



**T.C.**  
**KONYA TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



**TİP 1 DİYABET (T1DM) HASTALARI İÇİN**  
**GLİKOZ KONTROL ALGORİTMALARININ**  
**GELİŞTİRİLMESİ**

**Nihat ÇANKAYA**

**DOKTORA TEZİ**

**Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı**

**Aralık-2021**  
**KONYA**  
**Her Hakkı Saklıdır**

## TEZ KABUL VE ONAYI

Nihat ÇANKAYA tarafından hazırlanan “Tip 1 Diyabet (T1DM) Hastaları İçin Glikoz Kontrol Algoritmalarının Geliştirilmesi” adlı tez çalışması 27.12.2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Konya Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı’nda DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

### Jüri Üyeleri

### İmza

#### Başkan

Prof. Dr. Cemil SUNGUR

.....

#### Danışman

Prof. Dr. Ömer AYDOĞDU

.....

#### Üye

Doç. Dr. Hulusi KARACA

.....

#### Üye

Doç. Dr. Akif DURDU

.....

#### Üye

Dr. Öğr. Üyesi Barış Samim NESİMİOĞLU

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Enstitü Müdürü

Bu tez çalışması Konya Teknik Üniversitesi BAP Koordinatörlüğü tarafından 191102031 nolu proje ile desteklenmiştir.

## **TEZ BİLDİRİMİ**

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

## **DECLARATION PAGE**

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Nihat ÇANKAYA

27.12.2021

## ÖZET

### DOKTORA TEZİ

## TİP 1 DİYABET (T1DM) HASTALARI İÇİN GLİKOZ KONTROL ALGORİTMALARININ GELİŞTİRİLMESİ

Nihat ÇANKAYA

Konya Teknik Üniversitesi  
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü  
Elektrik Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ömer AYDOĞDU

2021, 150 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Cemil SUNGUR  
Prof. Dr. Ömer AYDOĞDU  
Doç. Dr. Hulusi KARACA  
Doç. Dr. Akif DURDU

Dr. Öğr. Üyesi Barış Samim NESİMİOĞLU

Bu çalışmada, Tip 1 diyabet (T1DM) hastalarının kan glikozu (Blood Glucose-BG) değerini müsaade edilen aralıklarda tutabilmek amacıyla, yeni, açık ve kapalı çevrim kontrol algoritmaları geliştirilmiştir. Geliştirilen algoritmalar UVA Padova T1DM simülatörü (T1DMS) üzerinde denenerek geçerli kılınmış ve algoritmaların etkinliği gözlenmiştir.

Çalışmanın ilk bölümünde, T1DM hastalarının BG kontrolü için yeni bir açık çevrim kontrol algoritması geliştirilmiştir. En fazla dalgalanmanın yaşandığı öğün sonrası dönem, hastaların sahip olacakları ortalama BG değerini belirleyen zaman aralığıdır. Bu çalışmada, hastaların en çok kullandığı üç parametre yardımıyla, mümkün olan en iyi öğün sonrası BG değerleri elde edilmeye çalışılmıştır. Bu üç parametre; öğün öncesi BG değeri, öğünde alınacak karbonhidrat miktarı ve insülin enjeksiyonundan sonra öğüne başlayıncaya kadar beklenen süreyi ifade eden fark zamanıdır. Bu çalışmada, sistemde var olan baskın lineer etki sebebiyle BG parametresine ait tüm uç değerlerin, bu üç parametrenin hastaya özel bir katsayı matrisiyle çarpılarak elde edilebileceği öngörülmüştür. Bu üç parametreye ait kayıtlar kullanılarak, bir tür sistem tanılama yaklaşımıyla oluşturulan lineer denklemlerden, hastaya özel katsayı matrisi deneysel olarak elde edilmiştir. Bu matris kullanılarak ideal bekleme süresi belirlenmiştir. Bu sürenin uygulanmasıyla da en iyi öğün sonrası BG değerleri elde edilebilmiştir. Belirlenen katsayı matrisi sayesinde, öğün sonrası hipoglisemi, hiperglisemi ve ortalama BG değerleri, sırasıyla, 0.95, 0.99 ve 0.98 regresyonla öngörülebilmektedir.

Çalışmanın ikinci bölümünde T1DM hastalarının BG kontrolü için, yeni bir yaklaşımla, kapalı çevrim kontrol algoritmaları geliştirilmiş, T1DMS kullanılarak denenmiş ve algoritma etkinlikleri gözlemlenmiştir. Öncelikle literatürde önerilen klasik Oransal-Türevsel (PD) denetleyici kullanılarak, 80 saatlik süre boyunca, kapalı çevrim



BG regülasyonu yapılmaya çalışılmıştır. Denemelerde, BG düzenleme mekanizmasının tam lineer olmaması ve katsayı optimizasyonu sıkıntıları sebebiyle, hipoglisemi ve hiperglisemi sınırlarının aşıldığı görülmüş, istenilen netice alınamamıştır. BG düzenleme mekanizmasının değişken metabolik parametreleri, kontrol dinamiğinin de değişmesini gerektirmektedir. Bunun üzerine yeni bir yaklaşım olarak, denetleyici katsayılarının sistem tanılama yardımıyla belirlenmesine çalışılmıştır. Önce sistem tanılamayla insülin metabolizması modeli elde edilmiş, bu matematiksel model kullanılarak insan metabolizmasına eşdeğer BG düzenleme devresi oluşturulmuştur. Bu eşdeğer devre kullanılarak parçacık sürü optimizasyonu (PSO) algoritması yardımıyla katsayı optimizasyonu yapılmıştır. Bu optimal denetleyici ile BG değerleri beklentileri karşılayacak seviyede normal sınırlara çekilebilmiş ve hipoglisemi tamamen önlenebilmiştir. Buna ilave olarak, denetleyicinin zamanla değişen metabolizma dinamiklerine uyum sağlayabilmesi için denetleyici katsayılarının başlangıçta bir defa optimizasyonunun yapılması yeterli olmayacağından, mevcut denetleyiciye, Yinelemeli En Küçük Kareler (RLS) tabanlı bir adaptif denetleyici paralel olarak ilave edilmiştir. Elde edilen bu yeni ikili denetim yapısı kullanıldığında, BG değerlerinin normal aralıkta kalma oranı %91 seviyesine yükselmiş ve hipoglisemi oluşmamıştır. Aynı denetleyici 200 saatlik yeni bir senaryoda tekrar test edilmiş, sonuç olarak, BG'nin normal aralıkta kalma süresi %90 olarak gerçekleşirken hipoglisemi oluşumu da tamamen ortadan kaldırılmıştır. Bu ikili yapıda, temel denetim işlevini, sade yapısıyla PD denetleyici yapmış, başlangıç şartları için en uygun katsayı optimizasyonu ise sistem tanılama yardımıyla elde edilen model üzerinden PSO algoritmasıyla yapılmıştır. Sistemin değişen şartlara uyumunu sağlayacak adaptif kontrol yeteneği ise RLS tabanlı denetleyici ile elde edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca PSO ve RLS mekanizmalarının başarımlar üzerindeki etkinliği de analiz edilmiştir. BG'nin normal aralıkta gerçekleşme oranının hedeflenen seviyede gerçekleşmesi ve hipogliseminin tamamen ortadan kaldırılmış olması sebebiyle, geliştirilen denetim yapısının, hipoglisemiye algılama yetisi olmayan çocuklar başta olmak üzere, tüm diyabet hastalarında kullanılabileceği görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Adaptif Kontrol, Kan Glikozu, PD Kontrol, Sistem Tanılama, T1DM, T1DMS, Yinelemeli En Küçük Kareler.

## **ABSTRACT**

### **PhD THESIS**

# **DEVELOPMENT OF GLUCOSE CONTROL ALGORITHMS FOR TYPE 1 DIABETES MELLITUS (T1DM) PATIENTS**

**Nihat ÇANKAYA**

**Konya Technical University  
Institute of Graduate Studies  
Department of Electrical and Electronical Engineering**

**Advisor: Prof. Dr. Ömer AYDOĞDU**

**2021, 150 Pages**

#### **Jury**

**Prof. Dr. Cemil SUNGUR  
Prof. Dr. Ömer AYDOĞDU  
Doç. Dr. Hulusi KARACA  
Doç. Dr. Akif DURDU  
Dr. Öğr. Üyesi Barış Samim NESİMIOĞLU**

In this study, novel open-loop and closed-loop control algorithms have been developed in order to keep the blood glucose (BG) value of Type 1 diabetes (T1DM) patients within the permissible ranges. The developed algorithms were tested on the UVA Padova T1DM simulator (T1DMS) and validated and the effectiveness of the algorithms was observed.

In the first part of the study, a new open-loop control algorithm was developed for BG control of T1DM patients. The postprandial period with the greatest fluctuation is the time interval that determines the average BG value that patients will have. In this study, it was tried to obtain the best possible postprandial BG values with the help of the three parameters most frequently used by the patients. These three parameters are initial BG value, amount of carbohydrate to be taken at the meal, and difference time, which expresses the expected time until the start of the meal after insulin injection. In this study, it was predicted that due to the dominant linear effect in the system, all the extreme values of the BG parameter could be obtained by multiplying these three parameters with a patient-specific coefficient matrix. A patient-specific coefficient matrix was experimentally obtained from linear equations created with a kind of system diagnostic approach, using the records of these three parameters. Using this matrix, the ideal waiting time was determined. With the application of this period, the best postprandial BG values could be obtained. Thanks to the determined coefficient matrix, postprandial hypoglycemia, hyperglycemia and mean values of BG could be predicted with regression of 0.95, 0.99, and 0.98, respectively.

In the second part of the study, closed-loop control algorithms were developed with a new approach for the BG control of T1DM patients, tested using T1DMS, and the algorithm efficiencies were observed. First of all, closed-loop BG regulation was tried to be done for 80 hours by using the classical Proportional-Derivative (PD) controller suggested in the literature. In the trials, it was observed that the limits of hypoglycemia and hyperglycemia were exceeded due to the incomplete linearity of the BG regulation mechanism and the coefficient optimization problems, and the desired result could not be obtained. The variable metabolic parameters of the BG regulation mechanism require a change in the control dynamics. On top of that, as a new approach, it has been tried to determine the controller coefficients with the help of system identification. First, a model of insulin metabolism was obtained by system identification, and then a BG regulation circuit equivalent to human metabolism was created using this mathematical model. By using this equivalent circuit, coefficient optimization was done with the help of a particle swarm optimization (PSO) algorithm. With this optimal controller, BG values were obtained in normal limits at a level that would meet expectations, and hypoglycemia was completely prevented. In addition, an Iterative Least Squares (RLS) based adaptive controller was added in parallel to the existing controller, since it would not be enough to optimize the controller coefficients once at the beginning so that the controller can adapt to the time-varying metabolic dynamics. When this new dual control structure was used, the rate of staying in the normal range of BG values increased to 91% and hypoglycemia did not occur. The same controller was retested in a new scenario of 200 hours, as a result, the time to stay in the normal range of BG was 90%, while the occurrence of hypoglycemia was completely eliminated. In this dual structure, the basic control function was made by the PD controller with its simple structure, and the most suitable coefficient optimization for the initial conditions was made with the PSO algorithm over the model obtained with the help of system identification. The adaptive control capability of the system to adapt to changing conditions has been achieved with the RLS-based controller. In this study, the effectiveness of PSO and RLS mechanisms on performance was also analyzed. It has been observed that the developed control structure can be used in all diabetes patients, especially in children who cannot perceive hypoglycemia, since the rate of realization of BG in the normal range is at the targeted level and hypoglycemia has been completely eliminated.

**Keywords:** Adaptive Control, Blood Glucose, PD Control, System Identification, T1DM, T1DMS, Recursive Least Squares.

## ÖNSÖZ

Bu çalışmadaki destek ve yardımları için değerli danışmanın Prof. Dr. Ömer AYDOĞDU'ya, ikinci danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Selim SOYLU'ya, katkı ve yönlendirmelerinden dolayı TİK öğretim üyeleri Doç. Dr. Akif DURDU ve Dr. Öğr. Üyesi Barış Samim NESİMİOĞLU'na teşekkür ediyorum.

Ayrıca destek ve yardımları için başta Sn. Mehmet Latif LEVENT olmak üzere değerli hocalarıma ve BAP 191102031 nolu proje kapsamında bu tezi destekleyen Konya Teknik Üniversitesi'ne teşekkür ediyorum.

Tez çalışmalarım boyunca beni sürekli destekleyen değerli eşime, kızlarım Dide ve Gözde'ye şükranlarımı sunuyorum.

Nihat ÇANKAYA  
KONYA-2021

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET .....</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>vi</b>
<b>ÖNSÖZ.....</b>	<b>viii</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>ix</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR.....</b>	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
1.1. Tez Organizasyonu .....	8
<b>2. KAYNAK ARAŞTIRMASI .....</b>	<b>9</b>
2.1. Tip 1 Diyabet İçin İnsülin Glikoz Modelleri Literatür Taraması .....	9
2.2. BG Regülasyonu İçin Kullanılan Kontrol Yöntemleri Literatür Taraması.....	19
2.3. BG Regülasyonu Uygulamaları Literatür Taraması .....	22
<b>3. MATERYAL VE YÖNTEM.....</b>	<b>40</b>
3.1. T1DMS-UVA Padova Tip 1 Diyabet Simülatörü .....	40
3.2. Çalışmada Kullanılan Senaryolar .....	43
3.2.1. Açık Çevrim Kontrol Senaryoları.....	43
3.2.2. Kapalı Çevrim Kontrol Senaryoları .....	43
3.3. Performans Kriterleri .....	44
3.4. Sistem Tanılama .....	47
3.5. En Küçük Kareler .....	48
3.6. Yinelemeli En Küçük Kareler .....	49
3.6.1. Unutma Faktörü .....	51
3.6.2. Kalman Filtresi .....	52
3.6.3. Sürekli Zamanlı Kalman Filtresi.....	53
3.6.4. Ayrık Zamanlı Kalman Filtresi.....	55
3.6.5. Gradyan Metot .....	56
3.7. Parçacık Sürü Optimizasyonu Algoritması.....	57
<b>4. AÇIK ÇEVİRİM BG REGÜLASYONU .....</b>	<b>59</b>
4.1. Teori.....	60
4.2. Deneysel Çalışma ve Doğrulama .....	64
4.2.1. Deneme Deseni ve Alınan Ölçümler .....	65
4.2.2. BG Eğrileri .....	66
4.2.3. BG Eğrisi Üzerinde DIF Etkisi.....	80
4.2.4. BG Eğrisi Üzerinde CHO Etkisi.....	81
4.2.5. BG Eğrisi Üzerinde IBG Etkisi .....	82
4.3. Geliştirilen Yeni Yöntem .....	83
4.3.1. BG Extrem Değerleri İçin Lineer Denklemler ve Katsayı Matrisi.....	83

4.3.2. BG Parametrelerinin Öngörülmesi .....	86
4.3.3. İdeal DIF Süresinin Belirlenmesi .....	88
4.3.4. Tespit Edilen İdeal DIF Süresi Değerinin Doğrulanması .....	89
<b>5. KAPALI ÇEVİRİM BG REGÜLASYONU.....</b>	<b>90</b>
5.1. PD Denetleyici Tasarımı .....	91
5.2. Sistem Tanılama Tabanlı PD Denetleyici Tasarımı .....	94
5.2.1. SI Kullanılarak BG Regülasyon Sisteminin Tanılanması .....	95
5.2.2. Elde Edilen Eşdeğer Devre İçin PD Katsayılarının Belirlenmesi .....	112
5.2.3. Modelin Denenmesi .....	113
5.2.4. Denetleyici Katsayılarının PSO ile Optimize Edilmesi .....	115
5.3. Yinelemeli En Küçük Kareler Tabanlı Adaptif PD Denetleyici .....	118
5.3.1. PD + SI + RLS Denetleyici Tasarımı.....	118
5.3.2. PD + SI + RLS + PSO Denetleyici Tasarımı .....	125
5.4. Kapalı Çevrim Denetleyici Performanslarının Değerlendirilmesi .....	128
<b>6. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA .....</b>	<b>133</b>
6.1. Açık Çevrim Kontrol ve Simülasyon Sonuçları.....	133
6.2. Kapalı Çevrim Kontrol ve Simülasyon Sonuçları .....	134
6.3. Deneysel Sonuçların Değerlendirilmesi .....	135
<b>7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....</b>	<b>136</b>
7.1. Sonuçlar .....	136
7.2. Öneriler .....	137
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>138</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

### Simgeler

$u$	: Kontrol Girişi
$x$	: Durum Değişkenleri
$\hat{x}$	: Tahmin Edilen Durum Değişkenleri
$y$	: Sistem Çıkışı
$\hat{y}$	: Tahmin Edilen Sistem Çıkışı
$w_k$	: İşlem Gürültüsü
$v_k$	: Ölçüm Gürültüsü
$J(\theta)$	: Maliyet Fonksiyonu
$e$	: Çıkış ile Referans Giriş Arasındaki Hata
$\gamma$	: Adaptif Kazanç Değeri
$\theta$	: Parametre Değeri
$\hat{\theta}(t)$	: Herhangi Bir $t$ Anında Tahmin Edilen Parametre Değeri
$\hat{y}(t \theta)$	: Tahmin Edilen Model Çıkışının Gradyanı
$\psi(t)$	: Parametrelerin Gradyanı
$\theta_0(t)$	: Gerçek Parametre Değerleri
$\lambda$	: Unutma Faktörü
$R_1$	: Parametre Değişim Kovaryans Matrisi
$R_m$	: Uç Direnci
$r(t)$	: Referans Giriş İşareti
$y_m$	: Referans Model Çıkış İşareti
$\lambda^1, \lambda^2$	: Kontrol Parametreleri

## Kısaltmalar

BG	: Kan Glikozu (Blood Glucose)
CHO	: Karbonhidrat (Carbohydrate)
IBG	: Öğün Öncesi Kan Glikozu ( Initial Blood Glucose)
DIF	: İnsülin Enjeksiyonu ile Öğüne Başlama Arasındaki Süre (Difference)
B	: Bolus (CHO İçin Verilen) İnsülin
CR	: Karbonhidrat İnsülin Oranı (Carbohydrate Ratio)
CF	: Düzeltme Faktörü (Correction Factor)
TBG	: Hedef Kan Glikozu Değeri (Target Blood Glucose)
IOB	: Vücutta Aktif Olarak Bulunan İnsülin (Insulin On Board)
Pre-Prandial	: Öğün Öncesi
Postprandial	: Öğün Sonrası
P	: Oransal
D	: Türevsel
I	: İntegral
PD	: Oransal-Türevsel
PI	: Oransal-İntegral
PID	: Oransal-İntegral-Türevsel
T1DM	: Tip 1 Diyabet (Type 1 Diabetes Mellitus)
T1DMS	: UVA/Padova Tip 1 Diyabet Simülatörü
SI	: Sistem Tanılama (Sytem Identification)
RLS	: Yinelemeli En Küçük Kareler
EKF	: Genişletilmiş Kalman Filtresi
KF	: Kalman Filtresi
PSO	: Parçacık Sürüsü Optimizasyonu
A1c	: Hemoglobin A1c



## 1. GİRİŞ

Sağlıklı bir bireyde BG'nin normal değerler arasında kalması, hormonlar, nörotransmitterler ve gıda tüketimini içeren, çeşitli etkileşimli fizyolojik süreçlerin sonucudur (Khodaei ve ark., 2020a; Khodaei ve ark., 2020b). Sağlıklı birey için BG değeri 72-108 mg/dL (4-6 mmol/L) arasında gerçekleşmekte olup, yemeklerden hemen sonraki dönemlerde bu aralığın biraz üzerinde değerler aldığı görülür (Care, 2021). Yemeklerden önce ise özellikle yüksek aktiviteden sonra normal aralığın biraz altında değerler alabilir (Khodaei ve ark., 2020b).

BG değerinin belirli bir aralıkta düzenlenmesine (regülasyonu) dâhil olan sistemler arasında beyin, karaciğer, böbrek, gastrointestinal sistem, yağ ve kas dokuları ve pankreas bulunur. Bu sistemlerden pankreas, uygun BG regülasyonunun en temel elemanıdır (Care, 2019). Pankreas, sindirim enzimlerini kanallar yoluyla ince bağırsaklara salgılamaktan ve pankreas hormonlarını kan dolaşımına bırakmaktan sorumlu olan organdır. Hem enzimler hem de hormonlar BG regülasyonunda görev almakla birlikte BG seviyelerinin düzenlenmesinden esas olarak sorumlu olan hormonlardır (Röder ve ark., 2016).

T1DM terimi, insülin üretiminden sorumlu pankreatik  $\beta$  hücrelerinin tamamı ya da tamamına yakınının yıkımından kaynaklanan, normal sınırların üzerinde BG değerine (hiperglisemi) ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yol açan BG regülasyonu bozukluklarını tanımlar (care, 2018c). T1DM genellikle bir otoimmün bir yanıt olup, bilinen veya tanımlanmış herhangi bir neden olmaksızın ortaya çıkar (Punthakee ve ark., 2018). T1DM'nin karakteristik  $\beta$ -hücre yıkımı, hayatta kalmak için harici insülin tedavisine bağımlılığa yol açar; bu nedenle, oto-immün form daha önce insüline bağımlı diabetes mellitus (IDDM) terimiyle tanımlanıyordu (care, 2018c). T1DM, tüm diyabet rahatsızlıkları içerisinde %5-10 paya sahiptir (care, 2020).

T1DM hastalığında,  $\beta$ -hücrelerinin hasar görmesi, insülin, amilin ve C-peptid hormonlarının üretimini baskılamaktadır. Bu hormonlar (özellikle insülin) olmadan, vücuttaki hücreler, glikojen olarak depolama gibi metabolik süreçlerde kullanım için gereken glikozu kan akışından çıkaramazlar. Sonuç olarak, vücut yağ metabolizmasına yönelir, bu da kan dolaşımında serbest yağ asitlerinin ve nihayetinde ketonların seviyelerinin artmasına neden olur (Ozougwu ve ark., 2013).

Ketonların aşırı üretimi, yaşamı tehdit eden diyabetik ketoasidoza yol açar. Ayrıca, hiperglisemiye bağlı komplikasyonlar çok sayıda organ sisteminde ortaya çıkar ve

nöropati, retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler hastalıkları içerir (DiMeglio ve ark., 2018). T1DM'de,  $\beta$ -hücreleri ve glukagon salınımından sorumlu pankreatik  $\alpha$ -hücreleri arasındaki etkileşimlerin yokluğu, doğal glukagon regülasyonu için önemli bir yolu ortadan kaldırarak, yüksek BG dönemlerinde glukagon üretiminin devam etmesine yol açarak daha şiddetli hiperglisemiye ve daha da büyük komplikasyon riskine neden olur (DiMeglio ve ark., 2018; care, 2020).

T1DM ile ilişkili risklerin çoğu, kan glikoz seviyelerinin sıkı bir şekilde düzenlenmesiyle azaltılabilir. Ancak  $\beta$ -hücrelerinin yıkımı, harici BG regülasyonu ile tamamen düzeltilemeyecek şekilde birçok hormonu ve sistemi etkiler. Örneğin, T1DM hastalarında yaşam beklentisinin azalmasının en önemli nedeni olan kardiyovasküler hastalık riskinin artması, iyi BG kontrolü olan T1DM hastalarında yaygınlığını korumaktadır (DiMeglio ve ark., 2018; Care, 2021).

T1DM'nin bir mutlak insülin yokluğu olmasından hareketle tek tedavi yolu harici insülin kullanımınıdır (care, 2018b). İnsülin subkutan olarak yani yağ dokuya enjeksiyon yapılarak kullanılır. İnsülin tedavisinin farklı yöntemleri mevcut olup, en yaygın olanı günlük çoklu insülin enjeksiyonu (Multiple Daily Insulin Injections-MDII) olarak bilinen yöntemdir (Moore, 2018). Bu yöntemde, gün boyunca çok sayıda insülin enjeksiyonu yapılmaktadır. Bu tedavide iki farklı tür insülin kullanımı vardır (DiMeglio ve ark., 2018).

Günlük, her bir öğünde, alınan karbonhidrat (CHO) miktarına karşılık gelecek şekilde hızlı etkili insülin kullanılır ve buna bolus insülin denir. Günde bir defa ise vücut tarafından salgılanan glikozu karşılamak için tüm gün boyunca etkisini sürdüreceği uzun etkili insülin kullanılır ve buna bazal insülin denir (Koukkou ve Ilias, 2018). Gerekli bazal ve bolus insülin dozlarını hesaplamak için birkaç farklı pratik kılavuz mevcuttur (Khodaei ve ark., 2020b). Kullanılacak insülin miktarı ünite olarak adlandırılır (Moore, 2018). İnsülin dozajı birimi olarak ise ünite/gün, ünite/kg/gün, ünite/mL birimleri yaygın olarak kullanılır (Care, 2021).

İnsülin sınıflandırması yapılırken, insülinin kan glikoz düzeylerini düşürmeye başlaması için geçen süre (başlangıç zamanı), insülin etkisinin doruk etkinliğine ulaşması için geçen süre (tepe zamanı) ve enjeksiyondan sonra formülasyonun etkili kalacağı süre (etkinlik süresi) gibi parametreler dikkate alınır. İnsülin reçetelenirken veya alınırken, bu faktörlerin her biri devreye girer (Amar ve ark., 2020). Bu nedenle, insülin tedavisi içinde bile, artık tedavilerin kişiselleştirilmesine ve durumsal olarak değerlendirilmesine olanak tanıyan bir dizi seçenek bulunmaktadır (Care, 2019; Khodaei ve ark., 2020b). İnsülin kullanımının T1DM ile sınırlı olmadığı, farklı insülin formülasyonlarının ve tedavi

rejimlerinin seçimini, etkinliğini ve güvenliğini etkileyen birçok faktör olduğunu belirtmek gerekmektedir (Zhao ve ark., 2012).

Tek insülin formülasyonlarına ek olarak, hızlı etkili (yani hızlı başlangıç ve pik zamanları) ve uzun etkili (yani başlangıç zamanı gecikmeli olan, pik zamanı ise geç ya da hiç olmayan) insülinlerin karışımı olan insülin formları da geliştirilmektedir (Munk ve ark., 2019). Bu tip formlar, tek bir enjeksiyondan hem bazal hem de bolus etki sağlar, böylece günde gereken enjeksiyon sayısını azaltır (Stewart ve ark., 2018).

Bazı durumlarda, insülin tedavisini güçlendirmek için pankreatik  $\beta$ -hücre hormonu analogları kullanılabilir (care, 2018b). Ancak bu tür ajanların eklenmesi tedavi maliyetlerini önemli ölçüde artırmaktadır. Ayrıca bazı durumlarda insülin tedavisi yerine pankreas veya adacık nakli yapılması faydalı olabilir (Ozougwu ve ark., 2013; Pozzilli ve ark., 2016; Röder ve ark., 2016; care, 2018b; Moore, 2018; Care, 2021).

Giderek önemi ve kullanımı artan bir insülin tedavi yöntemi ise sürekli subkutan insülin infüzyonu (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion-CSII) sistemleridir. 40 yılı aşkın bir süre önce geliştirilen bu portatif pompalı tedavi cihazı sisteminde, insülin konulan bir rezervuar, elektromekanik bir infüzyon pompası, tüp ve kanülden oluşan infüzyon aparatı kombinasyonu bulunur (Ozougwu ve ark., 2013; Zhao ve Yu, 2015; Borri ve ark., 2019; Liu ve ark., 2019; Munk ve ark., 2019; Nandi ve Singh, 2019; Visentin ve ark., 2019).

CSII cihazlarında sentetik insan insülini ya da daha başarılı olan hızlı etkili insülin analogları kullanılır (Pozzilli ve ark., 2016). Çoğu durumda, CSII ve MDII aynı bazal dozu kullanır ve bazal insülin dozu, CSII'de gün boyunca daha tutarlı bir şekilde uygulanır. MDII'den CSII'ye geçişle, hasta sonuçlarında önemli iyileşmeleri destekleyen pragmatik kanıtların çelişkili olduğunu söyleyen çalışmalar olsa da, MDII altında iyi bir BG kontrolü olmayan diyabetikler için CSII'ye geçişin faydalı olduğuna dair kanıtlar çoktur (Pozzilli ve ark., 2016). Günümüzde CSII, özellikle ergenler gibi bazı T1DM gruplarında önerilen birinci basamak tedavi konumuna gelmiştir.

CSII, bir gerçek zamanlı CGM sistemi içerisinde, BG sensörü ile senkronize çalışan bir pompa ile birlikte kullanıldığında faydaları daha belirgindir (Heinemann ve ark., 2018). Bu sistemler gece glisemik düzenleme gibi, MDII kullanılarak elde edilemeyen terapötik imkânlar sağlar (Khodaei ve ark., 2020b). Bu konseptin bir uzantısı olarak, insülin konsantrasyonlarını sürekli olarak izleme ve kontrol etme yeteneği, kapalı döngü insülin tedavilerinin geliştirilmesi için çok önemlidir. Kapalı döngü tedavi sistemleri, mevcut herhangi bir tedavi ile mümkün olandan daha sıkı glisemik kontrol

elde etmek için CGM ile kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Ancak cihaz performansı doğru ve dikkatli kullanım gerektirir. Tıkanmış insülin infüzyon setleri yüksek BG değerleri oluşuma sebep olabilir. Bu setlerde oluşan hava kabarcıkların da hiperglisemiye neden olmaktadır. Çok düşük bir risk olsa da cihazdan gönderilecek aşırı insülin, hayatı tehdit edici düşük BG değerlerinin oluşumuna sebep olabilir (Khodaei ve ark., 2020b).

Teşhis konulduktan sonra, T1DM hastası BG değerini ölçmek için bir cihaza ihtiyaç duymaktadır (Sacks ve ark., 2011). Uzun yıllar boyunca, bu günlük test için her seferinde küçük bir kan örneği alınmasını gerektiren ve parmak çubuğu adı verilen, kendi kendine BG değeri izleme (Self Monitoring of Blood Glucose-SMBG) cihazları kullanılmıştır (Sacks ve ark., 2011; Adolfsson ve ark., 2018; Leelarathna ve Wilmot, 2018).

Başlangıçta idrar test ekipmanına göre belirgin bir iyileştirme sağladığı kabul edilen bu parmak izi cihazlarının kullanımı ağrıya neden olur ve ölçümlerin toplum içinde yapılması rahatsız edici veya (kan dökülmesi nedeniyle) güvensiz olabilir (Adolfsson ve ark., 2018). Akredite laboratuvar testlerinden daha az doğrulukta olmakla birlikte, bu taşınabilir tanı araçları, hastaların, özellikle yemeklerden, uykudan ve insülin dozundan önce, BG düzeylerini düzenli olarak değerlendirerek daha sıkı glisemik kontrol sağlamalarına alanak verir (Sacks ve ark., 2011; Leelarathna ve Wilmot, 2018).

SMBG kendi başına herhangi bir geçmiş veya tahmine dayalı bilgi sağlamaz ve uygun düzeltici eylemleri tahmin etmek için yakın geçmişteki ve gelecekteki CHO alımı, egzersiz ve ilaç dozu bilgisi ile birleştirilmelidir. SMBG'nin statik doğası, düzenli kan örneklemesinin sakıncaları ve sınırlamaları ile birleştiğinde, güvenli, doğru çalışan CGM sistemleri için modern arayışlara yol açmıştır (Khodaei ve ark., 2020b).

Geleneksel SMBG'nin eksikliklerine bir çözüm olarak, BG değerinin evde sürekli izlenmesi için, 1990'ların sonlarında gerçek zamanlı CGM (run time-rtCGM) cihazları ortaya çıkmaya başlamıştır (Adolfsson ve ark., 2018). Birkaç gün boyunca BG ölçümlerini kaydeden, görüntüleyen ve bir doktor tarafından geriye dönük olarak analiz edilmek üzere, ölçümlere anında erişim sağlayan rtCGM cihazları, artık geniş bir ticari ölçekte mevcuttur (Wood ve ark., 2018). Her ölçüm zamanında kan örneği alınmasını gerektiren SMBG'nin aksine, çoğu rtCGM cihazı minimal invazivdir ve glikoz konsantrasyonlarını tam kan veya plazma yerine interstisyel sıvı yoluyla subkutan olarak ölçer (Sacks ve ark., 2011; Wood ve ark., 2018). Bu sensörler iki haftaya kadar sürekli olarak takılabilir ve her 5 dakikada bir güncellenmiş ölçümler sağlar (Pozzilli ve ark., 2016; Kim ve ark., 2018; Khodaei ve ark., 2020b). Şu ana kadar bu türden sadece bir adet

cihaz, geleneksel SMBG ile doğrulamaya gerek kalmadan, insülin tedavisinde doğrudan kullanım için FDA tarafından onaylanmış olsa da gelecekte çok sayıda benzer cihazın ortaya çıkması beklenebilir (care, 2018a). Yeni geliştirilen bu cihazlar sayesinde, geleneksel SMBG ile yapılamayan çok sayıda müspet gelişme ortaya çıkmıştır (Brazg ve ark., 2021).

İlk olarak, birçok gerçek zamanlı CGM sistemi, BG'nin 70mg/dL değerinin altında olması (hipoglisemi) durumunu tahmin eden, hata bunu bir alarm ile bildiren yeteneğe sahip olduğundan, özellikle hipoglisemiyi fark etmekte güçlük çeken hastalar için çok faydalı olmuştur (Khodaei ve ark., 2020b). Bu sayede T1DM hastalarının CHO alımlarını artırmasına ve hipoglisemiden kaçınmasına yardımcı olmuştur (Houlden ve ark., 2018). İkincisi, birçok rtCGM sistemi kullanıcılarının bakıcılar ve doktorlarla verileri/eğilimleri otomatik olarak paylaşmasına izin verir, bu da küçük çocuklar ve ebeveynleri ile yalnız yaşayan yaşlı ve engelli bireyler için önemli etkilere sahiptir (Kim ve ark., 2018).

Gerçek zamanlı CGM sistemleri, gerçek zamanlı ölçümler, ölçüm geçmişleri ve tahmin edilen glisemik yörüngeler aracılığıyla kullanıcılar için yalnızca gelişmiş öngörücü önlemler sağlamakla kalmaz, bu sistemlerin çoğu, hipoglisemiye yakın veya yaklaşırken insülin dozunu otomatik olarak askıya almak için portatif insülin infüzyon sistemleriyle ara yüz edilerek kullanılabilir (Bruen ve ark., 2017).

Sensörle güçlendirilmiş pompa (Sensor Augmented Pump-SAP) tedavisi olarak bilinen rtCGM ve insülin infüzyon sistemlerinin kombinasyonları, gece boyunca daha iyi glisemik kontrol sağlar. Kapalı döngü insülin tedavisi sistemlerinin geniş çapta kabulüne yönelik bir adımı temsil eder (Adolfsson ve ark., 2018; Heinemann ve ark., 2018; Kim ve ark., 2018; Leelarathna ve Wilmot, 2018).

Kalibrasyon istemeyen, 5 dakikada bir BG değerini ölçen ve 14 gün kullanım ömrü olan, flaş veya aralıklı ölçüm yapan glikoz monitörü (Intermittently Sensed Glucose Monitor-isCGM) adı verilen bir sensör de yakın zamanda kullanıma sunulmuştur (Leelarathna ve Wilmot, 2018). CGM cihazı kullanılmak, farkına varılmadığında araba kazası riski gibi çok sayıda yaralanmaya sebep olabilen hipoglisemi oluşumuna karşı alınabilecek en iyi tedbirdir (Houlden ve ark., 2018). CGM kullanımında, zaman gecikmesi ve %15'i aşan ortalama mutlak bağıl fark hatası sebebiyle, hipoglisemi durumunda ölçümler hızla değiştiğinde veya semptomlar ölçülen BG değerini desteklemiyorsa, kural gereği SMBG ölçümü ile doğrulama yapılmalıdır (Leelarathna ve Wilmot, 2018).

Önemli ölçüde ilgi görmesine rağmen, sensör yerleşimi, arıza modları, zaman gecikmeleri, 14 günlük sensör ömrü boyunca ölçüm farklılıkları gibi sebeplerden dolayı CGM sensörlerle ilgili endişeler mevcuttur. Ancak CGM cihazları üzerinde yapılan çalışmalarda, SMBG kullanan kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, CGM sistemlerinin daha başarılı olduğu görülmüştür. Hipoglisemi ve hipergliseminin sıklığının ve şiddetinin azaltılmasında, BG ortalama değerlerinin normal aralıklara çekilmesinde en başarılı sistemlerin rtCGM sistemleri olduğu görülmektedir. Faydalarına rağmen, modern CGM sensörleri, kan yerine interstisyel sıvıdan ölçüm yaptığı için değerler 5-10 dakika gecikmeye sahiptir (Castle ve ark., 2010) ve asetaminofen gibi ilaç etkileşimleri (Basu ve ark., 2017) sebebiyle, doğrulukları azalabilir. CGM sensör kullanımının ilk gününde ve hipoglisemi zamanlarında, sensör ölçüm hataları artmaktadır (Castle ve ark., 2010; Khodaei ve ark., 2020b).

Son on yılda, giyilebilir teknolojiler aracılığıyla BG düzeylerinin invazif olmayan ve sürekli izlenmesinin geliştirilmesine yönelik akademik ve ticari ilgi artmıştır (Care, 2021). Geleneksel monitörlerin aksine, bu sensörlerin çoğu doğrudan BG ölçmez, ancak idrar, ter, tükürük, nefes, oküler sıvı ve interstisyel sıvı gibi alternatif sıvılardan yararlanmaya çalışır. Ayrık sinyal gönderecek ve rahat kullanılacak şekilde tasarlanan bu cihazların birçoğu umut verici olsa da bu alternatif fizyolojik sıvılardan alınan ölçümler, geleneksel yöntemlerden daha az güvenilir olma eğilimindedir. Bu tür bir teknoloji, kullanıma sunulmadan önce, güvenlik ve doğrulukla ilgili yeterlik sağlamak için sıkı testler ve klinik çalışmalardan geçmek zorundadır (care, 2018c; 2018b; 2018a; 2019; 2020; 2021).

T1DM ilgili yapılan çalışmalar önemli ölçüde yapay pankreas (Artificial Pancreas-AP) sistemlerinin geliştirilmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Bunda en önemli etkenlerden biri de T1DM hastalığının otoimmün doğası sebebiyle kalıcı tedaviyi önemli ölçüde zorlaştırmasıdır. Bu amaçla ilk insülin pompası prototipi 1963'te geliştirilmiş ve 1970'lerde kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bu pompaların diyabet yönetiminde etkin olarak kullanılması, teknolojinin gelişime bağlı olarak yeni ortaya çıkan bir süreçtir. 1963'te glukagon ve insülin ileten bir pompanın ilk prototipi Dr. Arnold Kadish tarafından geliştirilmiştir ve bir sırt çantasına benzemektedir. 1973'te Dean Kamen ilk giyilebilir infüzyon pompasını icat etmiştir. 1976'da AutoSyringe Inc, Dean Kamen'in icat ettiği pompaları üretmeye ve pazarlamaya başlamıştır. 1976'da sürekli deri altı insülin infüzyonu yani insülin pompası tedavisi kullanılmaya başlamıştır. 1980'lerde BioStar glikoz kontrollü insülin infüzyon sistemi bir AP'nin ilk örneği olarak işlev

görmüştür. 1990’larda ilk Medtronic MiniMed insülin pompası piyasaya sürülmüştür. 2012’de ABD’de AP denemeleri başlamıştır. Animas, Ypsomed, Dexcom, Dana ve Medtronic gibi şirketler, son 50 yılda küçülen insülin pompası teknolojisine öncülük etmiş böylece AP çalışmaları hız kazanmıştır. Bu kapsamda, insülin pompaları ve kontrol algoritmaları önemli çalışma alanlarından biri haline gelmiştir (Acciaroli ve ark., 2018; Vettoretti ve ark., 2018a; Caldiroli ve ark., 2021; Diouri ve ark., 2021; Noaro ve ark., 2021).

Yukarda kısaca bahsedilen literatür çalışmalarından da görüleceği üzere, T1DM hastalığının otoimmün bir hastalık olması sebebiyle, kısa ve orta vadeli tedavi beklentileri, gelişen teknolojiden faydalanarak hastaların BG değerlerini normal aralıkta tutmak ve yaşam kalitelerini artırmak üzerine yoğunlaşmıştır.

Bu çalışmada, T1DM hastalarının BG değerini normal aralıkta tutmak için, bir adet açık çevrim bir adet de kapalı çevrim kontrol algoritması geliştirilmiştir. Açık çevrim kontrol algoritmasında hastalara ilave yük getirmeden her zaman kullandıkları üç temel parametre referans alınmıştır. Kapalı çevrim kontrol algoritmasında ise zamanla değişen metabolik dinamiklere uyum sağlayacak, hipoglisemi oluşumunu engelleyecek, kişiye özel parametre ayarına uygun, sade denetleticiye sahip bir yapı amaçlanmıştır.

## 1.1. Tez Organizasyonu

Bu tez çalışması; giriş, kaynak araştırması, materyal ve yöntem, açık çevrim BG regülasyonu, kapalı çevrim BG regülasyonu, araştırma sonuçları ve tartışma, sonuçlar ve öneriler olmak üzere yedi ana bölümden oluşmaktadır.

Giriş bölümünde; T1DM hastalığına ait genel literatür bilgileri verilmiştir.

Kaynak araştırması bölümünde; kullanılan yöntemlerle ilgili geniş bir literatür incelemesi yapılmaktadır. Bu bölüm, geçmişten günümüze kadar yapılan çalışmalar hakkında bilgiler içermektedir. T1DM için geliştirilen insülin glikoz modelleri, BG düzenlemesi için kullanılan temel kontrol yapıları ve literatürde yer alan kontrol uygulamaları hakkında literatür taraması sunulmaktadır.

Materyal ve yöntem bölümünde; kullanılan T1DMS simülasyon programı, kullanılan senaryolar, performans kriterleri, sistem tanılama, en küçük kareler, yinelemeli en küçük kareler ve parçacık sürü optimizasyonu algoritmasıyla ilgili bilgiler verilmektedir.

Açık çevrim BG regülasyonu bölümünde T1DM hastaları için geliştirilen üç parametrelili kontrol algoritması anlatılmaktadır.

Kapalı çevrim BG regülasyonu bölümünde, adaptif, yinelemeli en küçük kareler takviyeli, sistem tanılama ile belirlenmiş ve parçacık sürü optimizasyonu algoritmasıyla katsayıları optimize edilmiş PD denetleyiciye sahip kapalı çevrim denetim yapısı anlatılmaktadır.

Araştırma bulguları ve tartışma bölümünde; açık çevrim ve kapalı çevrim kontrol algoritmalarından elde edilen veriler anlatılmakta ve analiz edilmektedir.

Sonuçlar ve öneriler bölümünde; önerilen kontrol metotlarının diğer metotlara göre üstünlüklerinden bahsedilmekte ve özet şeklinde genel bir değerlendirme verilmektedir. Bu bölümde ayrıca, tez çalışması boyunca edinilen bilgi ve tecrübeler ışığında, konu ile ilgili gelecek çalışmalarla ilgili önerilerde bulunmaktadır.



## 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

T1DM hastalarının BG regülasyonunda temel amaç, öğün sonrası BG değeri tekrar dengeye gelinceye kadar BG değerini normal aralık içerisinde tutacak bir geçici durum davranışı, denge oluştuktan sonra ise hedeflenen BG değerine erişmiş bir kalıcı durum davranışı elde edilmesidir (Çankaya ve Aydoğdu, 2019c). Bunu gerçekleştirmek için insülin ve CHO mekanizmaları ile bu mekanizmaları ifade etmek amacıyla geliştirilmiş modellerin iyi anlaşılması gerekmektedir. Daha sonra güncel kontrol yöntemleri analiz edilmelidir. Nihayetinde optimum BG regülasyonu elde edebilmek için, sistem modeline en uygun kontrol sistemleri tasarlanmalıdır. Bu tez çalışmasında kullanılan yöntemlerle ilgili kaynak araştırması, başlıklar halinde aşağıda verilmiştir.

### 2.1. Tip 1 Diyabet İçin İnsülin Glikoz Modelleri Literatür Taraması

Yaklaşık 2 yüzyıllık araştırma ve modelleme çalışmalarına dayanarak, son zamanlarda dünya çapında diyabete olan ilginin artması, T1DM için çeşitli modellerin ve simülasyon platformlarının geliştirilmesini sağlamıştır (Oviedo ve ark., 2017). T1DM hastalarının metabolik parametrelerinin tespit edilmesi ve metabolizmaların matematiksel modelinin oluşturulması için son 30 yılda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Literatürde, hücrel mekanizmalardan ve nörolojik sinyallerden uzun vadeli sonuçlara kadar BG düzenleyici dinamiklerinin çeşitli yönlerini tanımlayan, çoğaltan ve/veya yeniden düzenleyen, hastalığın ilerlemesi ve komplikasyon risklerini ortaya koyan 100'den fazla farklı matematiksel model vardır (Fritzen ve ark., 2018). Bu modellerin en başarılı ve yaygın kullanılanları; Hovorka, Kanderian, Kovatchev, Wilinska ve Haidar tarafından ortaya konulan modellerdir (Hovorka ve ark., 2004; Kanderian ve ark., 2009; Kovatchev ve ark., 2009c; Wilinska ve ark., 2010; Haidar ve ark., 2013). Bu dinamik modellerde kullanılan matematiksel açıklamalar çeşitlidir ve genellikle zaman gecikmeleri içeren ve sıklıkla bir modülerlik derecesi ile ele alınan adi, kısmi ve stokastik diferansiyel denklemleri içerir (Colmegna ve ark., 2014a).

