$

Buna karşılık gelen Laplace transfer fonksiyonu da tabii ki şudur:

$$\frac{y}{m} = HG_p(z) = z^{-k} K_p \left[ \frac{(1 - e^{-T/\tau_p}) z^{-1}}{1 - e^{-T/\tau_p} z^{-1}} \right]$$

Burada genellikle  $t_d = kT$  olarak seçilir ( $k$ , pozitif bir tam sayıdır) ve  $T$  de kontrol aralığıdır.

Yukarıda da belirtildiği gibi bir transfer fonksiyonu (veya transfer fonksiyonları matrisi), gerektirdiği durumlarda, tersi gerçek denetçi veren ( $G_M$ ) ve tersi sanal denetçi veren ( $G_{M+}$ ) fraksiyonların çarpımları şeklinde de ifade edilebilir.

$$HG_p(z) = G_M = G_{M-} G_{M+}$$

Bu durumda, Model Öngörülü Denetçi (MPC) tasarımı

$$G_{MPC}(z) = G_{M-}^{-1}(z) F(z)$$

veya

$$G_{MPC}(z) = G_M^{-1}(z) G_{M+}(z) F(z) \quad (3.33)$$

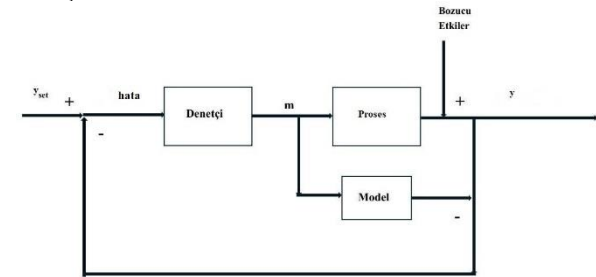
şeklinde olur. Bir filtre de,  $F(z)$ , proses ile model arasındaki uyumsuzluklardan çıkabilecek sorunların azaltılması için eklenmelidir ve genellikle şu formda kullanılır.

$$F(z) = \frac{\alpha}{1 - (1 - \alpha) z^{-1}}$$

Yukarıdaki HOLD eklenmiş kesikli transfer fonksiyonu gerçek denetçi veren fraksiyonuna ayrıştırılıp uygun bir filtre de eklenirse, IMC denetçi elde edilmiş olur.

Bu tür bir denetçi, stabil olan her proses için kusursuz denetçiyi verir ama esas üstünlüğü proses ile model arasındaki farkları HATA (*ERROR*) değerine eklemesi nedeniyle proses-model uyumsuzluğundan kaynaklanan sorunları azaltmasıdır.

Bu çalışmada, MODEL, transfer fonksiyonu ve transfer fonksiyonunun HOLD eklenmiş kesikli fonksiyonu kullanılarak temsil edilmiştir. IMC denetçi, MODEL kullanılarak tasarlanmıştır (modelin tersine filtre eklenmesi ile). IMC yöntemi, proses-model uyumsuzluğunu hataya ekleyen bir yöntem olduğundan dolayı denetçi oldukça başarılı sonuç vermiştir.



Şekil 3.1: IMC denetçi döngüsü.

### 3.5.6 PID Kuramı ve Tasarımı

PID denetçiler adını Proportional-Integral-Derivative sözcüklerinin baş harfleri olan P-I-D harflerinden alır. Türkçe olarak Oransal-İntegral-Türevsel Denetçi olarak da ifade edilen bu denetçilerde “oransal” sözcüğü “manipüle edilen girdinin” “hataya oranla”, “integral” sözcüğü “manipüle edilen girdinin” “hatanın integraline oranla” ve “türevsel” sözcüğü de “manipüle edilen girdinin” “hatanın türevine oranla” manipüle edildiği anlamlarına gelir.

Hata (*error*), set değeri ile gerçek değer arasındaki farktır. Set değerinden gerçek değer çıkarılması ile hesaplandığı için pozitif veya negatif bir sayı olabilir.

Hatanın integrali, bir kontrol aralığı süresince set değeri eğrisi ile gerçek değer eğrisi arasındaki birikmiş olan alandır. Hatanın integrali kullanılırken, en son kontrol aralığı süresince “zamana karşı” birikmiş olan bu hata miktarı kullanılır. Bu değer, set değerinden gerçek değerlerin çıkarılması ve sonra da sonucun kontrol aralığı ile çarpılması yoluyla hesaplandığı için pozitif veya negatif olabilir. Kontrol aralığının çok geniş olduğu durumlarda, bu hesaplamada mevcut hatanın bir önceki hata ile ortalaması da kullanılabilir.

Hatanın türevi, bir kontrol aralığı sonunda elde edilmiş olan gerçek değer ile o kontrol aralığının başında elde edilmiş olan gerçek değer arasındaki farkın kontrol aralığına bölünmesi ile elde edilir. Bu hesaplamanın yapılabilmesi için bir önceki gerçek değer hafızada “saklanmış” olması gerekir.

PID denetçilerde bir oransal denetleme sabitinin var olması şarttır. O nedenle, tek başına I, D veya ID denetçiler tasarlanamaz.

**Denklem olarak, PID denetçi, piyasada da kullanıldığı şekliyle, en basit olarak aşağıdaki iki eşitlikle ifade edilebilir:**

$$\begin{aligned} \text{(manipüle edilen girdideki fark)} &= [(\text{oransal denetçi sabiti}) \times (\text{hata})] + \\ & [(\text{oransal denetçi sabiti}) \times (\text{hatanın integrali}) / (\text{integral denetçi sabiti})] + \\ & [(\text{oransal denetçi sabiti}) \times (\text{türevsel denetçi sabiti}) \\ & \times (\text{hatanın türevi})] \end{aligned}$$

$$\text{(manipüle edilen girdinin yeni değeri)} = \text{(manipüle edilen girdinin eski değeri)} + \text{(manipüle edilen girdideki fark)}$$

Sadece oransal-integral (PI) denetçi kullanıldığında ise, yukarıdaki ilk eşitlik şu şekli almaktadır:

$$\text{(manipüle edilen girdideki fark)} = [(\text{oransal denetçi sabiti}) \times (\text{hata})] + [(\text{oransal denetçi sabiti}) \times (\text{hatanın integrali}) / (\text{integral denetçi sabiti})]$$

### 3.5.6 İnsülin ve Glukagon Kinetiği

İnsülinin ve glukagonun kandaki glikoz değişimi üzerindeki etkisi, ticari olarak satılan analog insülin ve glukagon ürünlerin kinetik parametreleri üzerinden, en basit şekliyle aşağıdaki denklemlerle ifade edilebilir. Bu denklemlerde  $K_{\text{insülin}}$ ,  $K_{\text{glukagon}}$ ,  $\tau_{\text{insülin}}$ ,  $\tau_{\text{glukagon}}$ ,  $m_{(\text{insülin})}$ ,  $m_{(\text{glukagon})}$ ,  $Y_{(\text{glikoz})}$ ,  $dt$  sırasıyla insülin kazancı, (mg glikoz)/(U insülin), glukagon kazancı, (mg glikoz)/(IU glukagon), insülin zaman sabiti, (dakika), glukagon zaman sabiti, (dakika), plazma insülin konsantrasyonu, (U/dL), plazma glukagon konsantrasyonu, (IU/dL), plazma glikoz konsantrasyonu, (mg glikoz)/dL, türev/simülasyon aralığı, (dakika), değerleridir.

$$\frac{dy_{(\text{glikoz})}}{dt} = \frac{K_{\text{insülin}}}{\tau_{\text{insülin}}} m_{(\text{insülin})} - \frac{1}{\tau_{\text{insülin}}} Y_{(\text{glikoz})}$$

$$\frac{dy_{(\text{glikoz})}}{dt} = \frac{K_{\text{glukagon}}}{\tau_{\text{glukagon}}} m_{(\text{glukagon})} - \frac{1}{\tau_{\text{glukagon}}} Y_{(\text{glikoz})}$$