Yeni modeller, genelde kompartıman denilen ve birbiriyle etkileşimli birden fazla alt sistemden oluşur. Bu modeller elektrokimya ve fiziğin sağlam temellerine sahiptir (Ajmera ve ark., 2013; Cobelli ve ark., 2014). Ancak kompleks yapılı bu modellerin daha gerçekçi sonuçlar vermesinin yanında karmaşıklığı artırdığı da bir gerçektir (Cobelli ve ark., 2014; Oviedo ve ark., 2017). Bu nedenle, diyabetin kapalı döngü tedavisi için

sistemlerin geliştirilmesi ve analizinde, modeller genellikle ayrıntı seviyelerine göre kategorize edilir (Fritzen ve ark., 2018). Azaltılmış karmaşıklık, kontrol odaklı modeller geliştirmek için daha uygundur (Soylu ve Danisman, 2018b). Daha karışık modeller ise analiz ve doğrulama için kullanılır (Soylu ve Danisman, 2018a). Her iki durumda bu modeller diyabetik hastaların BG regülasyonu dinamiklerini ifade etmeye çalışır (Ajmera ve ark., 2013). Bununla birlikte sade modeller doğru girdi-çıkı ilişkilerini temsil etmekle ilgilidir. Karmaşık modeller ise değişkenlerin ve parametrelerin fizyolojik önemini koruyarak, fizyolojik olarak uygun sonuçlar üretilmesini sağlamaktadır (Ajmera ve ark., 2013). Bu nedenle karmaşık modeller, madde ve organ etkileşimleri hakkında ek bilgiler sağlayabilir (Soylu ve ark., 2013; Soylu ve Danisman, 2018b; Khodaei ve ark., 2020b).

Sanal hastaların erken modelleri, grup çalışmalarından elde edilen nominal veya ortalama parametre değerlerini kullanırken, kapalı döngü terapi sistemlerinin geliştirilmesinde kullanılan daha yakın tarihli modelleri, bireyselleştirilmiş model davranışlarını karşılayacak şekilde ve hastalardaki işlev bozukluğunun ciddiyetini analiz edebilecek özelliklerde geliştirilmiştir (Wilinska ve Hovorka, 2008). Buna göre, bazı parametreler popülasyon verilerinden nominal değerlerle tahmin edilebilirken, diğerleri belirli hastalar üzerindeki ölçümlerden tanımlanmıştır (Man ve ark., 2014b). Bazı tanı araçlarına yalnızca klinik ortamda erişilebileceğinden bu çevrimiçi tanımlama denemelere hız ve pratiklik kazandırmaktadır. Bu tür verilerin mevcudiyeti, belirli kontrol şemalarının uygulanmasının mümkün olduğu ortamları da belirleyebilir (Visentin ve ark., 2014; Visentin ve ark., 2018a).

Pek çok fizyolojik model çalışılmış olsa da, Bergman minimal modeli (Bergman, 2005), UVA/Padova simülatörü (Man ve ark., 2014b) ve Cambridge modeli (Wilinska ve ark., 2010) sanal hastaları kullanan simülasyon çalışmalarının büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır (Soylu ve Danisman, 2018b; Steil, 2018; Khodaei ve ark., 2020b).

Analitik ve fizyolojik alt yapıya sahip sanal hasta modellerine ek olarak, çeşitli modelleme paradigmalarından yararlanmaya çalışan çok sayıda basitleştirilmiş kontrol odaklı modelde geliştirilmiştir. Geliştirilen doğrusal parametre değiştirme (Linear Parameter Varying-LPV) tipi modeller, belirli tedavi stratejileri altında BG değişiminin tam bir öngörüsünü sağlayan simülasyonları mümkün kılar ve hem sensör hem de diğer bileşenlerin performans sınırlamalarını hesaba katarak kapalı döngü sistemlerinin araştırılmasına izin verir (Huyett ve ark., 2018; Schiavon ve ark., 2018a; Schiavon ve ark., 2018b). Aşağıda, literatürde BG metabolizmasını açıklamak için geliştirilen ve yaygın olarak kullanılan bazı modeller özetlenmiştir.

Bergman minimal modeli (BMM), mümkün olan en az değişkenle temel dinamikleri en iyi ifade eden modeldir (Caumo ve ark., 2000). Basitleştirmelere ve ihmal edilen dinamiklere rağmen, minimal modellerdeki parametreler ve değişkenler ölçülebilir klinik verilerden kolayca tanımlanabilir (Cobelli ve ark., 2014). Bu basitlik ve tanımlanabilirlik genellikle kontrolör sentezinde aranan model türlerinin temel özelliğidir (Cinar ve Turksoy, 2018b). Bu nedenle, birincil analitik amacına ek olarak, BMM ayrıca kapalı döngü BG kontrol stratejilerinin uygulanmasında kullanılmak üzere uyarlanmıştır (Soylu ve ark., 2013). Başlangıçta hastaların bireysel insülin duyarlılığını ölçmek için bir araç olarak geliştirilen BMM, süre boyunca hem plazma glikozu hem de plazma insülin konsantrasyonlarının sık ölçümlerini alarak BG ve insülin etkileşimlerinin yapısını belirlemek için yapılan erken deneylerin sonucudur (Schiavon ve ark., 2014). Doğrusal olmayan bu modelin bilinen fizyolojik tepkileri yüksek doğrulukla yeniden ürettiği görülmüştür (Soylu ve Danisman, 2018b). Bu üç bölümlü ve beş parametrelili lineer olmayan modelde, bir glikoz bölmesi, plazma ve uzak bölme olarak iki adet insülin bölmesi vardır (Khodaei ve ark., 2020b). Orijinal modelin ortaya konulmasından bu yana, ek dinamikleri hesaba katmak için bu modele birçok ekleme ve ayarlama yapılmıştır (Soylu ve Danisman, 2018a).

Bu orijinal modele insülin duyarlılığının daha fizyolojik bir ölçüde elde edilebilmesi için ikinci birçok ayarlama yapılmıştır (Schiavon ve ark., 2014). Bunlar; bir glikoz bölmesinin bağlanması, glukagon geri bildirimının eklenmesi ve damardan glikoz tolerans testinin (Intravenous Glucose Tolerance Test-IVGTT) oral glikoz tolerans testi (Oral Glucose Tolerance Testing-OGTT) ile değiştirilmesi gibi listelenebilir (Caumo ve ark., 2000). Bu ilavelerle bile, kapalı çevrim kontrolü için BMM'de biraz daha ayarlama yapılması gerekir (Khodaei ve ark., 2020a).

BMM gibi kapalı döngü insülin tedavisi için kontrolör tasarımında kullanılan diğer modeller, genellikle model yapısı tanımlanabilir parametreler ve uygun girdi-çıkış davranışları için tipik olarak doğrusallaştırma yoluyla fizyolojik karmaşıklığın giderilmesini sağlar (Bergman, 2005; Soylu ve Danisman, 2018b). Bu modeldeki denklemler birinci dereceden adi diferansiyel denklemlerdir (Cinar ve Turksoy, 2018b). Bu modelde daha az parametre kullanımı, modelin uygulanmasını kolaylaştırmakla birlikte, belirli kısıtlamalara neden olması da bir realitedir. Örneğin orijinal modelde dışardan glukagon ve insülin infüzyonu yoktur, egzersiz gibi farklı parametrelerin etkilerini gözlemlene imkânı da yoktur. Bu sebeple bu modele farklı modüller ekleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır (Soylu ve ark., 2013; Soylu ve Danisman, 2018b; 2018a;

Messori ve ark., 2019). BMM iki alt sistemden oluşmakta olup, bunlar glikoz harcanması ve insülin kinetiklerine aittir. Modelde üç durum değişkeni vardır ve üç diferansiyel denklem ile aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$\frac{dG(t)}{dt} = -p1[G(t) - G_b] - X(t).G(t), \quad G(0) = G_0 \quad (2.1)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p2.X(t) + p3.[I(t) - I_b], \quad X(0) = 0 \quad (2.2)$$

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

Yukarıdaki eşitliklerde;

$G(t)$ :  $t$  anındaki plazma glikoz yoğunluğu (PGY) değerini (mg/dL),

$I(t)$ :  $t$  anındaki plazma insülin yoğunluğu (PIY) değerini ( $\mu$ U/mL),

$X(t)$ : plazma dışında, insülinin, glikoz harcanması üzerindeki etkisini (L/dak),

$G_b$ : bazal PGY değerini (mg/dL),

$I_b$ : bazal PIY değerini ( $\mu$ U/mL),

$p1$ : yağ dokusu, kas ve karaciğerin glikoz alımına ait insülin bağımsız sabitini (L/dak),

$p2$ : dokuların glikoz alma yeteneğindeki düşüş oranını (L/dak),

$p3$ : birim ünite insülin için, bazal insülin üzerine glikoz alma yeteneğindeki, insüline bağımlı artışı ( $\text{dk}^{-2}(\mu\text{U/mL})^{-1}$ ),

$n$ : plazmadaki insülinin için bozulma oran sabitini (L/dak),

$h$ : insülin salgılaması için beta hücreleri glikoz eşik değerini (mg/dL),

$\gamma$ : sınıırı aşan PGY değerleri için insülin salgılama oranını ( $(\mu\text{U/mL.dak}^{-2}. (\text{mg/dL})^{-1}$ ),

$G_0$ :  $t=0$  anında PGY (mg/dL),

$I_0$ :  $t = 0$  anında PIY ( $\mu\text{U/mL}$ ),

değerini ifade etmektedir. Model için kullanılan temel değerler ise Tablo 2.1'de verilmiştir (Bergman, 2005; Yadav ve ark., 2016; Soylu ve Danisman, 2018a).

**Tablo 2.1.** Sağlıklı birey ve 3 adet hastaya için minimal model parametreleri.

Parametre	Sağlıklı Birey	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3
$p1$	0.0317	0	0	0
$p2$	0.0123	0.0142	0.072	0.02
$p3$	$4.92 \cdot 10^{-6}$	$9.94 \cdot 10^{-6}$	$2.16 \cdot 10^{-6}$	$5.3 \cdot 10^{-6}$
$\gamma$	0.0039	0.0046	0.0038	0.005
$n$	0.2629	0.2814	0.2465	0.3
$h$	79.0353	82.937	77.5783	78
$G_b$	92	92	92	92

Literatürde sıkça kullanılan modellerden biri de iki durum değişkenine sahip Stolwijk-Hardy modelidir (Shijo ve ark., 2018; Soylu ve Danisman, 2018b). Sade bir yapıya sahip modelin, harici insülin modülü  $U_I(t)$  eklenerek revize edilen denklem setleri aşağıdaki gibidir (Soylu ve Danisman, 2018a).

$$C_G \frac{dG(t)}{dt} = U_G(t) + Q_G(t) - \lambda G(t) - \nu G(t)I(t), \quad G(t) \leq \theta \quad (2.4)$$

$$C_G \frac{dG(t)}{dt} = U_G(t) + Q_G(t) - \lambda G(t) - \nu G(t)I(t) - \mu(G(t) - \theta), \quad G(t) > \theta$$

$$C_I \frac{dI(t)}{dt} = U_I(t) - \alpha I(t), \quad G(t) \leq \varphi \quad (2.5)$$

$$C_I \frac{dI(t)}{dt} = U_I(t) - \alpha I(t) + \beta(G(t) - \varphi), \quad G(t) > \varphi$$

Modele ait temel parametreler Tablo 2.2'de verilmiştir (Shijo ve ark., 2018). Model parametre ve sabitleri hasta fizyolojisi ile ilişkilidir. Sağlıklı birey için plazma ile dokular arası sıvının toplam hacmi 15 L kabul edilir. Öğün öncesi sağlıklı insan değerleri PGY için 81mg/dL, PIY için 5.5 mU/dL alınır. Modelde insülin eksikliği, glikoz için kullanılacak insülin duyarlılığı değerinin azaltılmasıyla sağlanmıştır. T1DM hastaları için öğün öncesi kararlı hal PGY için 1.28 mg/dL ve PIY için 2.9 mU/dL alınmaktadır (Shijo ve ark., 2018).

**Tablo 2.2.** Stolwijk-Hardy modeline ait sabitler ve parametreler

Parametre	Tanım	Birim	Değer
$G(t)$	anlık PGY	mg/mL	-
$I(t)$	anlık PIY	mU/mL	-
$U_G(t)$	harici glikoz infüzyonu	mg/sa	-
$U_I(t)$	harici insülin infüzyonu	mU/sa	-
$C_G$	hücre dışı alandaki glikoz kapasitesi	mg	1/15000
$C_I$	hücre dışı alandaki insülin kapasitesi	mU	1/15000
$Q_G(t)$	kana glikoz akışı	mg/sa	8400
$\lambda$	insülin bağımsız glikoz kullanım oran sabiti	mL/sa	2470
$\nu$	insülin bağımlı glikoz kullanım oran sabiti	L/(mU.sa)	139000
$\alpha$	insülin yıkım oranı	mL/sa	7600
$\beta$	insülin yapım oranı	mU.ml/(mg.sa)	1430
$\theta$	glikozun boşaltımı için eşik seviyesi	mg/mL	2.5
$\varphi$	insülinin üretimi için eşik seviyesi	mg/mL	0.51
$\mu$	glikoz atılım oran sabiti	mL/sa	7200

Bir diğer model (Wang ve Li, 2007) tarafından, lineer olmayan, zaman gecikmeli bir diferansiyel denklem olarak geliştirilmiştir. Bu modelde harici insülin tedavisi modülü mevcuttur. Wang-Li-Kuang Modelinde insülin ve BG denklemleri aşağıdaki gibi ifade edilmiştir (Soylu ve Danisman, 2018b).

$$\frac{dG}{dt} = G_{in}(t) - f_2(G(t)) - f_3(G(t))f_4(I(t - \tau_3)) + f_5(I(t - \tau_2)) \quad (2.6)$$

$$\frac{dI}{dt} = I_{in}(t) - d_i(I(t)) \quad (2.7)$$

$$G_{in}(t) = \begin{cases} 0.05 + \frac{5}{15}t, & 0 \leq t < 15, \\ 0.05 + 5 \frac{45-t}{45-15}, & 15 \leq t < 45, \\ 0.05, & 45 \leq t \leq 240. \end{cases} \quad (2.8)$$

$$I_{in}(t) = \begin{cases} 0.25, & 0 \leq t < 5, \\ 0.25 + (1 + \frac{t-30}{30-5}), & 5 \leq t < 30, \\ 0.25 + (1 - \frac{t-30}{120-30}), & 30 \leq t < 120, \\ 0.25, & 120 \leq t \leq 240. \end{cases} \quad (2.9)$$

$$f_2(G(t)) = Ub(1 - \exp(-G / (C_2V_g))) \quad (2.10)$$

$$f_3(G(t)) = G / (C_3V_g) \quad (2.11)$$

$$f_4(I(t)) = U_0 + (U_m - U_0) / (1 + \exp(-\beta \ln(I / C_4(1/V_i + 1 / (0.2t_i)))))) \quad (2.12)$$

$$f_5(I(t)) = R_g / (1 + \exp(\alpha(I/V_p - C_5))) \quad (2.13)$$

Burada;

$G(t)$ : BG değerini,

$I(t)$ : plazmada bulunan insülin değerini,

$G_{in}(t)$ : glikoz alım oranı,

$I_{in}(t)$ : harici insülin infüzyon oranını,

ifade etmektedir.

Denklemler insülin lispro kullanımına göredir. Ayrıca;  $t$  dakika cinsinden zamandır.  $f_2(G(t))$  sinir hücreleri ve beyinde kullanılan ve insüline gerek olmadan harcanan glikozu göstermektedir.  $f_3(G(t)), f_4(I(t))$  insüline bağımlı glikoz kullanımınıdır.  $f_5(I(t))$  insülin yoğunluğuna göre glikozun üretimidir.  $\tau_3 > 0$  eşitsizliği  $f_4(I(t))$  için hücrelerde glikoz kullanıma ait gecikmedir.  $\tau_2 > 0$  eşitsizliği  $f_5(I(t))$  için karaciğerde glikoz üretime ait gecikmedir.  $d_i > 0$  sabit bir değer olup insülin arınma oranıdır. Denklemlerde geçen diğer parametreler ise sağlıklı deneklerden ölçümlerle belirlenmiş olan sabitlerdir ve Tablo 2.3'te verilmiştir (Wang ve Li, 2007; Soylu ve Danisman, 2018b).

**Tablo 2.3.** Wang-Li-Kuang Parametreleri

Parametre	Birimi	Değeri	Parametre	Birimi	Değeri
$U_b$	mg.dk <sup>-1</sup>	72	$C_4$	m.U.L <sup>-1</sup>	80
$C_2$	mg.L <sup>-1</sup>	144	$V_i$	L	11
$V_g$	L	10	$t_i$	dk	100
$C_3$	mg.L <sup>-1</sup>	1000	$R_g$	mg.dk <sup>-1</sup>	180
$U_0$	mg.dk <sup>-1</sup>	40	$\alpha$	L.m.U <sup>-1</sup>	0.29
$U_m$	mg.dk <sup>-1</sup>	940	$V_p$	L	3
$\beta$	–	1.77	$C_5$	m.U.L <sup>-1</sup>	26

Hovorka (Cambridge) modeli, kapalı döngü BG kontrol sistemlerinin, yazılımlarla oluşturulan sanal deneklerle (in silico ya da sadece silico) test edilmesinde, sıklıkla kullanılan modellerden biridir. MATLAB/Simulink tabanlı simülasyon ortamına ve 18 adet klinik olarak doğrulanmış sanal denek kohortuna sahiptir (Hovorka ve ark., 2004). Minimal modele göre çok daha fazla matematiksel duruma ve parametreye sahip olan bu modelde günlük varyasyonlar modellenenbilmektedir (Wilinska ve Hovorka, 2014). Karmaşıklığına rağmen Cambridge modeli, sıklıkla dâhili model veya model öngörücü kontrol şemalarında kullanılmış ve klinik olarak test edilmiş birkaç kapalı döngü araştırma cihazının temeli olmuştur (Boiroux ve ark., 2018; Khodaei ve ark., 2020b). Bu model deneysel çalışmalarla doğrulanmış, doğrusal olmayan, fizyolojik bir

modeldir. Üç alt sistemden oluşan bu modelde glikoz, insülin ve insülin etki alt sistemleri mevcuttur. Glikoz alt sisteminde de plazma ve plazma harici olmak üzere iki kısım bulunur. Modelde, CHO ve insülin giriş değişkenidir. Sekiz çıkışlı bir yapıya sahiptir (Hovorka ve ark., 2002; Hovorka ve ark., 2004; Soylu ve Danisman, 2018b). Hovorka modelinde glikoz denklemleri aşağıdaki gibi ifade edilmektedir.

$$\frac{dQ_1(t)}{dt} = - \left[ \frac{F_{01}^c}{V_G G(t)} + x_1(t) \right] Q_1(t) + k_{12} Q_2(t) - F_R + U_G(t) + EGP_0 [1 - x_2(t)] \quad (2.14)$$

$$\frac{dQ_2(t)}{dt} = x_1(t) Q_1(t) - [k_{12} + x_2(t)] Q_2(t) \quad (2.15)$$

$$G(t) = \frac{Q_1(t)}{V_G} \quad (2.16)$$

$$F_{01}^c(t) = \begin{cases} F_{01} , & G \geq 4,5 \text{ mmol/l,} \\ F_{01} \cdot G/4,5 & \text{diğer} \end{cases} \quad (2.17)$$

$$F_R(t) = \begin{cases} 0,003 \cdot (G - 9) V_G , & G \geq 9 \text{ mmol/l,} \\ 0 , & \text{diğer} \end{cases} \quad (2.18)$$

$$\frac{dD_1(t)}{dt} = A_G D(t) - \frac{1}{\tau_D} D_1(t) \quad (2.19)$$

$$\frac{dD_2(t)}{dt} = \frac{1}{\tau_D} D_1(t) - \frac{1}{\tau_D} D_2(t) \quad (2.20)$$

$$U_G(t) = \frac{1}{\tau_D} D_2(t) \quad (2.21)$$

$$D(t) = \frac{1000}{M_{wG}} d(t) \quad (2.22)$$

Burada;

$Q_1(t)$ : erişilebilir alandaki glikoz kütlesini,

$Q_2(t)$ : erişilemeyen alandaki glikoz kütlesini,

$k_{12}$ : erişilemeyen alandan erişilen alana transfer hızını,

$V_G$ : erişilebilir alan glikoz dağılım hacmini,

$G(t)$ : BG değerini,

$EGP_0$ : insülin yokluğundaki içsel glikoz üretimini,

$F_{01}^c$ : insülin bağımsız glikoz akışı/tüketimini,

$x_1(t)$ : insülinin glikoz dağıtımını/üretimi üzerine etkisini,

$x_2(t)$ : insülinin glikoz atılımı üzerine etkisini,



$U_G(t)$ : glikoz emilim oranını,

$D(t)$ : mmol/dak cinsinden ve  $d(t)$  g/dak cinsinden ağızdan alınan CHO miktarını,

$D_1(t)$  ve  $D_2(t)$ , iki alandaki glikoz miktarını,

$A_G$ : yemekteki CHO biyo yararlanım değerini,

$\tau_D$  40: dakika kabul edilen zaman sabitini,

$M_{wG}$ : glikozun molekül ağırlığı olup 180.2 g/mol değerini,

ifade etmektedir.

Denklem (2.21) ve Denklem (2.22) ile verilen son iki eşitlik, CHO emilimine ait daha sonra modele ilave edilen denklemlerdir (Boiroux ve ark., 2012; Soylu ve Danisman, 2018b). Bu modelde insülin denklemleri aşağıdaki gibidir.

$$\frac{dS_1(t)}{dt} = u(t) - \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} \quad (2.23)$$

$$\frac{dS_2(t)}{dt} = \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} - \frac{S_2(t)}{t_{max,I}} \quad (2.24)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{U_I(t)}{V_I} - k_e I(t) \quad (2.25)$$

$$U_I(t) = \frac{S_2(t)}{t_{max,I}} \quad (2.26)$$

Burada;

$u(t)$ : alınan insülini,

$S_1(t)$ : erişilebilir alanda insülin kütlesini,

$S_2(t)$ : erişilemeyen alanda insülin kütlesini,

$t_{max,I}$ : maksimum insülin emilim zamanını,

$U_I(t)$ : insülin için plazmada görünme oranını,

$k_e$ : plazmadan ayrışma oranını,

$V_I$ : insülin dağıtım hacmini,

$I(t)$ : plazmada bulunan insülin miktarını,

ifade eder. Bu modelde insülin etkisi alt sistemi denklemleri aşağıdaki gibidir.

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_{a1}x_1(t) + k_{b1}I(t) \quad (2.27)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -k_{a2}x_2(t) + k_{b2}I(t) \quad (2.28)$$

$$\frac{dx_3}{dt} = -k_{a3}x_3(t) + k_{b3}I(t) \quad (2.29)$$

$$S_{IT} \cdot k_{a1} = k_{b1}, \quad S_{ID} \cdot k_{a2} = k_{b2}, \quad S_{IE} \cdot k_{a3} = k_{b3} \quad (2.30)$$

Burada;

$x_1(t)$ : glikoz dağıtımı ve üretimi üzerinde insülinin etkisini,

$x_2(t)$ : glikoz atılımı üzerinde insülin etkisini,

$x_3(t)$ : içsel glikoz üretimi üzerinde insülinin etkisini,

$k_{a1}$ ,  $k_{a2}$  ve  $k_{a3}$  deaktivasyon değeri sabitlerini,

$k_{b1}$ ,  $k_{b2}$  ve  $k_{b3}$  aktivasyon değeri sabitlerini,

$S_{IT}$ : glikozun dağıtımı ve taşınması için insülin duyarlılığı değerini,

$S_{ID}$ : glikozun yıkımı için insülin duyarlılığı değerini,

$S_{IE}$ : içsel glikoz üretiminde insülin duyarlılığı değerini,

ifade eder.

Bu modelde parametre sayısının fazla olması ve BG değerinin değişkenlik göstermesiyle, model değişkenleri parametreler ve sabitler olarak ikiye ayrılmış, bu değerler aşağıdaki Tablo 2.4'te verilmiştir. Bu model literatürde yaygın kullanıma sahiptir (Hovorka ve ark., 2002; Hovorka ve ark., 2004; Marchetti ve ark., 2008; Wilinska ve ark., 2010; Abu-Rmileh ve ark., 2012; Abu-Rmileh, 2013; Soylu ve Danisman, 2018b). Bu modelin eksik yönü glukagon hormonunu dikkate almamasıdır. Ayrıca yapılan çalışmalarda BG değerinin dengeye oturması gecikmektedir (Balakrishnan ve ark., 2011; Colmegna ve ark., 2014a).

**Tablo 2.4.** Hovorka modeline ait sabitler ve parametreler.

Sabitler		Parametreler	
Sembol	Değer	Sembol	Değer
$k_{12}$	0.066 dak <sup>-1</sup>	$S_{IT}$	51.2 10 <sup>-4</sup> mU.L <sup>-1</sup> /dak
$k_{a1}$	0.006 dak <sup>-1</sup>	$S_{ID}$	8.2 10 <sup>-4</sup> mU.L <sup>-1</sup> /dak
$k_{a2}$	0.06 dak <sup>-1</sup>	$S_{IE}$	520 10 <sup>-4</sup> mU.L <sup>-1</sup> /dak
$k_{a3}$	0.03 dak <sup>-1</sup>	$EGP_0$	0.0161 mmol.kg <sup>-1</sup> .dak <sup>-1</sup>
$k_e$	0.138 dak <sup>-1</sup>	$F_{01}$	0.0097 mmol.kg <sup>-1</sup> .dak <sup>-1</sup>
$V_i$	0.12 L.kg <sup>-1</sup>	$t_{max,i}$	55 dak
$V_G$	0.16 L.kg <sup>-1</sup>		
$A_G$	0.8		

Bergman minimal modeli (BMM) geliştirildikten sonra çok sayıda ayrıntılı model daha geliştirilmiştir. Bununla birlikte, bugüne kadar kapalı döngü kontrol tasarımının onaylanmasında klinik öncesi denemeler yerine, FDA tarafından onaylanan yalnızca bir

model ailesi vardır. Bunlar, esas olarak ABD'deki Virginia Üniversitesi ve İtalya'daki Padova Üniversitesi işbirliği ile geliştirilen UVA/Padova modelleridir (Kovatchev ve ark., 2009b). Minimal modellerin basitliğinin aksine, UVA/Padova modeli, insan hastaların kapsamlı, fizyolojik bir simülasyonunu elde etmek için organ sistemlerinin ve metabolik yolların alt modellerine kadar tanımlandığı, karmaşık ve hiyerarşik olarak organize edilmiş bir modeldir (Dalla Man ve ark., 2007). Maksimum ayrıntı düzeyi nedeniyle bazen maksimum model olarak adlandırılan bu model, belirli bir hastayla eşleşmesi için tanımlanması gereken 30'dan fazla parametre içerir ve genellikle gerçeğe çok yakın değerlerde sonuç almak için iyi bir araçtır (Wilinska ve Hovorka, 2008; Cobelli ve ark., 2014). Bunun bir sonucu olarak, bireyselleştirilmiş hasta simülasyon modellerinin (in silico denekler) geliştirilmesini sağlamıştır (Man ve ark., 2014b).

Bu model ile araştırmacılar, yüksek kaliteli klinik verileri kullanarak, çeşitli demografik özelliklerin her birinden çok sayıda bireyi temsil eden geniş bir hasta modelleri koleksiyonu geliştirmişler, bu da tüm popülasyonun yanı sıra belirli ilgi grupları üzerinde çalışmalarını mümkün kılmıştır (Dalla Man ve ark., 2007; Kovatchev ve ark., 2009b). Bu tür ayrıntılı yüksek doğrulukta modelleme, ortaya çıkan bir simbiyotik ilişkinin temelidir, burada simülasyonlar yalnızca tedavilerin bilinen etkilerini analiz etmek için değil, aynı zamanda hipotezleri test etmek için de faydalıdır (Cobelli ve ark., 2014). Hâlihazırda, MATLAB/Simulink'te kullanım için T1DMS'nin dağıtılmış bir versiyonu, The Epsilon Group üzerinden akademik ve ticari kuruluşlar tarafından elde edilebilir. 2018 yılı itibariyle, UVA/Padova'dan araştırmacılar, diğer çeşitli uzantılar ve iyileştirmelerin yanı sıra BG değerinde gece boyunca meydana gelen artışla ilişkili hasta dinamiklerindeki günlük değişimleri hesaba katan, zamanla değişen bir hasta modeli üzerinde çalışma yürütmektedirler (Visentin ve ark., 2018b).

Karmaşıklığına rağmen bu model kullanılarak oldukça başarılı kapalı döngü kontrol algoritmaları tasarlanabilmiştir (Magni ve ark., 2009b; Incremona ve ark., 2018; Khodaei ve ark., 2020b).

## **2.2. BG Regülasyonu İçin Kullanılan Kontrol Yöntemleri Literatür Taraması**

Fizyolojik sistemlerde literatürde yaygın olarak kullanılan kontrol yöntemleri; oransal-integral-türevsel (Proportional Integral Derivative, PID) kontrol, model öngörücü kontrol (Model Predictive Control, MPC) ve bulanık mantık (Fuzzy Logic, FL) kontrol olarak sıralanmaktadır (Khodaei ve ark., 2020b).

PID kontrolü, hem doğrusal hem de doğrusallaştırılmış sistemler için yaygın uygulanan kontrol yöntemlerinden biridir (Steil ve technology, 2013; Huyett ve ark., 2015). T1DM simülasyonlarında ve klinik deneylerde PID kontrolün çok sayıda varyasyonu incelenmiştir (MohammadRidha ve ark., 2017). Ticari olarak en yaygın kullanılan Medtronic 670G hibrit kapalı döngü (Hybrid Closed Loop-HCL) cihazında, kapalı döngü süreçler PID ile kontrol edilmiştir. Cihazda bu süreçler, harici fiziksel insülin iletimi (external Physiological Insulin Delivery-ePID) ve insülin geri besleme sistemi (Insulin Feedback-IF) olarak belirtilmiştir (Palerm ve biomedicine, 2011; Ruiz ve ark., 2012; De Bock ve ark., 2017). Bazal insülinin PID tabanlı kapalı döngü kontrolüne ek olarak, bu sistemlerde ileri besleme sağlanmaktadır. Manuel olarak girilen CHO yüklerine yanıt olarak yemek zamanı boluslarıyla kontrol eylemi gerçekleştirilir (De Bock ve ark., 2017). Bu tür manuel girişli ileri beslemeli kontrol uygulayan sistemler, tamamen kapalı döngüden ziyade hibrit olarak kabul edilir. Cihazda, nominal kontrol performansının elde edilmesi ve sistem sınırlamalarına uyulması için güvenlik yardımcı geri bildirim elemanı (Safety Auxiliary Feedback Element-SAFE) olarak, yeni bir algoritma da kullanılmakta ve bu yardımcı algoritma kayan mod referans (Sliding Mode Reference) kullanmaktadır (Revert ve ark., 2013; Cinar ve Turksoy, 2018a; Fushimi ve ark., 2018). Bu tek hormonlu sistemlere ek olarak hem glukagon hem de insülin içeren çift hormonlu birkaç uygulamada da PID kullanılmıştır (Cinar ve Turksoy, 2018a).

MPC, kısıtlamaların sezgisel çözümü ve modifikasyon kolaylığı nedeniyle CSII sistemi algoritmaları için standart yöntem haline gelmiştir. Birçok değişik PID uygulaması gibi, bu algoritmanın da diyabet tedavisinin gereksinimleri ve kısıtlamaları ile uyumluluğunu geliştirmek için yeni veya mevcut MPC tekniklerinden yararlanmaya çalışan çok sayıda MPC algoritması literatürde yer almaktadır (Cobelli ve ark., 2011). Bu algoritmalarından bazıları; genişletilmiş (extended), çoklu model (multiple model), run-to-run-tuning, bölge (zone), periyodik bölge (periodic zone), olay tetiklemeli (event-triggered), hız ağırlıklı (velocity-weighted), hız cezalı (velocity-penalized) tipi MPC algoritmalar olarak listelenebilir (Magni ve ark., 2009a; Cameron ve ark., 2011b; Cobelli ve ark., 2011; Cameron ve ark., 2012; Bequette ve technology, 2013; Gondhalekar ve ark., 2016; Chakrabarty ve ark., 2017; Forlenza ve ark., 2018; Gondhalekar ve ark., 2018).

Her MPC yöntemi aslında; pratik ve güvenlik kısıtlamaları, hastalar arası değişkenlik, hasta bünyesindeki değişkenlik ve yemek veya egzersiz gibi habersiz rahatsızlıklar dâhil olmak üzere daha önce tartışılan bir veya daha fazla zorluğun üstesinden gelmeye çalışır. Bu yöntemlerden bazıları hâlihazırda oldukça başarılı

olmuştur ve diyabet kontrol stratejilerini geliştirmek isteyen araştırmacılar ve mühendisler için önemli kılavuzlar sağlamaktadır (Toffanin ve ark., 2013).

Yukarda bahsedilen kontrol yöntemlerinden farklı olarak, hasta bazlı kişiselleştirmeye imkân vermesi ve metabolizmada var olan iç değişkenliğin üstesinden gelmek için sistem tanılama teknikleri kullanılabilir. MPC ile sistem tanılamamın birlikte ve gerçek zamanlı olarak klinik uygulamalarda kullanımları kontrol başarısını artırmaktadır. Geliştirilen metabolizma modelinde, hastaya özel kontrolcü parametreleri sürekli güncellenmelidir. Bu güncelleme işlemi, bir öğrenme algoritması yardımıyla, Bayes yöntemleri kullanılarak yapılabilmektedir. Gelişmiş insülin infüzyonu kontrol döngüsü (Advanced Insulin Infusion Control Loop-ADICOL) olarak adlandırılan ve her bir çevrim aralığında parametrelerin güncellendiği sisteme kadar uzanır (Hovorka ve ark., 2004). MPC'deki uyarlamalı kontrolün diğer uygulamaları, (Bequette ve technology, 2013)'deki run-to-run-tuning yöntemlerini, (Gondhalekar ve ark., 2018)'deki maliyet fonksiyonu güncelleme şemalarını, (Turksoy ve Cinar, 2014)'deki uyarlamalı şemaların birkaçını içerir. Ayrıca, genelleştirilmiş öngörücü kontrol (Generalized Predictive Control-GPC) algoritmaları hem klinik hem de simülasyon çalışmalarında başarıyla kullanılmıştır (Cinar ve Turksoy, 2018c).

MPC gibi, GPC stratejileri de gelecekteki durumları tahmin etmek ve bir sonraki anlık optimal kontrol sinyalini belirlemek için dahili bir model kullanır (Bequette ve technology, 2013). GPC'de tahmin için basitleştirilmiş bir model kullanılır ve bu model, tahmin edilen ve gerçek yanıtlar arasındaki farkı en aza indirmek için her kontrol aralığında güncellenir, yani uyarlanır. GPC'nin diyabetteki bazı uygulamaları, (Turksoy ve Cinar, 2014) ve (Turksoy ve ark., 2018)'da özyinelemeli zaman serisi modelleri kullanılarak, (Hajizadeh ve ark., 2018)'da özyinelemeli öngörücü tabanlı alt uzay tanımlaması kullanılarak yapılmıştır.

PID kontrol ve MPC algoritmaları, diyabet kontrolü alanına tarihsel olarak hâkim olsa da yakın zamanlarda eksik veriler ve karmaşık çevresel şartlarda karar verme sürecini yöneten AP sistemleri oluşturmada, bulanık mantık denetleyicileri oldukça başarılı olmuştur (Grant ve physics, 2007; Atlas ve ark., 2010; Soylu ve Danisman, 2018b). Klinik deneylerde kullanılan en belirgin bulanık AP sistemleri arasında, yemek yenildiği ya da yemek yenileceğini, insülin pompasına haber verilmeden çalışan sistemler bulunmaktadır. Bu sistemlere yemek duyurusu (bildirimi) olmadan çalışan AP sistemleri denir. Bu sistemlerde BG regülasyonu sadece ölçülen BG değerine uygun miktarda insülin verilerek yapılır. Genel olarak tüm AP sistemlerinde sadece insülin vardır ve

verilecek aşırı doz insülinin etkisini ortadan kaldıracabilecek bir yapı mevcut değildir. Tedavi kararları; geçmiş, şimdiki ve öngörülen gelecek verileri kullanılarak alınır. Daha önceden belirlenen güvenlik kısıtlamalarına uyulur. Değişken bazal ve bolus infüzyon stratejisine göre uygulanır (Nimri ve ark., 2017). Kapalı döngü bulanık mantık kontrolörü olan doz güvenliği kontrolörü (Dose Safety Controller-DSC), bazal insülin infüzyonu ihtiyacını ortadan kaldırır. Bunun yerine işlenmiş BG verilerinden elde edilen hıza (yani BG değerinin birinci türevi) ve ivmeye (yani BG değerinin ikinci türevi) dayalı bir mikro bolus stratejisi uygular. Tedaviyi bireyselleştirmek için ve hipoglisemiye önlemek için her hastaya, BG ve BG değişim hızı verileriyle ilişkili olarak dozu ayarlayan, bir başlangıç kişiselleştirme faktörü (Personalization Factor-PF) atanır (Mauseth ve ark., 2013).

Klinik çalışmalarda PID, MPC ve Fuzzy-Logic denetleyiciler hâkim olurken, akademik simülasyon çalışmalarında farklı yöntemler üzerinde de durulmaktadır. Bu yöntemler; yapay zekâ (Artificial Intelligence-AI) yöntemleri (Contreras ve Vehi, 2018), H sonsuz ( $H^\infty$ ) yöntemi (Colmegna ve ark., 2014a), doğrusal parametre değiştirme (Linear Parameter Varying-LPV) yöntemi (Colmegna ve ark., 2018), kayan mod kontrol (Sliding Mode Control-SMC) yöntemi (Ahmad ve ark., 2017) gibi örneklendirilebilir. Bir diğer kontrol yöntemi olan Oran Kontrol (Control To Range-CTR) yönteminde ikili bir denetim vardır. Bu yöntemde BG değerinin doğru değerde olduğunu kontrol eden bir yapı ile hastanın hipoglisemiye girmesini engelleyecek ikinci bir yapı vardır (Kovatchev ve ark., 2009a; Patek ve ark., 2012). Farklı bir yöntem de; tekrarlanan bir sürecin farklı yinelemeleri arasında bir denetleyicinin etkinliğini artırmak için ölçüme dayalı bir algoritmaya sahip Run To Run (RTR) yöntemidir (Doyle ve ark., 2001). Diyabet için, bu süreç üç öğün içeren 24 saatlik döngü olur (Zisser ve ark., 2005). Bu durumda, hasta için bazı değişkenlikleri hesaba katarak, yemek sebebiyle oluşan BG dalgalanmaları azaltılabilir (Owens ve ark., 2006b). Simüle edilmiş çalışmalarda, bazal insülin infüzyon oranlarını ayarlamak ve her hafta yeniden kalibrasyona dayalı olarak CGM ölçümlerinin doğruluğunu geliştirmek için RTR yöntemleri kullanılmıştır (Palerm ve ark., 2008; Lee ve ark., 2015).

### 2.3. BG Regülasyonu Uygulamaları Literatür Taraması

Kapalı çevrim kontrol algoritmalarının, gerçek değere eşdeğer modellenmiş sanal ortamlar (in silico) kullanılarak değerlendirilmesi için geliştirilen modellerden en sık kullanılanı T1DMS modelidir. Bu model, 2008 yılında Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi

(Food and Drug Administration-FDA) tarafından, sonuçları hayvan denemelerinin yerine kabul edilen bir simülatördür. T1DMS büyük ölçekli bir maksimum glikoz, insülin ve glukagon dinamiği modeli içermektedir (Kovatchev ve ark., 2009b; Cobelli ve ark., 2014; Man ve ark., 2014b; Visentin ve ark., 2014).

Alınacak insülin miktarının hesaplanmasında güncel hesaplama metodu üç bileşeni içermektedir. Bunlar yenilecek gıda için gereken insülin, o anki açlık BG değerini hedef BG değerine getirmek için ilave edilecek ya da azaltılacak insülin ve o anda kanda hala aktif olarak var olan ve düşülmesi gereken insülin miktarıdır. Kullanılan insülin pompaları bu üç değer toplamını hesaplayarak toplam insülin miktarını vermektedirler. Klasik insülin uygulamasında, açlık BG değeri ölçülerek alınacak besine göre insülin verilir ve iki saat sonra tokluk BG tekrar ölçülmektedir. Amaç tokluk BG hedefinin yakalanmış olmasıdır. Ancak bu süre zarfında BG değişimi takip edilememektedir. Bu süreçte glikozun düşmesi hissedilebilmekte iken ne kadar yüksek değerlere çıktığı bilinmemektedir. Ancak organ hasarının önlenmesi için bu iki saatlik süredeki BG seyri de çok önemlidir. Günümüzün gelişen teknolojisi sayesinde her saniye ölçüm yapıp bunu dijital ortamda aktarabilen sürekli glikoz monitör sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemler sayesinde CHO ve insülin mekanizmalarını örtüştürülerek BG değerlerinin istenilen aralıkta kalması daha mümkün hale gelmiştir (Owens ve ark., 2006a).

Alınan her besin, içeriğine göre bir etki mekanizmasına sahiptir. Bu mekanizma, besinin alımından itibaren geçen zaman aralığında BG değerini kaç birim artırdığıdır (Palerm ve ark., 2007). Dolayısıyla alınan besinlerin BG üzerine etkisi, besin mekanizmasının geçen süre boyunca integrali alınarak açlık BG değerine ilave edilmesiyle elde edilmektedir. İnsülin mekanizması ise, insülin enjeksiyonundan sonra, BG değerini kaç birim düşürdüğüdür (Zisser ve ark., 2008).

(Clarke ve Kovatchev, 2009), sürekli glikoz izleyici verilerini analiz etmek için istatistiksel araçlar önermişlerdir. (Magni ve ark., 2008), kapalı çevrim glikoz kontrolünün etkinliğini analiz etmişlerdir. (Breton ve Kovatchev, 2008), CGM sensörlerinin doğruluğunun analizini yapmışlardır. (Dalla Man ve ark., 2006), Glikoz-insülin sisteminin yemek simülasyon modelini yapmışlardır.

(Kovatchev ve ark., 2009c), kapalı döngü BG kontrolü yapmışlardır. Çalışmada T1DMS kullanılmıştır. T1DMS'nin, yemek sırasında gözlenen T1DM'deki glikoz dalgalanmalarını gösterdiği gösterilmiştir ve FDA tarafından, kapalı çevrim kontrol stratejilerinin prelinik testinde hayvan denemelerinin yerine kabul edilmiştir. (Patek ve ark., 2009), kapalı çevrim kontrol metodolojisi ve mühendislik rehberi oluşturmuşlardır.

(Atlas ve ark., 2010), MDLAP isimli bir AP sistemi modeli tanımlamışlardır. MDLAP, diyabet tedavisinde karar verici insanların davranış tarzını taklit eden bulanık mantık temelli bir sistemdir. Bu sistem, T1DM hastalarında kişiselleştirilmiş glikoz kontrolü için umut verici bir araçtır. Hipoglisemiyi önlerken yüksek glikoz değerlerini de aşağıya çekmektedir.

(Mauseth ve ark., 2010), bir kişiselleştirme faktörü kullanan AP'nin bulanık mantık (Fuzzy) denetleyici ile gerçekleştirilmesi için bir klinik uygulama önermişlerdir. Hekimler, BG hedefleri, insüline yanıt, uyumluluk, yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları, günlük program ve hastaların hipogliseminin farkında olabilme yeteneğine göre insülin dozajını uyarlar. Bu çalışmada, hekimlerin insülin dozajı ayarlamakta kullanabileceği şekilde, bulanık mantık denetleyicisi (FLC) tabanlı bir AP modeli sunulmuştur.

(Grosman ve ark., 2010), hiperglisemik ve hipoglisemik olayları en aza indiren bir strateji olarak bölge modeli tahmine dayalı (Zone Model Predictive-ZMP) kontrol önermişlerdir. Subkutan bir insülin pompası ve sürekli glikoz sensörü kullanan otomatik bir kapalı döngü algoritmasına dayanan yapay bir pankreasın geliştirilmesi biyomedikal mühendisliği araştırması için bir amaçtır. Bununla birlikte, AP için model tanımlaması, normal BG değerinde en uzun süre ve maksimum güvenlik önlemleri altında kalmasını sağlayacak bir kontrol algoritmasının tasarımı da dâhil olmak üzere birçok zorluk mevcuttur. Otomatik olarak ayarlanan bölge modelini öngörme (Zone-MPC) kontrolüne dayalı bir sistem çalışmada denenmiştir. Zone-MPC, karşılaştırılan klasik sistemlere göre daha başarılıdır. Zone-MPC, gerektiğinde, diğer yöntemlere göre daha hızlı hareket etme yeteneğine sahiptir.

(Wang ve ark., 2010), AP'de kullanılmak üzere  $\beta$ -hücre için otomatik bolus ve adaptif bazal algoritması hazırlamışlardır. Mevcut bazal ve bolus insülin pompası tedavisi kullanıcının müdahalesine bağlıdır. Açık döngü yapısından dolayı tedavi, insülin değişkenliğine ve ölçülmemiş öğünlere uymaz. Bu zorlukları aşmak için, T1DM hastalar için glikoz seviyelerini düzenleyen otomatik bolus ve uyarlanabilir bazal tedavisi önerilmektedir.

(Cameron ve ark., 2011a), risk yönetimine dayalı kapalı döngü AP modeli önermişlerdir. (Kovatchev ve ark., 2010), T1DM subkutan model öngörülmesi için kapalı çevrim kontrol çalışması yapmışlardır. Aynı koşullar altında açık döngü tedavisi ile karşılaştırıldığında, kapalı döngü kontrol daha başarılıdır.