Denge konumundayken, matematiksel olarak, birim zaman içerisinde insülin tarafından plazmadan uzaklaştırılan glikoz miktarı ile glukagon tarafından kazandırılan glikoz miktarının aynı olması gerekmektedir. Örneğin,  $K_{\text{insülin}} = -18$  (mg glikoz)/(U insülin) ise ve  $K_{\text{glukagon}} = 900$  (mg glikoz)/(IU glukagon) ise ve birim zamanda (dakika) uzaklaştırılan ve kazandırılan glikoz miktarı  $\pm 0,009$  (mg glikoz / dL) / (dakika) ise  $m_{(\text{insülin})} = 0,0005$  U/dL ve  $m_{(\text{glukagon})} = 0,00001$  IU/dL olacaktır ve kan şekeri seviyesi vücudun doğal set değerinde sabit kalacaktır. Bu çalışmadaki simülasyonlarda vücudun plazma açlık doğal set değeri,  $y_{\text{set}}$ , 90 mg glikoz/dL olarak kabul edilmiştir fakat şu unutulmamalıdır ki hem insülinin, hem de glukagonun yarılanma süreleri vardır ve bu nedenle kontrol aralıkları arasındaki sürelerde  $m_{(\text{insülin})}$  ve  $m_{(\text{glukagon})}$  değerleri sabit kalmazlar ve salınım gösterirler. Simülasyonlardaki (yazılımlardaki) örnekleme aralıkları kontrol aralıklarından daha kısa alındıklarında, manipüle edilen girdilerdeki bu salınımlar da grafiksel olarak gözlemlenebilir. Manipüle edilen girdilerdeki

yarılanma kinetiği, kimya mühendisliğinde de yaygın şekilde kullanılmakta olan aşağıdaki yarılanma denklemiyle ifade edilmiştir ve simülasyon yazılımında kullanılmıştır. Denklemlerdeki  $T_{1/2, \text{insülin}}$  ve  $T_{1/2, \text{glukagon}}$  değerleri insülin ve glukagonun dakika olarak yarılanma süreleridir. Denklemdaki  $dt$  simülasyon aralığıdır.

$$m_{(\text{insülin}), \text{yeni}} = m_{(\text{insülin}), \text{eski}} e^{(- \ln 2 / T_{1/2, \text{insülin}}) \times dt}$$

$$m_{(\text{glukagon}), \text{yeni}} = m_{(\text{glukagon}), \text{eski}} e^{(- \ln 2 / T_{1/2, \text{glukagon}}) \times dt}$$

Bu çalışmadaki grafiklerde, kullanılan yöntemlerin daha iyi karşılaştırılabilmesi amacıyla, açlık denge konumu kan şekeri toleransı (gerçek kan şekeri değerinin kan şekeri set değerinin ne kadar altında veya üstünde olabileceği)  $\pm 0,6$  mg glikoz/dL olarak alınmıştır ama bu oldukça dar bir aralıktır. Tolerans değeri, örneğin,  $\pm 10,0$  mg glikoz/dL olarak da alınabilir ve o zaman kan şekeri set değeri 90 mg glikoz/dL ise, kan şekeri 80-100 mg glikoz/dL arasında tutulacak demektir.

Hem IMC denetleyici, hem de PID denetleyici için, kan şekerinin “yüksek” ve “düşük” olduğu durumlarda/bölgelerde birbirlerine ters yönde kazançlara sahip iki farklı aracın kullanılması gerekeceğinden (insülin ve glukagon), set değerinin üzerindeki kan şekeri değerleri için “insülin”, set değerinin altındaki kan şekeri değerleri için de “glukagon” kullanılması zorunludur (vücudun doğal kontrol mekanizması da bu şekildedir). Bu iki farklı aracın farklı kinetikleri olduğundan ve farklı bölgelerde çalıştıklarından, yüksek ve düşük kan şekeri için de aynı şekilde çalışan ama farklı ayar değerleri olan denetleyicilerin kullanılması zorunludur. Bu çalışmada da öyle yapılmıştır. Aşırı hormon salınımı, yukarıda açıklandığı üzere, vücut tarafından doğal olarak üretilen üçüncü bir enzim aracılığıyla sınırlandırılmaktadır ama bu çalışmadaki türde çift hormonlu bir yapay pankreas uygulamasında, bu sınırlandırma, çok kolayca, alt ve üst hormon konsantrasyonları için tanımlanmış olan limit değerleri ile yapılabilmektedir. Bu çalışmadaki üst sınırların değerleri simülasyonlarda isteğe göre değiştirilebilir.

Bir model, en iyi şartlarda dahi gerçek sürecin (prosesin) bir tahminidir ve en iyi şartlarda dahi simülasyon tepkileri ile gerçek proses tepkileri arasında az veya çok bir model-proses uyumsuzluğu beklenmelidir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlarla ilgili olarak da bu geçerlidir.

## 4. BULGULAR

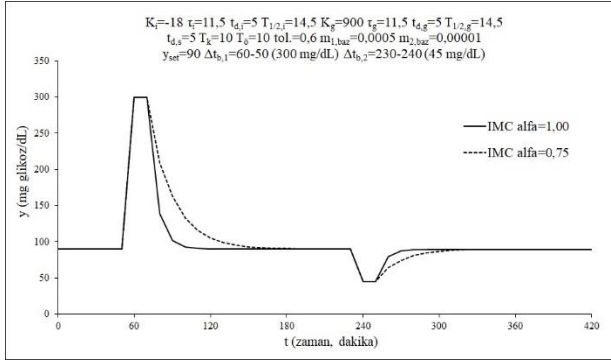
Bu bölümde, yapılan simülasyonlardan seçilmiş olan bazı karşılaştırmalı örneklerin grafikleri yer almaktadır. Tam bir karşılaştırmanın mümkün olmasının sağlanması için insülin ve glukagon proses kinetikleri için kullanılan zamanlarla ilgili bazı değerler (zaman sabitleri, ölü zamanlar ve yarılanma süreleri) geçerli aralıklarda ama benzer seçilmiştir.

PID için oransal denetleyici sabiti seçilirken de, kan şekeri seviyesini hipoglisemi bölgesine belirgin şekilde indirmeyen en yüksek değer seçilmiştir fakat aşağıdaki grafiklerde de görüleceği üzere, PID performansı IMC performansına çok yaklaşmış olmasına rağmen, IMC kan şekerini hipoglisemi bölgesine indirmeden, ama PID’ye görecek olarak daha hızlı şekilde düzenleyebilmektedir. Bu simülasyonlarda kullanılan kontrol aralıkları 10 dakikadır. Ekteki yazılımlar kullanılarak burada yer alan değerlerden farklı değerler için de bu simülasyonlar tekrarlanabilir. İlgili grafikler aşağıdadır. Öncelikle aşağıda şu üç karşılaştırmalı simülasyonun grafiklerine yer verilmiştir:

Şekil 4.1.a. IMC denetleyici performansı üzerindeki filtre etkisi (ÇIKTI), Şekil 4.1.b. IMC denetleyici performansı üzerindeki filtre etkisi (GİRDİ, insülin), Şekil 4.1.c. IMC denetleyici performansı üzerindeki filtre etkisi (GİRDİ, glukagon).

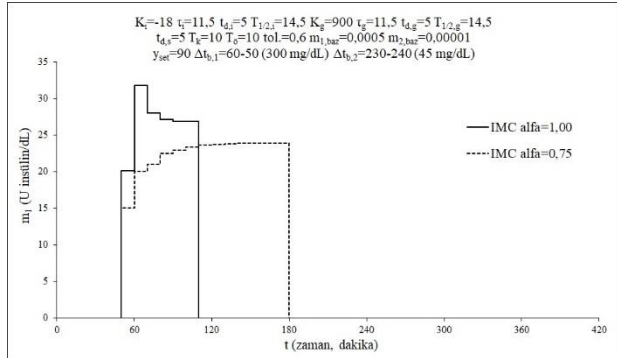
Şekil 4.2.a. PID denetleyici performansı üzerindeki oransal denetçi kazanç etkisi (ÇIKTI), Şekil 4.2.b. PID denetleyici performansı üzerindeki oransal denetçi kazanç etkisi (GİRDİ, insülin), Şekil 4.2.c. PID denetleyici performansı üzerindeki oransal denetçi kazanç etkisi (GİRDİ, glukagon).

Şekil 4.3.a. IMC ve PID karşılaştırması (ÇIKTI), Şekil 4.3.b. IMC ve PID karşılaştırması (GİRDİ, insülin), Şekil 4.3.c. IMC ve PID karşılaştırması (GİRDİ, glukagon).



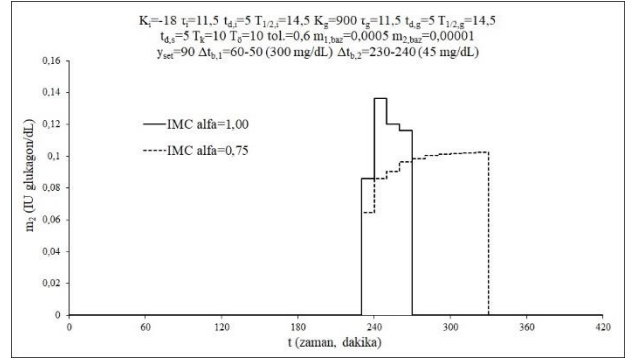
**Şekil 4.1.a.** IMC denetleyici performansı üzerindeki filtre etkisi. Karşılaştırmalı olarak zamana karşı ikinci girdi (plazma glikoz seviyesi) grafiği. İnsülin kazancı ( $K_i$ ) = -18 mg glikoz/U; insülin zaman sabiti ( $\tau_i$ ) = 11,5 dakika; insülin ölü zamanı ( $t_{d,i}$ ) = 5 dakika; insülin yarılanma süresi ( $T_{1/2,i}$ ) = 14,5 dakika; glukagon kazancı ( $K_g$ ) = 900 mg glikoz/U; glukagon zaman sabiti ( $\tau_g$ ) = 11,5 dakika; glukagon ölü zamanı ( $t_{d,g}$ ) = 5 dakika; glukagon yarılanma süresi ( $T_{1/2,g}$ ) = 14,5 dakika; sensör gecikmesi ( $t_{d,s}$ ) = 5 dakika; kontrol aralığı ( $T_s$ ) = 10 dakika; örneklem aralığı ( $T_o$ ) = 10 dakika; insülin açık denge konumu seviyesi ( $m_{1,baz}$ ) = 0,0005 U/dL; glukagon açık denge konumu seviyesi ( $m_{2,baz}$ ) = 0,00001 IU/dL; açlık denge konumu kan şekeri ( $y_{set}$ ) = 90 mg glikoz/dL; açlık denge konumu kan şekeri toleransı (tol.) =  $\pm$  0,6 mg glikoz/dL; birinci bozucu etki süresi ve seviyesi ( $\Delta t_{b,1}$ ) 60-50 dakika ve 300 mg/dL; ikinci bozucu etki süresi ve seviyesi ( $\Delta t_{b,2}$ ) 230-240 dakika ve 45 mg/dL; IMC denetleyici filtre sabiti  $\alpha$  (alfa) = 1,00 veya 0,75.

Bu örnek simülasyonda (Şekil 4.1.a.), filtre sabiti ( $\alpha$ ) değerleri 1,00 ve 0,75 için, kontrol edilen çıktı (plazma glikoz seviyesi) üzerindeki IMC performansını karşılaştırmalı olarak gösterilmektedir. Glikoz seviyesinin, bir bozucu etki formunda, önce 300 mg/dL değerine, sonra da 45 mg/dL değerine ulaşması üzerine IMC denetçinin kan şekerini seçilmiş set değeri olan 90 mg/dL değerine getirmesi, filtre sabiti ( $\alpha$ ) değerleri 1,00 ve 0,75 için, görülmektedir. Beklenebileceği üzere filtre sabiti ( $\alpha$ ) değeri 0,75 olarak alındığında daha gecikmeli bir performans söz konusudur. Her iki filtre değeri için de, dual (çift) hormon (insülin ve glukagon) kullanılarak yapılan bu bozucu etkiye karşı kontrolde aşırı tepki (*overshoot*) gözlenmemiş olması, kontrol performansının açısından bir başarı olarak değerlendirilebilir. Kan şekerinin tehlikeli 45 mg/dL değerine ulaştığı durumda hastaya glukagon dışında ayrıca glikoz da verilmesi söz konusudur fakat bu simülasyonda kontrol performansını gözlemleyebilmek açısından, kan şekerinin < 90 mg/dL olduğu durumda sadece glukagon uygulanmıştır.



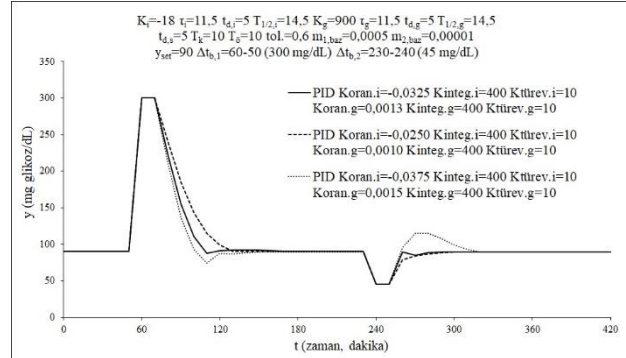
**Şekil 4.1.b.** IMC denetleyici performansı üzerindeki filtre etkisi. Karşılaştırmalı olarak zamana karşı birinci girdi (insülin) grafiği. İnsülin kazancı ( $K_i$ ) = -18 mg glikoz/U; insülin zaman sabiti ( $\tau_i$ ) = 11,5 dakika; insülin ölü zamanı ( $t_{d,i}$ ) = 5 dakika; insülin yarılanma süresi ( $T_{1/2,i}$ ) = 14,5 dakika; glukagon kazancı ( $K_g$ ) = 900 mg glikoz/U; glukagon zaman sabiti ( $\tau_g$ ) = 11,5 dakika; glukagon ölü zamanı ( $t_{d,g}$ ) = 5 dakika; glukagon yarılanma süresi ( $T_{1/2,g}$ ) = 14,5 dakika; sensör gecikmesi ( $t_{d,s}$ ) = 5 dakika; kontrol aralığı ( $T_s$ ) = 10 dakika; örneklem aralığı ( $T_o$ ) = 10 dakika; insülin açık denge konumu seviyesi ( $m_{1,baz}$ ) = 0,0005 U/dL; glukagon açık denge konumu seviyesi ( $m_{2,baz}$ ) = 0,00001 IU/dL; açlık denge konumu kan şekeri ( $y_{set}$ ) = 90 mg glikoz/dL; açlık denge konumu kan şekeri toleransı (tol.) =  $\pm$  0,6 mg glikoz/dL; birinci bozucu etki süresi ve seviyesi ( $\Delta t_{b,1}$ ) 60-50 dakika ve 300 mg/dL; ikinci bozucu etki süresi ve seviyesi ( $\Delta t_{b,2}$ ) 230-240 dakika ve 45 mg/dL; IMC denetleyici filtre sabiti  $\alpha$  (alfa) = 1,00 veya 0,75.