(Zarkogianni ve ark., 2011), otonom ayarlamalı lineer olmayan model öngörücü kontrole (Autotuning Nonlinear Model Predictive Control-ANMPC) dayanan bir insülin infüzyon öneri sistemi tasarlamışlardır. Bu makale, CGM ve insülin pompaları kullanan T1DM hastaları için uygun insülin infüzyon hızının gerçek zamanlı tahminlerini sağlayabilen kişiselleştirilmiş bir insülin infüzyon danışma sisteminin geliştirilmesini ve değerlendirilmesini amaçlamaktadır. Sistem, tekrarlayan bir sinir ağından oluşan kişiselleştirilmiş bir glikoz-insülin metabolizma modelini kullanan doğrusal olmayan bir model öngörücü kontrolöre (Nonlinear Model Predictive Control-NMPC) dayanmaktadır.

Her yiyecek gurubunun metabolizmaya etkileri farklıdır. CHO, temel olarak BG değerini yükselten ana elemandır. Bu sebeple alınan diyetin CHO değerleri bilinmelidir. Ayrıca yağlar ve lifler de BG değerinin yükselmesini daha geniş bir süreye yayarlar. Protein ve yağ miktarı belirli değerlerin üstüne çıkınca CHO gibi BG değerini yükseltmeye başlarlar. Ayrıca metabolizmanın içinde bulunduğu tüm şartlar da sistemde etkilidir (Klonof, 2012).

Bir T1DM hastası için bazı değerlerin önceden tespiti gereklidir. Bu parametrelerden bazıları şunlardır. Bir ünite insülinin kaç gr CHO'ye karşılık geldiğini gösteren parametreye CHO insülin oranı (KİO) denir. Günün her saati farklıdır, dönemsel olarak da değişir. Bir ünite insülinin kaç mg/dL BG düşüşüne sebep olduğunu gösteren parametre insülin düzeltme faktörü (IDF) olarak adlandırılır. Kişiye ve döneme göre değişir. Ayrıca, alınan besinlerdeki CHO, protein, yağ ve lif miktarı gramaj olarak bilinmelidir (Barnard ve ark., 2012). Bu bilgiler belirlendikten sonra bir besin için insülin ile ilgili üç aşamanın tespit edilmesi gereklidir. Yenilecek besin için alınması gereken toplam insülin miktarının tespit edilmesi, toplam insülin içinde hemen verilecek insülin miktarı ve belirli bir süre boyunca verilecek (yayılacak) insülin miktarının tespit edilmesi, yayılacak insülin miktarının ne kadar sürede verileceğinin tespit edilmesidir. Enjeksiyon kullananlarda yayma opsiyonu mümkün değildir, yayma sadece insülin pompası kullanan hastalarda mümkündür. Bu sebeple daha düzgün BG takibi için insülin pompası kullanmak gerekmektedir (Lepore ve ark., 2012).

(Abbes ve ark., 2013), doğrusal olmayan yeni bir glikoz metabolizmasında, çift faz denetleyicili PID kullanan bir kapalı döngü AP sistemi tasarlamışlardır. Kapalı döngü insülin verme sistemlerinin çoğu, BG seviyesini kontrol etmek için model tabanlı kontrol cihazları kullanır. Kontrolcünün kolayca tasarlanmasını sağlayan basit glikoz metabolizması modellerinin etkinliği sınırlıdır. Yeni kontrol modellerine ve kontrol

cihazlarına ihtiyaç vardır. Bu çalışmada PID kontrolör kullanılmıştır. Burada doğrusal olmayan bir sistem için doğrusallaştırma yapılmıştır. Sunulan lineer kontrolör, kolayca tanımlanabilir yeni bir lineer olmayan modelin doğrusallaştırılmasına dayanarak, hipoglisemi ve hiperglisemiye düşük maruz kalma ile iyi glikoz kontrolü sağlanmıştır.

(Facchinetti ve ark., 2013), glikoz sensörü ve insülin pompa sistemi için çevrimiçi arıza tespit yöntemi sunmuşlardır ve bu yöntemin gece boyunca T1DM hastalarının güvenliğini önemli ölçüde artırabileceğini ortaya koymuşlardır. (Zhao ve ark., 2012), T1DM için gizli değişken bazlı bir istatistiksel yöntem kullanarak deri altı glikoz konsantrasyonunu tahmin etmek için çalışma yapmışlardır.

(Schmidt ve Norgaard, 2014), bolus insülin hesaplamasında en yaygın kullanılan formülü geliştirmişlerdir. Buna göre gerekli insülin üç farklı insülin ihtiyacın toplanmasından oluşur. Birincisi alınacak besinin karşılığı olan insülin olup, CHO miktarını o saate ait CHO insülin oranına bölünmesiyle bulunur. İkincisi düzeltme insülin olup, ölçülen açlık BG ile hedeflenen BG arasındaki farkın, insülin düzeltme faktörüne bölünmesiyle bulunur. Üçüncüsü ise, dikkate alınması gereken, vücutta hala aktif halde bulunan insülin miktarıdır ki bu değer toplamaya negatif olarak dâhil edilir. Çalışmada ayrıca farklı bolus hesaplama yöntemleri değerlendirilmiş ve bolus hesaplayan cep telefonu uygulamalarının hastalara etkilerinden bahsedilmiştir.

(Wang ve ark., 2014), sürekli izlenen glikoz, insülin dozu ve yemek girişi ile T1DM için glikoz dinamiği kişiselleştirilmiş durum modellemesi (Personalized State-Space Modeling-PSSM) kullanarak genişletilmiş kalman filtre yaklaşımı önermişlerdir. Herhangi bir AP'nin temel bir bileşeni, insülin dozu, öğün alımı ve doğal yaşam koşullarında fiziksel aktivite ve duygusal durum gibi eksojen ve endojen bozulmaların bir fonksiyonu olarak BG seviyelerinin öngörülmesidir. Bu makalede geliştirilen kalman filtresi tabanlı durum uzayı modeli, model tabanlı durum geri bildirimli kontrol tasarımları için özellikle uygundur, çünkü Kalman filtresi, ölçülen glikoz zaman serisine dayanan glikoz dinamiklerinin durum değişkenini tahmin eder. Ayrıca, model parametreleri gerçek zamanlı olarak tahmin edildiğinden, bu model uyarlamalı kontrol için de uygundur.

(Turksoy ve Cinar, 2014), AP sistemleri için çok değişkenli adaptif tanımlama (Multivariable Adaptive Identification-MAI) ve kontrol sistemi geliştirmişlerdir. T1DM hastalarda BG konsantrasyonundaki değişimleri öngörmede düzenli tanımlama yöntemlerine dayanan modellere göre garantili stabilite ve daha iyi performans sağlayan kısıtlı ağırlıklı tekrarlamalı en küçük kareler yöntemi önerilmiştir. Çalışmada, fiziksel

aktivitenin glikoz konsantrasyonu üzerindeki etkilerinin daha erken tanınması araştırılmıştır. Yinelemeli modellere dayanan genelleştirilmiş tahmin denetleyicileri (Generalized Predictive Controller-GPC) geliştirilmiştir. AP sistemleri için GPC'nin performansı UVA-Padova simülatörü ile yapılan simülasyonlarla ve klinik çalışmalarla gösterilmektedir. Geliştirilen kontrolörler AP sistemleri için iyi adaylardır.

(Man ve ark., 2014a), T1DMS'deki yeni özellikleri anlatmışlardır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, hipoglisemik aralıktaki insülin etkisinin lineer olmayan yönleri ve hipoglisemiye yanıtla ilgili olduğu için glukagon kinetiği hakkında yeni bilgiler sağlamıştır. Bu verilere dayanarak, 2013 yılında FDA'ya sunulan UVA/Padova T1DM Simülatörünün yeni bir versiyonu geliştirilmiştir. Hipoglisemideki glikoz kinetiği modeli iyileştirilmiş ve glikoz belirli bir eşiğin altına düştüğünde insüline bağımlı kullanımın doğrusal olmayan bir şekilde arttığı kavramı ortaya çıkarılmıştır. Ek olarak, simülatöre glukagon kinetiği ve salgı ve aksiyon modelleri dâhil edilmiştir.

(Pettus ve ark., 2015), CGM kullanan T1DM hastası bireylerde, insülin tedavisini ayarlamak için glikoz değişim oklarının (CGM'de BG değişim yönünü gösteren oklar) kullanımını incelemişlerdir. CGM kullanıcıları genellikle insülin dozlarını belirlerken, BG değişim bilgisine güvenir ve insülin verme yönteminden bağımsız olarak mevcut önerilerden daha büyük değişiklikler yapma eğilimindedir.

Net etkiye dayanan bir simülasyon yöntemlerinin küçük bazal insülin ayarlamaları için güvenilir olduğu ancak bu geçerlilik alanı dışında ise yanlış sonuçlar verebileceği belirtilmiştir (Vettoretti ve ark., 2016). Her ne kadar takviyeli öğrenme (Reinforcement Learning-RL) belirsiz sistemler için uygun olsa da bu algoritma sınıflarının tıbbi tedaviye uygulanabilirliği, genellikle çok sayıdaki algoritma parametresi sebebiyle sınırlıdır. Bu çalışma, RL'nin T1DM için AP gelişimi çerçevesinde uygulanabilirliğini araştırmaktadır. Bu yaklaşımda, kişiselleştirilmiş glikoz regülasyonu için insülin infüzyonunun optimizasyonu için bir Aktör-Kritik (Actor Critic-AC) öğrenme algoritması tasarlanmış ve geliştirilmiştir. AC günlük bazal insülin oranını ve insülini optimize eder yani her hasta için ölçülen glikoz profili temelinde CHO oranını belirler. AC'nin otomatik, kişiselleştirilmiş ayarı, insülininden glikoz sinyallerine bilgi transferinin tahminine dayanır. Yeni ayarlama yöntemi, özellikle düşük insülin duyarlılığı hastalarında, ciddi hipoglisemi riskini, azaltmıştır (Daskalaki ve ark., 2016).

(Zavitsanou ve ark., 2015), kapalı döngü kontrol optimal insülin gönderimi için validasyon çalışmaları yapmışlardır. (Zhao ve Yu, 2015), Tip 1 diyabeti olan yeni denekler için çevrimiçi deri altı glikoz konsantrasyon tahmini için hızlı model

tanımlaması yapılmıştır. (Herrero ve ark., 2015a), bir insülin bolus hesaplayıcısının otomatik olarak ayarlanması için yöntem geliştirmişlerdir. İnsülin bolus hesap makineleri, piyasada satılan insülin pompalarında ve bazı BG ölçüm cihazlarında bulunan basit karar destek yazılım araçlarıdır. Klinik yararları kanıtlanmış olmasına rağmen, kullanımları yaygın değildir ve performansları, esasen esneklik ve uyumluluk eksikliği nedeniyle düşüktür. Bolus hesaplayıcıları kullanırken diyabet, klinisyen ve bakıcıların karşılaştığı zorluklardan biri, insülin gereksinimlerindeki değişikliklere göre parametreleri ayarlamak ve sürekli olarak bunu yinelemek zorunda kalmaktır. Bu çalışmada, bir bolus hesaplayıcısının parametrelerini otomatik olarak ayarlamayı amaçlayan yeni bir yöntem önerilmiştir. Bunun için CGMcihazının periyodik kullanımı gerekir. Önerilen yöntemi test etmek için, FDA tarafından kabul edilen T1DMS kullanılarak gerçek yaşam koşulları altında bir silico değerlendirmesi yapıldı. Bolus hesaplayıcısının parametrelerinin otomatik olarak ayarlanması için önerilen yeni bir yöntem, T1DM diyabet yönetiminde glisemik kontrolü geliştirme potansiyeline sahiptir.

(Visentin ve ark., 2015), Sirkadiyen insülin duyarlılığının değişkenliğini incelemişlerdir. (Colmegna ve ark., 2014b), H<sub>∞</sub> kontrolünü kullanarak tip 1 diyabetin risklerini azaltmak için çalışma yapmışlardır. Hiperglisemi ve hipoglisemi risklerini azaltmak için bir kontrol şeması tasarlanmıştır. (Visentin ve ark., 2014), T1DMS simülatörünün klinik bir çalışmanın verilerini yansıtabilecek özellikte bir simülatör olduğunu belirtmişlerdir.

(Hu ve Li, 2015), T1DM hastalarının BG kontrolü için aktif insülin tahmini üzerine geliştirilmiş PID, kapalı döngü insülin infüzyon tedavisini incelenmişlerdir. Kapalı döngü sistemde kontrol algoritması, hassas insülin infüzyonunun temel tekniğidir. Çalışmada, insülin tahmine dayanan geliştirilmiş bir PID algoritması önerilmiştir. BG ve insülin düzenlemesinin dinamiklerini birleştiren bir matematiksel model kullanılarak bilgisayar simülasyonları yapılmıştır. Simülasyon sonuçları, geliştirilmiş PID algoritmasının farklı CHO alımında ve farklı insülin duyarlılığı durumlarında iyi performans sergilediğini göstermektedir. Geleneksel PID algoritması ile karşılaştırıldığında, kontrol performansı açık bir şekilde geliştirilmiştir ve hipoglisemiden kaçınılabilir. Önerilen kontrol algoritmasının etkinliğini doğrulamak için, silico testinde T1DMS sanal hasta yazılımı kullanılarak yapılmıştır.

(Li ve ark., 2016), T1DM için Cobelli'nin glikoz-insülin modelinin basitleştirilmesini sağlamışlardır. Cobelli'nin glikoz-insülin modeli, Gıda İlaç İdaresi tarafından hayvan denemelerinin yerine kabul edilen glikoz-insülin etkileşimlerinin tek

bilgisayar simülatörüdür. Ancak, bir donanım platformunda uygulanmasını zorlaştıran çoklu diferansiyel denklemlerden oluşur. Bu araştırmada Cobelli'nin modeli Padé yaklaşım metodu ile sadeleştirilmiş ve T1DM deneklerde glikoz değişikliklerini tahmin etmek için alan programlanabilir kapı dizisi tabanlı bir platformda donanım modeli olarak uygulanmıştır.

(Visentin ve ark., 2016), T1DMS'nin klinik bir çalışmada gözlemlenen bir T1DM popülasyonunu temsil edebildiğini ifade etmiştir. Simülatörün mevcut versiyonu tek öğünlük iken yeni versiyonu üç ana iki de ara öğün kapsayacak şekilde bir güne uzamıştır. Ayrıca gün içi değişkenlikler de tanımlanmıştır. Burada, modelin sadece plazma glikoz ve insülin konsantrasyonlarından tanımlanması için önceki model parametre dağılımını kullanarak bir Bayesian yöntemi önerilmiştir. Simülatöre glikoz emiliminin ve insülin duyarlılığının günlük değişkenliğinin dâhil edilmesi onu daha gerçekçi kılar.

(Colmegna ve ark., 2016), Tip 1 Diyabette Anahtarlamalı LPV glikoz kontrolü denemişlerdir. Bu çalışmanın amacı, T1DM hastalarında BG seviyesini, kullanıcının tercihinine bağlı olarak sonlu sayıda farklı kontrol cihazı arasında geçiş yapabilen pratik ve esnek bir prosedürle düzenlemektir. Hipoglisemi ve hiperglisemi durumlarına bağlı olarak birden fazla anahtarlama bölgesine sahip bir kontrolör tasarlanmıştır.

(Pettus ve Edelman, 2017), T1DM hastalarının diyabet yönetiminde CGM verilerini nasıl kullandığını anlamak için bir çalışma yapmıştır. CGM kullanıcıları, insülin dozu zamanlaması, doz ayarlamaları ve hipoglisemi önleme dâhil, diyabet tedavilerini geliştirmek için CGM verilerini kullanır. İnsülin ayarlamaları genel önerilerden çok daha önemli yer tutar. Glikoz eğilim verilerine dayanarak uygun insülin ayarlarının belirlenmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tıbbi cihaz özelliklerinin klinik sonuçlar üzerindeki etkisini incelemek için son on yılda bilgisayar simülasyonunun güçlü bir araç olduğu gösterilmiştir. Spesifik olarak, T1DM bilgisayar simülasyon platformları, ön klinik çalışmaların haricinde tüm çalışmaların yerine geçmiştir ve ölçüm hatalarının glisemi üzerindeki etkisini incelemek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Breton ve ark., 2017). Diyabetli hastalar, durumlarını yönetmek için BG izleme cihazlarına güvenir.

(Xie ve Wang, 2017), T1DM hastalarının bazal-bolus insülin tedavisinde, öğün tespiti ve öğün büyüklüğü tahmini için değişken durumlu bir boyut yaklaşımı önermişlerdir. Bu çalışma, başarılı bir BG regülasyonu sağlayan bir algoritma geliştirmeyi amaçlamaktadır. Bildirilmemiş öğünleri tespit etmek ve öğün boyutlarını tahmin etmek için bir algoritma geliştirilmiştir. Burada bir Kalman filtresi, öğün

algılanmadığında sakin bir durum modelinde çalışır ve öğünün ardından öğün bilgisini tahmin etmek için manevra durum modeline geçer. Glikoz değişkenliği istatistiksel olarak önemlidir. Bu algoritmanın bazal bolus kontrolüne eklenmesi glikoz kontrolünü iyileştirir.

(Viceconti ve ark., 2017), in silico klinik çalışmaları, bir tıbbi ürünün, tıbbi cihazın veya tıbbi müdahalenin geliştirilmesinde, kişiselleştirilmiş bilgisayar simülasyonunun kullanılması olarak tanımlamış, zaman ve maliyet azaltmak için inovatif bir strateji olarak önermiştir. (Samadi ve ark., 2017), T1DM hastaları için AP kontrol sistemlerinde kullanılmak üzere bir öğün tespit ve öğün boyutu tahmin algoritması geliştirilmiştir. Algoritma, bir öğün tüketimini algılar ve bir öğün için uygun insülin bolus dozunu belirlemek için CHO miktarını tahmin eder.

İnsülin mekanizmasının BG değeri üzerinde yaptığı değişim, insülin mekanizmasının geçen süre boyunca integrali alınarak bulunabilir. Anlık BG değeri ise insülin ve CHO mekanizmalarının etkilerinin toplamıdır. Bu değer geçen süre boyunca her iki mekanizmanın integrallerinin toplamından oluşmaktadır. CHO, BG değerini artırırken, insülin BG değerini düşürür. Başlangıçtaki BG değerine CHO sebebiyle oluşan artışın eklenmesi, insülin nedeniyle oluşan azalmanın çıkarılmasıyla anlık BG değeri elde edilir. CHO ve insülin mekanizmaları, karmaşık diferansiyel denklemlerden oluşan ve modellenmesi mümkün olan sistemlerdir. Günümüzde hastalarla yapılan çalışmaların zorluğu ve zaman alması sebebiyle, özellikle ön çalışmaların gerçek denekler yerine yapay zekâ kullanan simülatörler üzerinde yapılması hızla yaygınlaşmaktadır. Yapay zekâ kullanan bazı simülatörler FDA'dan onay almıştır (Herrero ve ark., 2015a; Herrero ve ark., 2015b; Herrero ve ark., 2017).

(Walsh, 2017), çalışmalarında bir bolus hesaplayıcı algoritması geliştirmiş ve değerlendirmesini yapmıştır. İnsan fizyolojisindeki büyük hasta değişkenliği ve egzersiz veya yemek gibi değişkenlerin etkileri, güncel tahmin modelleme tekniklerini zorlamaktadır. Fizyolojik modeller çok hassastır ancak tipik olarak karmaşıktır ve spesifik fizyolojik bilgi gereklidir. Buna karşılık, veri tabanlı modeller ek girdilerin dâhil edilmesine izin verir ve bu girdiler ile sonuç arasındaki ilişkiyi kesin olarak yakalar (Contreras ve ark., 2017).

(Campos-Nanez ve ark., 2017), T1DM hastası insüline duyarlı kişilerde BG seviyelerinde klinik olarak anlamlı değişikliklere neden olacak minimum bazal insülin infüzyon hızlarını ve bolus insülin dozlarını belirlemek için bir çalışma yapmışlardır.

(Herrero ve ark., 2017), AP sistemleri olarak da adlandırılan T1DM BG için mevcut kapalı devre kontrol yapıları, ilk prandiyal hiperglisemiden kaçınmak için, deri altı insülin emilimindeki gecikmeleri telafi etmek için bir öğün öncesi insülin bolusu gerektirir. Böyle bir öğün bolusunun hesaplanması, insülin gereksinimlerinin kişisel değişkenliği nedeniyle zor bir iştir. Çoğu kapalı döngü sistem, bu öğün öncesi insülin dozunu, yaygın olarak insülin pompalarında bulunan standart bir bolus hesaplamasıyla hesaplar. Bununla birlikte, bu hesaplayıcıların performansı, insülin gereksinimlerindeki dinamik değişikliklerin uyarlanabilme eksikliği nedeniyle sınırlıdır. Kapalı çevrim bir kontrol sistemi içerisinde adaptif bir yemek bolus hesaplayıcısı kullanılması, T1DM için adaptif olmayan muadillerine kıyasla glisemik kontrolü iyileştirme potansiyeline sahiptir.

(Cappon ve ark., 2018), T1DM yönetiminde optimal insülin bolus dozunu, CGM sensör bilgisinden yararlanan sinir ağı (Neural Network) yaklaşımı ile ayarlamaya çalışmışlardır. T1DM tedavisinde, bolus insülin hesaplanması, CHO alımı, CHO insülin oranı, düzeltme faktörü, vücuttaki aktif insülin ve hedef glikozu kullanan standart bir formüle göre yapılır. Son zamanlarda, standart formülde öğün öncesi (preprandial) glikoz değişim hızını da referans alan ki buna Scheiner, Pettus ve Edelman'ın yöntemleri de dahil olmak üzere bazı yaklaşımlar önerildi. Buradaki amaç, sinir ağlarına dayalı, CGM bilgisi ve bazı kolay erişilebilir hasta parametrelerini kullanarak bolus hesaplamasını optimize etmek ve kişiselleştirmek için yeni bir yaklaşım geliştirmektir. UVA/Padova T1D Simülatörü kullanılarak yapılan çalışmada; ROC, vücut ağırlığı, insülin pompası bazal infüzyon hızı ve diğer metabolik parametreler kullanıldı. Optimal insülin dozu öğrenmek için bir sinir ağı kullanıldı ve bu ağa sistem öğretildi. Bolus hesaplamasının performansı, BG risk indeksi (BGRI) kullanılarak Scheiner, Pettus ve Edelman ile karşılaştırıldı. Bu ön çalışma, bolus hesaplamasının kişiselleştirilmesi ve optimizasyonu için sinir ağı kullanma potansiyelini göstermiştir. Gelecekteki çalışma, teknolojik, fizyolojik ve davranışsal değişkenlik kaynakları dahil olmak üzere daha gerçekçi senaryolarla yapılacaktır.

(Visentin ve ark., 2018a), T1DMS tek öğünlük senaryoları test edebilirken, kapasitesinin bir güne çıkarılarak daha gerçekçi bir test senaryosuna sahip olan yeni sürümünü tanıtmıştır. 2013 yılında FDA tarafından kabul edilmiş olan önceki simülatörde yapılan geliştirmeler açıklanmıştır. Deneklerin hem bazal insülin infüzyonu hem de insülin CHO oranının zamanla değişen dağılımları hesaplanmış ve kullanıcıya sunulmuştur. Klinik T1DM verilerine dayanan bir şafak fenomeninin bir modeli de dâhil edilmiştir. Dahası, deri altı insülin verme modeli, piyasada mevcut olan hızlı etkili insülin

analoglarının yeni geliştirilen bir modeli ile güncellenmiştir. Hem intradermal hem de inhale insülin farmakokinetiğinin modelleri dâhil edilmiştir. Son olarak, CGM ve BG cihazlarının kendi kendini izlemesini etkileyen yeni hata modelleri eklenmiştir. Yeni modelde, klinik verilerde gözlemlenen gün içi glikoz değişkenliğini de bulunmaktadır. Ayrıca gece glikozu artışını modeller ve gerçek yaşam verilerini yansıtır. T1DMS’de sunulan değişiklikler, geçerlilik alanını tek öğünden tek günlük senaryolara genişletmeyi mümkün kılar. Böylece AP, glikoz sensörleri ve yeni insülin molekülleri de dâhil olmak üzere ileri diyabet teknolojilerinin silico testi için daha gerçekçi bir çerçeve sağlar.

(Steil, 2018), AP’nin geliştirilmesi için oluşturulan modellerin en iyi kullanımının nasıl olacağını göstermeye çalışmıştır. İyi geliştirilmiş bir AP, hastaların insülin dozunu hesaplama gereksinimini ortadan kaldırarak T1DM hastaları için yaşamı kolaylaştıracaktır. Medtronic 670G sisteminin onaylanması bu hedefe ulaşmak için atılmış önemli bir adımdır, ancak üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Daha uzun süre çalışan glikoz sensörleri, daha hızlı hareket eden insülin formülasyonları ve daha kararlı glukagon formülasyonlarının bulunması başarıyı artıracaktır. Çağdaş AP çalışmalarının, tip 1 diyabetik deneklerde meydana gelen gün içi glikoz değişkenliği ile başa çıkması gerekir. Burada, uyarlamalı bir model öngörücü kontrol (Adaptive Model Predictive-AMPC) stratejisi önerilmiştir. R2R (Run-To-Run) yaklaşımı, gece boyunca subkutan bazal insülin iletimini ve subkutan sürekli glikoz sensörü verilerinden hesaplanan bazı performans endekslerine dayanarak gün boyunca CHO insülin oranını (CR) uyarlar. Özellikle, R2R öncelikle, hipoglisemideki zaman oranını azaltmayı ve ikincil olarak, normal BG aralığında geçen zaman oranını iyileştirmeyi amaçlamaktadır. R2R’ye dayanan uyarlamalı bir MPC algoritması, simülasyonda hipoglisemi artırmadan hem gece hem de postprandiyal glikoz kontrolünü iyileştirir. AP’yi adaptif yapmak, uzun süreli gerçek yaşam poliklinik çalışmaları için anahtardır. Simülasyondaki bu iyi sonuçlar çok cesaret verici olup, in-vivo olarak test edilmeye değerdir (Toffanin ve ark., 2018).

(Samadi ve ark., 2018), çok değişkenli AP sistemi için beklenmedik öğünlerin otomatik tespiti ve tahmini için bulanık tabanlı (fuzzy) bir çalışma yapmışlardır. BG değerinin öğün sonrası (postprandiyal) yükselişini, manuel bilgi girişi olmadan, otomatik olarak hafifletmek, AP sistemleri için önemli bir zorluktur. Bu çalışmada, bir öğün tüketimini tespit etmek ve CHO alım miktarını tahmin etmek için bir öğün modülü önerilmiştir. Öğünler, CGM okumalarının varyasyonunu açıklayan nitel değişkenlere dayanarak tespit edilir. Çalışmada öğün/atıştırıcılıkların CHO içeriği, CGM ve deri altı insülin dağıtım verilerini kullanan bulanık bir sistemle tahmin edilir. Öğün bolus miktarı



hastanın insülin CHO oranına göre hesaplanır. Yemek modülünün çok değişkenli bir AP sistemine entegrasyonu, bir yemek bolusu için nihai karar verilmeden önce fiziksel aktivite, uyku ve hipoglisemi riski hakkındaki bilgilere dayanarak tahminini ve CHO miktarının revize edilmesini sağlar. Bir yemek algılama modülünün manuel girişler olmadan bir AP sistemine entegrasyonu, otomatik AP'ye doğru atılan bir adımdır. Tüketilen bir öğünün insülin boluslarının CHO tahmini kullanılarak infüzyonunun tespiti AP sisteminin postprandiyal hiperglisemiyi önlemesini sağlar.

(Schiavon ve ark., 2018b), insülinin CHO oranının, insülin duyarlılık indeksi bazında optimizasyonunu in silico çalışmada yaparak, suboptimal tedavinin sebep olduğu hipoglisemik olaylara karşı etkili koruma gösterdiğini belirtmişlerdir. İnsülin CHO oranı, yemek öncesi, bolus insülin miktarını hesaplamak için T1DM hastaları tarafından kullanılan bir parametredir. Genellikle, hasta verileri kullanılarak ilgili hekim tarafından belirlenir. Deri altı glikoz algılama ve sürekli insülin iletimi sistemleri gibi modern diyabet teknolojileri bu parametrelerin belirlenmesini kolaylaştıracaktır. Bu çalışmada, CGM ve CSII verilerine dayanan bir insülin CHO oranı optimizasyonu yöntemi sunulmuştur. Hipoglisemiye karşı korumayı artırmak amacıyla, birincil silico senaryoların etkinliği ve sağlamlığı test edilmiştir. Yöntem, CGM ve CSII eğrilerinin altındaki alan olan sensör ve pompa verilerinden (SISP) hesaplanan doğrulanmış bir insülin duyarlılığı endeksine dayanmaktadır. Etkinlik, T1DMS kullanılarak, çeşitli senaryolarda test edilmiştir. Optimize edilmiş insülin CHO oranı, suboptimal tedavinin neden olduğu hipoglisemik olaylara karşı korunmada etkilidir. Metot ayrıca CHO sayısında ve suboptimal bazal insülin infüzyonunda olası hataya karşı da sağlamdır. CGM ve CSII verileri kullanılarak günlük hayatta uygulanabilecek T1DM hastalarında insülin CHO oranı optimizasyonu için yeni bir yöntem önerilmiştir. Bu yöntem hem açık hem de kapalı döngü insülin tedavisinde kullanılabilir.

(MohammadRidha ve ark., 2018), T1DM regülasyonu için model temelli olmayan, akıllı Oransal İntegral Türevsel (Intelligent Proportional Integral Derivative- iPID) kontrol gerçekleştirmişlerdir. Amaç hem açlık hem de tokluk evrelerinde T1DM için tam otomatik kontrolün yapılmasıdır. Çalışmada insülin miktarını belirlemek için model bazlı olmayan iPID kullanılmıştır. Ölçüm gürültüsü olan ve olmayan iki simülatörde test edilmiştir. İlk simülatör uzun vadeli bir doğrusal zamanla değişmeyen modelden türetilmiştir. Ölçüm gürültüsü olmadan, iPID'nin normal pankreas sekresyonunu, standart bir PID'ye kıyasla öğünlere nispeten hızlı bir reaksiyon ile taklit ettiği gösterilmiştir. T1DMS ile CGM gürültüsüne karşı sağlamlık test edilmiştir. Standart

PID ile karşılaştırıldığında, hiperglisemi süresinin kısaldığı ve normal aralık içerisinde geçen zaman yüzdesinin arttığı görülmüştür. İki farklı T1DM simülatör testi iPID'nin yemekleri tespit ettiğini ve klasik PID'ye kıyasla öğün bozulmalarına daha hızlı tepki verdiğini göstermiştir. Aktüatör kısıtlamaları altındaki bu sistemler için iPID'in akıllı bölümünün hesaplanmasını iyileştirmek için daha fazla araştırma önerilmektedir.

(Fortwaengler ve ark., 2018), T1DM hastaları için yapılan bir silico çalışmasında, hasta BG izlemesinin (BGM,) sistem doğruluğunun klinik sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirmek için T1DMS kullanılmıştır. (Vettoretti ve ark., 2018b), net etki yöntemi ile insülin tedavi senaryolarını tahmin etme modeli geliştirmişlerdir. T1DM tedavisi, hiperglisemi ve hipoglisemiden kaçınmak için glikoz izlemesine dayalı olarak ince ayarlanmış eksojen insülin uygulamalarını gerektirir. İnsülin tedavilerinin güvenliği ve etkinliği genellikle zaman gerektiren ve pahalı olan klinik çalışmalarda değerlendirilir. Bu sınırlamalar, gerçekçi hasta ve tedavi modelleri gerektiren silico klinik çalışmalarında yapılabilir. Amaç, güvenilir çalışmaları gerçekleştirmek için kullanılabilen bir T1DM hasta karar simülatörü geliştirmektir. Simüle edilmiş verilerin normal, düşük ve yüksek BG değerlerinde geçirilen ağırlıklı zaman gibi performans kriterleri, deneklerde gözlenenlerle tam olarak eşleşir. T1DM hasta karar simülatörü, gerçekçidir, örneğin sadece CGM kullanımına dayanarak yeni insülin tedavilerini güvenilir bir şekilde değerlendirmek için kullanılabilir.

(Campos-Náñez ve ark., 2018), bazı kendi kendini izleyen cihazlar gittikçe daha doğru hale geldikçe, sistem doğruluğu ile klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi ve analitik doğruluğun potansiyel yararlarını anlamak kritik hale gelir. Gömülü AP sistemleri için olay tetiklemeli model kestirim kontrol (Event-Triggered Model Predictive Control-MPC) bir sistem tasarlamışlardır. Düşük enerjili, gömülü AP teknolojisinin geliştirilmesi, BG düzenlenmesi için etkili bir kontrol algoritmasının başarısına bağlıdır. Bu çalışmada, kontrolör güncellemelerini azaltarak enerji tüketimini azaltmak, yani uygun bir insülin dozunu hesaplamak için karar verme algoritmasının daha az çalıştırmak amaçlanmıştır. Olaya dayalı kontrolör, haber verilmemiş öğünler ile standart kontrolör kapalı döngüde 41 saat, MPC 27 saat çalışır kalmıştır. AP sistemleri için yeni bir kontrol mimarisi, azaltılmış işlemci hesaplamaları ile güvenli glisemik düzenleme sağlanmıştır. AP araştırmasında bildirilen çok çeşitli popüler MPC varyantları ile sorunsuz bir şekilde entegre edilen önerilen çerçeve, önceki tasarım spesifikasyonlarına göre glisemik düzenleme ve etkinlik arasındaki dengeyi başarıyla sağlamaktadır (Chakrabarty ve ark., 2018).

(Garcia-Tirado ve ark., 2018), AP sistemlerinde kullanılmak üzere kontrol odaklı üç modelin tanımlanabilirlik analizini yapmışlardır. T1DM hastalarında glikoz kontrolü için yayınlanan üç kontrol odaklı model üzerinde yapısal ve pratik tanımlanabilirlik analizi yapılmıştır. Bunlar; deri altı oral glikoz minimal modeli (Subcutaneous Oral Glucose Minimal Model-SOGMM), yoğun kontrol insülin-beslenme-glikoz modeli (Intensive Control Insulin-Nutrition-Glucose-ICING) ve kontrol odaklı minimal modeldir (Minimal Model Control-Oriented-MMC). Tanımlanan modellerin performansı, en küçük kareler kriteri kullanılarak analiz edilmiştir. Bu çalışma hem yapısal hem de pratik tanımlanabilirlik analizinin, T1DM hastalarında, model tanımlama ve bireyselleştirme öncesinde dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Çalışılan tüm modellerin CGM verilerini doğruladıkları, ancak varsayımsal bir AP'daki yararlarının tartışma konusu olabileceği görülmüştür. Üç modelin, tüm dinamikleri ve metabolik etkileri maksimal bir model olarak yakalamamasına rağmen, SOGMM ve ICING, performans ve parametre değişkenliği bakımından MMC'den daha fazla dikkat çekicidir.

(Feng ve ark., 2018), AP kontrol sisteminin çok düzeyli denetimi ve modifikasyonu ile ilgili çalışma yapmıştır. AP sistemleri, T1DM hastaları için otomatik olarak BG değerinin düzenlenmesini sağlar. Bir AP üç bileşen içerir; CGM sensörü, CGM sinyaline dayalı insülin infüzyon hızını hesaplayan bir kontrol cihazı ve kontrol cihazı tarafından hastaya hesaplanan insülin miktarını veren bir pompa. AP sisteminin performansı bu üç bileşenin başarılı bir şekilde çalışmasına bağlıdır. Birçok AP, BG değerini tahmin etmek ve optimal insülin infüzyon hızını hesaplamak için modellere dayanan model öngörücü kontrolörleri kullanır. Model tabanlı kontrol cihazlarının performansı, modellerin doğruluğuna bağlıdır. Sensör hataları ve eksik sinyaller hatalı insülin infüzyon hızlarının hesaplanmasına neden olur. Kontrolörün performansı her örnekleme aşamasında ve her periyotta (yemek, egzersiz ve uyku) ve günden güne değişebilir. Burada, AP sisteminin performansını denetlemek ve denetleyiciyi yeniden ayarlamak için çok seviyeli bir denetim ve denetleyici modifikasyonu (ML-SCM) modülü geliştirilmiştir. ML-SCM modülünün performansını değerlendirmek için T1DMS'deki 30 denek kullanılmış ve klinik bir ortamda performansını göstermek için de bir klinik deney yapılmıştır. Sonuçlar, bir ML-SCM modülüne sahip AP sisteminin, daha güvenli bir glikoz konsantrasyon dağılımına ve ML-SCM modülü olmayan bir AP sisteminden daha uygun insülin infüzyon hızı önerilerine sahip olduğunu göstermektedir.

(Bertachi ve ark., 2018), ileri besleme kapalı çevrim (feed-forward closed-loop) sistem kullanarak, AP'de, önceden öngörülen egzersizde oluşacak hipoglisemi riskini

azaltmaya çalışmışlardır. Orta derecede fiziksel aktivite, T1DM hastalarında genel sağlık koşullarını iyileştirir. Ancak, egzersiz sırasında ve sonrasında insülin yönetimi, egzersizin glisemik kontrol üzerindeki etkilerinden dolayı zordur. AP sistemleri BG seviyelerini otomatik olarak kontrol etmeyi amaçlar, ancak egzersize bağlı hipoglisemi, özellikle tek hormonal yapılandırılmalarda, bu sistemler için büyük bir zorluktur. Bu çalışmanın amacı, ileri beslemeli kapalı döngülü bir sistemin egzersize bağlı hipoglisemiye önlemedeki yeteneğini değerlendirmektir. Bu makalede sunulan ileri beslemeli sistem, aerobik egzersizin oluşturabileceği hipoglisemi riskini azaltmak için etkili bir strateji olduğunu göstermiştir.

(Torrent-Fontbona ve Lopez, 2019), T1DM için kişiselleştirilmiş uyarlamalı (Personalized Adaptive-PA) ve vaka tabanlı (Case-Based Reasoning-CBR) bolus tavsiye sistemi geliştirmişlerdir. T1DM kronik bir hastalıktır ve bu hastalar BG seviyelerini kontrol etmek için kendilerini insülinle yönetmelidirler. Optimal BG seviyesinden daha azına neden olabilen karmaşık glikoz metabolizması nedeniyle doğru insülin dozajını tahmin etmek zordur. Çalışmada, T1DM kişilerin karşılaşılabileceği sınırsız sayıda durumla başa çıkabilen, vaka bazlı bir bolus insülin tavsiye sistemi olan PepperRec sunulmaktadır. PepperRec, kullanıcının fiziksel aktivite verileri gibi glikoz metabolizmasını etkileyen birkaç faktörü göz önünde bulundurur ve bu faktörler için eksik değerlerle de başa çıkabilir. CBR metodolojisine dayanarak, PepperRec, geçmiş önerileri kullanıcının mevcut durumuna uyarlamak için yeni yöntemler kullanır ve hastadaki zaman içinde yavaş ve kademeli değişikliklerle başa çıkmak için güncellenmiş tarihsel hasta bilgilerini tutar (kavram sapması). Önerilen yaklaşım, 33 sanal denekle, UVA/Padova simülatörü kullanılarak test edilmiştir ve literatürdeki diğer yöntemlerle ve simülatörün varsayılan insülin tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, PepperRec kullanıcılarının hedef glisemik seviyede geçirilen sürelerini arttırdığını, hedef seviye altında ve üstünde geçen süreyi azalttığını göstermektedir.

(Messori ve ark., 2019), AP için model bireyselleştirme çalışmışlardır. Bu çalışmada önerilen yaklaşımlar, AP için bireyselleştirilmiş kontrol yasalarının tasarlanmasında glikoz-insülin modellerinin belirlenmesinin iyi bir potansiyel olduğunu göstermiştir.

(Al-Matouq ve ark., 2019), sürekli glikoz monitörleri kullanarak aralıklı glikoz rekonstrüksiyonu konusunda çalışmışlardır. Bu çalışmalarda CGM sistemleri kullanmadan, yemek sonrası BG değişimlerini tahmin etmek için yeni bir teknik önerilmiştir. Bu teknik, hastalara ait glikoz, insülin ve ilgili alt parametreleri kullanır.

Burada bir konveks Lasso formülü aşağıdaki parametreleri birleştirerek glikozun gidişatını tahmin etmek için kullanılır. Bu parametreler; bilinen hasta parametreleri, vektör uzayı, yemek sırasında alınan sürekli glikoz monitörü ölçümleri, enjekte edilen insülin miktarı, yemekte alınan CHO miktarı ve başlangıç koşullarıdır. Çalışmada üç farklı başlıkta glikoz değişimi tahmin edilmektedir. Bunlar; bağırsakta glikoz oranı, karaciğerden endojen glikoz üretimi ve insüline bağımlı glikoz kullanımınıdır. Çalışmada UVA/Padova simülatörü kullanılmıştır. Sonuçlar, tekniğin, belirli bir model parametresi seçimi için eksik ölçümleri tahmin edebildiği ve elde edilen ölçümlerin yeniden üretebildiğini göstermektedir.

(Shi ve ark., 2019a), uyarlamalı bölge kestirim modeli (Adaptive Zone Model Predictive-AZMP) yöntemiyle glikoz ve değişim hızına bağlı amaç fonksiyonuna göre, AP'nin kontrolünü yapmışlardır. Bölge model kestirim kontrolünün klinik çalışmalarda kapalı döngü BG regülasyonu etkili bir yaklaşım olduğu kanıtlanmıştır. Bu çalışmada, MPC bölgesinin maliyet fonksiyonunda kontrol cezası uyarlaması kullanılarak, ortalama glikoz seviyelerinin, güvenli bir şekilde azaltılması hedeflenmiştir. Tahmini glikoza ve değişim hızına göre kontrol cezası parametrelerini gerçek zamanlı olarak güncelleyen dinamik bir maliyet fonksiyonuna sahip bir bölge MPC yöntemi geliştirilmiştir. Önerilen yöntem, FDA tarafından kabul edilen UVA/Padova T1DM simülatörünün 100 yetişkin hastası üzerinde denenmiş ve uzatılmış bir ayakta tedavi çalışmasında test edilen bölge MPC ile karşılaştırılmıştır. Bildirilmemiş yemekler için önerilen yöntem, hipoglisemi riskini arttırmadan, ortalama glikoz içindeki yüzde süre bakımından istatistiksel olarak önemli gelişmelere yol açmaktadır. Açıklanan öğünlerin performansı, uyarlama olmadan elde edilenlere benzer olmuştur. Önerilen yöntem aynı zamanda orta dereceli yemek bolusu ve bazal oran uyumsuzlukları senaryoları ile bunun yanı sıra simülasyonda yapılan habersiz egzersizler için uygun ve güvenli bir sonuç verir. Klinik verilere dayanan danışma modu analizi, çalışmada kullanılan MPC bölgesi tarafından önerilenlerin üstüne, ilave güvenli miktarlarda insülin önererek yöntemin glikoz seviyelerini azaltabileceğini göstermektedir. Önerilen yöntem, hipoglisemi risklerini arttırmadan glikoz kontrolünün iyileştirilmesine yol açmaktadır. Sonuçlar, MPC tasarımında glikoz ve hıza bağlı kontrol cezası adaptasyonu yoluyla glikoz düzenlemesinin etkinliğini doğrulamıştır.

(Shi ve ark., 2019b), çok değişkenli AP sistemi için habersiz öğünlerin otomatik tespiti ve tahmini yapılmıştır. AP'nin uzun süreli adaptasyonu için, learning altyapısı oluşturmuşlardır. AP'nin uzun süreli kullanımı, hastaların büyüme, gelişme ve yaşam tarzı değişikliklerini öğrenebilen ve bunlara adapte olabilen otomatik bir insülin verme

algoritması gerektirir. Bu çalışmada, ev ortamında gelişmiş glikoz yönetimi için veri odaklı bir AP adaptasyon yöntemi sunulmuştur. Bazal oranlarını, CHO oranı profilini ve temel geri besleme kontrol parametrelerini uyarlamak için, iki fazlı Bayesian optimizasyon destekli parametre öğrenme algoritması önerilmiştir. Yöntem, FDA tarafından kabul edilen T1DMS kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

(Xie ve Wang, 2019), T1DM için fiziksel aktivitenin etkilerini hesaplayan, veriye dayalı kişiselleştirilmiş bir glikoz dinamiği modeli sunmaktadır. Çalışma in silico ortamda yapılmıştır. Fiziksel aktivitenin etkilerini dikkate alarak glikoz dinamikleri için veri odaklı bir model geliştirmeyi amaçlamaktadır. Eforun insülin bağımsız glikoz varyasyonu üzerindeki anında etkisini ve fiziksel aktivitenin insülin duyarlılığı üzerindeki uzun süreli etkisini araştırmayı amaçlamaktadır. Fiziksel aktivitenin lineer bir regresyonu ve insülinin ve eforun bir lineer regresyonundan oluşan doğrusal olmayan bir model önerilmiştir. Model, fizyolojik bir PA-glikoz modelinden oluşmaktadır. Bu çalışma BG tahminlerinde aşağıdaki iki sonuç verilmiştir. Birincisi orta şiddette egzersiz için, fiziksel aktivitenin etkileri açıkça hesaba katılmalıdır. İkincisi ise fiziksel aktivitenin insülin duyarlılığı üzerindeki uzun süreli etkisinin hesaba katılması, egzersiz sonrası hipogliseminin erken tahmini olasılığını artırabilir. Bu tür gözlemlerin gelecekte insan denekler aracılığıyla daha fazla değerlendirilmesi gerekecektir.

(Cappon ve ark., 2019b), CGM sensörleri kullanarak insülin bolus hesaplamasını kişiselleştirmeye yönelik neural network temelli bir yaklaşım sunmuşlardır. T1DM tedavisi, günlük eksojen insülin enjeksiyonlarına dayanır. İnsülin bolus hesaplayıcıları, hastayla ilgili bazı parametrelerin yanı sıra, parmaktan ölçülen BG mevcut değerini de göz önünde bulunduran standart bir formülü uygulayarak insülin dozu hesaplaması yapılır. FDA tarafından, giyilebilir CGM sensörleri tarafından toplanan ölçümlerin de insülin dozu için kullanılabileceğini onaylamıştır. Aslında, CGM sensörleri, BG hakkında bilgi içerdiği gibi şu anda kullanılan standart insülin ihtiyacı formüllerinde dikkate alınmayan BG değişim oranı hakkında da gerçek zamanlı bilgi sağlar. Bu çalışmanın amacı, CGM tabanlı bilgileri kullanan yemek insülini bolus dozunun hesaplanmasında sinir ağlarının (NN) kullanılması olasılığını araştırmaktır. T1DMS kullanılarak 9 saatlik, tek öğünlü, gürültüsüz senaryolarda 100 sanal hastanın verileri oluşturulmuştur. Özellikle, her denek için farklı yemek koşullarını CHO alımları, ön-doğum sonrası BG ve glikoz değişim hızı açısından analiz edilmiştir. Daha sonra, BG risk endeksine göre en iyi glisemik sonuçları elde etmek için ihtiyaç duyulan insülin bolusu tahmin etmek amacıyla, NN kullanılmıştır. Ön sonuçlar, insülin dozlarını hesaplamak için NN

kullanılmasının, standart formülü kullanmaktan daha başarılı sonuçlar doğurduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, daha zorlu senaryolarda yaklaşımın ve değerlendirmenin daha da geliştirilmesini teşvik etmektedir.

(Nandi ve Singh, 2019), T1DM hastalarının glisemik kontrolünü, olasılık kısıtlamalarına (Probabilistic Constraints) dayalı bir yaklaşımla yapmaya çalışmışlardır. Makalenin amacı, hastalar arası değişkenlik ve bilinmeyen öğün miktarı gibi geniş belirsizliklerin varlığında T1DM hastalarının BG seviyesini kontrol edebilen bir açık döngü insülin infüzyon profili geliştirmektir. Çalışma T1DMS kullanılarak doğrulanmıştır.

(Cappon ve ark., 2019a), çalışmalarında, literatürde, bolus insülin hesaplamasında glikozun değişim hızını hesaba katan modelleri incelemiştir. Bolus insülin miktarının hesaplanmasında kullanılan standart formül, BG ölçümü ve yiyeceklerin CHO değerini kullanır. CGM ve özellikle de glikoz değişim oranı (Rate of Change-ROC) tarafından sağlanan "dinamik" bilgileri kullanarak formülün etkinliğini arttırmak için bazı yöntemler önerilmiştir. Bu makale, böyle bir kapsam için tasarlanan, farklı üç popüler tekniğin performansını, BG risk indeksine (Blood Glucose Risk Index-BGRI) göre kıyaslanmıştır. Her üç yöntem de genel olarak standart formülden daha iyidir. Çalışmada, en azından düşünülen ideal çerçevede, ROC'e göre standart formülü iyileştirmek için kullanılan yöntemlerin hiçbirinin global olarak diğerlerinden daha iyi olmadığını göstermiştir. Bu sonuçlara göre, bolus insülin hesaplamalarında BG değişimini hesaba katacak daha etkili formüller geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

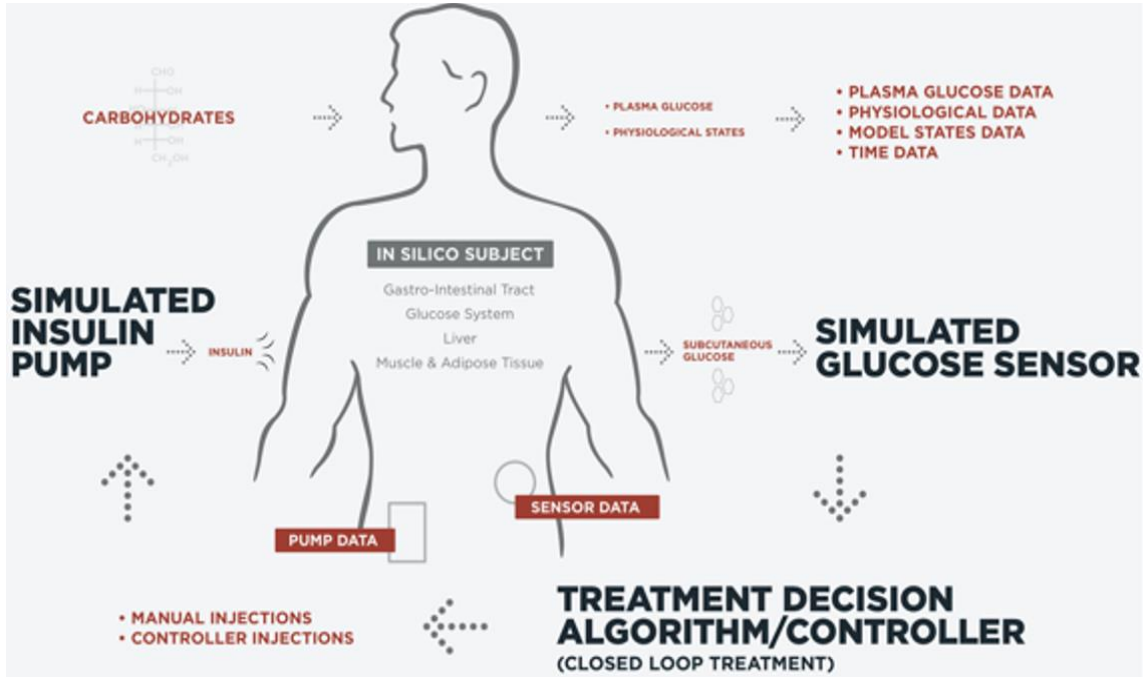
(Boughton ve Hovorka, 2019), T1DM için AP kapalı döngü sistemin etkinliğini analiz etmişlerdir. AP artık T1DM hastaları için uygun bir tedavi seçeneğidir. Gerçek zamanlı algılayıcı glikoz okumaları tarafından yönlendirilen kapalı döngü glikoza duyarlı insülin iletimi, çok değişken günlük insülin gereksinimlerini karşılayabilir ve T1DM için sıkı glisemik kontrol ile gözlenen hipoglisemi riskini azaltır.

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada, T1DM hastalarının BG regülasyonunu sağlamak için açık çevrim ve kapalı çevrim kontrol algoritmaları geliştirilmiştir. Geliştirilen algoritmaların başarısını test etmek için UVA/Padova T1DM Simülatörü kullanılmıştır.

#### 3.1. T1DMS-UVA Padova Tip 1 Diyabet Simülatörü

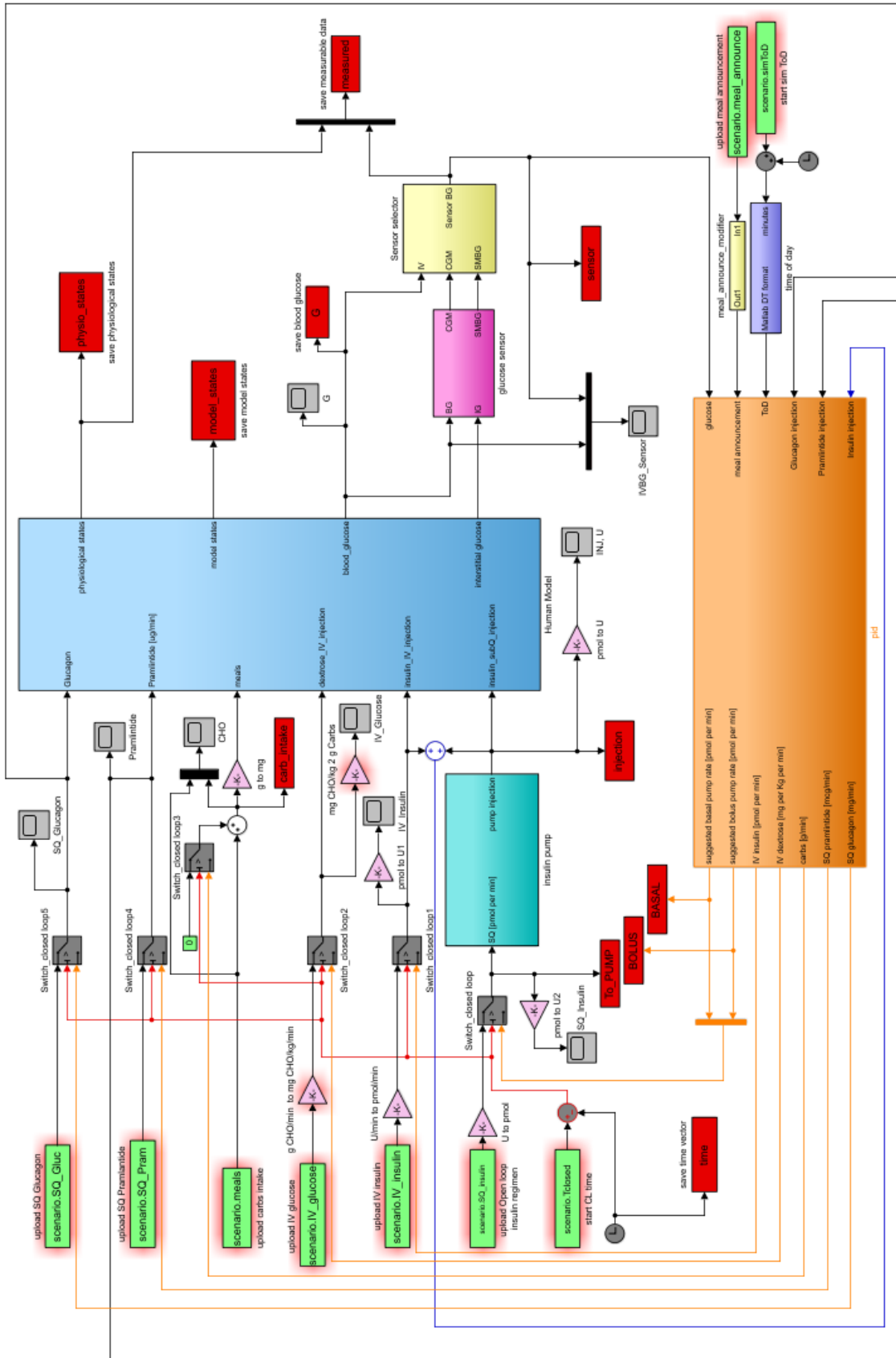
Bu çalışmalarda, 10 çocuk, 10 ergen ve 10 yetişkin olmak üzere toplam 30 silico denek bulunan T1DM simülatörü, UVA/Padova T1DMS Simulator [Copyright (“© 2008, 2013 The University of Virginia”) T1DMS (Version 3.2) [Software] (2008, 2014)] kullanılmıştır. Simülatör üzerinde ayrıca her bir grubun değerlerinin ortalamasına göre oluşturulan çocuk, ergen ve yetişkin ortalama değer deneği yer almaktadır. Denemelerde seçilen insülin farmokinetiği aspart, lispro veya glulisine türevi hızlı etkili insülin analogudur. Tüm hastalar için normal BG aralığı 70-180 mg/dL olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada kullanılan T1DMS insan modeli ekran görüntüsü Şekil 3.1’de, standart denetleyici yapısı Şekil 3.2’de, T1DMS Simulink modeli Şekil 3.3’te T1DMS denetleyici modeli Şekil 3.4’te verilmiştir.



Şekil 3.1. T1DMS insan modeli ana ekran görüntüsü







Şekil 3.3. T1DMS Simulink modeli Simulink ekran görüntüsü



Şekil 3.4. T1DMS denetleyici modeli Simulink ekran görüntüsü

## 3.2. Çalışmada Kullanılan Senaryolar

Tez çalışmasında, tasarlanan kontrol algoritmalarını test etmek amacıyla çeşitli senaryolar oluşturulmuştur. Temel senaryolar aşağıda verilmiş, kullanılan diğer senaryolar ilgili bölümde açıklanmıştır.

### 3.2.1. Açık Çevrim Kontrol Senaryoları

Açık çevrim kontrol algoritmaları ile yapılan çalışmalar tek öğün üzerine kurgulanmaktadır. Bu çalışmalarda üç temel parametre kullanılır. Bunlardan ilki öğünde alınacak CHO miktarıdır. İkincisi IBG değeri olup, ilgili öğün öncesinde hastanın BG değerini göstermektedir. Üçüncüsü parametre ise bu açık çevrim çalışmanın da ana konusu olan ve insülin enjeksiyonundan sonra yemeğe başlayıncaya kadar geçen süreyi tarif eden DIF süresidir. Çalışmalarda yemek yeme süresi 15 dakika olarak belirlenmiştir ve hızlı etkili insülin referans alınmıştır. Açık çevrim kontrol çalışmalarında çok sayıda alt senaryo kullanılmış olup, her bir senaryo ilgili bölümde verilmiştir.

### 3.2.2. Kapalı Çevrim Kontrol Senaryoları

Literatür çalışmalarında, kapalı çevrim insülin kontrol algoritmalarının geliştirilmesinde kullanılacak senaryolar, yaygın olarak tek öğün, üç öğün, tek gün ya da 36 saatlik test sürelerine göre oluşturulmuştur. Bu süre kısa seçilirse, basit kontrol yöntemleri bile BG regülasyonunda başarılı olabilirken, süre uzadıkça denetleyicinin başarı performansı zorlanmakta ve daha gerçekçi koşullar oluşmaktadır. Bu tez

çalışmasında, geliştirilen algoritmanın etkinliğini görmek için uzun süreli bir senaryo hazırlanmıştır. Senaryo üç günden uzun sürecek şekilde 80 saat olarak oluşturulmuştur. Yemek öncesi ve sonrası dönemler çalışmaya dâhil edilmiştir. Yemek yeme zamanı standart olarak 15 dakika olarak belirlenmiştir. Senaryoya göre kapalı çevrim BG regülasyonunda kullanılan öğün miktarları ve saatleri Tablo 3.1’de verilmiştir.

**Tablo 3.1.** Kapalı çevrim BG regülasyonunda kullanılan yemek senaryosu

Yemek Miktarı	g CHO	50	70	90	25	50	70	90	25	50	70	90	25
Yemek Zamanı	Gün Saat	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3	3
		09:00	13:00	17:30	20:00	09:00	13:00	17:30	20:00	09:00	13:00	17:30	20:00

Hazırlanan 80 saatlik kapalı çevrim BG regülasyonu senaryo dosyasının içeriği Şekil 3.5’te verilmiştir.

```

Scenario for Closed Loop BG Regulation
simulation info
%Tsimul=80
%QTsimul=hour
%simToD=6
closed loop info
%Tclosed=0
%QTclosed=hour
%Treg=0
meals info
%Tmeals=[3 7 11.5 14 27 31 35.5 38 51 55 59.5 62]
%QTmeals=hour
%Ameals=[50 70 90 25 50 70 90 25 50 70 90 25]
%Dmeals=[20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20]
%Qmeals=total
%BGinit=130

```

**Şekil 3.5.** 80 saatlik kapalı çevrim BG regülasyonu için senaryo dosyası içeriği

### 3.3. Performans Kriterleri

T1DM hastaları için tedavini başarısını ölçen çok sayıda parametre olmakla birlikte, en çok kullanılanı, hastanın son üç ay boyunca maruz kaldığı BG değerinin bir ölçüde ortalamasını veren Hemogloblin A1C değeri olup kısaca A1C olarak ifade edilmektedir. Bu değer kandan alınan numune üzerinden ölçülmektedir. Kapalı çevrim BG kontrol algoritmalarının performansı ise T1DM hastalığının kısa, orta ve uzun vadeli komplikasyonları ifade edecek şekilde belirlenen kriterler ile değerlendirilmektedir.

Yapılan çalışmada odaklanılan konuya göre bu kriterlerden uygun olan biri ya da birkaçı seçilerek kullanılmaktadır. Aşağıda T1DMS içerisinde tanımlı bazı kriterler, literatürde yer alan orijinal isimleriyle verilmiştir.

BG Okumaları Ortalaması (Mean Blood Glucose Reading) terimiyle ifade edilen kriter, belirli bir süre boyunca ölçülen BG değerlerinin ortalamasıdır. Bu ortalama değer BG değerinin temel göstergesidir.

Yemek Öncesi BG Ortalama Değerleri Yemek Öncesi BG Ortalama Değerleri (Mean Pre-Meal Blood Glucose Values) terimiyle ifade edilen kriter, öğün öncesi bir saatlik döneme ait ortalama BG değerini gösterir. Açlık BG olarak da bilinir. Bu değer özellikle bazal insülinin yeterli olup olmadığı konusunda bir ölçüt olarak alınır.

Yemek Sonrası BG Ortalama Değerleri (Mean Post Meal Blood Glucose Values) terimiyle ifade edilen kriter, yemek yendikten sonra, 60 ile 120. dakikalar arasında alınan bir saatlik BG ölçümlerinin ortalamasıdır. Tokluk BG olarak da bilinir. Bu değer özellikle bolus insülinin yeterli olup olmadığı konusunda bir ölçüt olarak alınır.

Şiddetli Hipoglisemide Geçen Sürenin Yüzdesi Şiddetli Hipoglisemide Geçen Sürenin Yüzdesi (Per Cent Time in Severe Hypoglycemia) terimiyle ifade edilen bu kriter, BG değerinin 50mg/dL ve daha altına indiği hayatı tehdit edici düzeyde oluşan hipoglisemi değerlerine maruz kalınan sürenin yüzde olarak ifadesidir.

Hipoglisemide Geçen Sürenin Yüzdesi (Per Cent Time in Hypoglycemia)” terimiyle ifade edilen bu kriterde, hipoglisemi referans değeri kullanıcı tarafından belirlenmekle beraber genelde BG değerinin 70 mg/dL ya da daha altına düştüğü sürenin yüzde olarak ifadesidir. Bu çalışmada hesaplamalar 70 mg/dL değerine göre yapılmış ancak denetleyici performansını sınırlandırmamak adına hipoglisemi değerinin 65 mg/dL değerine kadar inmesine müsaade edilmiştir.

BG Değerinin Normal Sınırlarda Kaldığı Sürenin Yüzdesi (Per Cent Time in Euglycemia) terimiyle ifade edilen bu kriter, BG değerinin kullanıcı tarafından belirlenen hipoglisemi ve hiperglisemi referans değerlerinin arasında kaldığı sürenin yüzde olarak ifadesidir.

Hiperglisemide Geçen Sürenin Yüzdesi (Per Cent Time in Hyperglycemia) terimiyle ifade edilen bu kriter, kullanıcı tarafından belirlenen ve genelde 180 mg/dL olarak seçilen bir referans BG değerinin üzerinde geçirilen sürenin yüzdesini ifade eder.

Şiddetli Hiperglisemide Geçirilen Sürenin Yüzdesi (Per Cent Time in Severe Hyperglycemia) terimiyle ifade edilen bu kriter, BG değeri 300 mg/dL değerinin üzerinde geçirilen sürelerin yüzdesini ifade eder.

Gram CHO Başına Öğün Sonrası BG Eğrisi Altında Kalan Alan (Postprandial Area Under the Curve) olarak ifade edilen bu kriter, öğün öncesi dönem hariç olmak üzere, hesaplanan süre boyunca, BG eğrisinin altında kalan toplam alan, aynı süre boyunca alınan toplam CHO miktarına bölünür. Böylece 1 gr CHO için BG eğrisinde oluşan alan tespit edilmiş olur.

Düşük BG İndeksi (Low BG Index-LBGI) olarak ifade edilen bu kriter, BG değerlerinin normalin altında seyretmesi sebebiyle hastaların maruz kalabileceği kısa, orta ve uzun vadeli olumsuz etkilerini gösterir. LBGI, okunan düşük BG değerlerinin sıklığının ve ağırlığının bir ölçüsüdür. LBGI, hipoglisemi için uzun vadeli riskin kişi başına analizini sağlar. Bu risk değerleri,  $LBGI < 1.1$  ise minimum,  $1.1 \leq LBGI < 2.5$  arasında ise düşük,  $2.5 \leq LBGI < 5$  arasında ise orta ve  $LBGI > 5.0$  ise yüksek olarak değerlendirilir.

Yüksek BG İndeksi (High BG Index-HBGI) olarak ifade edilen bu kriter, BG değerlerinin normalin üzerinde seyretmesi sebebiyle hastaların maruz kalacağı potansiyel olumsuzlukların kısa, orta ve uzun vadeli potansiyel zararlarını ortaya koyar. HBGI, okunan yüksek BG değerlerinin sıklığının ve ağırlığının bir ölçüsüdür. Bu risk değerleri,  $HBGI < 5.0$  ise minimum,  $5.0 \leq HBGI < 10.0$  ise düşük,  $10.0 \leq HBGI < 15$  ise orta ve  $HBGI > 15.0$  ise yüksek kabul edilir.

BG Risk Endeksi (BG Risk Index-BGRI) olarak ifade edilen bu kriter, BG değerlerinin normal aralıkların dışında gerçekleşme durumuna göre, diyabetin kısa, orta ve uzun vadeli potansiyel zararlarının bir ölçüsüdür. BG Risk Endeksi, basitçe HBGI ve LBGI değerlerinin hasta başına toplamıdır. BGRI, uç BG değerleri oluşumuna eğilimli olan hastaları belirlemek için önemli bir araçtır.

BG Değişimi Standart Sapması (SD of BG Rate of Change) terimiyle ifade edilen bu kriter, BG değişim oranlarının standart sapmasıdır. BG değerinin hızlı değişimlerinde değişim oranının sabit aralıkta olması ya da birbirine göre çok fazla farklılık göstererek dalgalanması dikkate alınması gereken parametrelerden biridir. BG Değişim Hızı, simülasyonun yürütülmesi sırasında 15 dakikalık aralıklarla glikoz okumalarının oranı olarak hesaplanır. Bu değerlerin standart sapması, model içindeki kapalı döngü kontrol kararlılığını sağlamak için bir ölçü olarak kullanılır.

BG İzi Eğrisi (Blood Glucose Trace) olarak ifade edilen bu kriter, BG değerlerinin zamana göre aldığı değerleri gösteren bir grafik olarak verilir. Hasta bazlı ya da çalışılan hastaların ortalaması alınarak grup bazlı oluşturulabilir.

BG Dağılım Ağırlığı Eğrisi (Blood Glucose Density) olarak ifade edilen bu kriter, gerçekleşen BG değerlerinin bir olasılık dağılımını sağlar. Ölçülen süre boyunca en çok hangi değer görülmüşse, o değer grafikte en fazla yer alır. Grafik, simülasyonun hedef aralığına göre üç bölüme ayrılmıştır. Bu aralıklar alt sınırın altında kalan değerler, normal aralıkta gerçekleşen değerler ve üst sınırın üstünde yer alan değerler dikey bir çizgi ile ayrılmıştır.

Risk İzi Eğrisi (Risc Trace) olarak ifade edilen bu kriterde, glikoz riski izleme grafikleri, kapalı çevrim kontrol süresi boyunca, simülasyonun her saati için, LBGİ (negatif olarak çizilir) ve HBGI (pozitif olarak çizilir) dalgalanmalarını gösterir. Bu grafik, simülasyon boyunca BG değerindeki kritik değişiklikleri vurgulamak için büyük sapmaları vurgular.

Toplu BG İzi Eğrisi (Aggregated BG Trace) olarak ifade edilen bu kriter, glisemik kontrolün klinik bölgesinin saatlik grafik görüntüsünü sağlar.

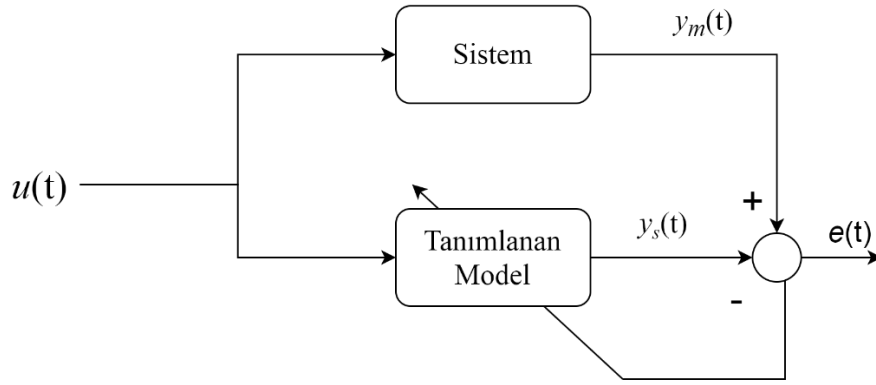
BG Değişim Hızı Histogramı Eğrisi (Histogram of BG Rate of Change) olarak ifade edilen bu kriter, BG kapalı çevrim kontrolü esnasında, çeşitli glisemik değişim oranlarının (mg/dL/dakika) sıklığını ve dağılımını gösterir.

Poincare Haritalama (Poincare Plot) olarak ifade edilen bu kriter, belirli bir deneğin glikoz stabilitesinin grafiksel bir özetini sağlar. Daha küçük ve daha konsantre bir değerler topluluğu, yüksek glikoz stabilitesini gösterirken, geniş çapta dağılmış bir bölge, BG ile ilgili düzensizliği yani, sık ve aşırı BG dalgalanmalarını gösterir.

Kontrol Değişkenliği Izgara Analizi (Control Variability Grid Analysis-CVGA) olarak ifade edilen bu kriter, denek başına glikoz uç noktalarını temsil eder. Her denek için, belirli bir gözlem periyodu boyunca, sırasıyla minimum ve maksimum BG değerlerine karşılık gelecek birer nokta çizilir. Sensör hatalarını ortadan kaldırmak için seçilen değerlerin tüm dağılım içinde %95'lik değerde bulunması gerekir.

### 3.4. Sistem Tanılama

Sistem tanılama (System Identification-SI), içeriği bilinmeyen bir mekanizmanın, giriş ve çıkış bilgileri kullanılarak, sistemi ifade eden en yakın matematiksel modeli geliştirmektir. Bu yöntem kolay modellenemeyen ve çok fazla değişkeni bulunan dinamik sistemler için başarılı sonuçlar vermektedir. Şekil 3.6'da SI prensip şeması görülmektedir (Mathworks, 2012).



Şekil 3.6. Sistem Tanılama Blok Diyagramı

Yukarıdaki blok diyagramdan görüldüğü gibi, giriş sinyaline karşılık sistemin çıkış cevabı, aynı giriş sinyalinin modellenen sisteme uygulanmasıyla elde edilen çıkış cevabıyla karşılaştırılarak hata değeri elde edilmektedir. Bu hata değerine göre tanımlanan sistemde gerekli güncellemeler yapılarak en ideal model ortaya konulmaktadır. Sistem tanılama için çok sayıda model uydurma algoritmaları kullanılmaktadır.

### 3.5. En Küçük Kareler

En küçük kareler yönteminde, karelerin toplamı fonksiyonundaki bir  $x$  vektörü tespit edilmeye çalışılmakta olup, hesaplama için genel yapı aşağıdaki gibidir (Mathworks, 2012).

$$\|F(x)\|_2^2 = \min_x \sum_i F_i^2(x) \quad (3.1)$$

Burada  $\|F(x)\|_2^2$ , ilgili  $F(x)$  fonksiyonunda kareler toplamı işlemini ifade eder. En çok kullanılan model uydurma algoritmaları aşağıda açıklanmıştır. Sistem tanılama için yaygın kullanılan algoritmalarından birisi, İç Nokta (Interior-Point) olup, aşağıda verilen ifadeyi minimize eder.

$$\|F(x)\|_2^2 = \min_x \left( \frac{1}{2} x^T H x + c^T x \right) \quad (3.2)$$

Burada;



$x$ : durum matrisi,

$H$ : Hessian matrisidir.

Bir diğer minimizasyon ifadesi Levenberg-Marquardt olup genel olarak aşağıdaki gibidir ve doğrusal olmayan modellemelerde çokça tercih edilir.

$$\|F(x)\|_2^2 = \min_{x \in \mathbb{R}^n} \int_{t_1}^{t_2} (y(x, t) - \varphi(t))^2 dt \quad (3.3)$$

Burada;  $y(x, t)$  çıkış değeri ile model referans değeri  $\varphi(t)$  arasındaki hatayı minimize etmekte kullanılmakta olup,  $x$  vektör,  $t$  skaler ifadelerdir. Burada  $F(x)$  değerleri aşağıdaki gibi elde edilmektedir.

$$F(x) = \begin{bmatrix} y(x, t_1 - \varphi(t_1)) \\ y(x, t_2 - \varphi(t_2)) \\ \dots \\ y(x, t_m - \varphi(t_m)) \end{bmatrix} \quad (3.4)$$

Yaygın kullanılan Gauss-Newton algoritması için minimizasyon ifadesi aşağıdaki gibidir.

$$\|F(x)\|_2^2 = \min_{d_k \in \mathbb{R}^n} \|J(x_k) d_k + F(x_k)\|_2^2 \quad (3.5)$$

Burada;  $d_k$  arama yönü (search direction) değeridir.

En küçük kareler yöntemi tabanlı yaklaşımda sıkça kullanılan bir diğer yöntem ise Yinelemeli En Küçük Kareler (Recursive Least Square-RLS) metodudur.

### 3.6. Yinelemeli En Küçük Kareler

Yinelemeli en küçük kareler, giriş ve çıkış verileri kullanılarak, en küçük kareler maliyet fonksiyonu yöntemiyle, optimum parametreleri bulmak için yineleme metodu kullanan adaptif bir filtre algoritmasıdır. Bu yöntem, ortalama kareler farkını azaltmaya çalışan en küçük ortalama kareler (Least Mean Square-LMS) metodolojisine göre farklılıklar içerir. LMS, ilişkili iki fiziksel değişken arasındaki matematiksel denklemi bulmaya çalışan optimal bir regresyon yöntemidir. RLS'nin yinelemeli yapısında girişler deterministik birer sinyaldir. LMS ve diğer benzer algoritalarda ise bu sinyaller

stokastiktir (Mathworks, 2012; Levent, 2021). RLS oldukça başarılı sonuçlar vermektedir ancak hesaplama yükü fazladır. Lineer sistemlerin parametrelerinin öngörülmesinde RLS tarafından kullanılan eşitlik aşağıda verilmiştir.

$$y(t) = H(t)\theta(t) \quad (3.6)$$

Burada;  $y(t)$  ve  $H(t)$  bilinen değerler,  $\theta(t)$  ise yinelemeli algoritmalar kullanılarak hesaplanan parametrelerdir. Başlangıç anından itibaren geçen tüm zamanı dikkate alan sonsuz-geçmiş (infinite-history) algoritması ve sadece belli zaman aralıklarına göre tahminde bulunan sonlu-geçmiş (finite-history) olmak üzere iki farklı hesaplama yöntemi yaygın olarak kullanılır. Sonsuz geçmiş algoritmasında örnek olarak Yinelemeli Polinom Model Tahminci (Recursive Polynomial Model Estimator-RPME) ve RLS tahmincisi bloğu verilebilir. Sonlu geçmiş algoritmalarına örnek olarak yinelemeli polinom model tahminci bloğu verilebilir. RLS tahmincisi bloğu sonlu geçmiş algoritmalarında da kullanılabilir. Sistemde hızlı parametre değişimi mevcut ise sonlu geçmiş algoritmaları daha başarılı sonuçlar vermektedir (Mathworks, 2012; Levent, 2021). Aşağıda sonsuz-geçmiş tipi algoritmaya ait genel ifade verilmiştir.

$$\hat{\theta}(t) = \hat{\theta}(t-1) + K(t)(y(t) - \hat{y}(t)) \quad (3.7)$$

Burada;

$\hat{\theta}(t)$  : herhangi bir  $t$  anı için öngörülen parametrelerini,

$y(t)$  : herhangi bir  $t$  anı için çıkış değerini,

$\hat{y}(t)$  : herhangi bir  $(t-1)$  anı için  $y(t)$  değerini,

$K(t)$ , mevcut tahmin hatası  $y(t) - \hat{y}(t)$  değerinin, parametre öngörüsünü ne ölçüde etkileyeceğini gösteren kazanç değerini,

ifade etmektedir. Bu algoritmalar tahmin hatasını azaltmaya çalışır. Kazanç ifadesi aşağıdaki gibi bulunur.

$$K(t) = Q(t)\psi(t) \quad (3.8)$$

Burada,

$Q(t)$ : en düşük değeri aranan fonksiyonu,

$\psi(t)$ : regresyon vektörünü ifade etmekte olup, öngörülen  $\theta(t)$  bağlı  $\hat{y}(t|\theta)$  çıkışının gradyanıdır ve Denklem (3.9)'dan çekilerek bulunur.

$$y(t) = \psi^T(t)\theta_0(t) + e(t) \quad (3.9)$$

Burada,

$\theta_0(t)$ : gerçek parametreleri,

$e(t)$ : beyaz gürültüyü,

ifade eder. Öngörülen çıkış aşağıdaki gibi bulunur.

$$\hat{y}(t) = \psi^T(t)\hat{\theta}(t-1) \quad (3.10)$$

Sonsuz-Geçmiş yinelemeli parametre öngörülerinde en yaygın kullanılan üç yöntem aşağıda açıklanmıştır (Dursun ve ark., 2017; Aydogdu ve ark., 2019; Aydogdu ve Levent, 2020).

### 3.6.1. Unutma Faktörü

Unutma faktörü (Forgetting Factor-FF), SI yapısında sıkça kullanılan bir yöntemdir. Genelde 0.98 ile 0.995 arasında değer alır, denklemleri aşağıda verilmiştir (Levent, 2021).

$$\hat{\theta}(t) = \lambda \hat{\theta}(t-1) + K(t)(y(t) - \hat{y}(t)) \quad (3.11)$$

$$\hat{y}(t) = \psi^T(t)\hat{\theta}(t-1) \quad (3.12)$$

$$K(t) = Q(t)\psi(t) \quad (3.13)$$

$$Q(t) = \frac{P(t-1)}{\lambda + \psi^T(t)P(t-1)\psi(t)} \quad (3.14)$$

$$P(t) = \frac{1}{\lambda} \left( P(t-1) - \frac{P(t-1)\psi(t)\psi(t)^T P(t-1)}{\lambda + \psi(t)^T P(t-1)\psi(t)} \right) \quad (3.15)$$

Herhangi bir  $t$  anında  $Q(t)$  Denklem (3.16) ile hesaplanır.

$$Q(t) = \sum_{k=1}^t \lambda^{t-k} (y(k) - \hat{y}(k))^2 \quad (3.16)$$

Burada;  $\lambda$  unutmama faktörü olup genelde 0.98 ile 0.995 arasında değer alır. Zamanla değişmeyen sabit parametrelili sistemlerde 1, zamanla değişen sistemler içinse 1'den küçük alınır. Unutmama faktöründe  $\lambda = 1$  iken, Kalman filtresinde  $R_1 = 0$  ve  $R_2 = 1$  ise, bu durumda bu iki algoritmadan elde edilen değerler aynı olur. Önceki verilerin kontrolcü tarafından hangi ölçüde dikkate alınacağı Denklem (3.17) ile hesaplanır (Mathworks, 2012).

$$T_0 = \frac{1}{1-\lambda} \quad (3.17)$$

Burada;  $T_0$  :  $\lambda$  değerine bağlı kazançtır.

### 3.6.2. Kalman Filtresi

Diğer yaygın kullanılan bir yöntem de Kalman filtresi olup denklemleri aşağıdaki gibidir. Ayrıca Kalman filtresi ile unutmama faktörü  $\lambda = 1$ ,  $R_1 = 0$  ve  $R_2 = 1$  şartları varlığında birbirine eşittir (Mathworks, 2012; Dursun ve ark., 2017; Aydogdu ve ark., 2019; Levent ve ark., 2020; Levent, 2021).

$$\hat{\theta}(t) = \hat{\theta}(t-1) + K(t)(y(t) - \hat{y}(t)) \quad (3.18)$$

$$\hat{y}(t) = \psi^T(t) \hat{\theta}(t-1) \quad (3.19)$$

$$K(t) = Q(t)\psi(t) \quad (3.20)$$

$$Q(t) = \frac{P(t-1)}{R_2 + \psi^T(t)P(t-1)\psi(t)} \quad (3.21)$$

$$P(t) = P(t-1) + R_1 - \frac{P(t-1)\psi(t)\psi^T(t)P(t-1)}{R_2 + \psi^T(t)P(t-1)\psi(t)} \quad (3.22)$$

Burada;

$R1$ : parametre değişimi için kullanıcı tarafından belirlenen kovaryans matrisi,

$R1/R2$ : parametre değişimi için kovaryans matrisidir.

Aynı ifade lineer-regresyon olarak aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$y(t) = \psi^T(t)\theta_0(t) + e(t) \quad (3.23)$$

$$\theta_0(t) = \theta_0(t-1) + w(t) \quad (3.24)$$

Burada;  $w(t)$  Gaussian beyaz gürültüdür.  $R_1$  ile  $w(t)$  arasında aşağıdaki denklik vardır.

$$Ew(t)w^T(t) = R_1 \quad (3.25)$$

$$y(t) = \psi^T(t)\theta_0(t) + e(t) \quad (3.26)$$

$$e(t) = y(t) - \psi^T(t)\theta_0(t) \quad (3.27)$$

Kullanılan semboller yukarda verildiği gibidir (Levent ve ark., 2020; Levent, 2021).

### 3.6.3. Sürekli Zamanlı Kalman Filtresi

Sürekli zamanlı kalman filtreleri (SZKF), zaman domeninde sürekli eşitlikler ile tanımlanır. SZKF temel blok diyagramı Şekil 3.7’de, genel eşitlikleri aşağıda verilmiştir (Mathworks, 2012; Lewis ve ark., 2017; Levent ve ark., 2020; Levent, 2021).

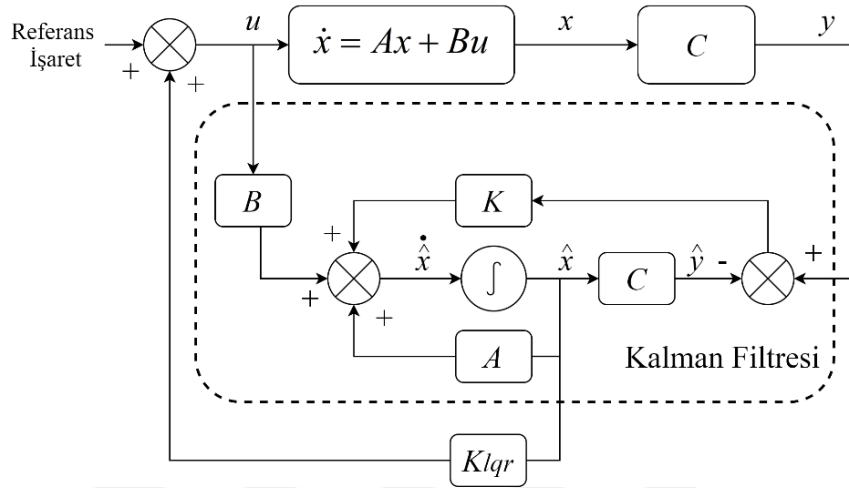
$$\dot{X} = AX + Bu + F\omega \quad (3.28)$$

$$y = CX + Du + v \quad (3.29)$$

Burada;

$\omega$  : operasyon gürültüsü,

$v$  : ölçüm gürültüsüdür.



Şekil 3.7. SZKF Blok Şeması

Parametre öngörüsü için Kalman filtresinde kullanılan denklemler aşağıdadır.

$$\dot{\hat{X}} = A\hat{X} + Bu + K(y - C\hat{X} + Du) \quad (3.30)$$

$$\dot{P} = AP + PA^T + FQF^T - K RK^T \quad (3.31)$$

$$K = PC^T R^{-1} \quad (3.32)$$

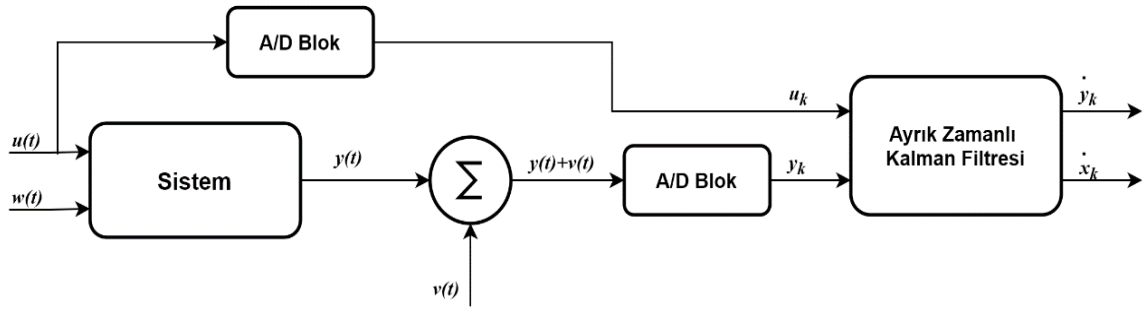
$$\dot{P} = AP + PA^T + FQF^T - PC^T RCP \quad (3.33)$$

Burada;  $R$ , ölçüm hatası için kovaryasyon değeridir. Ayrıca gürültülü  $R$  matrisinin kovaryans değerinin tersi alınarak gözleyici kazanç hesaplamaları yapılmaktadır. Yukarıdaki denklemler analiz edildiğinde Riccati denklemlerine benzer yapıya sahip oldukları anlaşılabilmektedir.  $A$  yerine  $A^T$  ve  $B$  yerine  $B^T$  matrisleri kullanılırsa, Riccati denklemlerin olduğu gibi SZKF çözümü yapılabilir. En uygun geri besleme kazanç matrisi LQR kullanılarak elde edildiğinde başarılı şekilde optimum kontrol sağlanır.

$$0 = AP + PA^T + FQF^T - PC^T RCP \quad (3.34)$$

### 3.6.4. Ayrık Zamanlı Kalman Filtresi

Ayrık zamanlı kalman filtresi, kontrol giriş işaretini  $u_k$  girişine sahip bir sistemden gürültülü  $y_k$  çıkışı elde ediliyorsa, bu giriş ve çıkış değerini kullanarak parametre ve durum öngörüsünde bulunan bir sistem olan Ayrık Zamanlı Kalman Filtresi (AZKF) temel blok yapısı Şekil 3.8’de verilmiştir (Mathworks, 2012; Levent ve ark., 2020; Levent, 2021).



Şekil 3.8. AZKF Blok Şeması

AZKF lineer fark denklemleri aşağıda verilmiştir.

$$x_k = Ax_{k-1} + Bu_{k-1} + w_{k-1} \quad (3.35)$$

$$z_k = Hx_k + v_k \quad (3.36)$$

Burada;

$x_k$  : durum,

$z_k$  : ölçülen,

$w_k$  : operasyon gürültüsü,

$v_k$  : ölçüm gürültüsüdür.

Durum öngörüsünde kullanılan Kalman Filtre denklemi aşağıdadır.

$$\dot{x}_k = \dot{x}_k^- + K_k (z_k - H\dot{x}_k^-) \quad (3.37)$$

Burada;

$\hat{x}_k$  : önceki durum,

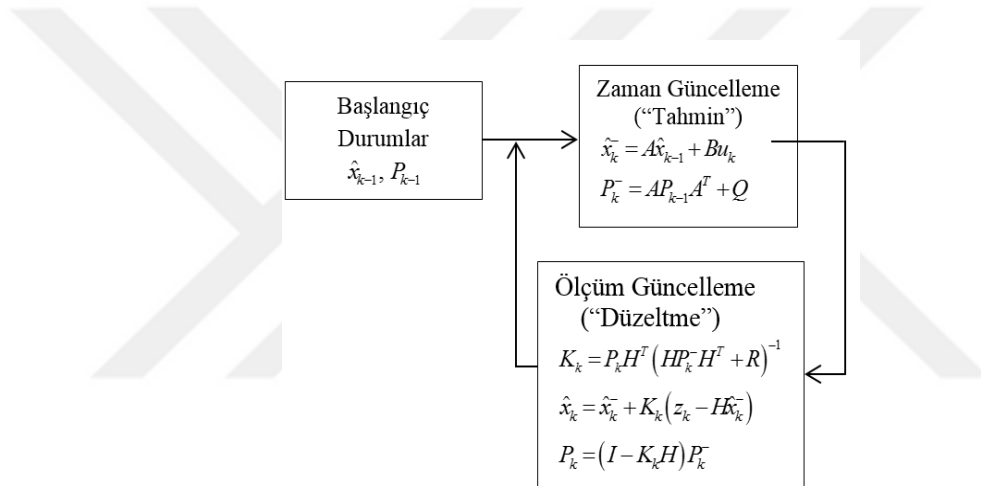
$z_k$  : gerçek değer,

$H\hat{x}_k$  : öngörülen değer,

$K_k$  :  $n \times m$  boyutunda kazanç matrisidir. Kazanç matrisi aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$P_k = E [e_k e_k^T] \quad (3.38)$$

$$K_k = P_k H^T (H P_k^- H^T + R)^{-1} = \frac{P_k^- H^T}{H P_k^- H^T + R} \quad (3.39)$$



Şekil 3.9. AZKF Bloğunda ölçüm ve zaman güncellemeleri

AZKF tasarımlarında Şekil 3.9’da verilen iki farklı güncelleme kullanılmaktadır. Bunlar ölçüm ve zaman güncellemeleridir. Hata kovaryansı ve mevcut durumlar zaman güncelleme (tahmin) denklemleriyle, geri besleme buluşu durum öngörülürleri ise ölçüm güncelleme (düzeltme) denklemleriyle elde edilir (Levent ve ark., 2020; Levent, 2021).

### 3.6.5. Gradyan Metot

Gradyan metotları klasik LMS metotlarıdır. Gradyan adaptasyon metotlarına ait normalleştirilmiş ve normalleştirilmemiş denklemler aşağıda verilmiştir (Mathworks, 2012; Aydogdu ve ark., 2019; Levent ve ark., 2020; Levent, 2021).



$$\hat{\theta}(t) = \hat{\theta}(t-1) + K(t)(y(t) - \hat{y}(t)) \quad (3.40)$$

$$\hat{y}(t) = \psi^T(t) \hat{\theta}(t-1) \quad (3.41)$$

$$K(t) = Q(t) \psi(t) \quad (3.42)$$

Normalleştirilmemiş algoritma;

$$Q(t) = \gamma \quad (3.43)$$

Normalleştirilmiş algoritma ise;

$$Q(t) = \frac{\gamma}{|\psi(t)|^2 + Bias} \quad (3.44)$$

Olarak ifade edilir. Burada;

$\gamma$  : adaptasyon kazanç değeridir.