Yukarıdaki şekilde (Şekil 4.1.b.), Şekil 4.1.a'da yer alan çıktıların manipüle edilen insülin girdisi değerleri görülmektedir. Yukarıdaki örnek simülasyonda, filtre sabiti ( $\alpha$ ) değerleri 1,00 ve 0,75 için, kontrol edilen çıktı (plazma glikoz seviyesi) üzerindeki IMC performansını karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Glikoz seviyesinin, bir bozucu etki formunda, önce 300 mg/dL değerine, sonra da 45 mg/dL değerine ulaşması üzerine IMC denetçinin kan şekerini seçilmiş set değeri olan 90 mg/dL değerine getirmesi, filtre sabiti ( $\alpha$ ) değerleri 1,00 ve 0,75 için, görülmektedir.



**Şekil 4.1.c.** IMC denetleyici performansı üzerindeki filtre etkisi. Karşılaştırmalı olarak zamana karşı ikinci girdi (glukagon) grafiği. İnsülin kazancı ( $K_i$ ) = -18 mg glikoz/U; insülin zaman sabiti ( $\tau_i$ ) = 11,5 dakika; insülin ölü zamanı ( $t_{d,i}$ ) = 5 dakika; insülin yarılanma süresi ( $T_{1/2,i}$ ) = 14,5 dakika; glukagon kazancı ( $K_g$ ) = 900 mg glikoz/U; glukagon zaman sabiti ( $\tau_g$ ) = 11,5 dakika; glukagon ölü zamanı ( $t_{d,g}$ ) = 5 dakika; glukagon yarılanma süresi ( $T_{1/2,g}$ ) = 14,5 dakika; sensör gecikmesi ( $t_{d,s}$ ) = 5 dakika; kontrol aralığı ( $T_s$ ) = 10 dakika; örneklem aralığı ( $T_o$ ) = 10 dakika; insülin açık denge konumu seviyesi ( $m_{1,baz}$ ) = 0,0005 U/dL; glukagon açık denge konumu seviyesi ( $m_{2,baz}$ ) = 0,00001 IU/dL; açlık denge konumu kan şekeri ( $y_{set}$ ) = 90 mg glikoz/dL; açlık denge konumu kan şekeri toleransı (tol.) =  $\pm$  0,6 mg glikoz/dL; birinci bozucu etki süresi ve seviyesi ( $\Delta t_{b,1}$ ) 60-50 dakika ve 300 mg/dL; ikinci bozucu etki süresi ve seviyesi ( $\Delta t_{b,2}$ ) 230-240 dakika ve 45 mg/dL; IMC denetleyici filtre sabiti  $\alpha$  (alfa) = 1,00 veya 0,75.

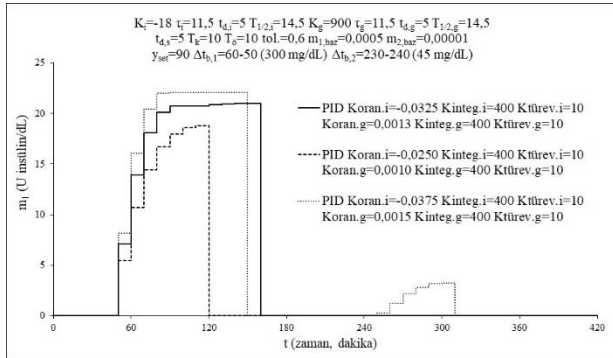
Bu şekilde (Şekil 4.1.c.), Şekil 4.1.a'da yer alan çıktıların manipüle edilen glukagon girdisi değerleri görülmektedir. Yukarıdaki örnek simülasyonda, filtre sabiti ( $\alpha$ ) değerleri 1,00 ve 0,75 için, kontrol edilen çıktı (plazma glikoz seviyesi) üzerindeki IMC performansını karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Glikoz seviyesinin, bir bozucu etki formunda, önce 300 mg/dL değerine, sonra da 45 mg/dL değerine ulaşması üzerine IMC denetçinin kan şekerini seçilmiş set değeri olan 90 mg/dL değerine getirmesi, filtre sabiti ( $\alpha$ ) değerleri 1,00 ve 0,75 için, görülmektedir.



**Şekil 4.2.a.** PID denetleyici performansı üzerindeki oransal denetçi kazancı etkisi. Karşılaştırmalı olarak zamana karşı ikinci girdi (plazma glikoz seviyesi) grafiği. İnsülin kazancı ( $K_i$ ) = -18 mg glikoz/U; insülin zaman sabiti ( $\tau_i$ ) = 11,5 dakika; insülin ölü zamanı ( $t_{d,i}$ ) = 5 dakika; insülin yarılanma süresi ( $T_{1/2,i}$ ) = 14,5 dakika; glukagon kazancı ( $K_g$ ) = 900 mg glikoz/U; glukagon zaman sabiti ( $\tau_g$ ) = 11,5 dakika; glukagon ölü zamanı ( $t_{d,g}$ ) = 5 dakika; glukagon yarılanma süresi ( $T_{1/2,g}$ ) = 14,5 dakika; sensör gecikmesi ( $t_{d,s}$ ) = 5 dakika; kontrol aralığı ( $T_s$ ) = 10 dakika; örneklem aralığı ( $T_o$ ) = 10 dakika; insülin açık denge konumu seviyesi ( $m_{1,baz}$ ) = 0,0005 U/dL; glukagon açık denge konumu seviyesi ( $m_{2,baz}$ ) = 0,00001 IU/dL; açlık denge konumu kan şekeri ( $y_{set}$ ) = 90 mg glikoz/dL; açlık denge konumu kan şekeri toleransı (tol.) =  $\pm$  0,6 mg glikoz/dL; birinci bozucu etki süresi ve seviyesi ( $\Delta t_{b,1}$ ) 60-50 dakika ve 300 mg/dL; ikinci bozucu etki süresi ve seviyesi ( $\Delta t_{b,2}$ ) 230-240 dakika ve 45 mg/dL; insülin için integral denetleyici sabiti ( $K_{integ.i}$ ) = 400; insülin için türevsel denetleyici sabiti ( $K_{türev.i}$ ) = 10; glukagon için oransal denetleyici sabiti ( $K_{oran.g}$ ) = 0,0013 veya 0,0010 veya 0,0015; glukagon için integral denetleyici sabiti ( $K_{integ.g}$ ) = 400; glukagon için türevsel denetleyici sabiti ( $K_{türev.g}$ ) = 10.

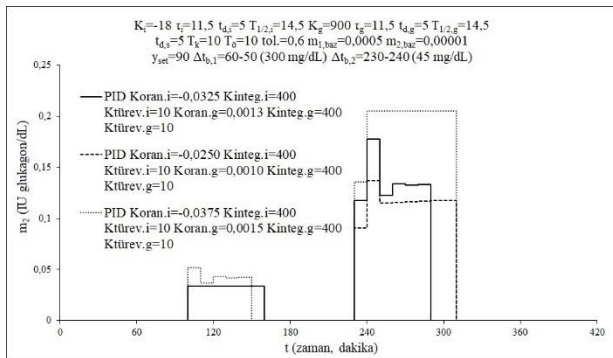
Bu örnek simülasyonda (Şekil 4.2.a.), oransal denetçi kazancı ( $K_{oran,i}$ ) değerleri -0,0325, -0,0250 ve -0,0375 için, kontrol edilen çıktı (plazma glikoz seviyesi) üzerindeki PID performansını karşılaştırmalı olarak gösterilmektedir. Glukagon mekanizması için oransal denetçi kazancı,  $K_{oran,glukagon} = -K_{oran,i}/25,0$  olarak seçilmiştir. Glikoz seviyesinin, bir bozucu etki formunda, önce 300 mg/dL değerine, sonra da 45 mg/dL değerine ulaşması üzerine PID denetçinin kan şekerini seçilmiş set değeri olan 90 mg/dL değerine getirmesi, oransal denetçi kazancı ( $K_{oran,i}$ ) değerleri -0,0325, -0,0250 ve -0,0375 için görülmektedir. Beklenebileceği üzere oransal denetçi kazancı (kazancın mutlak değeri) azaltıldığında daha gecikmeli bir performans söz konusudur. Denetçi kazancı çok artırıldığında, dual (çift) hormon (insülin ve glukagon) kullanılarak yapılan bu bozucu etkiye karşı kontrolde aşırı tepki (*overshoot*) gözlenmemektedir ve bu durum kazanç değerinin seçiminde

dikkatli olmak gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu durumda da, kan şekerinin tehlikeli 45 mg/dL değerine ulaştığı durumda hastaya glukagon dışında ayrıca glikoz da verilmesi söz konusudur fakat bu simülasyonda da kontrol performansını gözlemleyebilmek açısından, kan şekerinin < 90 mg/dL olduğu durumda sadece glukagon uygulanmıştır.