Gradyan sıfıra yaklaşırsa, öngörülen parametreler gerçek değerlerden uzaklaşırlar. Bu sebeple sisteme bir bias ilave edilmiştir.

### 3.7. Parçacık Sürü Optimizasyonu Algoritması

Parçacık sürü optimizasyonu (PSO) algoritması, hayvan sürüleri davranışı taklit edilerek geliştirilmiş sezgisel bir algoritmadır. Algoritmaya ait temel akış diyagramı Şekil 3.10'da görülmektedir (Ratnaweera ve ark., 2004; Bouallègue ve ark., 2012; Soylu, 2013; 2018). PSO, etkin bir hesaplama mekanizmasına sahip olup yerel minimumlara takılmama konusunda da oldukça başarılıdır. Çözüm için rastgele sayıda parçacıkla çalışmaya başlanır. Kullanılan tüm parçacıklar için, parçacığın kendi en iyi sonucu ( $P_b$ ) ve tüm parçacıklar için en iyi sonuç ( $G_b$ ) değerlendirilerek, sürekli bir güncelleme işlemi yapılır. Her bir parçacık için hız ve pozisyon hesaplamaları yapılarak hafızaya alınır. Literatürde yaygın olarak başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Temel denklemleri aşağıda verilmiştir (Soylu, 2013; 2018).

$$V_i^{(k+1)} = w_i \cdot V_i^{(k)} + c_1 \cdot r_1 \cdot (P_b - X_i^{(k)}) + c_2 \cdot r_2 \cdot (G_b - X_i^{(k)}) \quad (3.45)$$

$$X_i^{(k+1)} = X_i^{(k)} + V_i^{(k+1)} \quad (3.46)$$

$$w_i = w_{\min} + \frac{iter_{\max} - iter}{iter_{\max}} \cdot (w_{\max} - w_{\min}) \quad (3.47)$$

Burada;

$X_i(k)$ : i numaralı parçacığın k numaralı pozisyonunu,

$V_i(k)$ : i numaralı parçacığın k numaralı hız vektörünü,

$c1$ : birinci öğrenme faktörünü,

$c2$ : ikinci öğrenme faktörünü,

$r1$ : rastgele 0-1 arasında bir sayıyı,

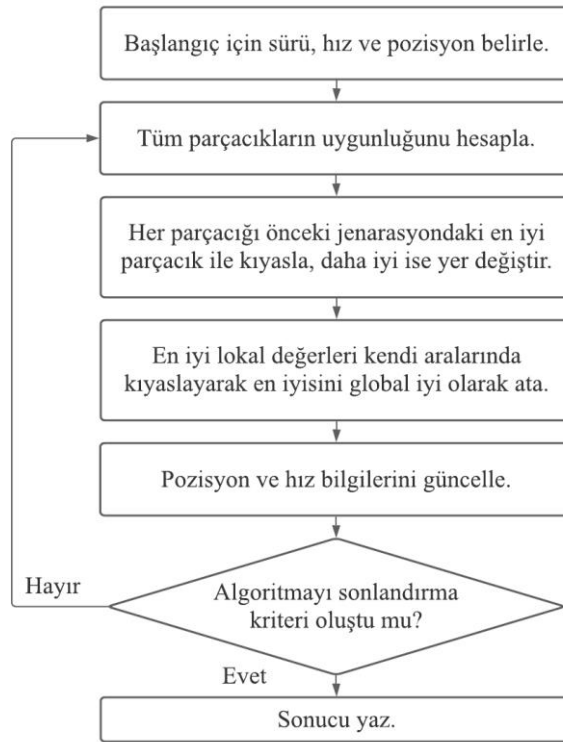
$r2$ : rastgele 0-1 arasında bir sayıyı,

$\omega$ : eylemsizlik ağırlığını,

$iter$ : güncel iterasyonu,

$iter_{max}$ : maksimum iterasyon sayısını,

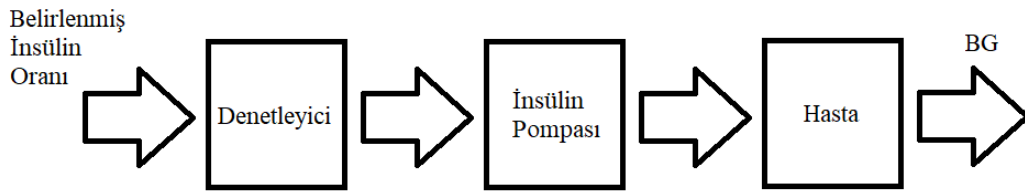
ifade eder.



Şekil 3.10. PSO algoritması temel akış şeması

#### 4. AÇIK ÇEVİRİM BG REGÜLASYONU

Tüm teknolojik gelişmelere rağmen, T1DM hastaları tarafından, BG regülasyonu için en yaygın kullanılan yöntem açık çevrim kontroldür. MDII tedavisi açık çevrim kontrol yönteminin bilinen uygulamasıdır. Bu yöntemde, öğünlerde alınan CHO miktarını karşılayacak miktarda insülin hesaplanarak hastaya enjekte edilir. CHO için alınan bu insülin bolus insülin olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca, vücut tarafından salgılanan hormonların neden olduğu BG değerindeki artışı karşılamak için de bazal insülin uygulaması yapılır. Bolus insülin olarak hızlı etkili insülinler kullanılırken, bazal insülin olarak etkisi 24 saate uzayan insülinler kullanılır. Dolayısıyla MDII uygulamasında günde bir defa bazal insülin, alınan öğün kadar da bolus insülin alınması gerekmektedir. Açık çevrim BG kontrol blok şeması aşağıda verilmiştir (Li ve Hu, 2007).



Şekil 4.1. Açık çevrim BG Regülasyonu blok şeması

Açık çevrim kontrol için bolus insülin ihtiyacı aşağıdaki formül ile belirlenir.

$$B = \frac{CHO}{CR} + \frac{IBG-TBG}{CF} - IOB \quad (4.1)$$

Bu ifadede;

*B*: bolus insülin miktarını (ünite),

*CHO*: alınan CHO miktarını (g),

*CR*: Bir ünite insülinin regüle ettiği CHO miktarını gösteren insülin CHO oranını,

*IBG*: öğün öncesi BG değerini (Initial Blood Glucose-IBG),

*TBG*: nihai olarak hedeflenen BG değerini (Target Blood Glucose-TBG),

*CF*: bir ünite insülinin regüle ettiği BG miktarı olup düzeltme faktörü (Correction Factor-CF) değerini,

*IOB*: vücutta halen aktif olan insülini (Insulin On Board-IOB),

ifade etmektedir. Eşitlikten görüldüğü gibi, herhangi bir anda hesaplanan bolus insülin miktarı üç değer toplamıdır. Birincisi CHO'ya karşılık gelen insülin miktarıdır. İkincisi o anki BG değerini normal aralığa çekmek için gereken düzeltme insülini miktarıdır. Üçüncüsü ise halen aktif olarak var olan ve diğer iki terimin toplamından düşülmesi gereken aktif insülin miktarıdır.

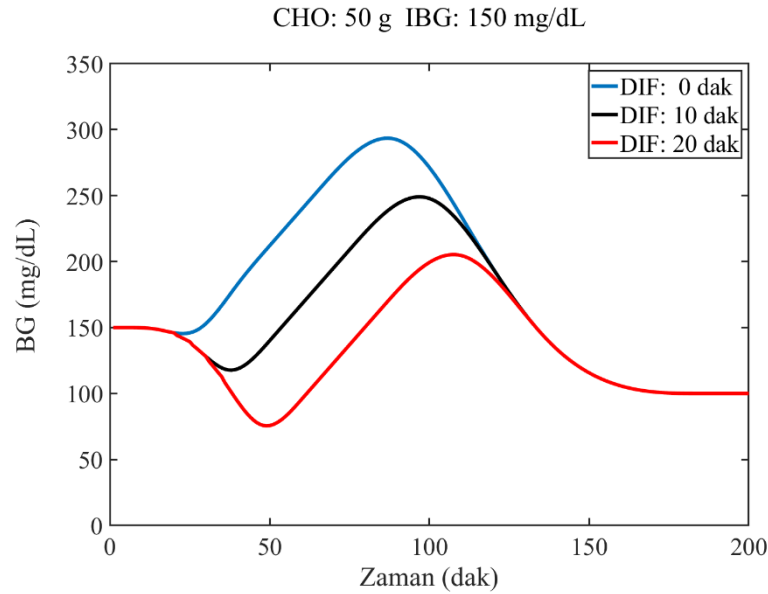
MDII tedavisinde T1DM hastalarının kullandığı iki temel parametre mevcuttur. Bunlardan birisi alınan CHO miktarıdır. Diğerisi ise CHO alımı öncesinde açlık BG değeridir. Hastalar genel olarak bu iki parametre çerçevesinde tedavilerini yönetirler. MDII tedavisinin amacı insülin ve CHO mekanizmalarını en iyi şekilde örtüşürerek, hedeflenen nihai BG değerine erişmek, geçiş sürecinde de BG değerlerini normal aralıkta tutabilmektir (Çankaya ve Aydoğdu, 2019b; 2019a; 2019c).

Açık çevrim kontrolde, eğer hastaya ait metabolizma dinamiklerine ait katsayılar doğru belirlenmişse, nihai BG değerine genelde erişilmekte olup ve kalıcı durum hatası tolere edilebilir düzeyde gerçekleşmektedir. Ancak geçici durum cevabı, daha fazla dinamiğe bağlıdır. Burada CHO ve insülin mekanizmalarının yanı sıra, bu mekanizmaların çalışmaya başladıkları zaman anı da önemli hale gelmektedir. Bu noktada alınan diyetin içeriği, egzersiz durumu gibi çok sayıda parametre az ya da çok oranda etkili olsa da en önemli parametrelerden birisi insülin enjeksiyonu ile yemeğe başlama anı arasında geçen süredir. Eğer insülin mekanizması erken çalışırsa hasta hipoglisemiye girecektir. Bu mekanizma geç kalırsa bu durumda CHO mekanizması önde hareket edecek, hastada hiperglisemi oluşacaktır. Nihai durumda hedef yakalanmış olsa bile geçiş süreci hipoglisemi ve hiperglisemi yaşanan ve kronik hasara neden olan bir süreç olarak gerçekleşecektir. Bu durumda fark zamanı ( Difference-DIF) terimiyle ifade edilen insülin enjeksiyonu ile yemeğe başlama anı arasında geçen süreyi tanımlayan bu değer doğru şekilde belirlenmesi gerekmektedir.

#### 4.1. Teori

Tez kapsamında yapılan teorik çalışmada, insülin ve CHO mekanizmaları, MATLAB Fuzzy modül içerisinde tanımlı, pi şekilli üyelik fonksiyonu olarak pimf fonksiyonu referans alınarak modellenmiştir. Bu çalışmaya göre seçilen farklı DIF değerlerine göre, insülin CHO eşleşmesinin bir göstergesi olan BG değişim grafiği Şekil 4.2'de verilmiştir. Şekilden görüleceği üzere, insülin enjeksiyonu ile birlikte hemen yemeğe başlanırsa yani DIF değeri sıfır olarak seçilirse, hastalarda hipoglisemi

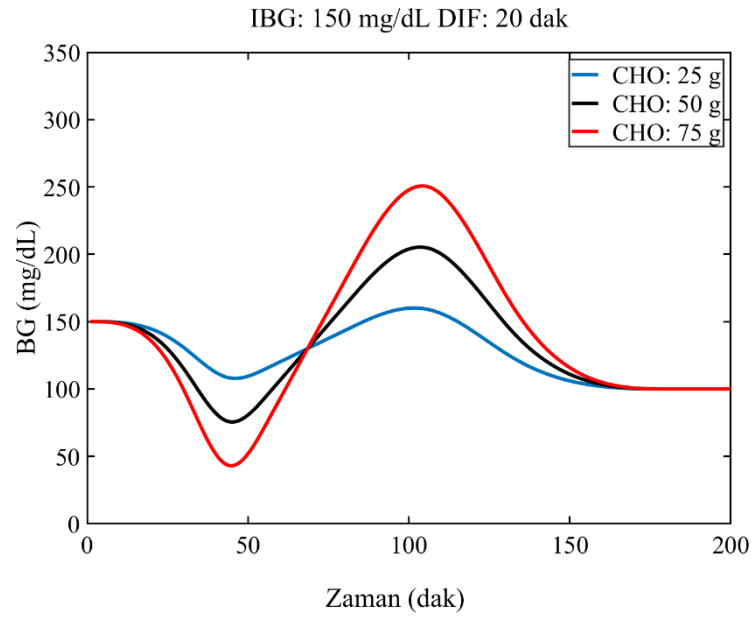
oluşmamaktadır. Ancak, BG değeri önce yüksek değerlere erişmekte ve hiperglisemi oluşmakta, zaman içerisinde ise bu değer nihai hedefe inmektedir. Bu durumda hastalar ciddi hiperglisemiye maruz kalmaktadır. DIF süresinin uzatılması, oluşan hiperglisemi üst değerini aşağıya doğru çekmektedir. Bu sürenin uzatılmasıyla, geçiş sürecinde elde edilen BG değerleri normal aralıklara inmektedir. Bu sürenin daha fazla uzatılması halinde ise insülin mekanizmasının CHO mekanizmasına göre daha önce etki göstermesinden dolayı, hasta hipoglisemiye maruz kalmaktadır. Bu sebeple DIF süresinin, doğru olarak tespit edilmesi, geçiş sürecinde BG değerlerinin normal aralıkta kalmasına yardımcı olacaktır. Bu durumda ideal DIF süresi, hastayı hipoglisemiye sokmayacak en uzun DIF değerinin belirlenmesi olarak tarif edilebilir (Çankaya ve Aydoğdu, 2019b; 2019a; Cankaya ve Aydogdu, 2020).



**Şekil 4.2.** Farklı DIF süreleri için BG eğrisi

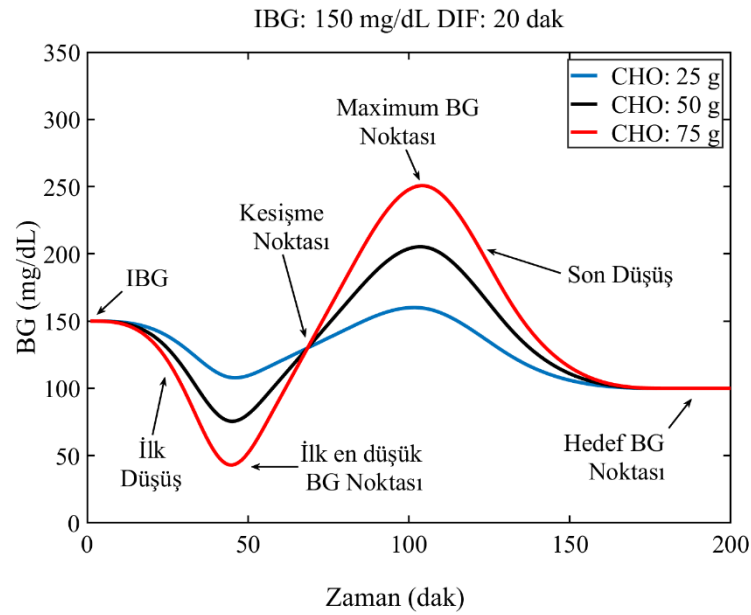
İnsülin CHO mekanizmalarının örtüşmesinde önemli olan bir diğer etken ise CHO miktarıdır. CHO ve insülin mekanizmalarının birebir aynı olmaması sebebiyle, CHO miktarında oluşan artış örtüşmeyi zorlaştırmaktadır. CHO miktarına göre BG değerinin değişimi aşağıda Şekil 4.3'de görülmektedir. Şekilden anlaşılacağı üzere, IBG ve DIF değeri sabit olmak üzere, CHO miktarının artması, hastanın BG değerlerinde aşırı uç noktaların oluşmasına yani hipoglisemi ve hiperglisemiye sebep olmaktadır. MDII tedavi yönteminde kısmi insülin uygulaması olmadığı için ideal örtüşmeyi sağlayacak tek argüman DIF süresi kalmaktadır. Ancak CHO miktarının çok artırılması halinde arzu

edilen BG değerlerinin elde edilmesi mümkün olmayacaktır. Bu sebeple T1DM hastalarının öğünlerde alabilecekleri CHO miktarının sınırlandırılması bir zarurettir.



Şekil 4.3. Farklı CHO miktarları için BG eğrisi

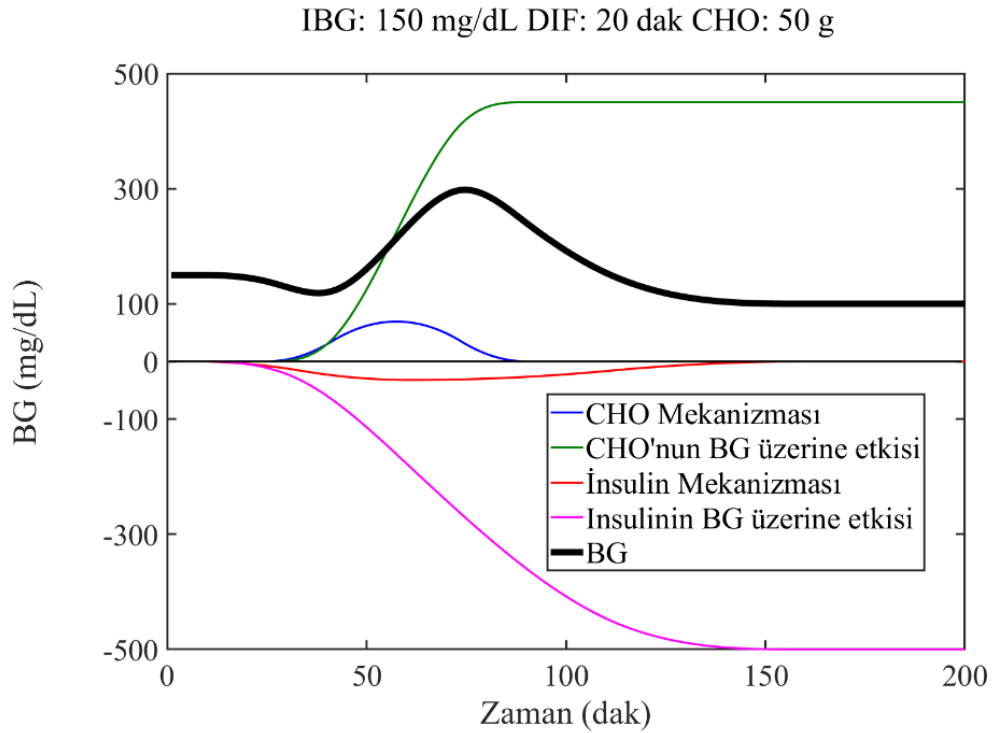
Yukarıda anlatılanlara göre, T1DM hastalarında öğün sonrası elde edilecek BG değerlerinin normal aralıklar içerisinde kalabilmesi için; elde edilmesi gereken öğün sonrası BG eğrisi Şekil 4.4'teki gibi olmalıdır.



Şekil 4.4. Öğün sonrası ideal BG eğrisi

Bu eğri, ideal öğün sonrası (postprandiyal) BG eğrisi olarak tarif edilebilir. İdeal eğri kavramı, BG değerini ideal aralıkta tutacak, bu aralığın altında ve üstünde oluşacak alanları minimize edecek eğriyi ifade etmektedir. Şekil 4.4'ten görüleceği üzere, DIF süresinin doğru tespit edilmesi halinde en iyi BG değerleri elde edilebilmektedir ancak bu süreci en çok zorlayacak faktörün yüksek CHO miktarı olduğu görülmektedir. İdeal eğriye göre, önce insülinin harekete geçerek BG değerini bir miktar düşürmesi gerekmektedir. Yaşanan bu ilk düşüş sonrası ulaşılabilecek en düşük BG değeri bu çalışmada  $BG_{LOW}$  olarak adlandırılmıştır. Daha sonra devreye giren CHO mekanizması süreci toparlayacak ve BG değeri hızla yükselmeye başlayacaktır. Eğrinin ulaştığı en yüksek değer bu çalışmada  $BG_{MAX}$  olarak adlandırılmıştır. Bu süre sonunda daha kısa zaman aralığında etkili olan CHO mekanizması etkisini kaybedecek ve geriye halen devam eden insülin mekanizması etkisi kalacaktır. Bu sebeple BG değeri tekrar düşmeye başlayacak, insülin etkisi bitince yani yaklaşık 200 dakikalık bir süreç sonunda nihai hedeflenen değere erişilecektir.  $BG_{LOW}$  ve  $BG_{MAX}$  değerleri hastaların maruz kalacağı en düşük hipoglisemi ve en yüksek hiperglisemi değerlerini göstermektedir.

Burada bahsedilmesi gereken bir önemli konu, eğri üzerinde oluşan kesişme (intersection) noktasının varlığıdır ve farklı CHO miktarlarında bile her zaman aynı zaman anında meydana gelir. Bu nokta, CHO tarafından oluşturulan BG artışı ile insülinin neden olduğu BG düşüşü değerinin birbirine eşit olduğu anı göstermektedir. Sabit DIF değeri için bu nokta her zaman aynı anda oluşacaktır. DIF süresi değişirse bu noktanın oluştuğu zaman anı değişecektir. Şekil 4.4'te görülen eğride bir adet minimum ve bir adet maksimum olmak üzere iki adet ekstrem nokta bulunmaktadır. Bunun sebebi hem insülin hem de CHO için aynı PIMF fonksiyonunun seçilmesidir. Ancak insülin etkisi çok değişmese bile, öğünün içeriğine bağlı olarak CHO mekanizması farklılık göstermektedir. Yağ içeriği gibi nedenler CHO mekanizmasının etkisini darbe deseninden, genliği daha az ve daha uzun süreli bir eğriye çevirmektedir. Bu durumda insülin ve CHO mekanizmalarında birden fazla kesişme noktası oluşabilmektedir. Yani denge durumuna erişinceye kadar yaşanacak geçiş sürecinde birden fazla maksimum ve minimum noktası oluşması beklenebilir. Şekil 4.5'te bahsi geçen her bir BG dinamiğine ait etkiler tek başına görülmektedir. Tez çalışmasının bu bölümünde, açık çevrim kontrol için, teorik bir matematiksel model üzerinden kurgulanan ideal öğün sonrası BG eğrisinin, T1DMS üzerinde denenerek gerçek hastalarda geçerliliği gösterilecek ve ideal DIF süresinin tespit edilmesi için genelleştirilmiş bir yöntem geliştirilecektir.



Şekil 4.5. İnsülin ve CHO mekanizmalarının BG üzerinde etkisi

## 4.2. Deneysel Çalışma ve Doğrulama

Açık çevrim kontrol için, matematiksel model üzerinde geliştirilen teorinin gerçek hastalar üzerinde doğrulanması ve geçerli kılınması için, T1DMS kullanılarak denenmiştir. Çalışmada 10 çocuk, 10 ergen ve 10 erişkin olmak üzere 30 hasta ve bu üç grubun ortalama değerlerinden oluşan 3 adet silico denek olmak üzere toplam 33 silico denek üzerinde çalışma yapılmıştır. Çalışmada güncel kullanıma uygun olarak hızlı etkili insülin seçilmiştir. Ayrıca, IBG değerleri 80 mg/dL, 130 mg/dL ve 180 mg/dL olarak, CHO miktarları 40 g, 80 g ve 120 g olarak, DIF süreleri 0, 15 ve 30 dakika olarak seçilmiştir. Denemelerde yukarıda verilen kombinasyonların tamamı deneme desenine eklenmiştir. Ölçümler, 1 saat yemek öncesi ve 5 saat yemek sonrası olmak üzere toplam 6 saat boyunca alınmıştır. Tüm ölçümler her zaman yemekten bir saat önce alınmaya başlanmıştır. Yemek yeme süresi 15 dakika olarak belirlenmiştir. T1DMS’de BG ölçümleri için built-in IV (intravenous) sensör seçilmiştir. Çalışmalarda hasta bazlı kişisel metabolik parametreler kullanılmıştır. İstatistiksel analiz için SPSS 17 istatistik paketi kullanılmıştır (Cankaya ve Aydogdu, 2020).



#### 4.2.1. Deneme Deseni ve Alınan Ölçümler

Deneme deseni, her bir deneme desenine ait protokol numarası (PN), deneme desenine ait CHO, IBG ve DIF değerleri ile ölçüm sonucunda elde edilen veriler aşağıdaki Tablo 4.1’de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Deneme protokolü deseni ve deneme sonuçlarının ortalama değerleri

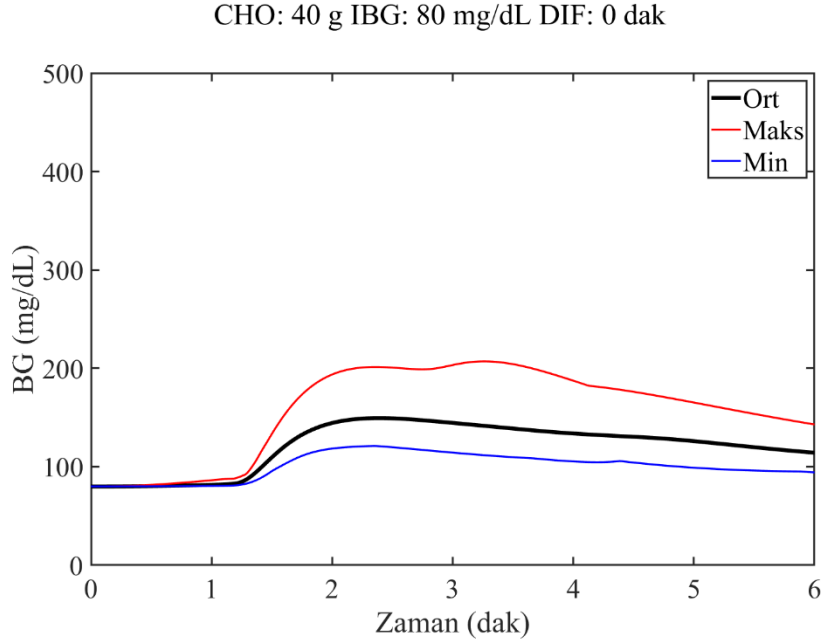
PN	CHO	IBG	DIF	BG <sub>MEAN</sub>	BG <sub>LOW</sub>	BG <sub>MAX</sub>	SD <sub>BG</sub>
	g	mg/dL	min	mg/dL	mg/dL	mg/dL	
1	40	80	0	121.1	80.0	149.4	24.0
2	40	80	15	118.9	78.5	141.3	22.9
3	40	80	30	115.6	68.8	134.8	23.3
4	40	130	0	152.7	130.0	185.2	19.3
5	40	130	15	151.1	127.0	176.1	16.3
6	40	130	30	149.8	119.3	169.5	15.3
7	40	180	0	185.6	180.0	224.8	22.3
8	40	180	15	183.0	175.4	212.6	17.3
9	40	180	30	180.7	164.9	202.4	13.4
10	80	80	0	146.0	80.0	207.2	42.5
11	80	80	15	144.0	75.4	194.0	40.1
12	80	80	30	142.2	59.6	184.6	41.1
13	80	130	0	175.1	130.0	240.3	38.1
14	80	130	15	173.2	124.4	224.7	33.0
15	80	130	30	172.4	110.6	214.5	31.9
16	80	180	0	205.4	180.0	276.7	39.0
17	80	180	15	201.7	171.5	255.9	30.5
18	80	180	30	199.4	153.9	240.8	25.8
19	120	80	0	171.3	80.0	264.1	61.4
20	120	80	15	170.4	72.8	246.5	57.9
21	120	80	30	171.5	53.3	236.8	60.1
22	120	130	0	198.9	130.0	295.2	56.6
23	120	130	15	197.6	122.1	274.5	49.9
24	120	130	30	198.8	103.5	262.2	49.4
25	120	180	0	227.8	180.0	329.3	55.6
26	120	180	15	224.0	168.6	301.8	44.9
27	120	180	30	223.2	144.5	284.2	40.9

PN = protokol numarası

Burada;  $BG_{MEAN}$  ortalama BG değerini,  $SD_{BG}$  ise BG değerlerindeki standart sapma değerini göstermektedir. Denemelerde zaman olarak saat ve dakika birimleri kullanılmıştır. Literatürle uyum için tablo ve grafiklerde literatüre ait ifade ve kısaltmalar yer almıştır. Bu tablodan görüleceği üzere DIF süresinin uzaması tüm BG parametrelerinin değerlerinin azalmasına neden olmaktadır. En önemli düşme  $BG_{MAX}$  değerinde olurken en az düşme  $BG_{MEAN}$  değerinde olmuştur. Bu durumda DIF süresinin uzaması ortalama BG değerini değiştirmezken hiperglisemiye azaltmaktadır. Bu durum aynı A1c değerine sahip hastaların bile aslında çok farklı hipoglisemi ve hiperglisemi değerlerine maruz kaldıklarının bir göstergesidir. DIF süresi uzatılmaya devam ettiğinde hastalarda hipoglisemi başlamış ve BG standart sapma değeri olan  $SD_{BG}$  tekrar artmaya başlamıştır.

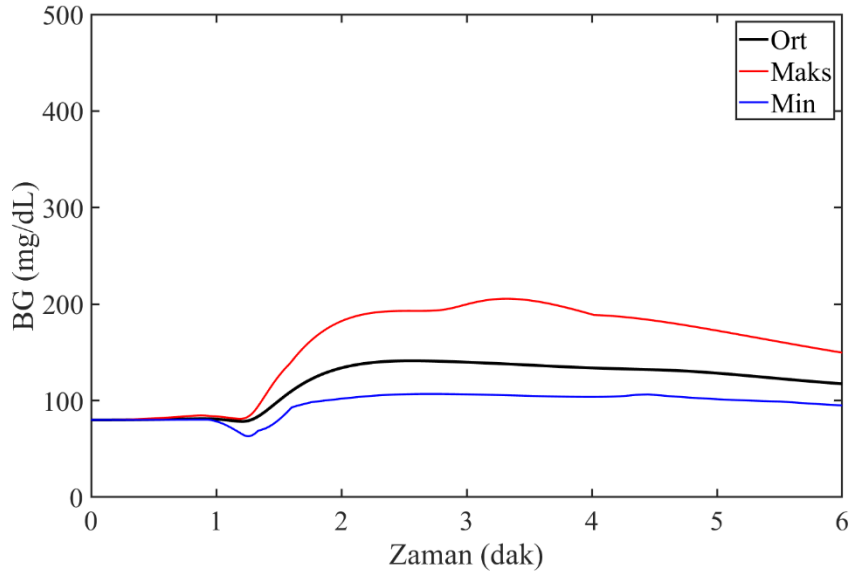
#### 4.2.2. BG Eğrileri

Denenen 27 farklı protokolda elde edilen BG değerlerinin istatistik eğrileri, şekil 4.6-şekil 4.32 olarak aşağıda verilmektedir. Bu eğrilerde, ortalama, maksimum ve minimum değerler sırasıyla, Ort, Maks ve Min olarak adlandırılmıştır.



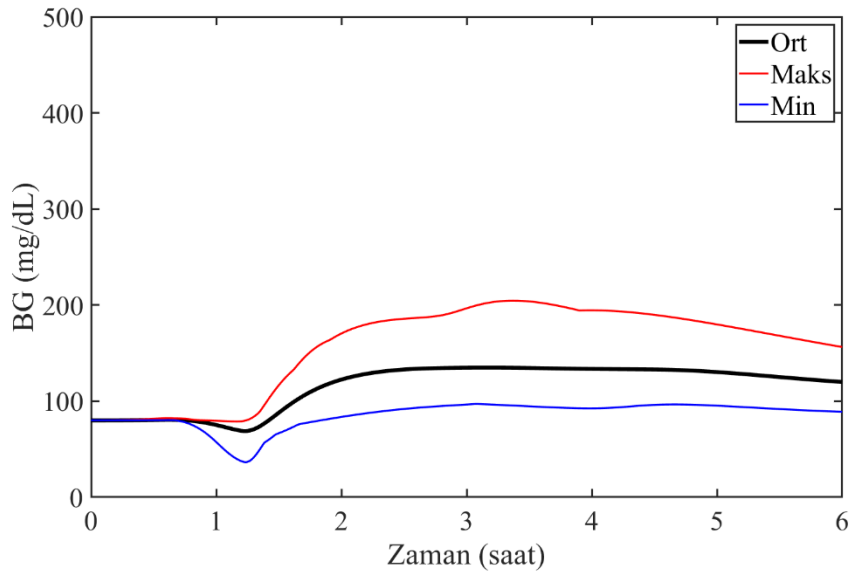
şekil 4.6. Protokol No 1 için BG değeri ortalamaları.

CHO: 40 g IBG: 80 mg/dL DIF: 15 dak

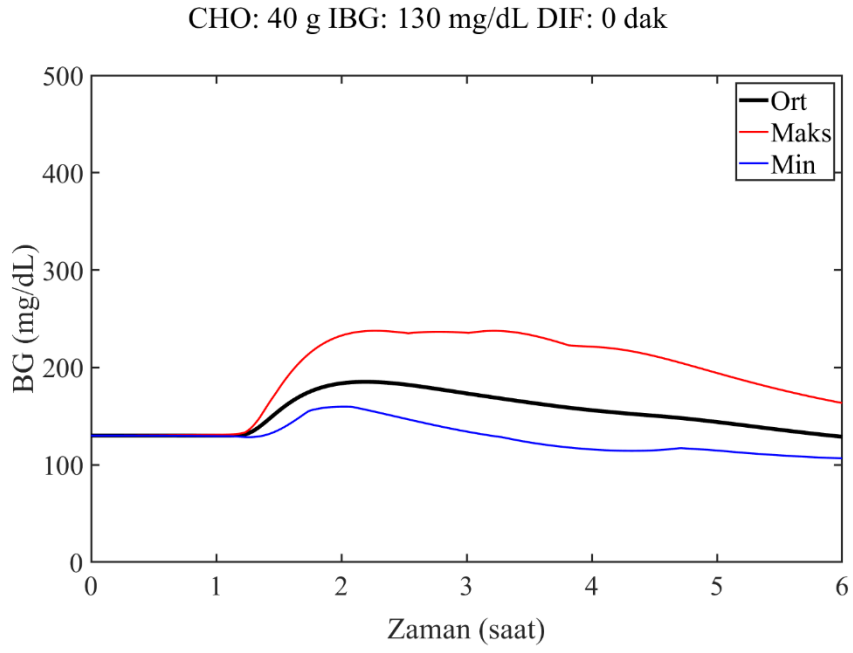


Şekil 4.7. Protokol No 2 için BG değeri ortalamaları.

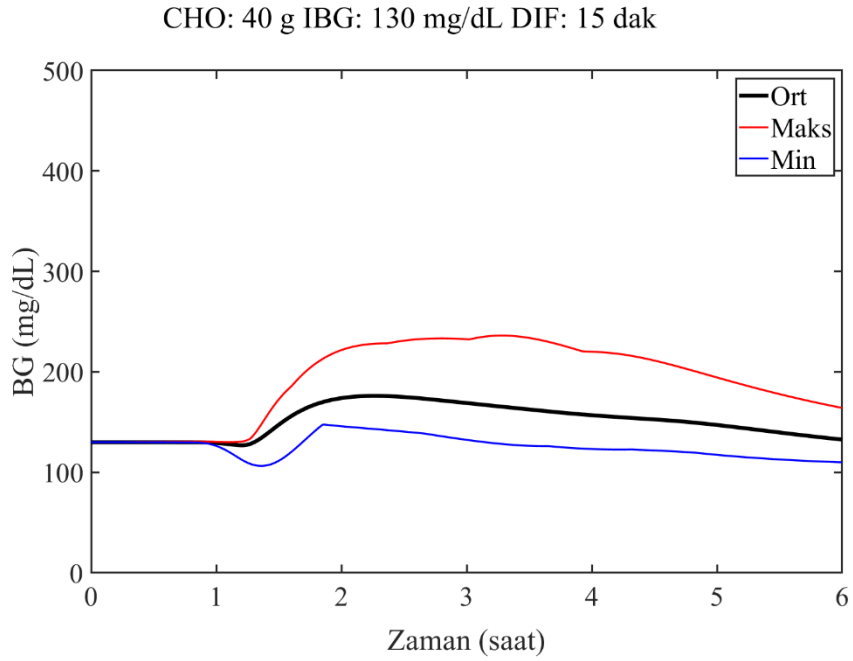
CHO: 40 g IBG: 80 mg/dL DIF: 30 dak



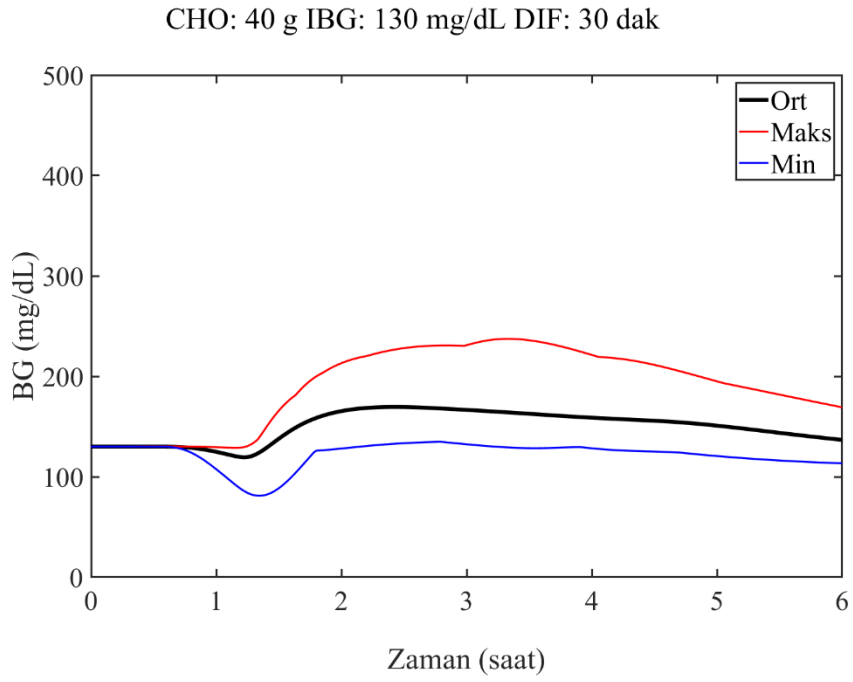
Şekil 4.8. Protokol No 3 için BG değeri ortalamaları.



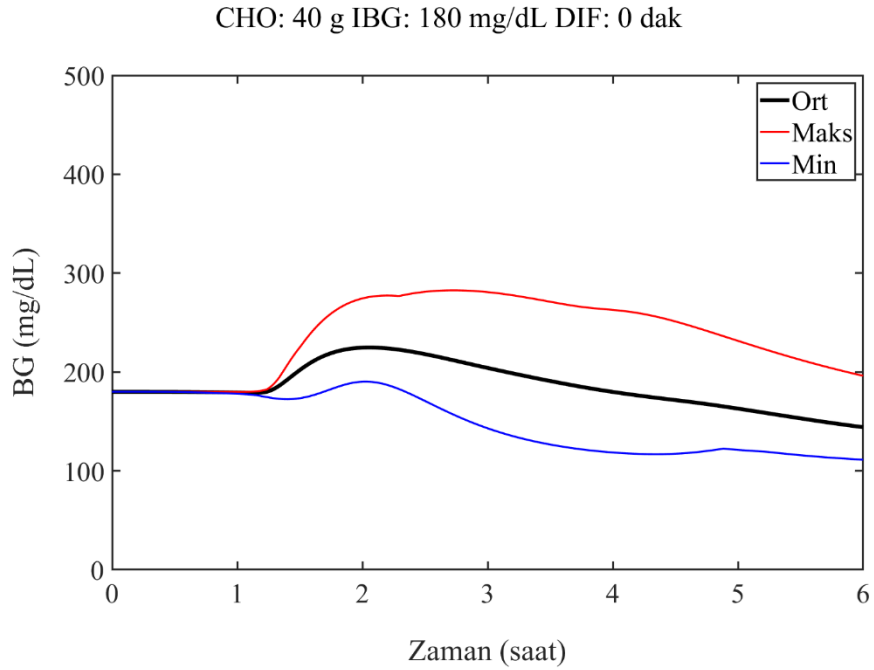
Şekil 4.9. Protokol No 4 için ortalama BG değeri ortalamaları.



Şekil 4.10. Protokol No 5 için ortalama BG değeri ortalamaları.

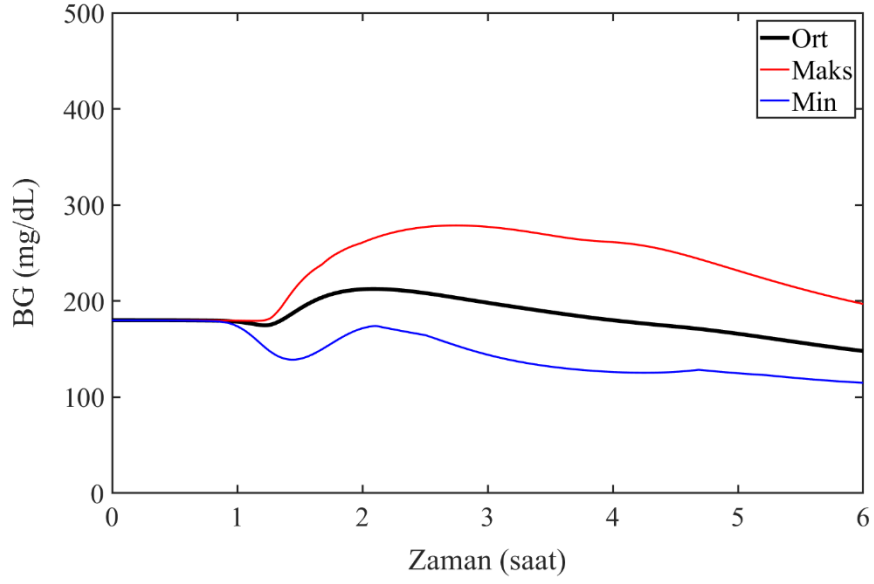


Şekil 4.11. Protokol No 6 için ortalama BG değeri ortalamaları.



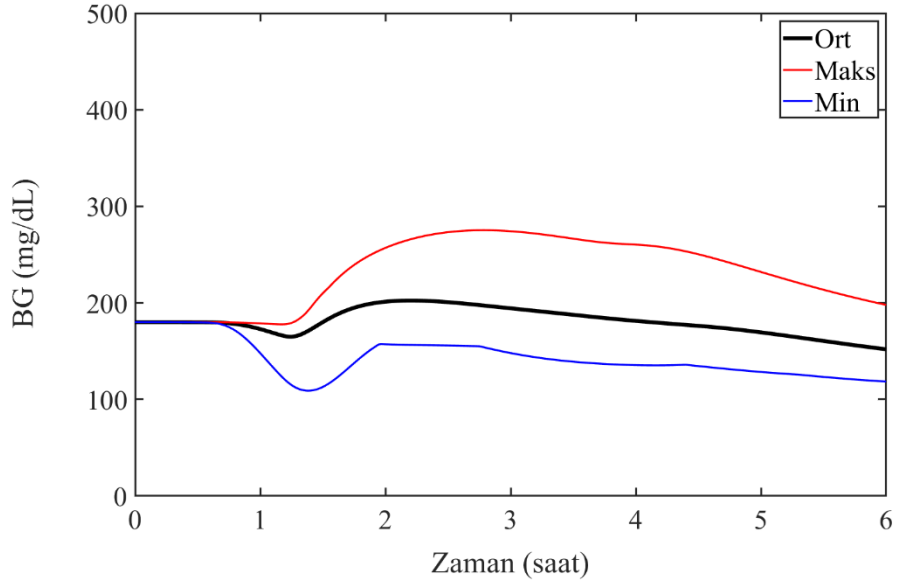
Şekil 4.12. Protokol No 7 için BG değeri ortalamaları.

CHO: 40 g IBG: 180 mg/dL DIF: 15 dak



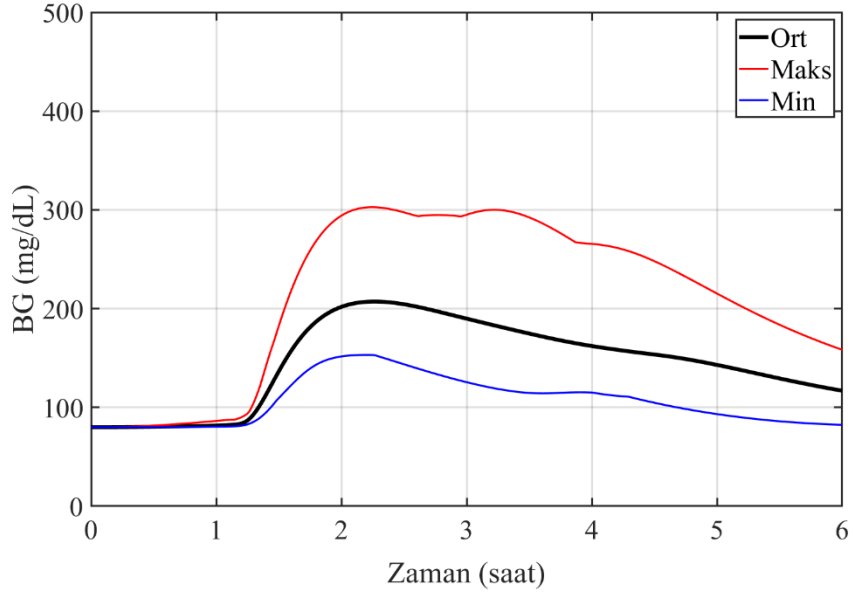
Şekil 4.13. Protokol No 8 için BG değeri ortalamaları.

CHO: 40 g IBG: 180 mg/dL DIF: 30 dak



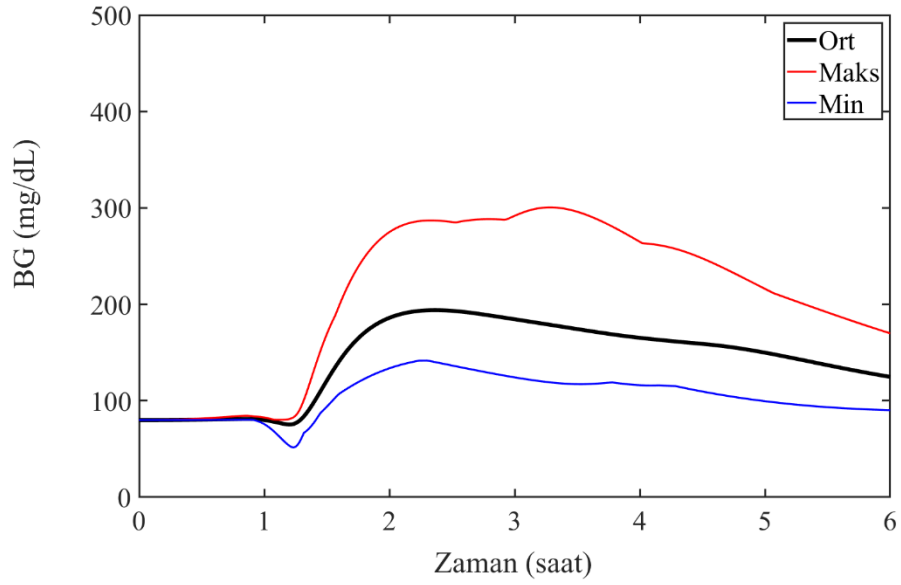
Şekil 4.14. Protokol No 9 için BG değeri ortalamaları.

CHO: 80 g IBG: 80 mg/dL DIF: 0 dak

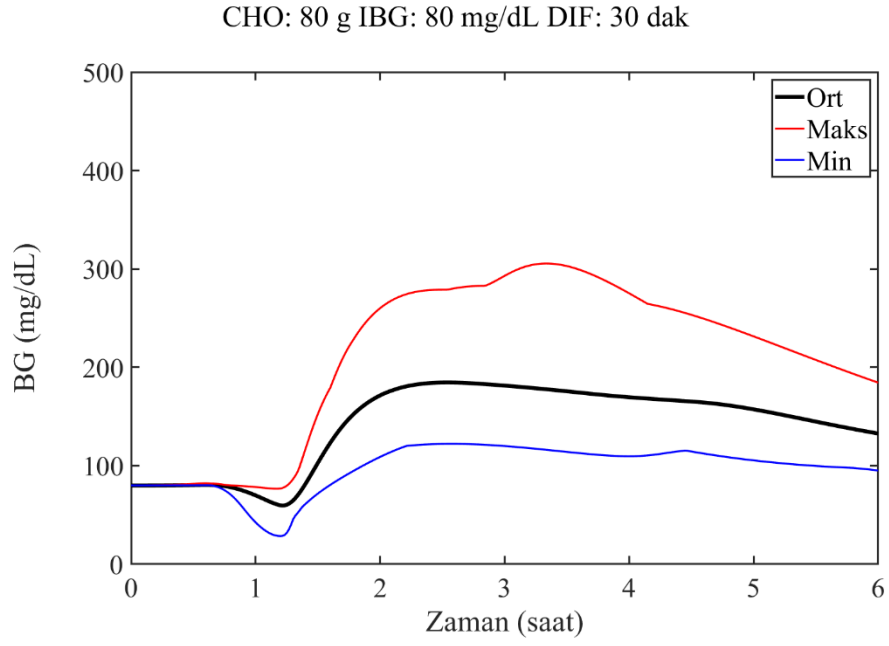


Şekil 4.15. Protokol No 10 için ortalama BG değeri ortalamaları.

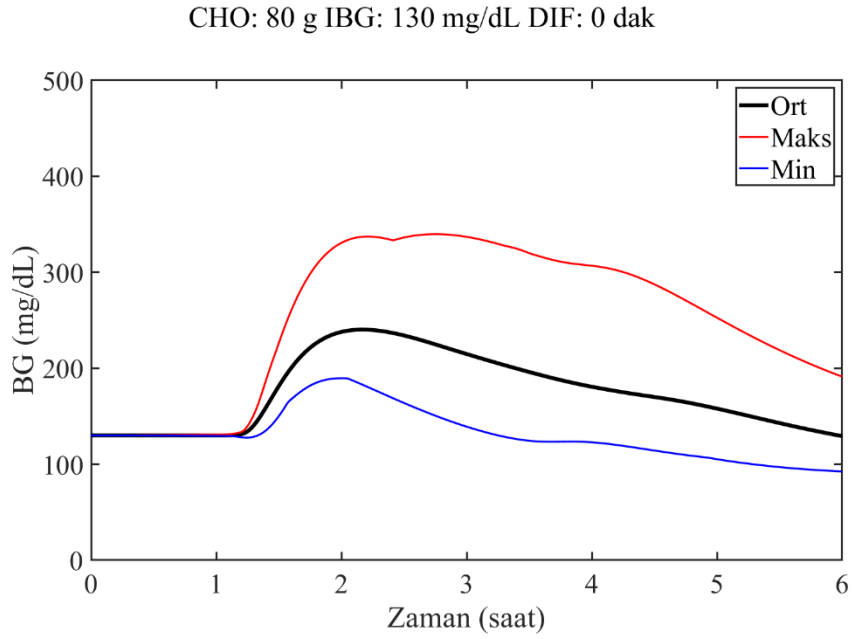
CHO: 80 g IBG: 80 mg/dL DIF: 15 dak



Şekil 4.16. Protokol No 11 için ortalama BG değeri ortalamaları.



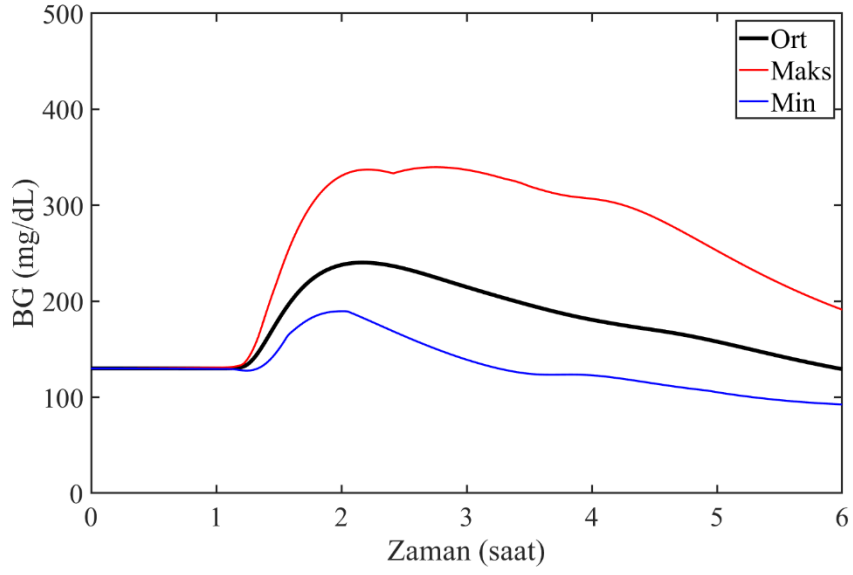
Şekil 4.17. Protokol No 12 için ortalama BG değeri ortalamaları.



Şekil 4.18. Protokol No 13 için BG değeri ortalamaları.

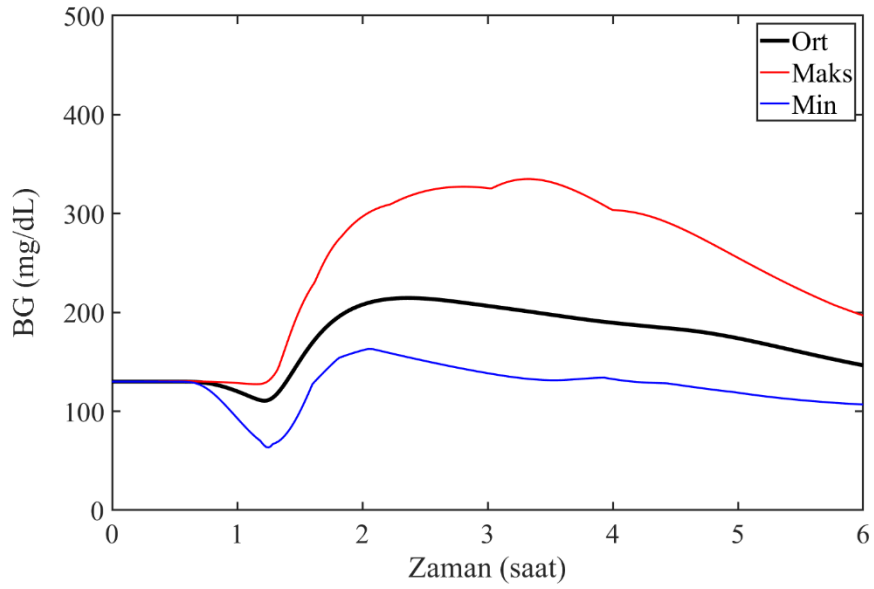


CHO: 80 g IBG: 130 mg/dL DIF: 0 dak



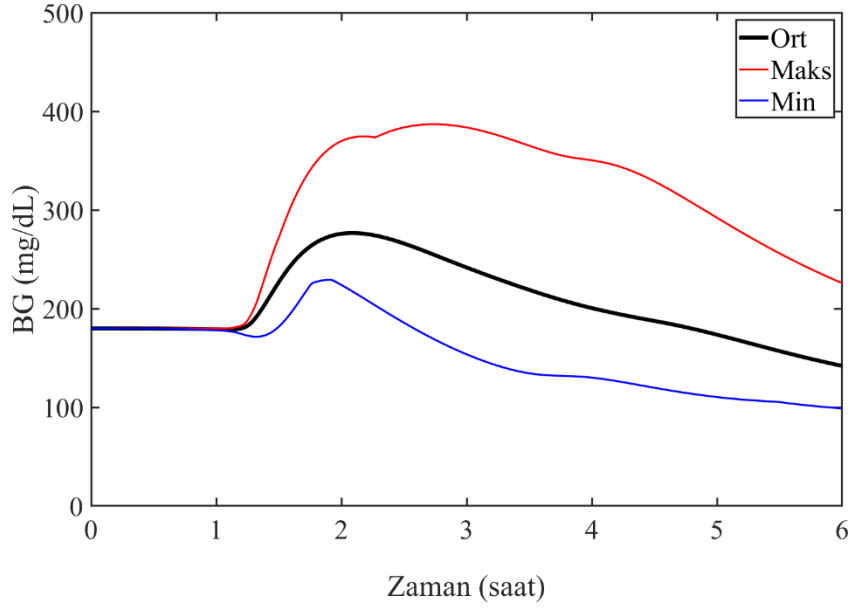
Şekil 4.19. Protokol No 14 için BG değeri ortalamaları.

CHO: 80 g IBG: 130 mg/dL DIF: 30 dak



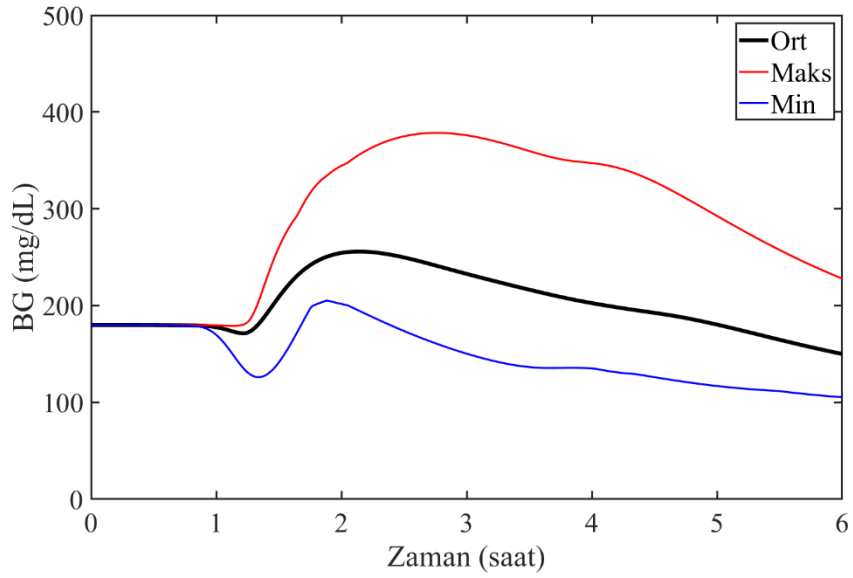
Şekil 4.20. Protokol No 15 için BG değeri ortalamaları.

CHO: 80 g IBG: 180 mg/dL DIF: 0 dak



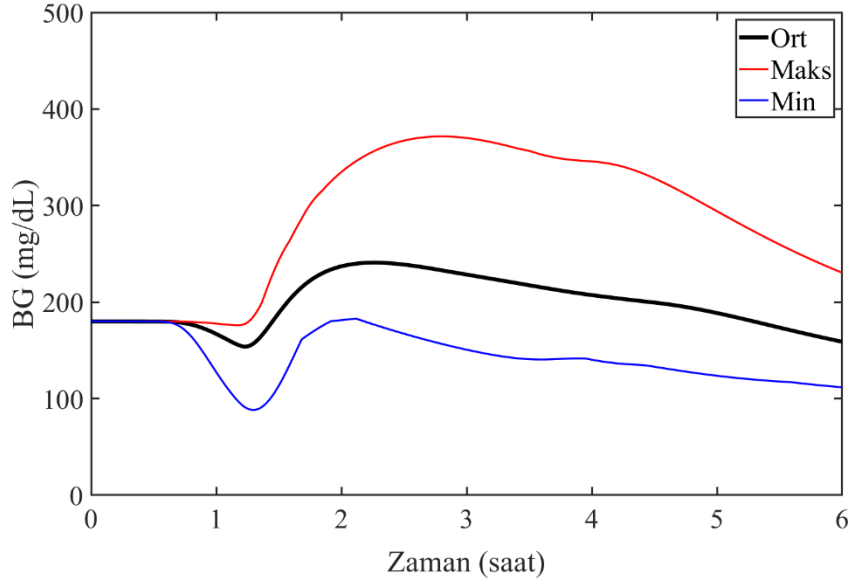
Şekil 4.21. Protokol No 16 için ortalama BG değeri ortalamaları.

CHO: 80 g IBG: 180 mg/dL DIF: 15 dak



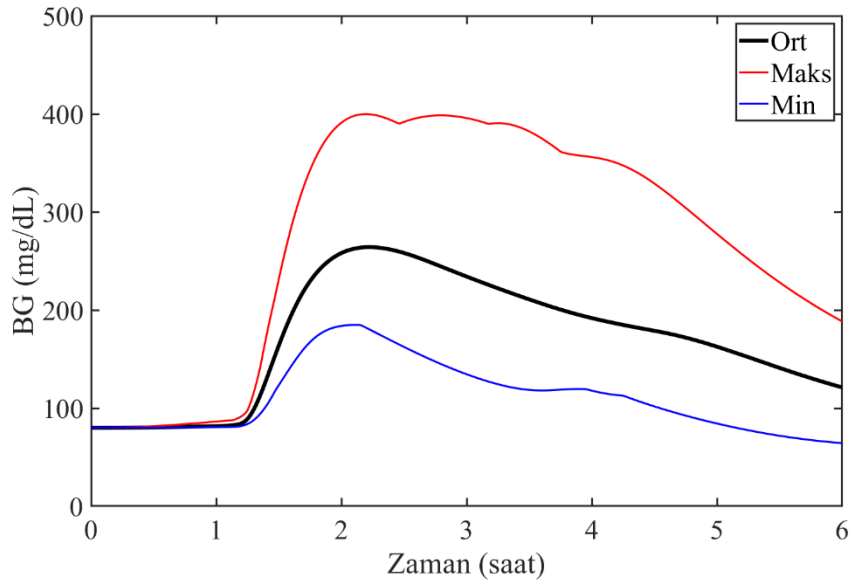
Şekil 4.22. Protokol No 17 için ortalama BG değeri ortalamaları.

CHO: 80 g IBG: 180 mg/dL DIF: 30 dak



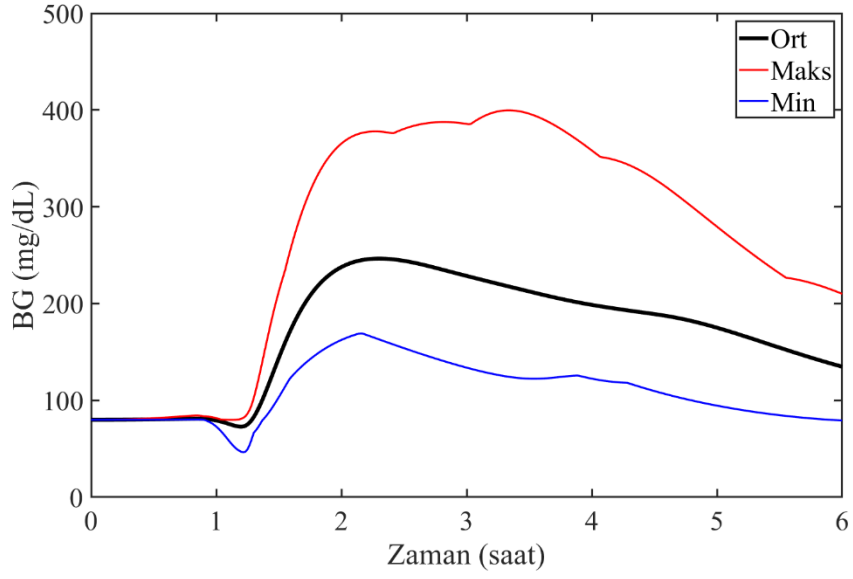
Şekil 4.23. Protokol No 18 için ortalama BG değeri ortalamaları.

CHO: 120 g IBG: 80 mg/dL DIF: 0 dak



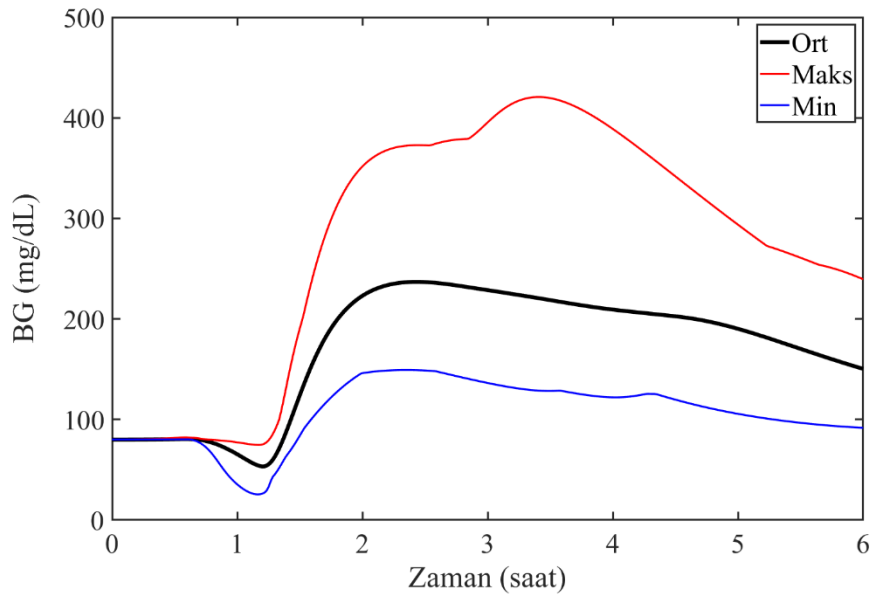
Şekil 4.24. Protokol No 19 için BG değeri ortalamaları.

CHO: 120 g IBG: 80 mg/dL DIF: 15 dak



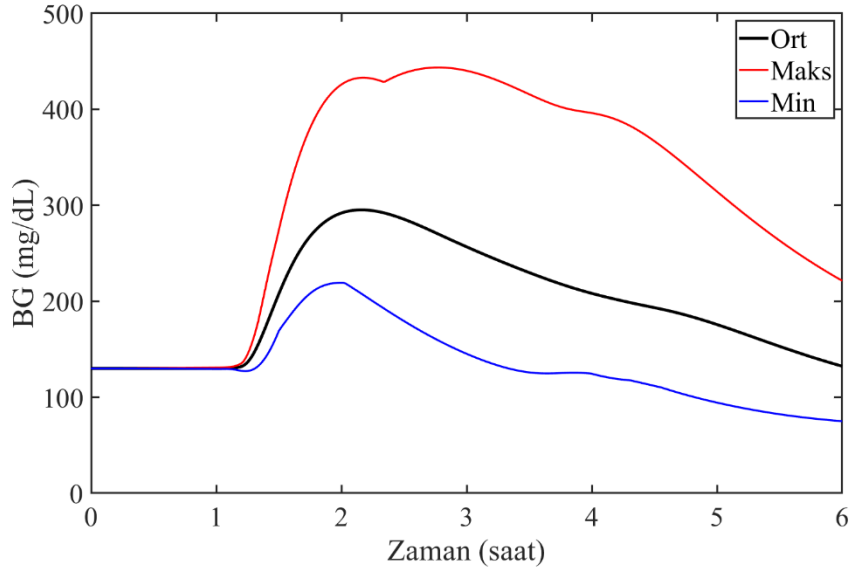
Şekil 4.25. Protokol No 20 için BG değeri ortalamaları.

CHO: 120 g IBG: 80 mg/dL DIF: 30 dak



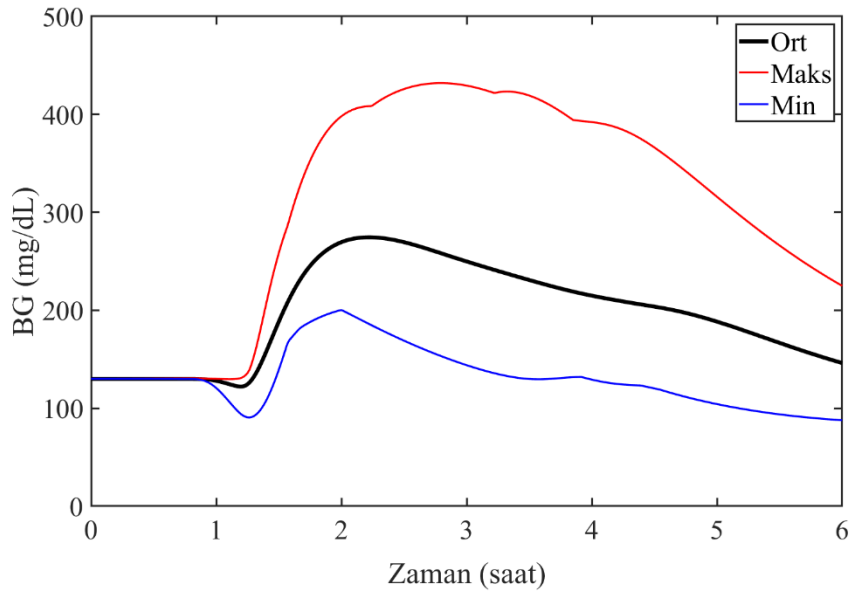
Şekil 4.26. Protokol No 21 için BG değeri ortalamaları.

CHO: 120 g IBG: 130 mg/dL DIF: 0 dak



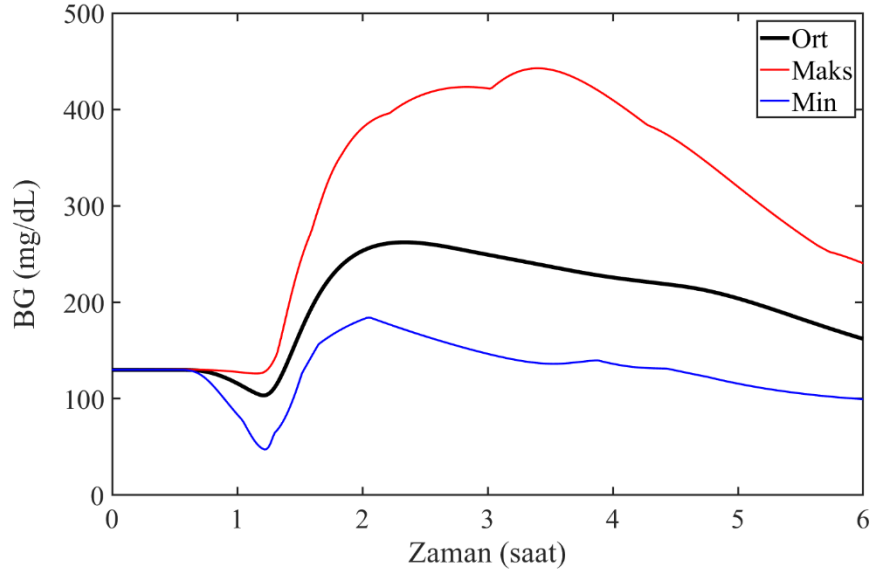
Şekil 4.27. Protokol No 22 için ortalama BG değeri ortalamaları.

CHO: 120 g IBG: 130 mg/dL DIF: 15 dak



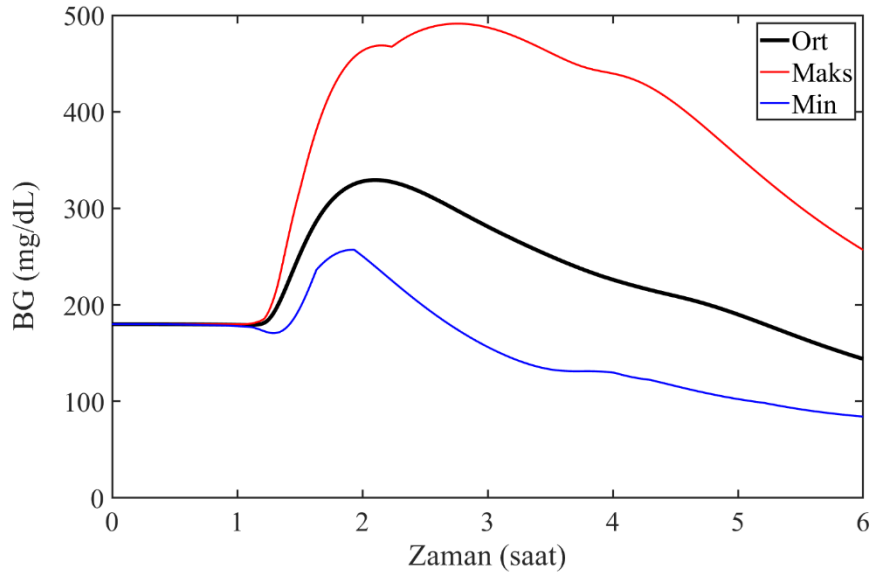
Şekil 4.28. Protokol No 23 için ortalama BG değeri ortalamaları.

CHO: 120 g IBG: 130 mg/dL DIF: 30 dak



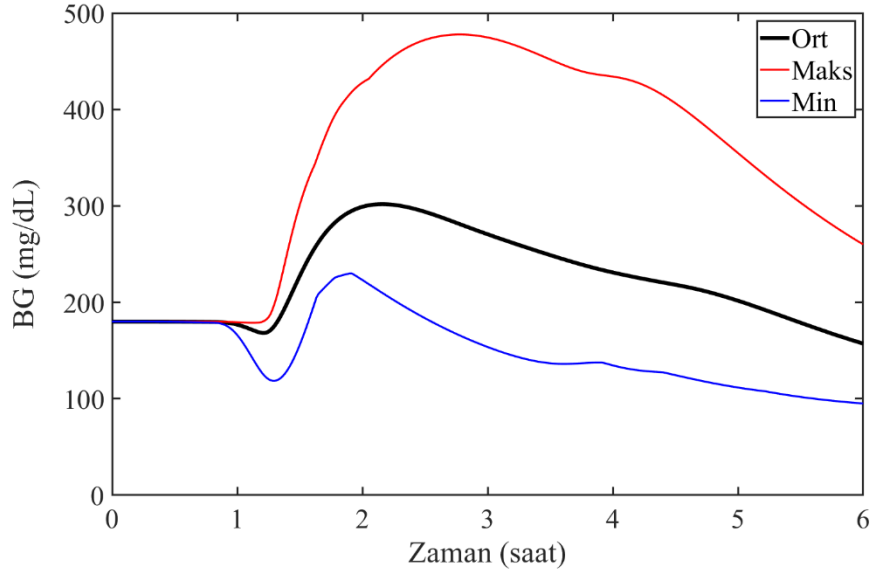
Şekil 4.29. Protokol No 24 için ortalama BG değeri ortalamaları.

CHO: 120 g IBG: 180 mg/dL DIF: 0 dak



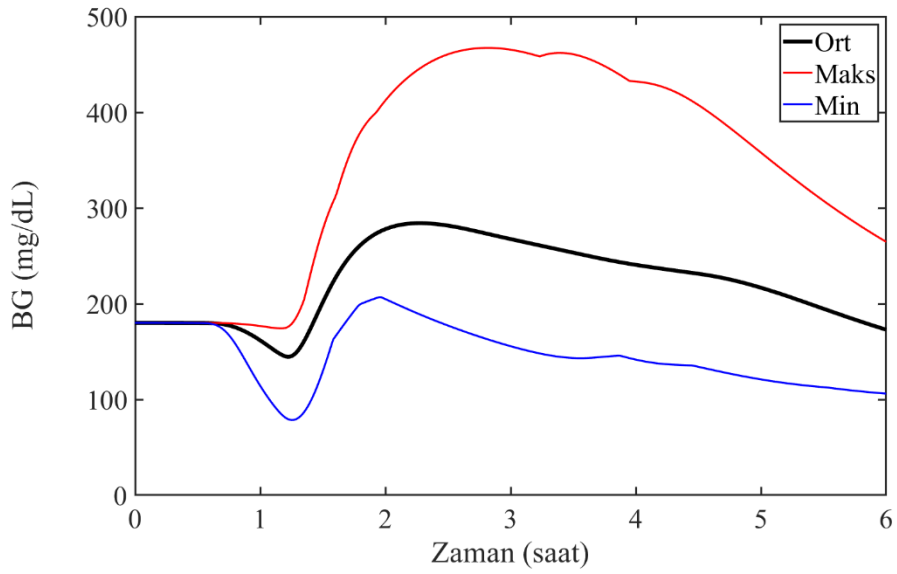
Şekil 4.30. Protokol No 25 için BG değeri ortalamaları.

CHO: 120 g IBG: 180 mg/dL DIF: 15 dak



Şekil 4.31. Protokol No 26 için BG değeri ortalamaları.

CHO: 120 g IBG: 180 mg/dL DIF: 30 dak

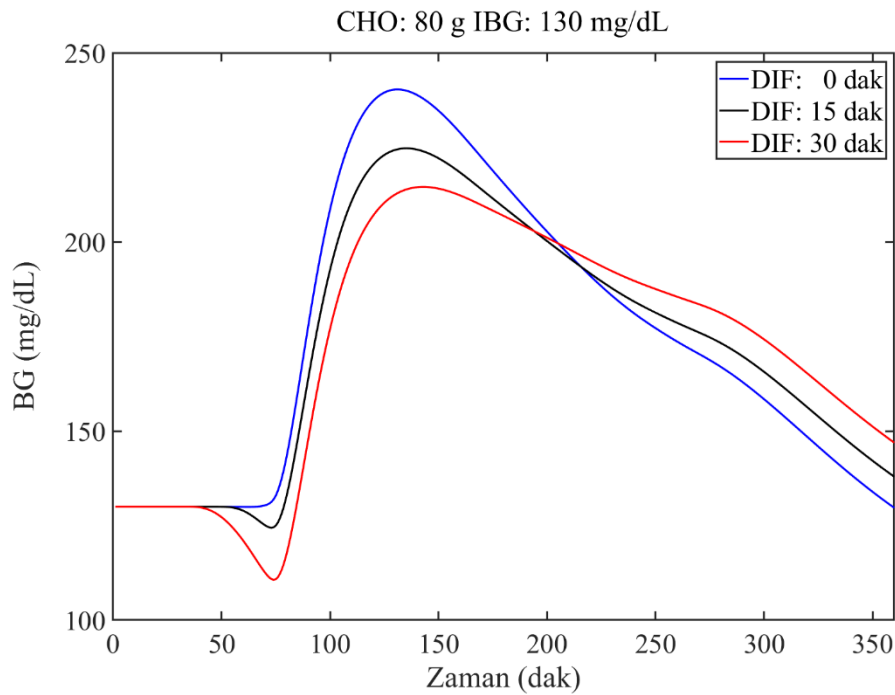


Şekil 4.32. Protokol No 27 için BG değeri ortalamaları.

Elde edilen bulgular, aşağıda gruplanarak izah edilmiştir. Bu sonuçlar, DIF süresinin en doğru değerde belirlenmesi gerekliliğini göstermektedir. T1DMS üzerinde yapılan doğrulama işlemi ile yapılan çalışmanın gerçek hastalarda da geçerli olduğu ortaya konulmuştur. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre; CHO, IBG ve DIF süresi, T1DM hastalarının postprandiyal BG değerlerinin oluşumunda en etkili parametreler olup, ideal eğriyi elde edebilmek adına, birbirleriyle ilişkileri aşağıda daha detaylı verilmiştir. Bu ilişkiler daha sonra özellik çıkarımı için kullanılacaktır.

#### 4.2.3. BG Eğrisi Üzerinde DIF Etkisi

CHO ve IBG sabit tutulduğunda, 3 farklı DIF süresi için elde edilen BG eğrisi Şekil 4.33'de görülmektedir. Tablo, Şekil ve istatistik analizlerden elde edilen sonuçlara göre DIF süresinin artması  $BG_{MAX}$ ,  $BG_{LOW}$  ve  $BG_{MEAN}$  değerlerini azaltmaktadır. Hiperglisemi azalmaktadır. Ancak buna karşılık bu sürenin çok uzaması hipoglisemi riskini de artırmaktadır. Özellikle IBG değeri düşükse, hipoglisemi riski daha belirgin hale gelmektedir.



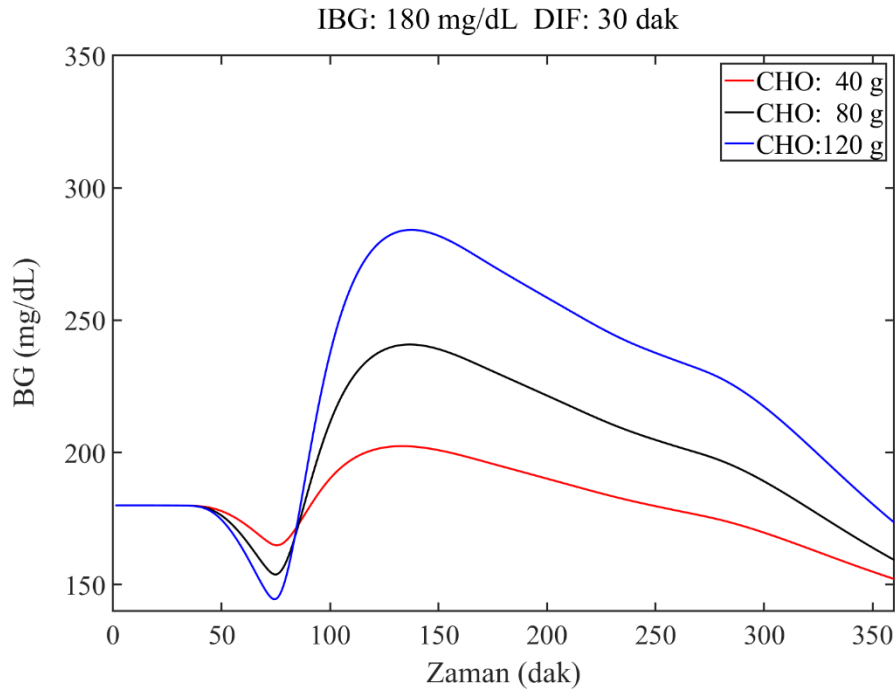
Şekil 4.33. DIF süresinin BG üzerindeki etkisi.



Şekil 4.33'ten görüldüğü gibi, DIF süresinin artmasıyla  $SD_{BG}$  önce azalmakta, belirli bir değerden sonra ise tekrar artmaya başlamaktadır. Altta oluşan kırılma noktası hipogliseminin oluşmaya başladığı anı göstermektedir. Şekilde görüleceği gibi farklı DIF süreleri için BG eğrileri farklı noktalarda birbirini kesmektedir. Diğer bir husus ise, önce daha düşük değer alan BG eğrisinin zaman ilerledikçe daha yüksek değer alıyor olmasıdır. Bu durumun hala aktif olarak bulunan insülin sebebiyle oluşan IOB etkisinde kaynaklandığı düşünülmektedir.

#### 4.2.4. BG Eğrisi Üzerinde CHO Etkisi

IBG ve DIF değeri sabit tutulduğunda, 3 farklı CHO miktarı için elde edilen BG değeri Şekil 4.34'te görülmektedir. Tablo, istatistik analiz sonuçları ve şekilden görüleceği üzere, CHO miktarındaki artış  $BG_{MEAN}$ ,  $BG_{MAX}$  ve  $SD_{BG}$  değerlerini çok fazla artırmaktadır. Buna karşılık  $BG_{LOW}$  değerini düşürmektedir. Sonuç olarak CHO miktarı artışı hastaların tüm parametrelerini olumsuz yönde etkilemekte hem hiperglisemi hem de hipoglisemi potansiyelini artırmaktadır. Bu durum T1DM hastalarında CHO miktarı sınırlandırmasını bir zaruret olarak ortaya koymaktadır.

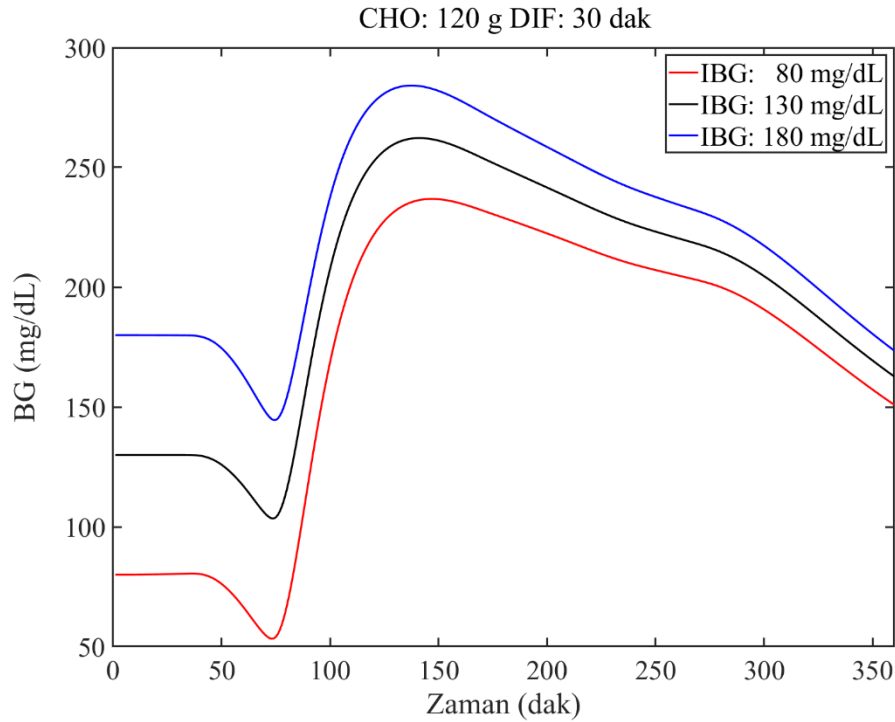


Şekil 4.34. CHO miktarının BG üzerindeki etkisi.

Burada elde edilen en önemli tespitlerden biri, artan CHO miktarının hipoglisemi riskini artırmasıdır. T1DM hastaları, içgüdüsel olarak az CHO aldıklarında DIF değerini az tutmak, çok CHO aldıklarında ise DIF süresini uzun tutmak eğilimindedirler. Çalışma sonuçlarına göre bu davranış biçiminin doğru olmadığı sonucuna varılmıştır. Çünkü artan CHO miktarı hipoglisemi riskini artırmaktadır. Bunun üstüne DIF süresi de uzatılırsa, insülin mekanizması çok daha önce faaliyete başlayacağından, CHO mekanizmasının artık insülini yakalaması çok zor olacaktır. Bu sebeple hasta hipoglisemiye girecektir. Bu sonuçlar da matematiksel model üzerinde oluşturulan teorinin, T1DMS üzerinde doğrulandığı ve hastalar üzerinde geçerli kılındığını göstermektedir.

#### 4.2.5. BG Eğrisi Üzerinde IBG Etkisi

CHO ve DIF değerleri sabit tutulduğunda, 3 farklı IBG değeri için elde edilen BG eğrileri aşağıdaki Şekil 4.35'te verilmiştir. Şekilden görüleceği üzere, daha yüksek IBG değerlerinde, BGMEAN, BG1LOW ve BGMAX değerleri yükselmekte ancak SDBG değeri düşmektedir. IBG değeri T1DM hastalarında 140 mg/dL ve altında hedeflenmektedir. Şekilde görüleceği üzere teorik modelde olduğu gibi T1DMS üzerindeki denemelerde de farklı IBG değerlerine ait BG eğrileri kesişmemiştir.



Şekil 4.35. IBG değerinin BG üzerindeki etkisi.

### 4.3. Geliştirilen Yeni Yöntem

Elde edilen verilerden, DIF süresinin doğru tespit edilmesinin hipoglisemiye önlediği ve hiperglisemiye azalttığı tespit edilmiştir. Bunun üzerine DIF süresinin doğru değerini belirlemek için aşağıdaki gibi bir yöntem sunulmuştur (Cankaya ve Aydogdu, 2020). Bu yönteme göre, BG değerlerine ait extrem değerler, CHO, IBG ve DIF değerlerinin, bu parametrelere ait katsayılardan oluşan bir katsayı matrisiyle çarpılmasıyla elde edilebilmiştir. Sunulan yöntemde öncelikle bu katsayı matrisinin her bir hasta için hesaplanması gerektiği görülmektedir. Katsayı matrisi bir defa tespit edildikten sonra, ideal DIF süresi kolaylıkla belirlenebilmektedir. Yöntem adım adım aşağıdaki gibi uygulanmaktadır. Önce, hastaya ait CHO, IBG ve DIF değerleri ile sonrasında ise postprandiyal süreçte okunan BG değeri kayıt altına alınır. Sonra bu veriler kullanılarak lineer denklem setleri oluşturulur. Bu denklem setleri hesaplamayı kolaylaştırmak için matris formunda yazılır ve denklemlerde bir katsayı matrisi yer alır. Daha sonra bu katsayı matrisi çözülerek CHO, DIF ve IBG katsayıları belirlenir.

Sunulan yöntemde, ideal DIF süresi, hastayı hipoglisemiye sokmayacak en uzun bekleme süresi olarak bulunmuştur. Postprandiyal dönemde, BG değerinin ineceği en düşük değer  $BG_{LOW}$  değeri olup 80 mg/dL olarak belirlenmiştir. Tüm T1DM hastaları için, insülin pompası kullansın ya da kullanmasın, CHO, IBG ve DIF değerleri her öğünde mutlaka tespit edilmek zorundadır. BG değerleri de mutlaka okunmak zorundadır. Dolayısıyla lineer matris denklemleri bu bilgiler kullanılarak kolaylıkla oluşturulmaktadır. Kullanılan verinin artması, katsayı matrisinin doğruluk oranını artırmaktadır. Yöntemin uygulama adımları aşağıda verilmiştir.