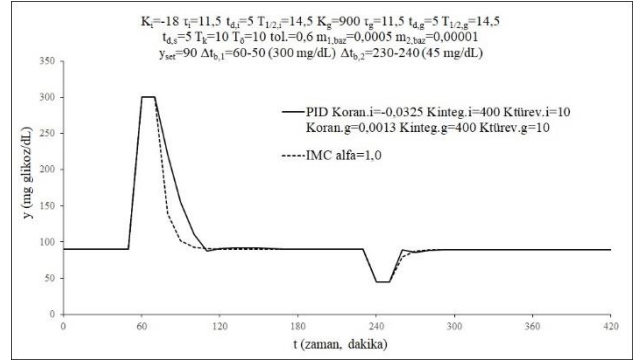
**Şekil 4.2.b.** PID denetleyici performansı üzerindeki oransal denetçi kazanç etkisi. Karşılaştırmalı olarak zamana karşı birinci girdi (insülin) grafiği. İnsülin kazancı ( $K_i$ ) = -18 mg glikoz/U; insülin zaman sabiti ( $\tau_i$ ) = 11,5 dakika; insülin ölü zamanı ( $t_{d,i}$ ) = 5 dakika; insülin yarılanma süresi ( $T_{1/2,i}$ ) = 14,5 dakika; glukagon kazancı ( $K_g$ ) = 900 mg glikoz/U; glukagon zaman sabiti ( $\tau_g$ ) = 11,5 dakika; glukagon ölü zamanı ( $t_{d,g}$ ) = 5 dakika; glukagon yarılanma süresi ( $T_{1/2,g}$ ) = 14,5 dakika; sensör gecikmesi ( $t_{d,s}$ ) = 5 dakika; kontrol aralığı ( $T_k$ ) = 10 dakika; örnekleme aralığı ( $T_s$ ) = 10 dakika; insülin açık denge konumu seviyesi ( $m_{1,baz}$ ) = 0,0005 U/dL; glukagon açık denge konumu seviyesi ( $m_{2,baz}$ ) = 0,00001 IU/dL; açık denge konumu kan şekeri ( $y_{set}$ ) = 90 mg glikoz/dL; açık denge konumu kan şekeri toleransı ( $tol$ ) =  $\pm 0,6$  mg glikoz/dL; birinci bozucu etki süresi ve seviyesi ( $\Delta b_{b,1}$ ) 60-50 dakika ve 300 mg/dL; ikinci bozucu etki süresi ve seviyesi ( $\Delta b_{b,2}$ ) 230-240 dakika ve 45 mg/dL; insülin için oransal denetleyici sabiti (Koran.i) = -0,0325 veya -0,0250 veya -0,0375; insülin için integral denetleyici sabiti (Kinteg.i) = 400; insülin için türevsel denetleyici sabiti (Kttrev.i) = 10; glukagon için oransal denetleyici sabiti (Koran.g) = 0,0013 veya 0,0010 veya 0,0015; glukagon için integral denetleyici sabiti (Kinteg.g) = 400; glukagon için türevsel denetleyici sabiti (Kttrev.g) = 10.

Yukarıdaki grafikte Şekil 4.2.a'daki çıktıları üreten insülin girdisi görülmektedir. Denetçi oransal kazancı çok yükseltildiğinde (-0,0375 olduğunda) oluşan aşırı tepkiye neden olan girdideki yükselme grafik üzerinde açıkça görülebilmektedir.



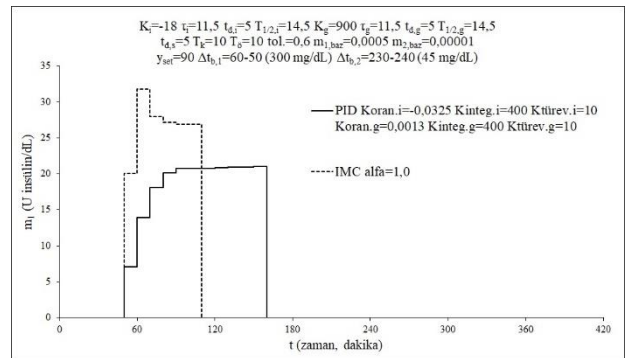
**Şekil 4.2.c.** PID denetleyici performansı üzerindeki oransal denetçi kazanç etkisi. Karşılaştırmalı olarak zamana karşı ikinci girdi (glukagon) grafiği. İnsülin kazancı ( $K_i$ ) = -18 mg glikoz/U; insülin zaman sabiti ( $\tau_i$ ) = 11,5 dakika; insülin ölü zamanı ( $t_{d,i}$ ) = 5 dakika; insülin yarılanma süresi ( $T_{1/2,i}$ ) = 14,5 dakika; glukagon kazancı ( $K_g$ ) = 900 mg glikoz/U; glukagon zaman sabiti ( $\tau_g$ ) = 11,5 dakika; glukagon ölü zamanı ( $t_{d,g}$ ) = 5 dakika; glukagon yarılanma süresi ( $T_{1/2,g}$ ) = 14,5 dakika; sensör gecikmesi ( $t_{d,s}$ ) = 5 dakika; kontrol aralığı ( $T_k$ ) = 10 dakika; örnekleme aralığı ( $T_s$ ) = 10 dakika; insülin açık denge konumu seviyesi ( $m_{1,baz}$ ) = 0,0005 U/dL; glukagon açık denge konumu seviyesi ( $m_{2,baz}$ ) = 0,00001 IU/dL; açık denge konumu kan şekeri ( $y_{set}$ ) = 90 mg glikoz/dL; açık denge konumu kan şekeri toleransı ( $tol$ ) =  $\pm 0,6$  mg glikoz/dL; birinci bozucu etki süresi ve seviyesi ( $\Delta b_{b,1}$ ) 60-50 dakika ve 300 mg/dL; ikinci bozucu etki süresi ve seviyesi ( $\Delta b_{b,2}$ ) 230-240 dakika ve 45 mg/dL; insülin için oransal denetleyici sabiti (Koran.i) = -0,0325 veya -0,0250 veya -0,0375; insülin için integral denetleyici sabiti (Kinteg.i) = 400; insülin için türevsel denetleyici sabiti (Kttrev.i) = 10; glukagon için oransal denetleyici sabiti (Koran.g) = 0,0013 veya 0,0010 veya 0,0015; glukagon için integral denetleyici sabiti (Kinteg.g) = 400; glukagon için türevsel denetleyici sabiti (Kttrev.g) = 10.

Bu şekilde (Şekil Şekil 4.2.c), Şekil 4.2.a'da yer alan çıktıların manipüle edilen glukagon girdisi değerleri görülmektedir. Bu örnek simülasyonda, oransal denetçi kazancı (Koran,i) değerleri - 0,0325, -0,0250 ve -0,0375 için, kontrol edilen çıktı (plazma glikoz seviyesi) üzerindeki PID performansını karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Glukagon mekanizması için oransal denetçi kazancı,  $Koran.glukagon = -Koran,i/25,0$  olarak seçilmiştir. Glikoz seviyesinin, bir bozucu etki formunda, önce 300 mg/dL değerine, sonra da 45 mg/dL değerine ulaşması üzerine PID denetçinin kan şekerini seçilmiş set değeri olan 90 mg/dL değerine getirmesi, oransal denetçi kazancı (Koran,i) değerleri -0,0325, -0,0250 ve -0,0375 için görülmektedir.



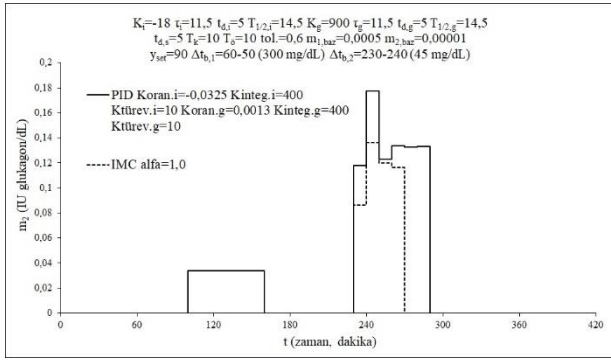
**Şekil 4.3.a.** IMC ve PID karşılaştırması. Karşılaştırmalı olarak zamana karşı çıktı (plazma glikoz seviyesi) grafiği. İnsülin kazancı ( $K_i$ ) = -18 mg glikoz/U; insülin zaman sabiti ( $\tau_i$ ) = 11,5 dakika; insülin ölü zamanı ( $t_{d,i}$ ) = 5 dakika; insülin yarılanma süresi ( $T_{1/2,i}$ ) = 14,5 dakika; glukagon kazancı ( $K_g$ ) = 900 mg glikoz/U; glukagon zaman sabiti ( $\tau_g$ ) = 11,5 dakika; glukagon ölü zamanı ( $t_{d,g}$ ) = 5 dakika; glukagon yarılanma süresi ( $T_{1/2,g}$ ) = 14,5 dakika; sensör gecikmesi ( $t_{d,s}$ ) = 5 dakika; kontrol aralığı ( $T_k$ ) = 10 dakika; örnekleme aralığı ( $T_s$ ) = 10 dakika; insülin açık denge konumu seviyesi ( $m_{1,baz}$ ) = 0,0005 U/dL; glukagon açık denge konumu seviyesi ( $m_{2,baz}$ ) = 0,00001 IU/dL; açık denge konumu kan şekeri ( $y_{set}$ ) = 90 mg glikoz/dL; açık denge konumu kan şekeri toleransı ( $tol$ ) =  $\pm 0,6$  mg glikoz/dL; birinci bozucu etki süresi ve seviyesi ( $\Delta b_{b,1}$ ) 60-50 dakika ve 300 mg/dL; ikinci bozucu etki süresi ve seviyesi ( $\Delta b_{b,2}$ ) 230-240 dakika ve 45 mg/dL; IMC denetleyici filtre sabiti  $\alpha$  (alfa) = 1,0; insülin için oransal denetleyici sabiti (Koran.i) = -0,0325; insülin için integral denetleyici sabiti (Kinteg.i) = 400; insülin için türevsel denetleyici sabiti (Kttrev.i) = 10; glukagon için oransal denetleyici sabiti (Koran.g) = 0,0013; glukagon için integral denetleyici sabiti (Kinteg.g) = 400; glukagon için türevsel denetleyici sabiti (Kttrev.g) = 10.

Bu örnek simülasyonda (Şekil 4.3.a), IMC ve PID denetçi performansları karşılaştırılmıştır. Performans karşılaştırılması için IMC'deki filtre devreden çıkartılmıştır ( $\alpha=1,00$  olarak alınmıştır). PID için de  $Koransal,i = -0,0325$  olarak alınmıştır ( $Koransal,glukagon = -Koransal,insülin/25,00$ ). Bu tür bir proses için standart bir PID ayar (*tuning*) yöntemi mevcut olmadığından dolayı -0,0325 değeri simülasyonlarla belirlenmiştir. Değer belirleme sürecinde, önce geniş aralıklarla üç farklı kazanç değeri için simülasyonlar yapılmış, sonra en yüksek performansı veren değer aralığı için aralıkların daraltılması yöntemi uygulanmıştır. Aynı yöntem, yeterli sayıda simülasyon yapılarak, en uygun integral ve türevsel denetçi sabitlerinin bulunması için de uygulanmıştır. Bu şekilde ulaşılabilen en başarılı değerler üzerinden bu grafikteki karşılaştırma yapılmıştır. Her iki denetçinin de başarılı sonuç verdiğinin gözlemlenmesine rağmen IMC denetçinin çıktıyı aşırı tepki (*overshoot*) vermeden daha hızlı şekilde set değerine ulaşmasını daha yüksek bir başarı olarak kabul edilebilir.



**Şekil 4.3.b.** IMC ve PID karşılaştırması. Karşılaştırmalı olarak zamana karşı birinci girdi (insülin) grafiği. İnsülin kazancı ( $K_i$ ) = -18 mg glikoz/U; insülin zaman sabiti ( $\tau_i$ ) = 11,5 dakika; insülin ölü zamanı ( $t_{d,i}$ ) = 5 dakika; insülin yarılanma süresi ( $T_{1/2,i}$ ) = 14,5 dakika; glukagon kazancı ( $K_g$ ) = 900 mg glikoz/U; glukagon zaman sabiti ( $\tau_g$ ) = 11,5 dakika; glukagon ölü zamanı ( $t_{d,g}$ ) = 5 dakika; glukagon yarılanma süresi ( $T_{1/2,g}$ ) = 14,5 dakika; sensör gecikmesi ( $t_{d,s}$ ) = 5 dakika; kontrol aralığı ( $T_k$ ) = 10 dakika; örnekleme aralığı ( $T_s$ ) = 10 dakika; insülin açık denge konumu seviyesi ( $m_{1,baz}$ ) = 0,0005 U/dL; glukagon açık denge konumu seviyesi ( $m_{2,baz}$ ) = 0,00001 IU/dL; açık denge konumu kan şekeri ( $y_{set}$ ) = 90 mg glikoz/dL; açık denge konumu kan şekeri toleransı ( $tol$ ) =  $\pm 0,6$  mg glikoz/dL; birinci bozucu etki süresi ve seviyesi ( $\Delta b_{b,1}$ ) 60-50 dakika ve 300 mg/dL; ikinci bozucu etki süresi ve seviyesi ( $\Delta b_{b,2}$ ) 230-240 dakika ve 45 mg/dL; IMC denetleyici filtre sabiti  $\alpha$  (alfa) = 1,0; insülin için oransal denetleyici sabiti (Koran.i) = -0,0325; insülin için integral denetleyici sabiti (Kinteg.i) = 400; insülin için türevsel denetleyici sabiti (Kttrev.i) = 10; glukagon için oransal denetleyici sabiti (Koran.g) = 0,0013; glukagon için integral denetleyici sabiti (Kinteg.g) = 400; glukagon için türevsel denetleyici sabiti (Kttrev.g) = 10.