#### 4.3.1. BG Extrem Değerleri İçin Lineer Denklemler ve Katsayı Matrisi

Açık çevrim kontrolde, BG parametrelerini oluşturmada kullanılacak temel eşitlik Denklem (4.2)'de verilmiştir.

$$[x]_{1 \times 3} \cdot [A]_{3 \times 1} = [B]_{1 \times 1} \quad (4.2)$$

Burada;  $[A]$  giriş matrisi,  $[B]$  çıkış veya sonuç matrisi,  $[x]$  katsayı matrisidir. Önerilen yaklaşımda Denklem (4.2)'de bileşenler Denklem (4.3)'teki gibi tanımlanır.

$$\begin{aligned}
[x]_{1 \times 3} &= [x_{IBG} \quad x_{DIF} \quad x_{CHO}]_{1 \times 3} \\
[A]_{3 \times 1} &= \begin{bmatrix} IBG \\ DIF \\ CHO \end{bmatrix}_{3 \times 1} \\
[B]_{1 \times 1} &= [BG]_{1 \times 1}
\end{aligned} \tag{4.3}$$

Bu durumda ifade Denklem (4.4)'teki gibi tekrar yazılabilir. Katsayı matrisinin elemanları aslında IBG, DIF ve CHO değerlerinin çarpılacağı ağırlık katsayılarıdır ve BG extrem değerleri bu çarpım sonucundan elde edilmektedir.

$$[x_{IBG} \quad x_{DIF} \quad x_{CHO}]_{1 \times 3} \cdot \begin{bmatrix} IBG \\ DIF \\ CHO \end{bmatrix}_{3 \times 1} = [BG]_{1 \times 1} \tag{4.4}$$

$[x]$  katsayı matrisinde tanımlanan  $x_{IBG}$ ,  $x_{DIF}$ ,  $x_{CHO}$  parametreleri sırasıyla *IBG*, *DIF* ve *CHO* değerlerinin çarpım katsayılarına karşılık gelmektedir. Eğer BG parametresine ait  $n$  adet farklı parametre hesaplanmak istenirse, hesaplanacak her yeni bilgi için çıkış ve giriş matrislerine birer adet ilave satır eklenmelidir. Bu durumda matris boyutları aşağıda gösterildiği gibi olacaktır.

$$[x]_{n \times 3} \cdot \begin{bmatrix} IBG \\ DIF \\ CHO \end{bmatrix}_{3 \times 1} = [BG]_{n \times 1} \tag{4.5}$$

Lineer eşitliklerin doğası gereği, çözüme ulaşmak için çok daha farklı lineer eşitliklerin yazılması mümkündür. Bu çalışmada ele alınan denklem yaklaşımlarından biri Denklem (4.6)'da verilmiş olup tüm denklemler deneysel olarak test edilmiştir.

$$[x]_{n \times 2} \cdot \begin{bmatrix} DIF \\ CHO \end{bmatrix}_{2 \times 1} + [I]_{n \times n} \cdot [IBG]_{n \times 1} = [BG]_{n \times 1} \tag{4.6}$$

Burada;  $[I]$  birim matristir. Tez çalışmasında bu amaçla daha farklı denklemler üzerinde de çalışılmış ancak en iyi sonucu Denklem (4.5) vermiştir. Bu nedenle tez içerisinde Denklem (4.5)'ten alınan sonuçlara yer verilmiştir. Kullanılan  $n$  boyutlu nihai denklem seti Denklem (4.7)'de verilmiştir.

$$\begin{bmatrix} x_{11} & x_{12} & x_{13} \\ x_{21} & x_{22} & x_{23} \\ x_{31} & x_{32} & x_{33} \\ x_{41} & x_{42} & x_{43} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots \end{bmatrix}_{n \times 3} \cdot \begin{bmatrix} IBG \\ DIF \\ CHO \end{bmatrix}_{3 \times 1} = \begin{bmatrix} BG_{MEAN} \\ SD_{BG} \\ BG_{1LOW} \\ BG_{MAX} \\ \vdots \\ \vdots \end{bmatrix}_{n \times 1} \quad (4.7)$$

Öğün sonrası erişilecek en düşük hipoglisemi değeri ( $BG_{1LOW}$ ), öğün sonrası erişilecek en yüksek hiperglisemi değeri ( $BG_{MAX}$ ), ortalama BG değeri ( $BG_{MEAN}$ ), BG değerine ait standart sapma değeri ( $SD_{BG}$ ) hastaların bilmek istediği temel BG parametreleri olarak seçilmiştir. IBG, DIF ve CHO sabit giriş matrisidir. BG değerlerini oluştururken kullanılacak katsayılar da katsayı matrisini oluşturmaktadır. İdeal DIF süresinin belirlenmesinde  $BG_{1LOW}$  ve  $BG_{MAX}$  değerlerinin bulunması yeterlidir. Diğer BG parametreleri, geliştirilen yöntemin bu parametrelerin öngörülmesinde ne kadar başarılı olabileceğini de görmek içindir. Çalışmada, katsayı matrisini mümkün olduğunca doğru belirleyebilmek için, 27 ayrı protokole ait sonuçlar kullanılmıştır. Her bir BG parametresi için 27 ayrı eşitlik yazılmıştır. Girilen 27 farklı çalışma verisine göre yazılan  $n=27$  boyutlu lineer matris eşitlikleri Denklem (4.8)'de görülmektedir.

$$\begin{bmatrix} IBG_1 & DIF_1 & CHO_1 \\ IBG_2 & DIF_2 & CHO_2 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ IBG_{27} & DIF_{27} & CHO_{27} \end{bmatrix}_{27 \times 3} \cdot \begin{bmatrix} x_{11} & x_{12} & x_{13} & x_{14} \\ x_{21} & x_{22} & x_{23} & x_{24} \\ x_{31} & x_{32} & x_{33} & x_{34} \end{bmatrix}_{3 \times 4} = \begin{bmatrix} BG_{MEAN1} & SD_{BG1} & BG_{1LOW2} & BG_{MAX27} \\ BG_{MEAN2} & SD_{BG1} & BG_{1LOW2} & BG_{MAX27} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ BG_{MEAN27} & SD_{BG1} & BG_{1LOW2} & BG_{MAX27} \end{bmatrix}_{27 \times 4} \quad (4.8)$$

Yukarıda ifade edilen  $[x]$  katsayı matrisinin çözümü MATLAB yardımıyla Denklem (4.9) kullanılarak çözülebilmektedir.

$$x = \text{linsolve}(A, B) \quad (4.9)$$

Çalışmada elde edilen  $[x]$  katsayı matrisine ait katsayılar Tablo 4.2'de görülmektedir. Katsayı matrisi, IBG, DIF ve CHO değerlerinin BG değerinin oluşmasındaki ağırlığını göstermektedir. İstatistiksel analizler,  $-0.1 < x < +0.1$  arasında  $x$  katsayısının anlamlı olmadığını ve sıfır alınabileceğini göstermektedir.

**Tablo 4.2.** Tüm denekler ve gruplar için katsayı matrisi değerleri

Groups	X	BG <sub>MEAN</sub>	SD <sub>MEAN</sub>	BG <sub>ILOW</sub>	BG <sub>MAX</sub>
All Mean	X <sub>IBG</sub>	0.806	-0.019	1.024	0.877
	X <sub>DIF</sub>	0.167	-0.119	-0.637	-0.585
	X <sub>CHO</sub>	0.800	0.491	-0.042	1.483
Adult Mean	X <sub>IBG</sub>	0.796	0.039	1.022	0.900
	X <sub>DIF</sub>	0.184	-0.246	-0.587	-0.632
	X <sub>CHO</sub>	0.480	0.303	-0.049	1.005
Adult1	X <sub>IBG</sub>	0.778	0.044	1.014	0.901
	X <sub>DIF</sub>	0.222	-0.223	-0.518	-0.595
	X <sub>CHO</sub>	0.494	0.288	-0.029	1.082
Adoles Mean	X <sub>IBG</sub>	0.887	-0.004	1.023	0.958
	X <sub>DIF</sub>	-0.015	-0.153	-0.392	-0.608
	X <sub>CHO</sub>	0.839	0.518	-0.035	1.501
Adoles8	X <sub>IBG</sub>	0.850	-0.004	1.026	0.915
	X <sub>DIF</sub>	0.075	-0.147	-0.541	-0.575
	X <sub>CHO</sub>	0.643	0.414	-0.044	1.226
Child Mean	X <sub>IBG</sub>	0.737	-0.065	1.020	0.784
	X <sub>DIF</sub>	0.332	0.008	-0.940	-0.545
	X <sub>CHO</sub>	1.080	0.657	-0.045	1.960
Child8	X <sub>IBG</sub>	0.883	-0.029	1.045	0.997
	X <sub>DIF</sub>	0.182	-0.036	-0.718	-1.064
	X <sub>CHO</sub>	1.184	0.727	-0.066	2.181

Adoles = Adolescent (ergen).

#### 4.3.2. BG Parametrelerinin Öngörülmesi

Geliştirilen yöntemin başarısını görmek için, katsayı matrisi kullanılarak öngörülen değerlerle, T1DMS simülasyonu sonucunda gerçekleşen değerler karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma işlemi tüm hastalar için yapılmış olup, Child8 isimli deneğin verileri Tablo 4.3'te verilmiştir. Öngörülen ve gerçekleşen değerler arasındaki regresyon, Denklem (4.10)'daki standart formül kullanılarak hesaplanmıştır.

$$R^2 = 1 - \frac{\sum(y_i - y'_i)^2}{\sum(y_i - \bar{y})^2} \quad (4.10)$$

Burada;  $y_i$  öngörülen değerler,  $y'_i$  gerçekleşen değerler ve  $\bar{y}$  gerçekleşen değerlerin

ortalaması,  $R^2$  ise regresyon değeridir. Child8 için regresyon değeri,  $BG_{LOW}$ ,  $BG_{MAX}$  ve  $BG_{MEAN}$  için sırasıyla; 0.95, 0.99 ve 0.98 olarak gerçekleşmiştir. Diğer tüm hastalar için de aynı aralıkta değerler elde edilmiştir.

Çalışma sonucunda, öğün sonrası hipergliseminin ana nedeninin, yüksek CHO içeriği ve yüksek IBG değeri olduğu görülmüştür. Öğün sonrası hipogliseminin nedeni ise IBG değeri düşükken, fazla miktarda CHO alınmasıdır. IBG değeri düşükken çok fazla miktarda CHO alınması, şiddetli hipoglisemi riskini artırmaktadır. Bu şartlar oluştuğunda BG yönetimi zorlaşmakta ve daha profesyonel yaklaşım gerekmektedir.

**Tablo 4.3.** Child8 için öngörülen ve gerçekleşen değerlerin karşılaştırılması

CHO g	IBG mg/dL	DIF min	$BG_{LOW}$ mg/dL		$BG_{MAX}$ mg/dL		$BG_{MEAN}$ mg/dL		BGRI
			Pre	Real	Pre	Real	Pre	Real	
60	100	0	101	100	231	245	159	179	9.4
60	100	10	93	100	220	234	161	178	8.9
60	100	20	86	94	209	224	163	177	8.6
60	100	30	79	85	199	215	165	176	8.3
60	100	40	72	72	188	207	167	173	8.1
60	150	0	153	150	280	285	204	214	15.6
60	150	10	146	148	270	272	205	212	14.9
60	150	20	138	142	259	261	207	210	14.3
60	150	30	131	134	249	251	209	210	13.9
60	150	40	124	123	238	244	211	209	13.6
100	100	0	98	100	318	333	207	217	17.5
100	100	10	91	99	307	315	209	215	16.8
100	100	20	84	89	297	299	210	215	16.8
100	100	30	76	73	286	284	212	214	16.0
100	100	40	69	52	275	280	214	215	16.2
100	150	0	150	150	368	372	251	250	23.9
100	150	10	143	147	357	351	253	247	22.8
100	150	20	136	138	346	332	255	246	22.1
100	150	30	129	124	336	319	256	246	21.8
100	150	40	121	108	325	309	258	248	21.7

Pre = predicted (öngörülen), Real = realized (gerçekleşen).

### 4.3.3. İdeal DIF Süresinin Belirlenmesi

Geliştirilen yöntemin başarısını test etmek için zor yönetilebilir durumlara uygun CHO ve IBG değerleri seçilerek, denemeler yapılmıştır. Bu şartlar için ideal DIF süresi belirlenmeye çalışılmıştır. Kullanılan senaryo ile Adolescent 8 için öngörülen değerler Tablo 4.4'te verilmiştir (Cankaya ve Aydogdu, 2020).

**Tablo 4.4.** Verilen CHO ve IBG değerlerine göre Adolescent8 için ideal DIF süresi değerleri

CHO	IBG	DIF <sub>IDEAL</sub>	BG <sub>LOW</sub>	BG <sub>MAX</sub>
g	mg/dL	Min	mg/dL	mg/dL
30	80	1	80.2	109.7
30	90	20	80.2	107.6
30	100	30	85.0	111.0
60	80	0	79.4	146.7
60	90	17	80.5	146.1
60	100	30	83.7	147.7
90	80	0	78.1	183.5
90	90	15	80.3	184.0
90	100	30	82.4	184.5
120	80	0	76.8	220.3
120	90	13	80.0	221.9
120	100	30	81.1	221.3
150	80	0	74.9	256.4
150	90	10	80.3	260.4
150	100	29	80.3	258.6

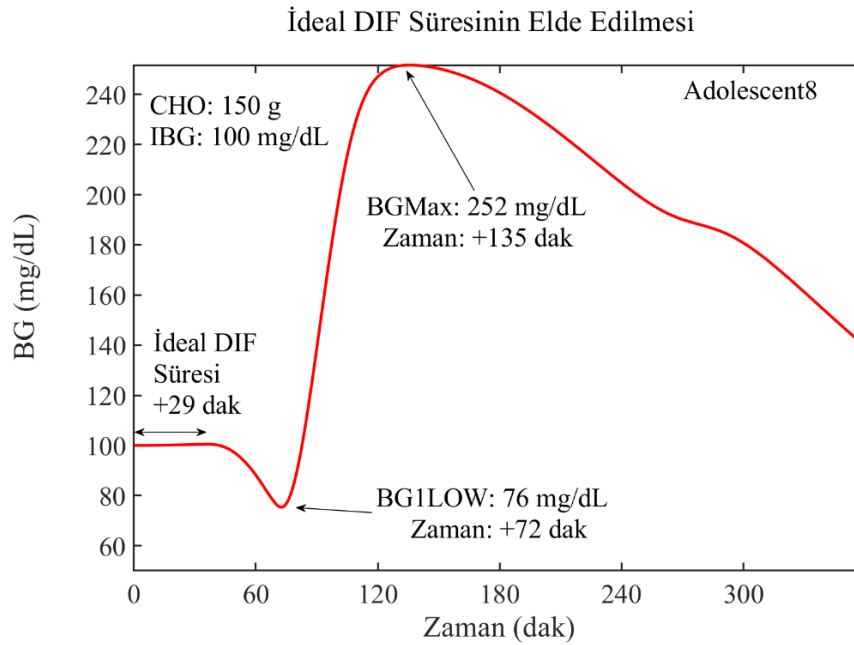
İdeal DIF süresini tespit edecek algoritma, hastayı hipoglisemiye sokmayacak en uzun DIF süresi olarak tarif edilmiştir. Ancak güncel T1DM tedavi uygulamalarında bu süre 30 dakika ile sınırlandırılmıştır. Hipoglisemi sınırı da normalde 70 mg/dL olmasına rağmen, +10 mg/dL güvenlik toleransı ile 80 mg/dL olarak seçilmiştir. Literatürde, hipoglisemi durumunda, T1DM hastalarının metabolik dinamiklerinin doğrusallıktan uzaklaştığı tespit edilmiştir. Dolayısıyla hipoglisemi durumunda ve hipoglisemi sınırında yapılan öngörüler gerçek değerlerden uzak kalacaktır. İdeal DIF süresi hastalarda hiç hipoglisemi oluşturmayacak şekilde belirlenmelidir. Bu sebeple eğer hastanın IBG değeri 80 mg/dL altında ise DIF süresi doğrudan sıfır seçilmektedir. İdeal DIF süresinin belirlenmesinde günümüzde geçerli optimizasyon yöntemleri de kullanılabilir. Bu



çalışmada, az sayıda parametre bulunması ve T1DMS'nin yinelemeye uygun yapısı sebebiyle, iterasyon yöntemi tercih edilmiştir. Adolescent8 isimli denek için, oluşturulan zorlu CHO ve IBG senaryosu ile bu senaryolar için hesaplanan ideal DIF süresi ve hesaplanan BG değerleri Tablo 4.4'te görülmektedir.

#### 4.3.4. Tespit Edilen İdeal DIF Süresi Değerinin Doğrulanması

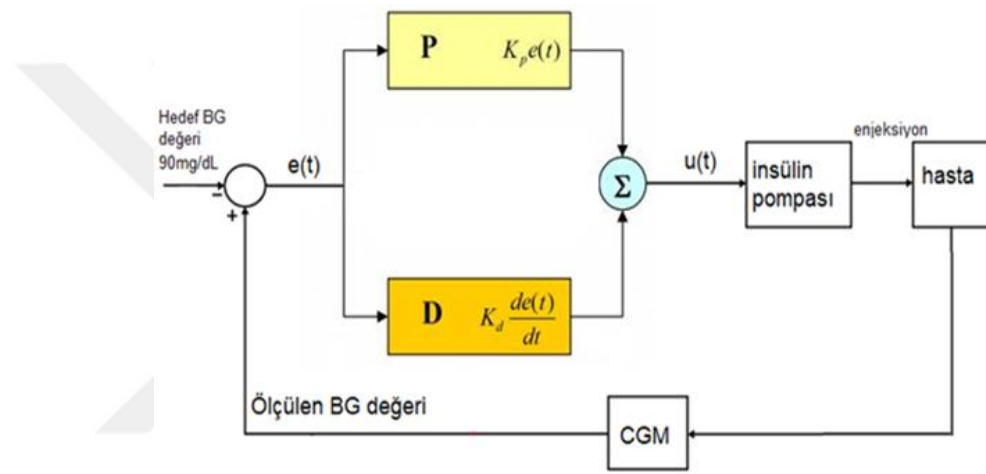
Yukarıda belirlenen ideal DIF sürelerinin doğruluğunu test etmek amacıyla, T1DMS üzerinde çalışmalar doğrulanmıştır. CHO 150g, IBG 100 mg/dL ve ideal DIF süresi 29 dakika olarak elde edilen değerlere ait gerçekleşen BG eğrisi Şekil 4.36'da verilmiştir. Şekilden görüleceği üzere, öğün sonrası BG değerleri, tam olarak öngörüldüğü şekilde gerçekleşmiştir. Hastaya ait BG değerlerinde bir minimum ve bir adet maksimum noktası oluşmuştur. Bu noktalara göre de elde edilen hipoglisemi ve hiperglisemi değerleri, öngörülen değerlerle uyumludur. Diğer tüm hastalar için aynı şekilde sonuçlar elde edilmiştir. Geliştirilen bu yöntem hem insülin pompası kullanan hem de kullanmayan tüm hastalarda aynı şekilde uygulanabilir.



Şekil 4.36. Adolescent8 isimli hasta için ideal DIF süresinin doğrulanması.

## 5. KAPALI ÇEVİRİM BG REGÜLASYONU

Kapalı çevrim BG regülasyonu, AP geliştirilmesi sürecindeki nihai hedeftir. AP sistemleri, belirlenen miktarda insülinin hastaya enjekte edebilecek özellikle bir insülin pompası, hastanın BG değerini sürekli ölçerek ilgili cihazlara ileten bir CGM sistemi ve insülin pompası içerisinde ya da bu pompayla haberleşen akıllı bir cihaz içerisinde gömülü çalışan bir kapalı çevrim kontrol algoritmasından oluşmaktadır. Şekil 5.1’de kapalı çevrim BG regülasyonuna örnek bir kontrol devresi verilmiştir (Soylu, 2018; Soylu ve Danisman, 2018b).



Şekil 5.1. PD Denetleyici ile BG kontrolü

Kapalı çevrim kontrol, her ne kadar çok kolay bir çözümmüş gibi görünse de insülin ve CHO mekanizmalarının yapısında var olan gecikmeler ve belirsizlikler sistemi oldukça zor bir hale getirmektedir. İnsülin ve CHO mekanizmaları, 5-15 dakika içerisinde etki etmeye başlasa bile etkinlik süresi 6 saat kadar sürmektedir. Etki mekanizmaları ise sabit bir değer değil bir eğri şeklindedir. Bu durum, hastaya uygulanan insülinin cevabının alınmasında 30 dakikayı geçen bir zaman gecikmesine neden olmakta, bu da zaman gecikmeli bir sistem olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çoğu sistemi kararsızlığa götürebilecek kadar uzun bir süredir. Diğer bir zorluk ise, tedavinin sadece insülin kullanılarak yapılması, insan metabolizmasında olduğu gibi, düşen KG değerini yeniden yükseltecek bir glukagon kullanımının bulunmamasıdır. Dolayısıyla, verilen fazla miktarda insülin hastaya hipoglisemiye sokacak ve geri döndürülemez durumların oluşmasına neden olabilecektir. Bu zorluklar nedeniyle, kapalı çevrim BG kontrol sistemlerinde kullanılacak algoritmaların çok iyi bir öngörü yeteneğine sahip olması

gerekmektedir. Ayrıca hipoglisemiye engelleyecek birden fazla katmandan oluşan gelişmiş güvenlik algoritmaları içermesi gerekmektedir (Yersel, 2007; Nesimioglu ve Soylemez, 2014; Nesimioglu ve Soylemez, 2016; Çankaya ve Aydoğdu, 2019b; 2019c; Prendin ve ark., 2021; Roversi ve ark., 2021; Vettoretti ve Di Camillo, 2021).

Bu çalışma kapsamında T1DM hastalarının kapalı çevrim BG kontrolü için üç farklı algoritma geliştirilmiş ve test edilmiştir. Bu algoritmalar sırayla aşağıda açıklanmıştır. Yapılan denemelerde kullanılmak üzere farklı senaryolar oluşturulmuş, bu senaryolar 10 çocuk, 10 ergen ve 10 yetişkin olmak üzere 30 sanal hastası bulunan FDA onaylı T1DMS kullanılarak test edilmiştir. Denemelerde hem BG trendleri hem de hastalığın kronik etkilerini ortaya koyan çeşitli risk parametreleri kayıt altına alınmıştır.

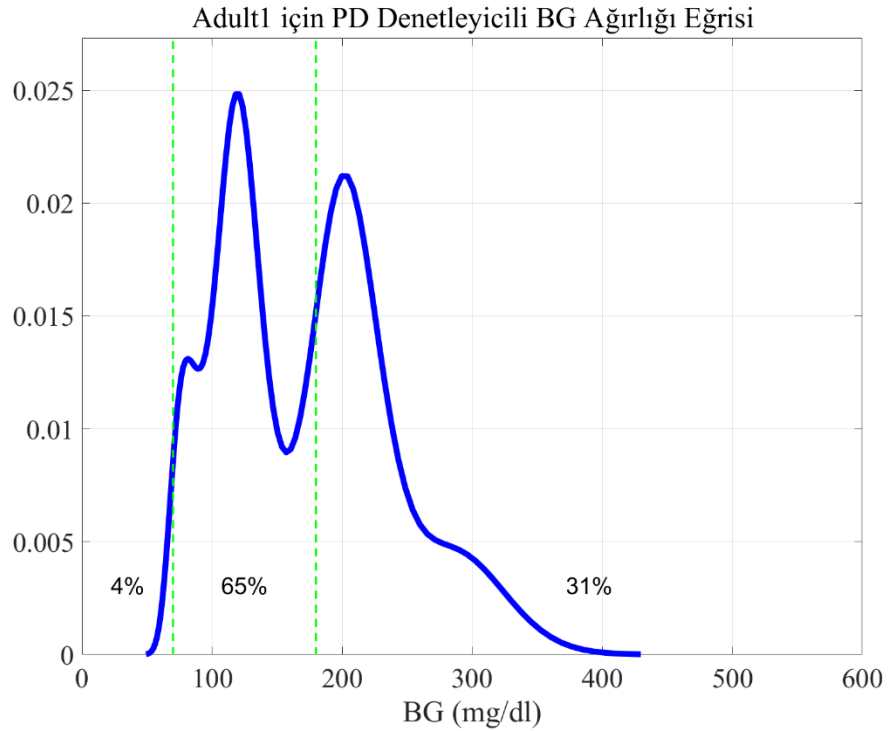
Literatür çalışmalarında yaygın olarak 1 öğün, 1 gün veya 36 saat süreli senaryolar kullanılmıştır. Test sürecinin uzaması kontrolü zorlaştırmaktadır. Bu çalışmada geliştirilen algoritmaların etkinliğini görebilmek adına kapalı çevrim senaryolar 3 gün olarak hazırlanmış ve 80 saatlik bir süreyi kapsayacak şekilde oluşturulmuştur.

### 5.1. PD Denetleyici Tasarımı

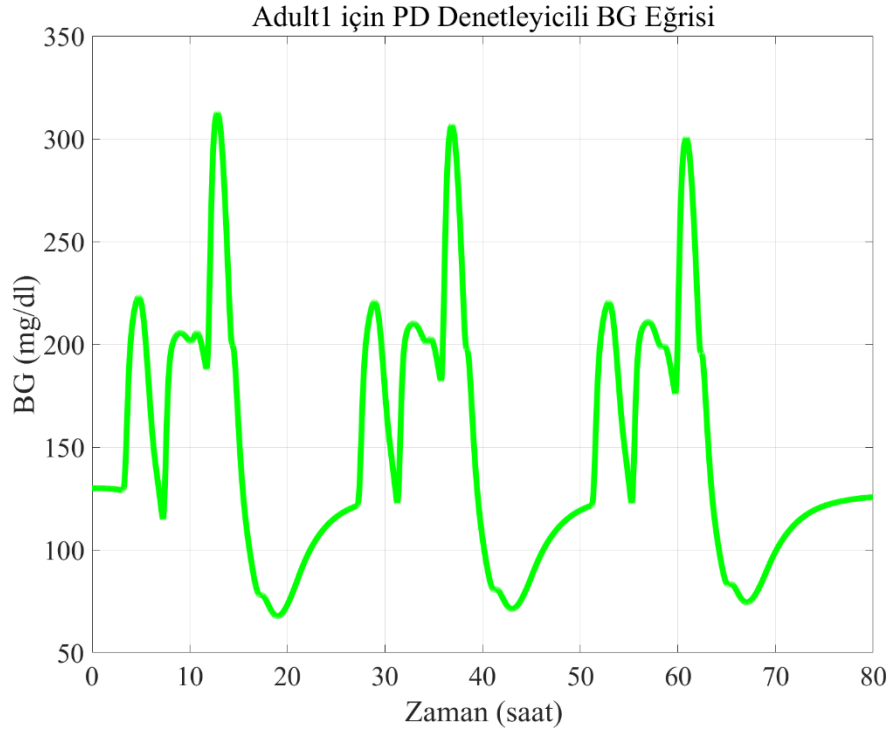
Literatür çalışmaları, kapalı çevrim BG kontrol algoritmalarında sıkça kullanılan klasik PID ve bunun türevi denetleyicilerin tek başlarına yeterli olmadığı ve bir destekleyici gelişmiş kontrol yöntemiyle takviye edilmesi gerektiğini göstermektedir. PID denetim yapısı ele alındığında ise integral teriminin varlığı, hastaların hipoglisemi riskini artırdığından, PD denetleyiciler kontrolde daha başarılı olabilmektedir. T1DM hastalarının kapalı çevrim BG kontrolünde kullanılan standart denetleyici yapısı Şekil 5.1'de görülmektedir. Simulink modeli Şekil 5.2'de verilmiştir. T1DM hastalarının BG regülasyonunda, denetleyici kullanımında, denetleyici parametrelerinin belirlenmesi kritik önemlidir. PD parametrelerini ayarlayabilmenin en kolay yolu MATLAB içerisinde bulunan Auto-Tune modülünün kullanılmasıdır. Burada otomatik ayarlama süreci başladığında, sistem giriş-çıkış verilerini toplamak ve gerçek zamanlı olarak frekans yanıtını tahmin etmek için bir test sinyali uygular. Açık çevrim otomatik ayarlayıcı bloğunda, tahmin süreci boyunca, sistem giriş sinyali  $u$  ile giriş sinyaline eklenen değişim  $\Delta u$  arasında geri besleme döngüsünü açar. Burada  $u + \Delta u$ 'ya, ayar için belirlenen hedef bant genişliğinin 1/3, 1, 3 ve 10 katı frekanslarda sinüzoidal sinyallerin bir süper pozisyonu ilave edilir. DC kazancını tahmin etmek için basamak sinyali de uygulanabilir. Tüm test sinyalleri, deney başladığında var olan  $u$  sinyalinin üzerine ilave edilir.



Kapalı döngü PID kontrol Auto-Tune bloğunda ise sistem ayar esnasında mevcut kazançları ile PID kontrolörünün kontrolü altında kalır. Kapalı döngü ayarının kullandığı sinüzoidal test sinyallerinin frekansı, köşe frekansının 1/10, 1/3, 1, 3 ve 10 katı olarak seçilir. Ayar sona erdiğinde, blok, PID kazançlarını hesaplamak için tahmini frekans yanıtını kullanır. Ayarlama algoritması, belirtilen kontrol bant genişliği ve faz marjını elde ederken performans ve sağlamlığı dengelemeyi amaçlar. Bloktan ayarlanmış kazançlar PID kontrol cihazınıza aktarılabilir, bu da kapalı döngü performansını gerçek zamanlı olarak doğrulamanıza izin verir. Ancak FDA onaylı T1DMS ile çevrimiçi veri etkileşimi yapılamadığından, elde edilen değerlere göre dışardan katsayı optimizasyonu gerekmektedir. Bu durum zaten çok uzun süren her bir simülasyon testi sebebiyle uygulanabilir değildir. Bu sebeple Auto-Tune çalışma prensibine mümkün olduğunca yakın bir yaklaşımla parametre ayarı manuel olarak yapılmaya çalışılmıştır. Optimizasyon yöntemleriyle, hipoglisemi değeri 65 mg/dL altında olmaması koşuluyla, en iyi katsayılar P için 0.75, D için 1, türevsel kontrolde gürültünün etkisini azaltmak için kullanılan alçak geçiren filtrede etkinlik katsayısı N için 20 iken elde edilmiştir. Bu denetleyici ile ölçülen periyot boyunca BG'nin hangi değerlerde daha yoğun olarak bulunduğunu gösteren BG ağırlığı (BG Density) Şekil 5.3'te, elde edilen BG değerlerinin değişimini gösteren BG eğrisi (BG Trace) Şekil 5.4'te verilmiştir.



Şekil 5.3. Klasik PD için BG ağırlığı



**Şekil 5.4.** Klasik PD için BG eğrisi

Denemelerde, en düşük hipoglisemi değeri 67 mg/dL, en yüksek BG değeri ise 313 mg/dL olarak gerçekleşmiştir. P katsayısının artması, ortalama BG değerini düşürmekle beraber, hipoglisemiye de artırdığından, ortalama BG değeri daha aşağı çekilememiştir. Çalışmalarda Tablo 3.1’de verilen senaryo kullanılmıştır.

## 5.2. Sistem Tanılama Tabanlı PD Denetleyici Tasarımı

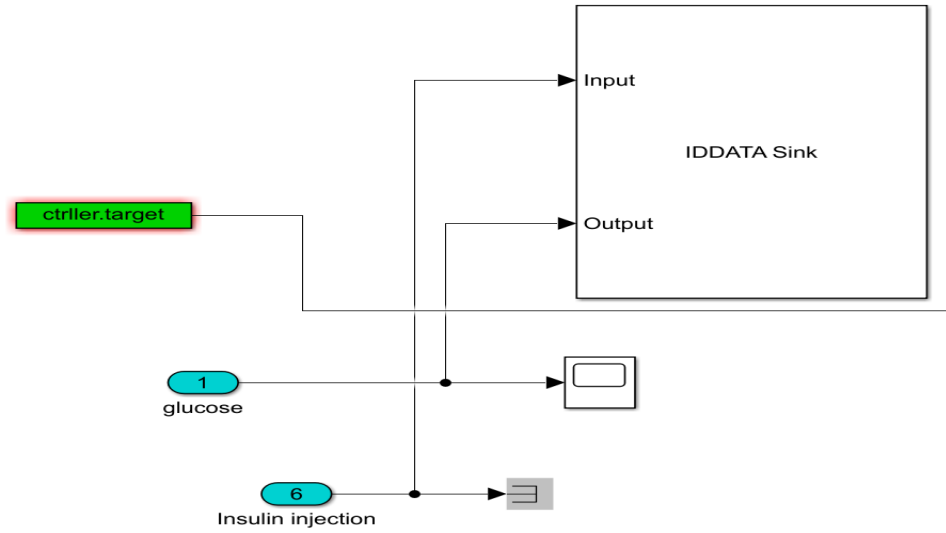
İnsülin ve CHO metabolizması için PD denetleyici katsayılarının bilinen yöntemlerle veya deneme yanılma yoluyla belirlenmesi çok zordur. Katsayı belirleme için ortaya konulan deneysel yaklaşımlarda, sisteme ait basamak cevabı üzerinde bulunan çeşitli kritik noktalar belirlenerek denetleyici parametreleri hesaplanır. Ziegler Nichols, Chien Hrones Reswich, Choen Coon, Tyreus Luyben tarafından geliştirilen yöntemler, katsayıların ne kadar iyi belirlenebildiğinin bir ölçüsü olarak da kullanılan yaygın yöntemlerdir. Birim basamak cevabını kullanan açık çevrim yöntemlerle, gerçek ayrık ve katlı kutupları olan sistemler, cevapları birinci dereceden sistem cevabına benzetilerek katsayı hesabı yapılabilir. Ancak integratör içeren sistemler ile az sönümlü sistemlerde bu yöntem uygulanamaz. Kapalı çevrim deneysel yöntemlerde ise sistem kritik kararlılığa

getirilerek, sürekli sinüzoidal bir değişim gösterebilirse hesaplama yapılabilir. Bu durumda sanal eksen üzerinde iki kök oluşacağı için, kök yer eğrisi üzerinden bu yöntemin kullanılıp kullanılmayacağı görülür. BG düzenleme mekanizmasının lineer olmaması sebebiyle açık çevrim yöntemlerin uygulaması zor iken, BG değeri salınım getirilemeyeceğinden, kapalı çevrim yöntemlerin kullanılması ise mümkün değildir. Ayrıca matematiksel hesaplama yoluyla da PD denetleyici tasarlanabilir ancak kontrol edilecek sistem modelinin tam olarak bilinmesi gerekir. Bu yüzden bu çalışmada, alternatif bir yöntem olarak, sistem tanılama ile aşağıda anlatıldığı şekilde denetleyici katsayısı belirlenmeye çalışılmıştır.

### 5.2.1. SI Kullanılarak BG Regülasyon Sisteminin Tanınması

İnsan BG düzenleme metabolizması, hem lineer hem de lineer olmayan bileşenler içeren, zamanla değişen, zaman gecikmeli bir sistemdir. Değişim döngüsü 24 saatlik bir periyoda sahiptir. Ayrıca insülin ve CHO etkileri en az 15 dakika gibi bir sürede başlayıp 3-5 saat boyunca devam edebildiği için zaman gecikmeli sistem özelliği taşır. BG izleme sisteminden gelen verilerin de mevcut teknolojiye yaklaşık 10-15 dakika öncesini yansıtması, ölçümde de bir zaman gecikmesi varlığını gösterir. Bu gecikmeler BG kapalı çevrim kontrol sisteminin başarısını en çok zorlayan etkendir. Tüm bu koşullar dikkate alındığında, kontrol edilecek sistem hakkında yeterli bilgi sahibi olmak kontrol başarısını artıracaktır. Bu sebeple BG regülasyon sistemine ait transfer fonksiyonunun mümkün olduğunca doğru tespit edilmesi gerekmektedir. T1DM hastalığında, genel olarak tüm parametreler hastalara özeldir. Dolayısıyla sistem tanılama teorik olarak bu hastalara çok uygundur. Çalışmada, bu amaçla MATLAB ortamında SI kullanılarak BG regülasyon sistemi elde edilmiş ve BG kontrolü için bir PD denetleyici tasarlanmıştır. SI için kullanılan IDDATA Sink yapısı Şekil 5.5'te görülmektedir.

MATLAB ortamında SI özelliği kullanılarak BG regülasyon sisteminin çıkarılmasına ait adımlar aşağıda özetlenmiştir. Bu çalışmada öncelikle hastaların insülin ve CHO'ya bağlı BG transfer fonksiyonlarının tam olarak belirlenebilmesi için, kolay çıkarım yapılmasına olanak sağlayan senaryolar geliştirilmiştir. Hem CHO hem de insülinin BG üzerine tek başlarına BG üzerine olan etkilerini gösterebilmek için kullanılan senaryo dosyası içeriği Şekil 5.6'da verilmiştir. CHO ve bolus insülin değerleri giriş, BG değeri çıkış olmak üzere iki giriş tek çıkışlı bir kontrol sisteme ait değişkenlerin tanımlandığı program parçası ekran görüntüsü Şekil 5.7'de verilmiştir.



Şekil 5.5. Kullanılan IDDATA Sink yapısı ekran görüntüsü

```

Scenario for SI
%Tsimul=1080
%QTsimul=min
%simToD=0
%Tclosed=1080
%Treg=0
%BGinit=200
%Tmeals=[60 360 660]
%Tbolus=[60 360 660]
%Ameals=[0.01 50 50]
%Abolus=[2 0.01 4]
%QTmeals=min
%Qmeals=total
%Dmeals=[15]
%Qbasal=quest
%Qbolus=total
%QTbolus=min

```

Şekil 5.6. SI için senaryo dosyası içeriği

```

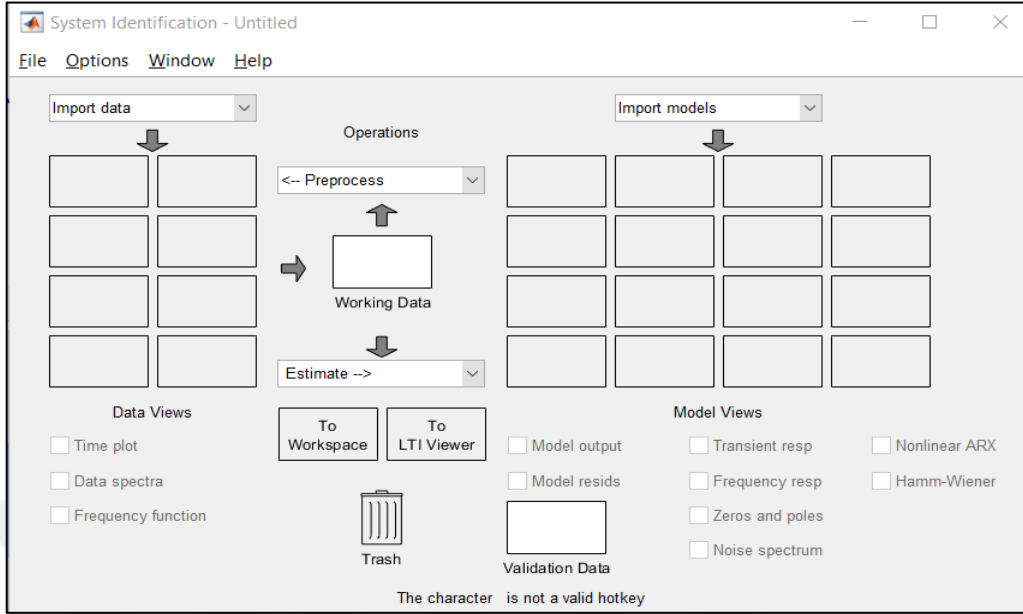
1 - load('sim_results.mat')
2 - si1 = iddata([data.results.G.signals.values],[data.results.CHO.signals.values,data.results.injection.signals.values],0.05);
3 - si1.InputName = {'CHO';'BOLUS'};
4 - si1.OutputName = {'G'};
5 - plot(si1(:,1,1))
6 - hold on;
7 - plot(si1(:,1,2))
8 - mi = impulseest(si1,50);
9 - clf, step(mi)
10 - showConfidence(impulseplot(mi),3)
11 - ident

```

Şekil 5.7. İki giriş tek çıkışlı bir kontrol sistemi için SI script ekran görüntüsü

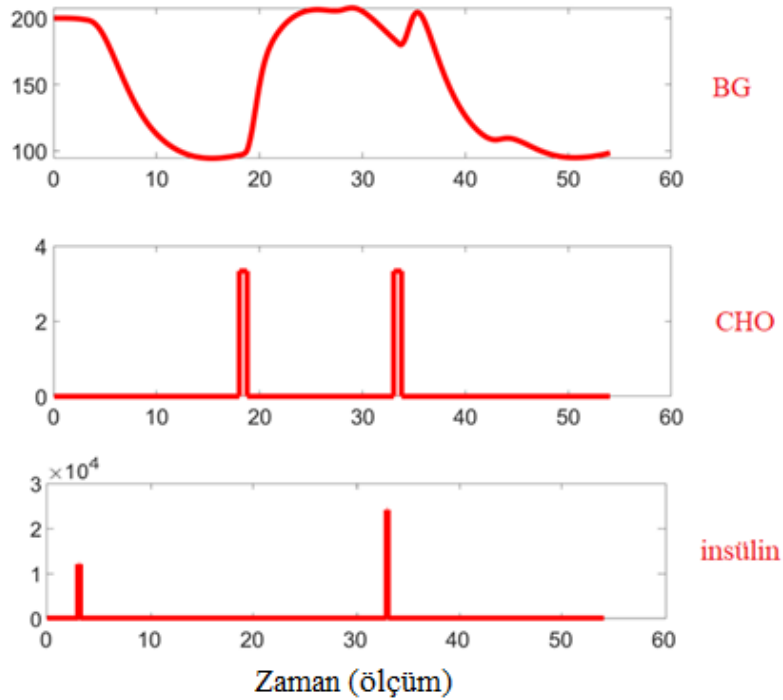


Sistem tanılamaya ait MATLAB fonksiyon seçim ekranı Şekil 5.8’de görülmektedir.



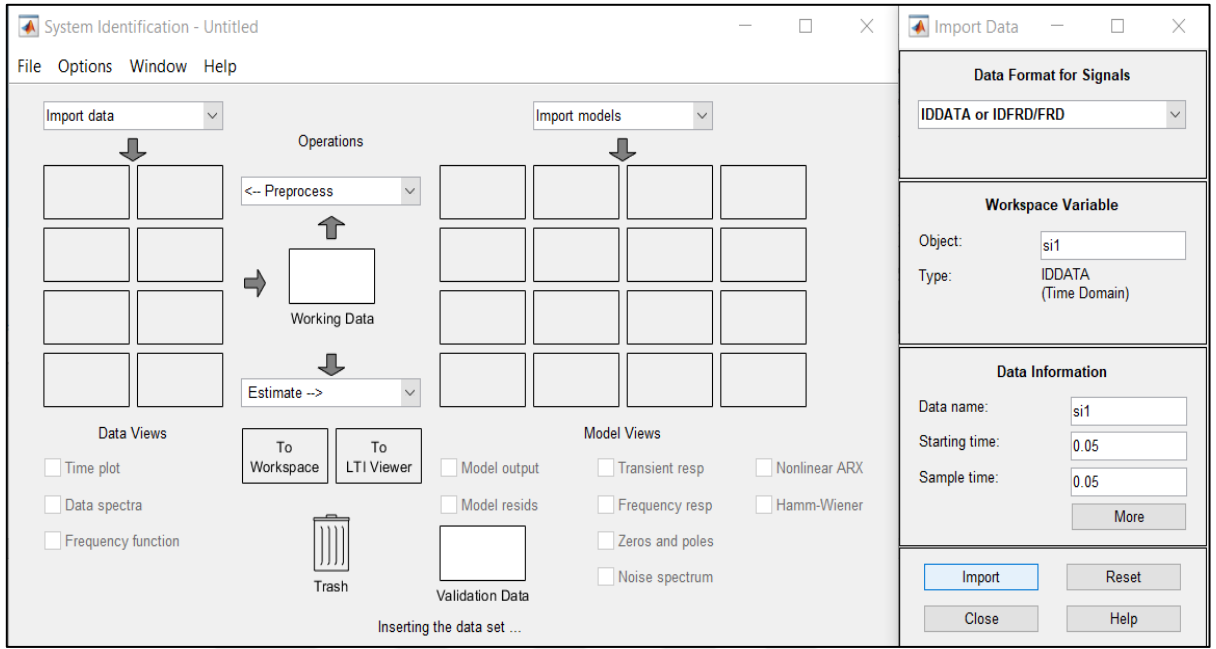
Şekil 5.8. MATLAB SI fonksiyon seçim ekranı görüntüsü

Oluşturulan senaryoda, insülin ve CHO girişlerine karşılık elde edilen BG değerlerini eş zamanlı olarak gösteren ekran çıktısı Şekil 5.9’da görülmektedir.

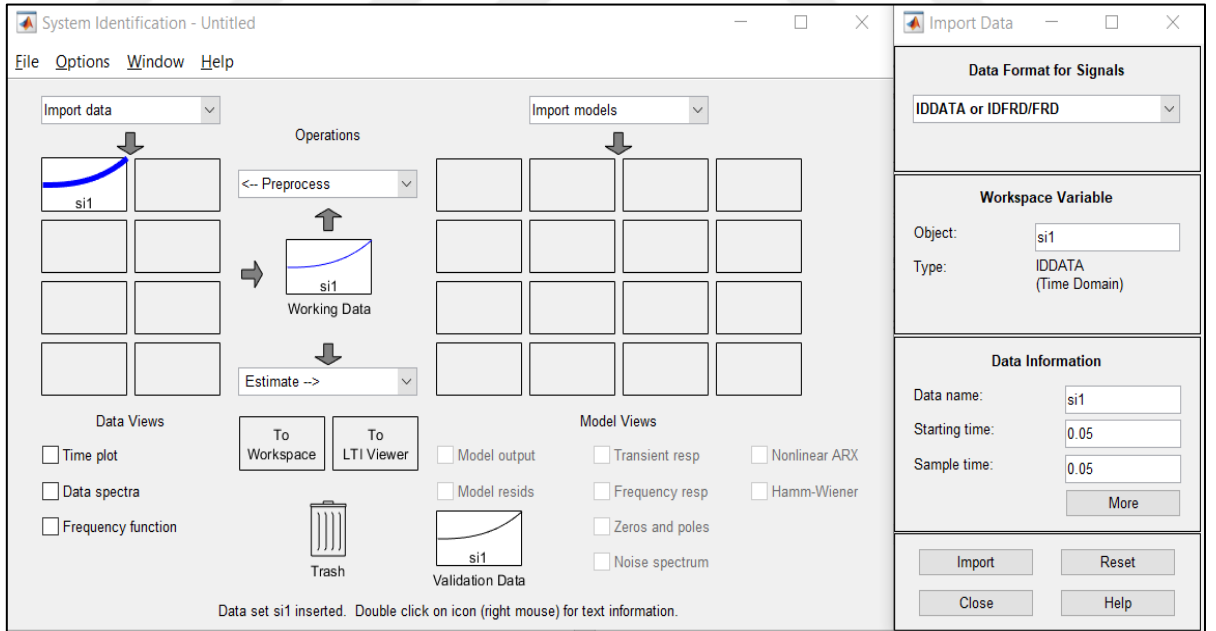


Şekil 5.9. İnsülin ve CHO girişleri için eş zamanlı BG değişimlerini gösteren T1DMS ekran görüntüsü

Kullanılan SI modülünde, veri girişi adımları Şekil 5.10'da ve *si1* olarak tanımlanan veri bilgileri adımları Şekil 5.11'de verilmiştir.