Şekil 4.3.b'de Şekil 4.3.a'da yer alan çıktıların manipüle edilen insülin girdisi değerleri görülmektedir. Performans karşılaştırılması için IMC'deki filtre devreden çıkartılmıştır ( $\alpha=1,00$  olarak alınmıştır). PID için de  $Koransal,i = -0,0325$  olarak alınmıştır ( $Koransal,glukagon = -Koransal,insülin/25,00$ ). (- 0,0325 değeri simülasyonlarla seçilmiştir)



Bu şekilde (Şekil 4.3.c), Şekil 4.3.a'da yer alan çıktıların manipüle edilen glukagon girdisi değerleri görülmektedir. Performans karşılaştırılması için IMC'deki filtreye devreden çıkartılmıştır ( $\alpha=1,00$  olarak alınmıştır). PID için de Koransal.i = -0,0325 olarak alınmıştır (Koransal.glukagon=-Koransal.insülin/25,00). Bu tür bir proses için standart bir PID ayar (tuning) yöntemi mevcut olmadığından dolayı -0,0325 değeri simülasyonlarla belirlenmiştir.

## 4.2 TARTIŞMA

Yukarıdaki bölümlerde detaylı olarak açıklandığı üzere, pankreas, iç içe geçmiş iki organdan oluşan doğal bir denetleyicidir (*controller*). Bunlardan endokrin pankreas olarak tanımlanan bölüm, kan şekerini (kandaki glikoz seviyesini) üç temel hormon marifetiyle yönetir. Bu hormonlardan biri (insülin) kan şekeri seviyesini doku ve hücrelerde depolayarak düşürürken, diğeri (glukagon) karaciğerdeki glukojeni harcayarak artırır. Bu hormonların üst miktarları ise somatostatin hormonu ile kısıtlanır.

Taşınabilir yapay pankreas (ve dual hormonlu insülin pompaları) da doğal süreç benzer bir mantıkla çalışsa da, mevcut teknolojik şartlar altında, ortaya çıkan zorlu kontrol problemlerinin aşılabilirdiği söylenemez. Ölü zamanların büyüklüğü, hormonların yarılanma süreleri, çıktıdaki artış ve azalışın ters yönde çalışan iki farklı hormonla yapıyor olması bu problemlerin başlıcalarıdır.

Mevcut sensör ve infüzyon teknolojilerinin ve yöntemlerinin yetersizliğinden kaynaklanan ölü zamanlar, kontrol aralıklarını genişletici ve dolayısı ile de kontrolü zorlaştırıcı sonuçlar doğurmaktadırlar. Doğal endokrin pankreas, kan şekerindeki ani bir büyük yükselişi, dokusundaki kılcal damarlar ağı vasıtasıyla çok hızlı bir şekilde algılayıp, halihazırda depolanmış olan insülini salgılayarak, bu yükselişe 20 saniye gibi kısa bir sürede tepki verebilmekte ve bu tepkisini 5 dakikalık aralıklarda tekrarlayabilmektedir. Deri altından ölçüm yapıp, yine deri altından infüzyon yapan taşınabilir yapay pankreaslarda ise sensörden doğru bir ölçüm alabilme süresi 5 dakikaya kadar ulaşmakta, deri altından verilen hormonların etkisinin hissedilmeye başlaması da yine benzer süreler almaktadır. Bu nedenle bazı ticari insülin pompalarının, kan şekerinin tam ve doğru şekilde ölçülmesini beklenmeden, rutin aralıklarla insülin vermeye ayarlandığı görülebilmektedir çünkü, aynı anda, verilen hormon sürekli olarak yarılanmakta ve kandaki hormon miktarı sürekli olarak düşmektedir. Bu durum tabii ki tıbbi bir aciliyet durumu olan hipoglisemi riskini de beraberinde getiren bir durum olmaktadır.

Bu çalışmada, taşınabilir dual (çift) hormonlu yapay pankreas simülasyonları için, kontrol aralığı olarak, sensör gecikmesi ile birlikte infüzyon gecikmesini de kapsayacak şekilde, 10 dakika aralığı seçildi.

Ameliyatlarda veya yatarak tedavi gören hastalarda kullanılabilen ve direkt olarak kandan ölçüm alabilen ve yine direkt olarak kana hormon enjekte edebilen proseslerde doğal endokrin pankreasına benzer şekilde daha kısa kontrol aralıklarının seçilebilmesi tabii ki mümkündür fakat direkt olarak damardan ölçüm alıp yine direkt olarak damara infüzyon yapılması, taşınabilir yapay pankreaslar için, mevcut teknolojik şartlar altında, pratik bir uygulama olamamaktadır. Deri altından ölçüm alınıp yine deri altından infüzyon yapılması mevcuttaki en pratik yöntem olmaktadır fakat bu yöntemde ölü zamanlar, hormonların doğal bertaraf süreleri ile birlikte ciddi bir kontrol problemi oluşturmaktadır.

Hastaya verilen insülinin kandaki miktarının azaltılması, manipülasyon yoluyla değil, ancak insülinin doğal olarak yarılanması yoluyla gerçekleşebilmektedir ve bu yarılanma süresi de kullanılan ticari analog insülinin özelliklerine bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Ticari insülinlerde ölü zamanlar ne kadar kısa ise genellikle yarılanma süreleri de göreceli olarak kısa olmaktadır ve bu durum geniş kontrol aralıkları ile kontrol yapılabilmesi açısından ciddi bir performans düşürücü sorun olarak ortaya çıkmaktadır.

Hem yapay hem de doğal süreçlerde, kan şekerinin yükseltilmesi ve alçaltılması, çıktı üzerinde birbirlerine ters sonuç üreten farklı iki hormonun kullanılması yoluyla gerçekleşmektedir. Bu hormonların farklı kinetikleri (farklı kazanç miktarları, farklı zaman sabitleri ve farklı yarılanma süreleri) olduğu için, yapay süreçlerde, aynı kontrol süreci içerisinde iki farklı denetleyicinin birbirleri ile koordineli ve uyumlu çalıştırılması gerekmektedir. Doğal süreçlerde, kan şekeri plazma konsantrasyonunun belli bir değerin üzerinde veya altında olmasına bağlı olarak, bir hormon salgılanırken diğer hormon salgısı durmaktadır. Bu çalışmada da benzer şekilde kontrol uygulanmıştır. Kan şekerinin 80 mg/dL altında olduğu durumlarda glukagon, üstünde olduğu durumlarda da insülin infüzyonu simüle edilmiştir fakat açlık durumunda dahi, az miktarda dahi olsa, kanda belli oranda glukagon ve insülin bulunması gerekmektedir. Bu miktarlar için de literatürde bulunan emperikal değerler esas alınmıştır. Bu emperikal değerler için, kan şekeri açık denge konumu (90 mg/dL), her iki hormonun difransiyel denklemler şeklinde ifade edilen kinetiğini de aynı anda sağlayacak şekilde, yani plazma glikoz konsantrasyonunun zamana karşı birinci türevi sıfır olacak şekilde düzenlenmiştir. Bunun detayları yukarıdaki malzeme ve yöntem bölümlerinde detaylı olarak açıklanmıştır.

Bu çalışmada, ekteki C programlama dilinde yazılmış bulunan kodlar kullanılarak, karşılaştırmalı olarak çok sayıda simülasyon yapılmıştır fakat yukarıda sadece belli sayıda karşılaştırmalı örnek simülasyonlara yer verilebilmiştir. Simülasyonlarda, özellikle ölü zamanlardan ve yarılanma sürelerinden kaynaklanan sorunların giderimi için IMC formundaki model öngörülü denetçilerin set değerine daha kısa sürede ulaşması nedeniyle PID formundaki denetçilerden daha başarılı sonuçlar ürettiği görülmektedir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, IMC denetçisi tasarımı için, sağlıklı insan pankreasının doğal çalışma kinetiği esas alınmış ve testler 1. Derece Euler İntegrasyonu ve 4. Derece Runge-Kutta İntegrasyon yöntemleriyle karşılaştırmalı dinamik simülasyonlar yapılarak gerçekleştirilmiştir. Yukarıdaki bölümlerde detayları açıklandığı üzere, ölü zamanların büyüklüğü, hormonların yarılanma süreleri, çıktıdaki artışların ve azalışların ancak ters yönde çalışan iki farklı hormonla manipüle edilebiliyor olması gibi nedenlerle çift hormonlu taşınabilir yapay pankreas prosesi zorlu kontrol problemleri içermektedir. Yapılan testlerde hem IMC'nin, hem de PID'nin bozucu etki kontrolünü hormonların yarılanma sürelerinden kaynaklanan yüksek uyumsuzluklara ve sensör gecikmesi ve ölü zamanlar nedeniyle kontrol aralıklarının geniş tutulması zorunluluğuna rağmen başarıyla gerçekleştirebildiği gözlemlenmiştir fakat göreceli olarak set değerine daha kısa zamanda ulaşması nedeniyle IMC'nin PID'ye göre daha düşük bir performans sergilediği gözlemlenmiştir. Gelecekte bu alanda yapılacak olan çalışmaların özellikle sensör ve infüzyon gecikmelerinden kaynaklanan sorunlar üzerinde yoğunlaşması gerektiği söylenebilir çünkü bu çalışmada özellikle kısa yarılanma süreli ticari analog hormonların kullanımını sırasında, sensör ve infüzyon gecikmelerinden kaynaklanan yüksek ölü zamanlardan dolayı kontrol aralıklarının geniş tutulmasının denetçi performansı problemleri üzerinde artışa neden olduğu gözlemlenmiştir.

Üzerinde çalışılabilecek bir başka ilgili konunun da, bu çalışmanın amacıyla direk olarak bağlantılı bir konu olmasa da, analog glukagon hormonunun daha stabil solüsyonlar halinde eldesinin sağlanması veya kristal haldeki glukagonun anlık olarak solubilize edilerek dozajlanmasını mümkün kılacak teknolojik yöntemlerin üretilmesi olduğu söylenebilir.

## 6. KAYNAKLAR

[1] Seaquist et al. (2013). Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*, 36(5), 1384–1395.

[2] Lauren M. Huyett, Eyal Dassau, Howard Zisser & Francis J. Doyle III (2015)

[3] Artificial Pancreas System for Type 1 Diabetes—Challenges and Advancements” (2020)

[4] Kovatchev, B. et al. (2009). Control to Range for Artificial Pancreas Systems. *Diabetes Care*, 32(11), 2051–2054.

[5] Garcia, C. E., Prett, D. M., & Morari, M. (1989). Model predictive control: Theory and practice—A survey. *Automatica*, 25(3), 335–348.

[6] Rivera, D.E., Morari, M., & Skogestad, S. (1986). Internal model control: PID controller design. *Industrial & Engineering Chemistry Process Design and Development*, 25(1), 252–265.

[7] Åström, K. J., & Hägglund, T. (2006). *Advanced PID Control*. ISA

[8] Morari, M., & Zafriou, E. (1989). *Robust Process Control*. Prentice Hall.

[9] Qin, S. J., & Badgwell, T. A. (2003). A survey of industrial model predictive control technology. *Control Engineering Practice*, 11(7), 733–764.

[10] Huyett, L. M., Dassau, E., Zisser, H. C., & Doyle, F. J. (2015). Design and Evaluation of a Robust PID Controller for a Fully Implantable Artificial Pancreas. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 54(41), 10114–10123.

[11] Ivan Sala-Mira, Pedro Garcia, Jose Luis Dize, Jorge Bondia (2022) Internal model control based module for the elimination of meal and exercise announcements in hybrid artificial pancreas systems)

[12] Tagliavini, Alessia 2012/2013 Development and evaluation of pid controllers for glucose control in people with type 1 diabetes mellitus

[13] Matthew W, Howard Zisser, Lois Jovanoic, Francis J Doyle III, (2008), closed-Loop Control and Advisory Mode Evaluation of an Artificial Pancreatic  $\beta$  Cell: Use of Proportional–Integral–Derivative Equivalent Model-Based Controllers

[14] StatPearls, 2022, Physiology, Pancreas, NCBI Bookshelf.

[15] Zhu et al., 2024, Inter-organ crosstalk during development and progression of type 2 diabetes mellitus, *Nature Reviews – Pancreatic signaling and functions*.

[16] MDPI *J Clin Med*, 2024, Interactions between the Exocrine and the Endocrine Pancreas, *J Clin Med*, 13(4), 1179.

[17] *Frontiers in Endocrinology*, 2022, Exocrine-Endocrine Crosstalk: Influence of Pancreatic Cells, 13.

[18] Adam A. Rizk,1 Michael P. Dybala,1 Khalil C. Rodriguez,1 Marjan Slak Rupnik,2 and Manami Hara1, 2023, Pancreatic regional blood flow links the endocrine and exocrine diseases

[19] Joana Alma,ça, Alejandro Caicedo, 2020, Blood Flow in the Pancreatic Islet: Not so Isolated Anymore

[20] Leif Jansson, Leif Jansson, Andreea Barbu, Birgitta Bodin, Carl Johan Drott, Daniel Espes, Xiang Gao, Liza Grapensparr, Örjan

Källskog, Joey Lau, Hanna Liljebäck, Fredrik Palm, My Quach, Monica Sandberg, Victoria Strömberg, Sara Ullsten, Per-Ola Carlsson, 2016, Pancreatic islet blood flow and its measurement

[21] Richard Olsson, Per-Ola Carlsson, 2006, The pancreatic islet endothelial cell: Emerging roles in islet function and disease

[22] Leif Jansson, Per-Ola Carlsson, 2019, Pancreatic Blood Flow with Special Emphasis on Blood Perfusion of the Islets of Langerhans

[23] Ahmed Mansouri, 2012, Development and Regeneration in the Endocrine Pancreas

[24] Gabriela Da Silva Xavier, 2018, The Cells of the Islets of Langerhans

[25] Nabih A Baeshen, Mohammed N Baeshen, Abdullah Sheikh, Roop S Bora, Mohamed Morsi M Ahmed, Hassan A I Ramadan, Kulvinder Singh Saini, Elrashdy M Redwan, 2013, Cell Factories for Insulin Production,

[26] Maria Kyriakou, 2010, The hormone that converts sugar in the blood into a source of energy for our body's metabolic processes

[27] So Young Park, Jean Francois Gautier, Suk Chon, 2021, Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human

[28] Jens Brange, Aage Volund ,1999, Insulin analogs with improved pharmacokinetic profiles

[29] American Diabetes Association, 2023. Safe at School®: Overview of Insulin Concentration for School Nurses – U-100 insulin definition.

[30] PetPlace, approx. 2023. How to Convert U-100 Insulin in Units to Milliliters.

[31] BuyCanadianInsulin.com, 2025. A Guide on How to Read an Insulin Syringe – U-100 conversion.

[32] Pioneer Vet Products, approx. 2022. Insulin Syringes – What Size is Best? – IU to mL conversion for U-10

[33] FDA – Glucagon for Injection label: description of glucagon molecular structure and weight. (2018)

[34] ScienceDirect – Glucagon receptor overview: molecular weight and composition.

[35] Gardner DG, Shoback D, editors. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017. Chapter 17.

[36] Antonio Bellastella, Silvia Mercadante, 2024, Chrono-Endocrinology in Clinical Practice: A Journey from Pathophysiological to Therapeutic Aspects

[37] Kyungreem Han, Hyuk Kang, Jinwoong Kim & MooYoung Choi, 2012, Mathematical models for insulin secretion in pancreatic  $\beta$ -cells

[38] Cobelli C, Renard E, Kovatchev B. *Artificial Pancreas: Past, Present, Future*. *Diabetes*. 2011 Nov;60(11):2672–2682. doi:10.2337/db11-0654.