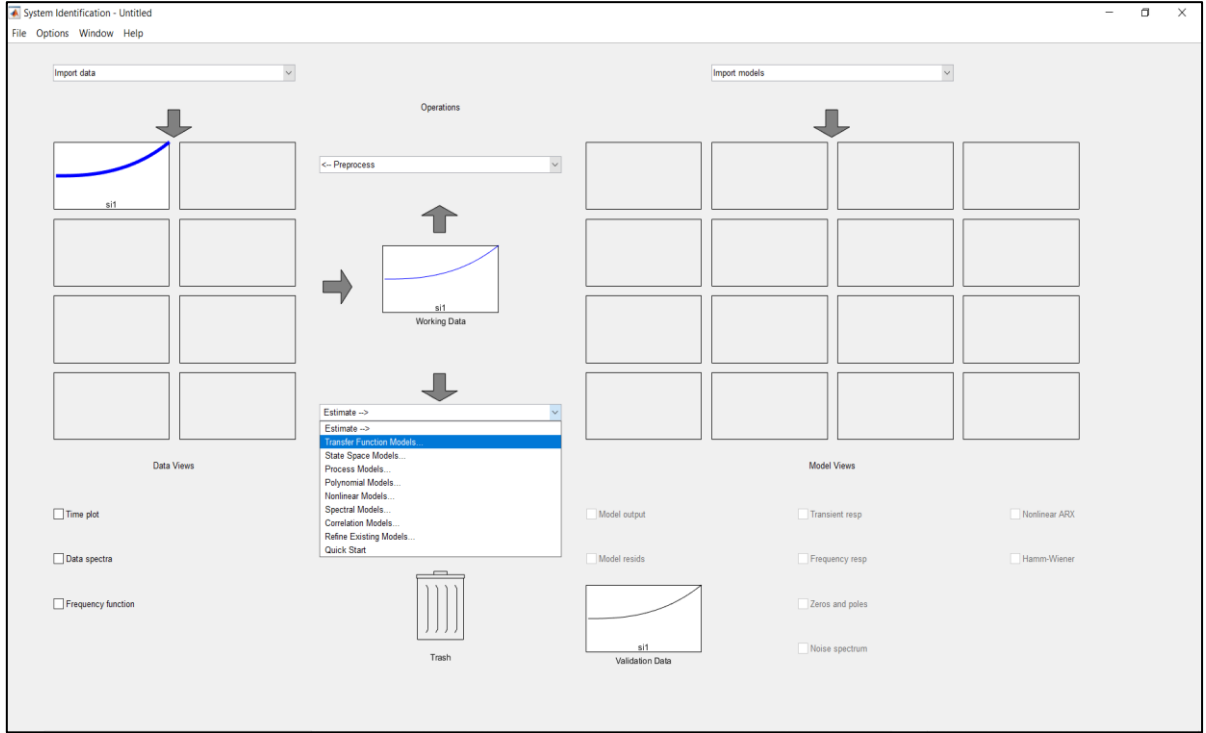


Şekil 5.10. MATLAB SI import data adımlarını gösteren ekran görüntüsü

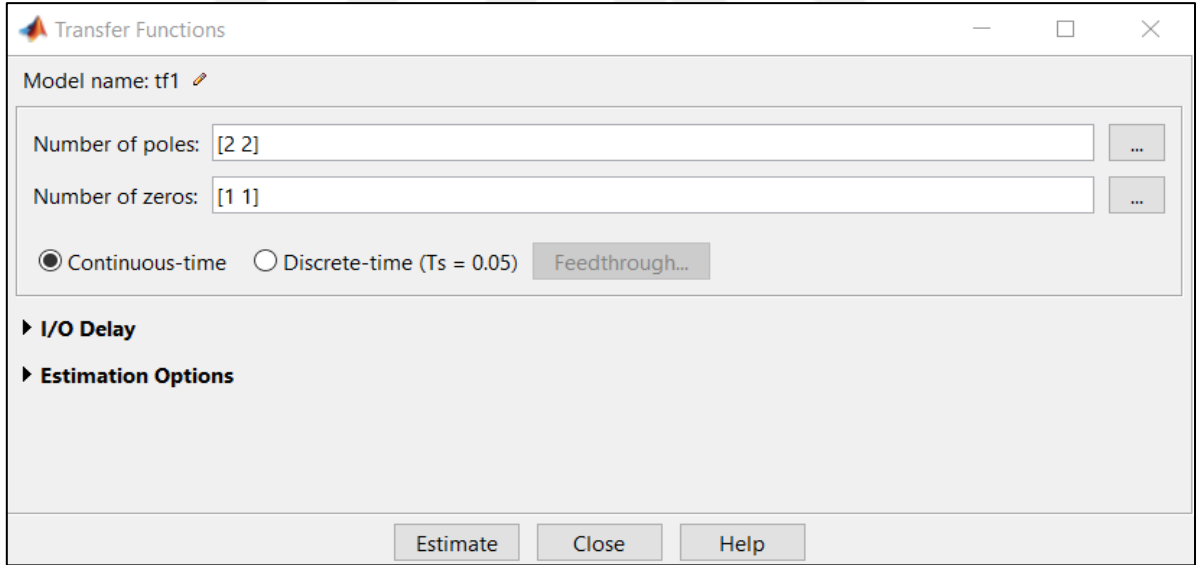


Şekil 5.11. MATLAB SI data information adımları ekran görüntüsü

SI için kullanılacak olan transfer fonksiyonu seçim listesi Şekil 5.12'de, transfer fonksiyonu tipine göre parametre tercihi Şekil 5.13'te verilmiştir.

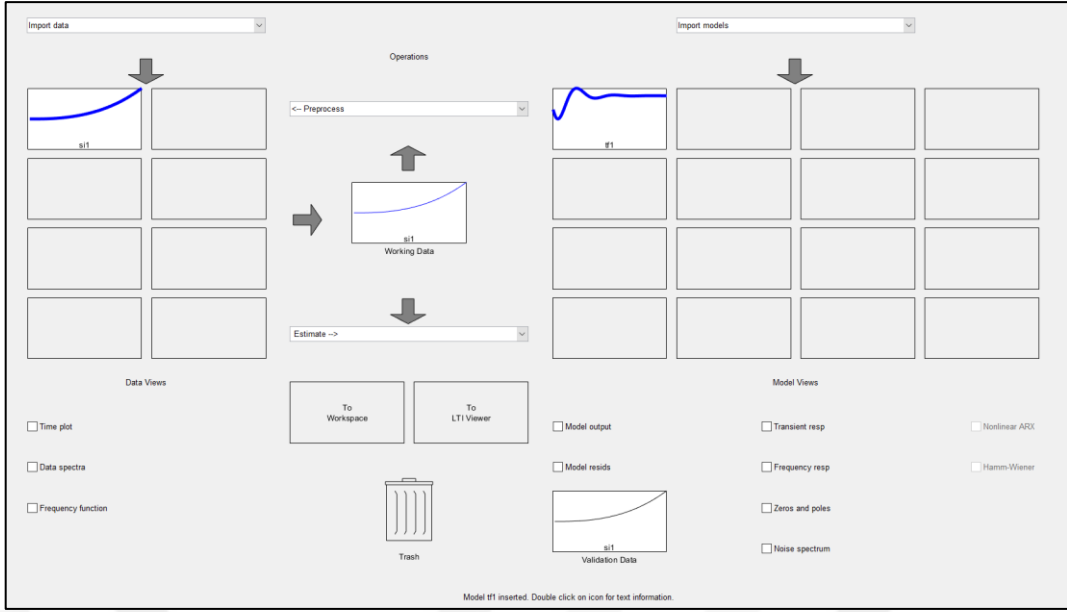


Şekil 5.12. MATLAB SI transfer fonksiyonu seçim listesi ekran görüntüsü

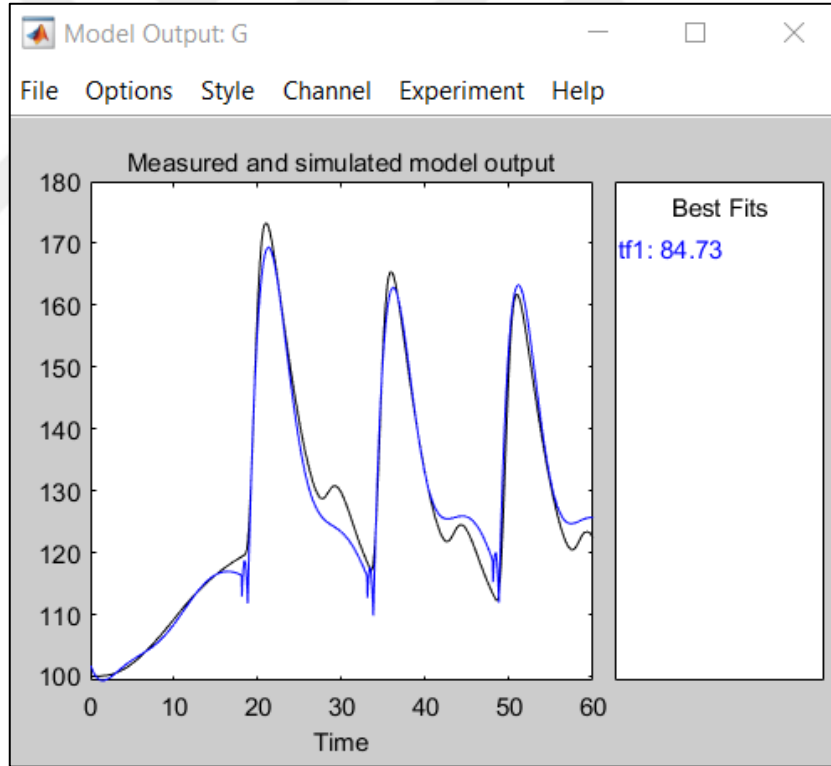


Şekil 5.13. MATLAB SI transfer fonksiyonu tipi estimator için parametre tercihi ekran görüntüsü

Tanımlanan sistem için belirlenen model Şekil 5.14'te görülmektedir. Elde edilen transfer fonksiyonu benzetim modelinin hastanın gerçek değerleriyle örtüşmesini gösteren eğri Şekil 5.15'te verilmiştir. Modelin benzetim oranı % 84.73 olarak bulunmuştur. İnce ayar yapılarak (Refine özelliği kullanılarak) bu değer biraz daha yükseltilebilmektedir.

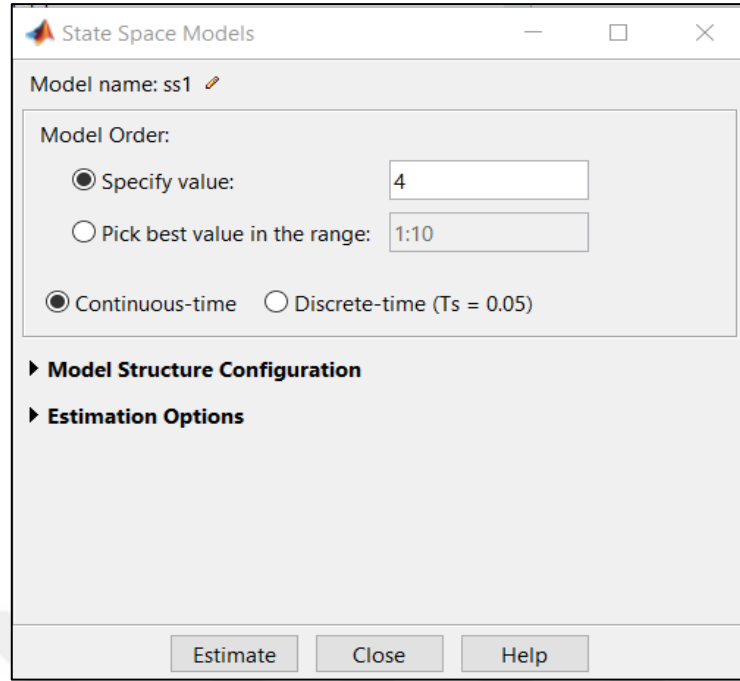


Şekil 5.14. Belirlenen transfer fonksiyonu tipi “tf1” model için ekran görüntüsü

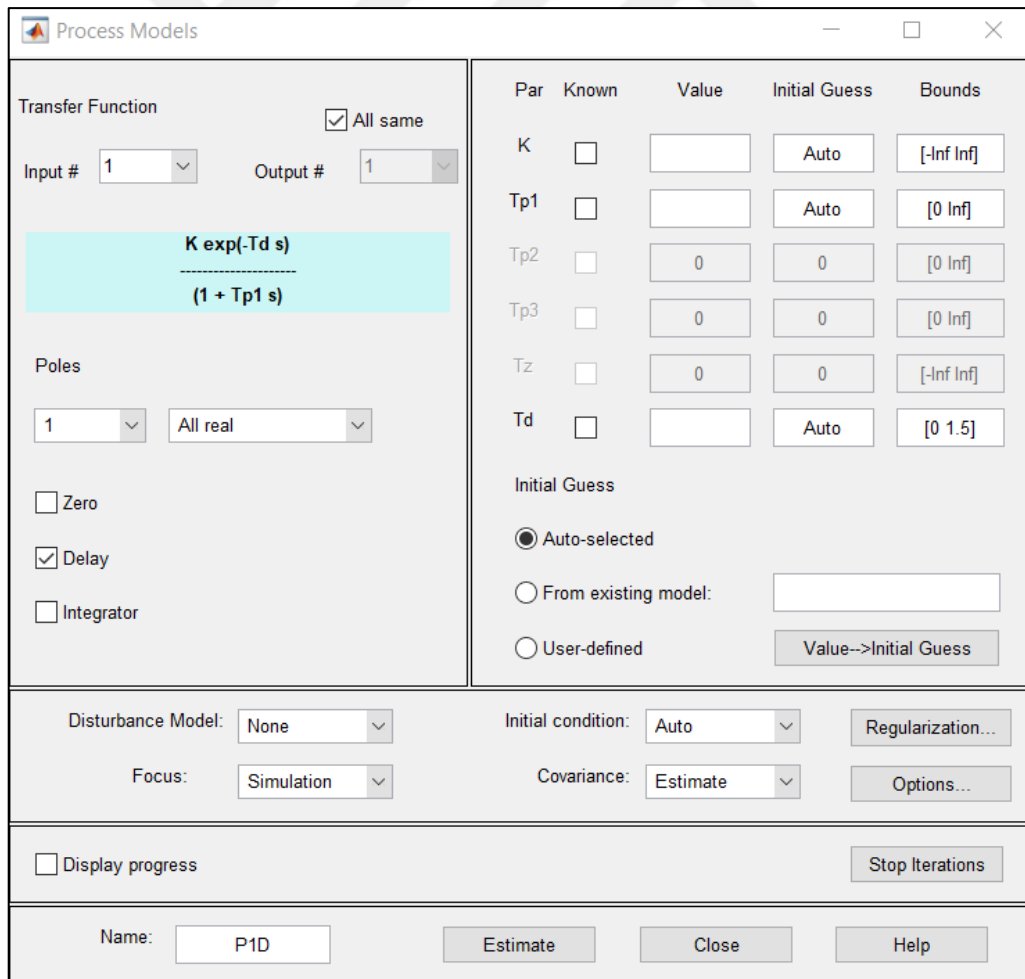


Şekil 5.15. Gerçek sistem ile SI tarafından bulunan modelin birbirine benzerliği gösteren ekran görüntüsü

MATLAB ortamında alternatif olarak diğer modellerde elde edilmiştir. Şekil 5.16’te state space tipi, Şekil 5.17’da proses tipi model parametreleri verilmiştir.

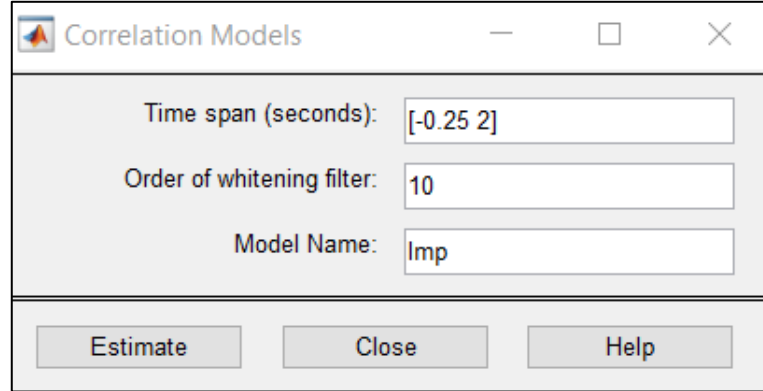


Şekil 5.16. State space tipi model parametreleri için ekran görüntüsü

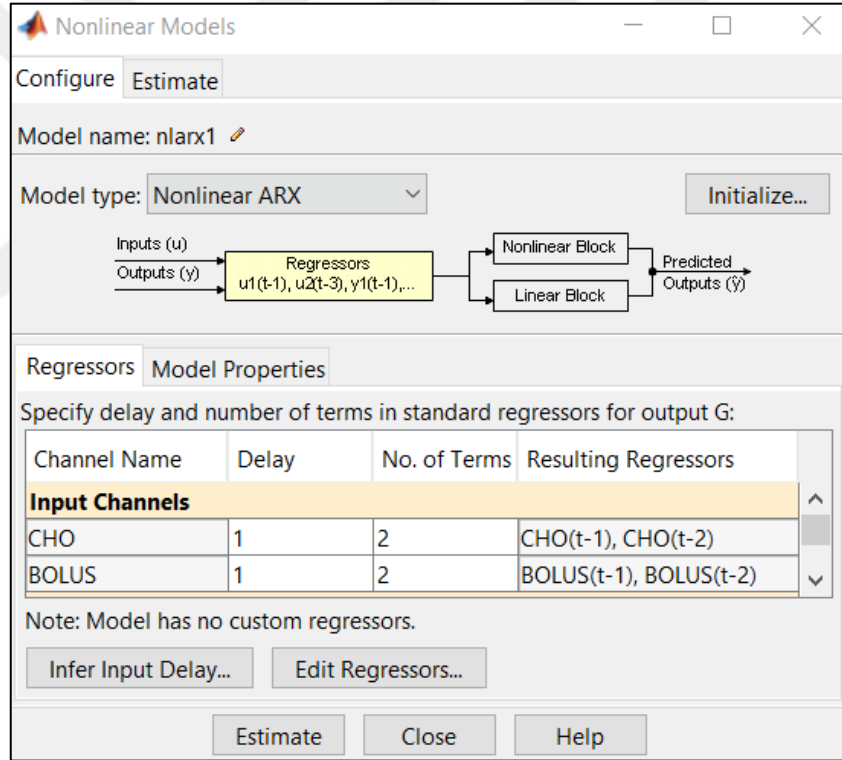


Şekil 5.17. Proses tipi model parametreleri için ekran görüntüsü

Şekil 5.18’de korelasyon tipi, Şekil 5.19’da lineer olmayan tip modele ait parametreler verilmiştir.

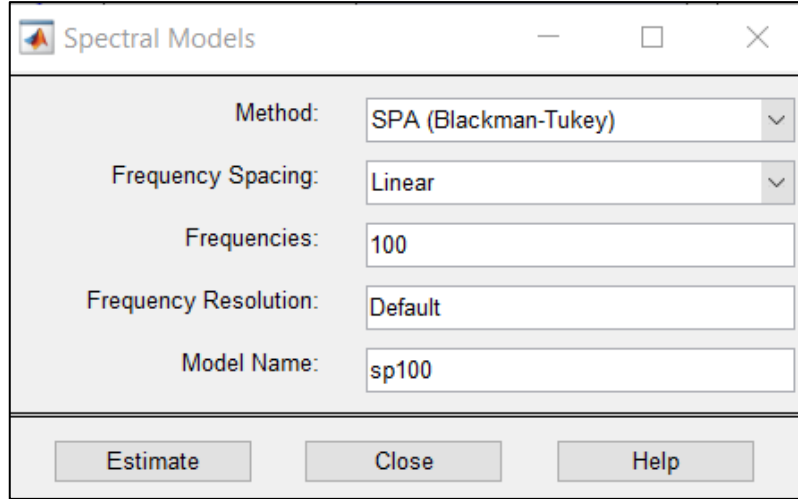


Şekil 5.18. Korelasyon tipi model parametreleri ekran görüntüsü



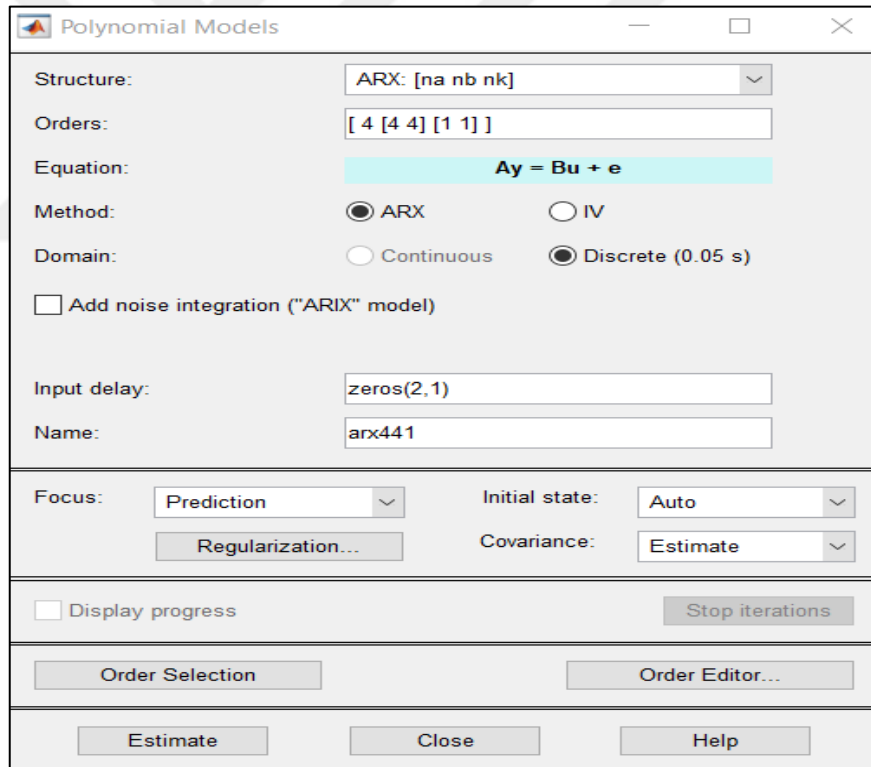
Şekil 5.19. Lineer olmayan tip modele ait parametrelerin ekran görüntüsü

Şekil 5.20’de spektral tip model parametreleri görülmektedir.



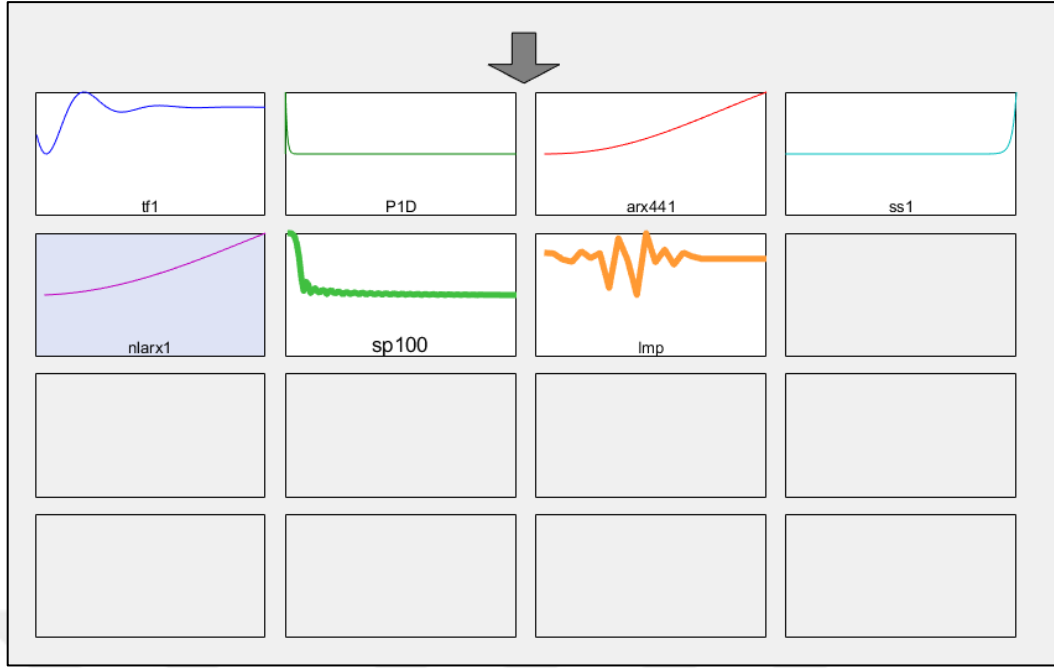
Şekil 5.20. Spektral tip model parametreleri ekran görüntüsü

Şekil 5.21’de polinom tipi model parametreleri verilmiştir.

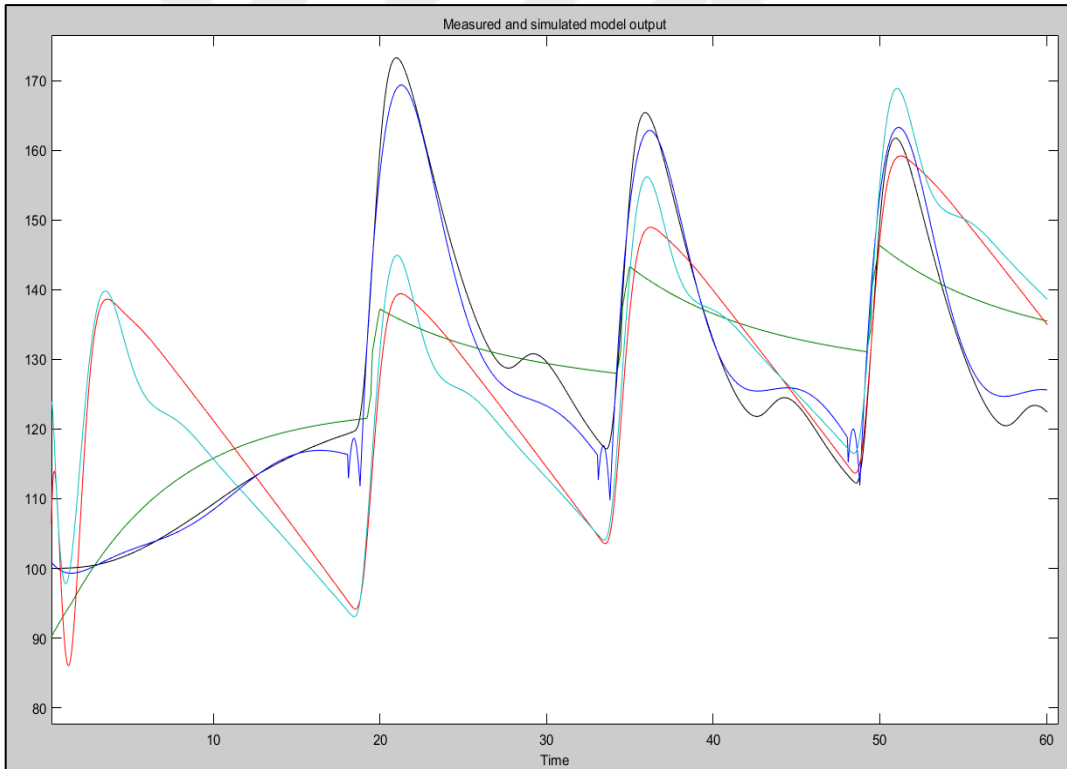


Şekil 5.21. Polinom tipi model parametreleri ekran görüntüsü

Elde edilen tüm modeller toplu olarak Şekil 5.22’de, gerçek sistemle örtüşmelerine ait eğriler Şekil 5.23’te, benzeşim değerleri ise Şekil 5.24’te verilmiştir.

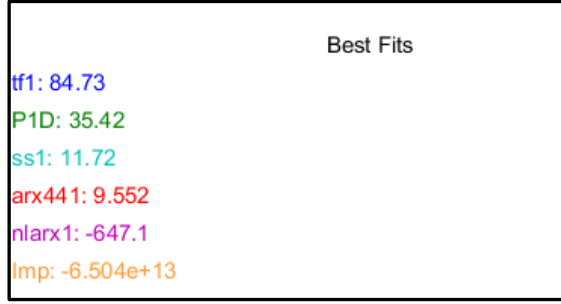


Şekil 5.22. Elde edilen modeller için ekran görüntüsü



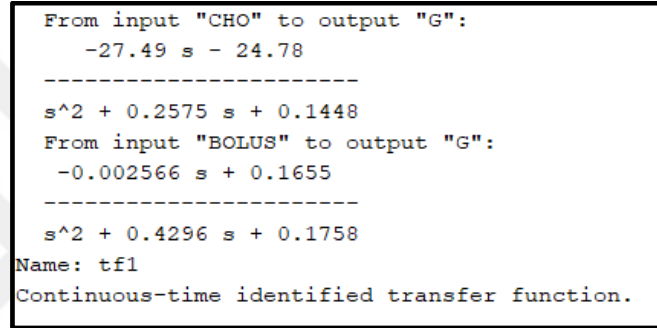
Şekil 5.23. Elde edilen modellerin gerçek sistemle örtüşmesini gösteren ekran görüntüsü





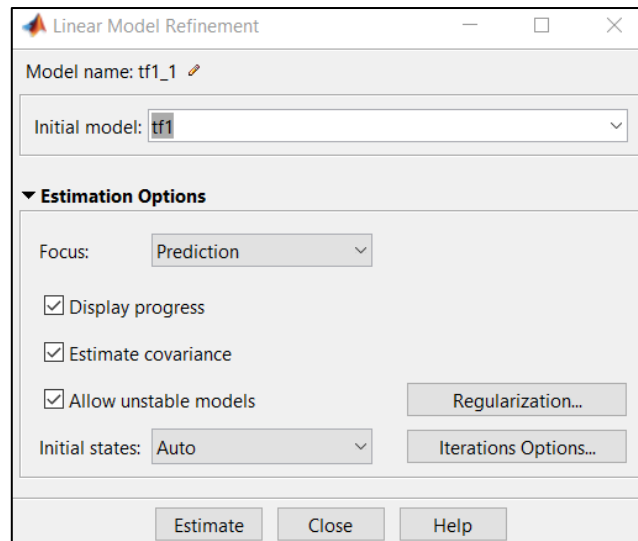
Şekil 5.24. Benzetim değerleri için ekran görüntüsü

Yapılan incelemelerde, CHO ve insülinin BG üzerine yaptığı etkiye en iyi uyan *tf1* modeli olmuştur. Elde edilen transfer fonksiyonuna ait ekran çıktısı Şekil 5.25’te verilmiştir.

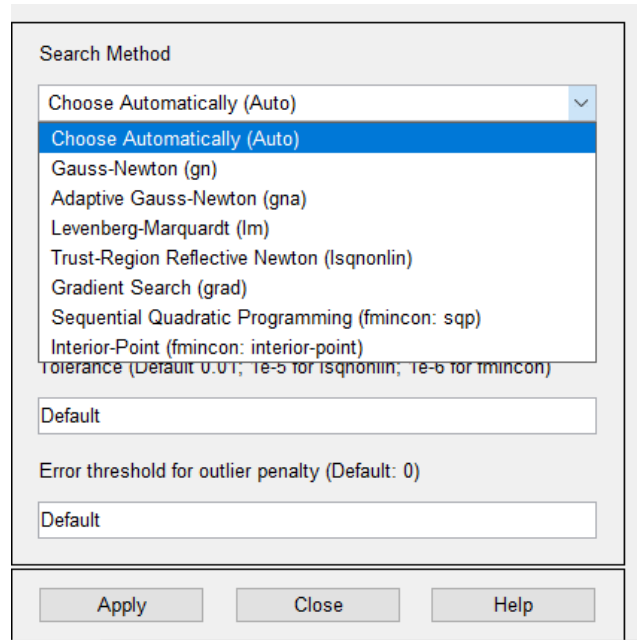


Şekil 5.25. Elde edilen transfer fonksiyonu tipi model denklemi ekran görüntüsü

Şekil 5.26’da iterasyon opsiyonları görülen “Lineer Model Refinement” özelliği kullanılarak bir miktar model iyileştirmesi yapılabilir. İterasyon seçim ekranı Şekil 5.27’de, modelleme işlem sonucu ekran görüntüsü Şekil 5.28’de verilmiştir.



Şekil 5.26. Model refinement ekran görüntüsü



Şekil 5.27. İterasyon seçimi ekranı görüntüsü

Estimation Progress:

Algorithm: Nonlinear least squares with automatically chosen line search method

Norm of	First-order	Improvement (%)	Iteration	Cost	step	optimality	Expected	Achieved	Bisections
0	8.31548	-	5.6	3.83e-06	-	-			
1	8.31548	0.0714	1.13	3.83e-06	2.32e-05	0			

Estimating parameter covariance...done.

Result:

Termination condition: Near (local) minimum, (norm (g) < tol)

Number of iterations: 1, Number of function evaluations: 3

Status: Estimated using TFEST

Fit to estimation data: 84.73%, FPE: 8.48333

Şekil 5.28. İşlem sonucu ekran görüntüsü

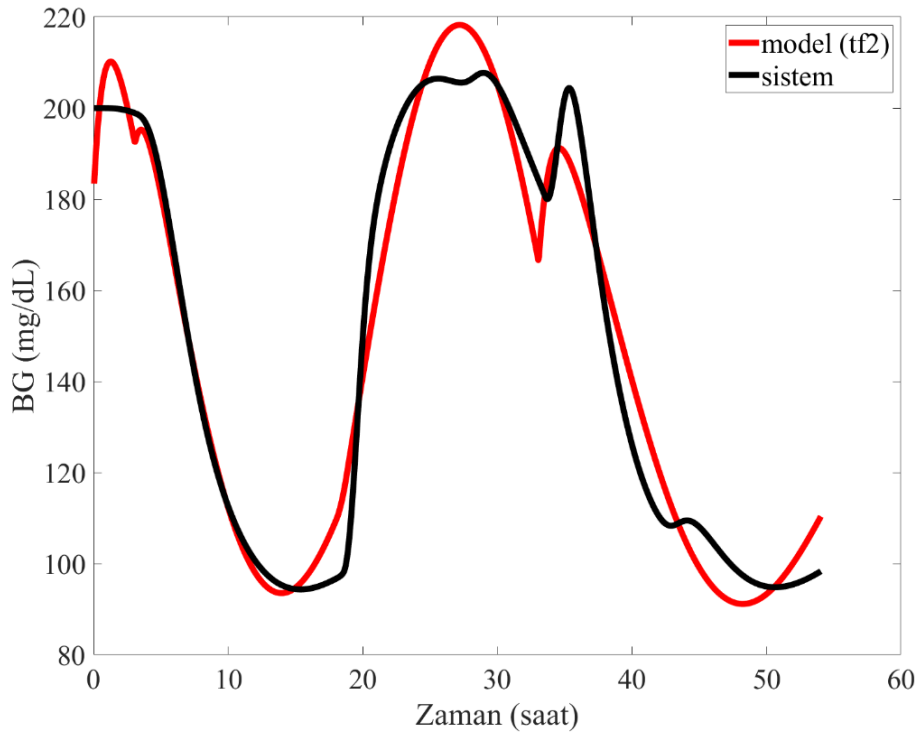
Kolay işlem yapabilmek adına sıfırı bulunmayan 2 kutuplu bir model seçilirse SI tarafından belirlenen transfer fonksiyonu Şekil 5.29'daki gibi elde edilir. Bu durumda işlem kolaylığı sağlanır ancak benzetim değeri azalarak 81.25 değerine iner. Son olarak elde edilen  $tf2$  transfer fonksiyonun sisteme benzerliği Şekil 5.30'da görülmektedir.

```

From input "CHO" to output "G":
      4.182
-----
s^2 + 0.02863 s + 0.03736
From input "BOLUS" to output "G":
      0.04884
-----
s^2 + 1.3 s + 0.0614
Name: tf2
Continuous-time identified transfer function.

```

Şekil 5.29. Elde edilen transfer fonksiyonu tipi model denklemini ekran görüntüsü



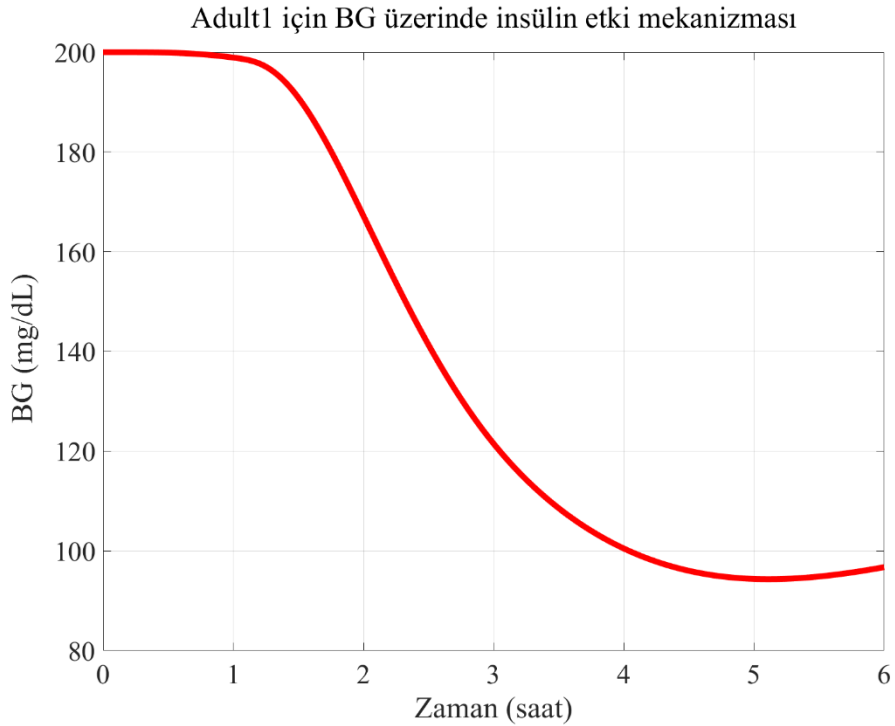
Şekil 5.30. Ölçülen (sistem) ve öngörülen (model) değerler arasındaki benzetim

Buraya kadar yapılan çalışmalarda hem CHO hem de insülin mekanizmalarının BG üzerindeki etkisinden yola çıkılarak, her iki mekanizma birden tespit edilmeye çalışılmıştır. Açık çevrim sistemlerde hem CHO hem de insülin mekanizması BG regülasyonu için önemlidir. Ancak kapalı çevrim kontrol sistemlerinde BG değerinin kontrol edilmesi için sadece insülin mekanizması kullanılmaktadır. Dolayısıyla CHO mekanizmasına ihtiyaç yoktur. Ancak insülin mekanizmasının daha hassas belirlenmesi, kontrolü kolaylaştıracaktır. Bu amaçla Şekil 5.31'de verilen tek giriş tek çıkışlı SI senaryosu oluşturulmuştur.

*Scenario for insulin*  
 %Tsimul=360  
 %QTsimul=min  
 %simToD=0  
 %Tclosed=360  
 %Treg=0  
 %BGinit=200  
 %Tbolus=[60]  
 %Abolus=[2 ]  
 %QTmeals=min  
 %Qmeals=total  
 %Dmeals=[15]  
 %Qbasal=quest  
 %Qbolus=total  
 %QTbolus=min

**Şekil 5.31.** Tek başına insülin metabolizması SI için senaryo dosyası içeriği

Bu senaryodan elde edilen ve insülin metabolizmasını gösteren BG eğrisi Şekil 5.32’de verilmiştir.



**Şekil 5.32.** BG üzerinde insülin etki mekanizması

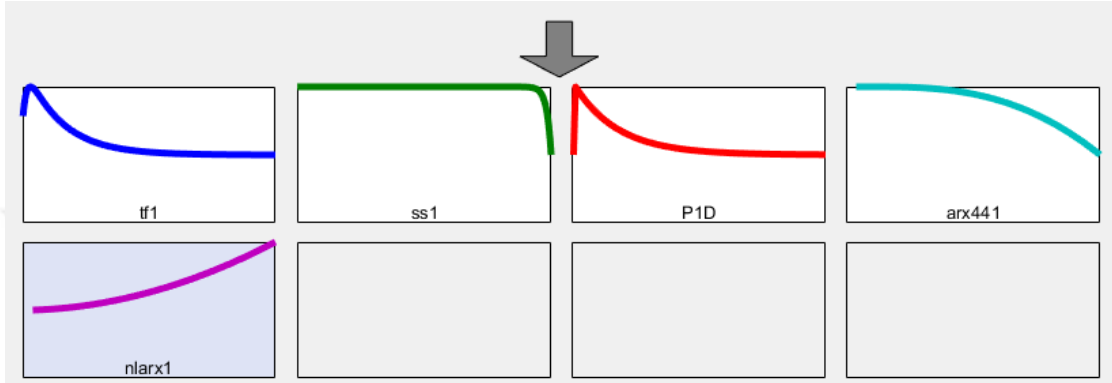
Öğrenmede kullanılacak program parçası ekran görüntüsü Şekil 5.33’te, uydurulan eğri modelleri Şekil 5.34’te, benzeşme değerleri Şekil 5.35’te verilmiştir.

```

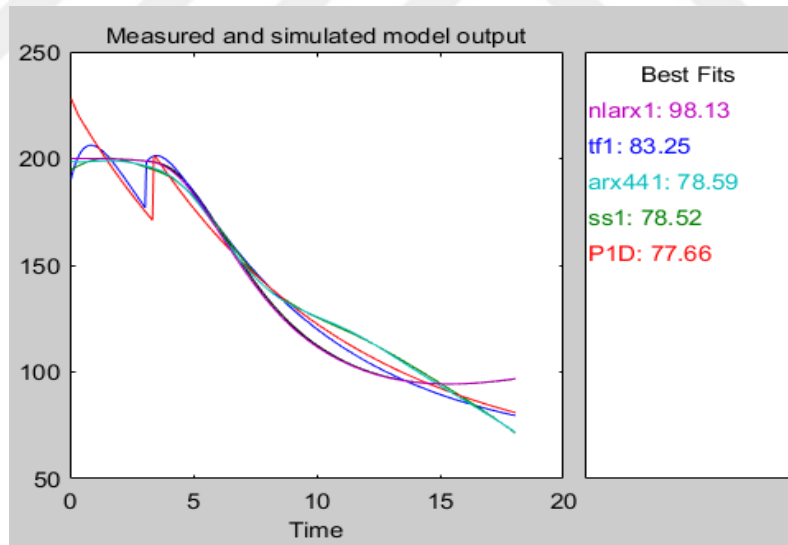
1 - load('sim_results.mat')
2 - ins = iddata([data.results.G.signals.values],[data.results.injection.signals.values],0.05);
3 - ins.InputName = {'BOLUS'};
4 - ins.OutputName = {'G'};
5 - plot(ins(:,1,1))
6 - hold on;
7 - mim = impulseest(ins,50);
8 - clf, step(mim)
9 - showConfidence(impulseplot(mim),3)
10 - ident

```

Şekil 5.33. Tek giriş tek çıkışlı sistem için SI script ekran görüntüsü



Şekil 5.34. Tek giriş tek çıkışlı sistem için SI modelleri ekran görüntüsü



Şekil 5.35. Benzetim değerleri ekran görüntüsü

Şekil 5.33'ten görüleceği üzere, önerilen tüm modeller, aslında sistemi ifade edebilecek doğrulukta gerçekleşmiştir. Burada;

*nlarx1*: lineer olmayan tip model,

*tf1*: transfer fonksiyonu tipi model,

*arx441*: polinom tipi model,

*ss1*: durum uzayı modeli,

*PID*: proses modeli,

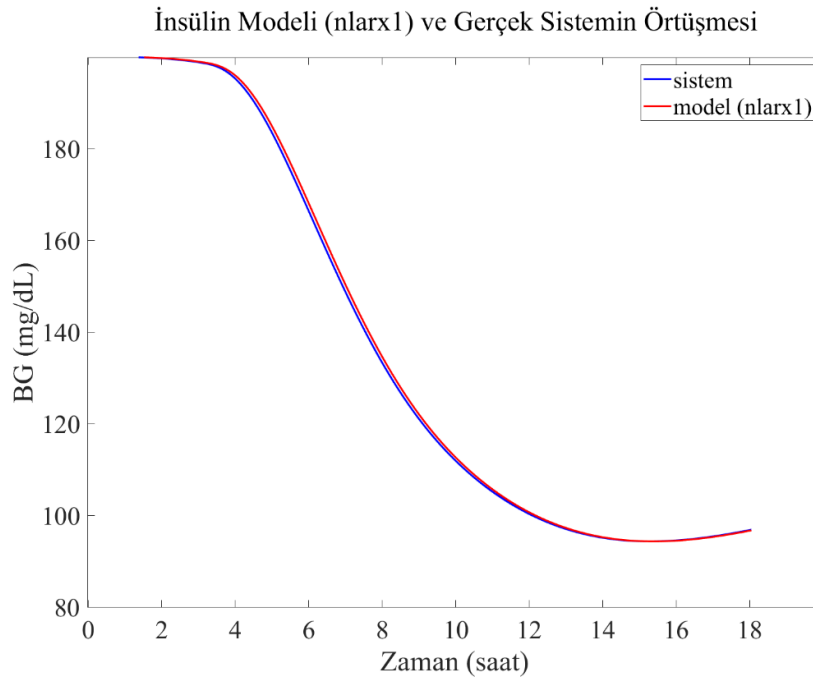
yapılarını ifade etmektedir. Sonuçlar, sistemin lineer ve lineer olmayan karakterlerini ortaya koymaktadır. Genel olarak tez çalışmasında lineerleştirilmiş model üzerinden tasarımlar yapılmıştır. Kullanılan PID kökenli denetim de lineer sistemlere uygundur. Bu sebeple en yüksek doğrulukta verilen lineer yaklaşım olan *tf1* modeli kullanılarak hesaplamalara devam edilmiş olup, *tf1* için ekran görüntüsü Şekil 5.36'da, gerçek çıkış ile benzerliği Şekil 5.37'de görülmektedir.

```

From input "BOLUS" to output "G":
  0.03564 s + 0.113
-----
s^2 + 1.553 s + 0.2154
Name: tf1
Continuous-time identified transfer function.

Parameterization:
  Number of poles: 2   Number of zeros: 1
  Number of free coefficients: 4
  
```

Şekil 5.36. Tek giriş tek çıkışlı sistem için SI transfer modeli ekran görüntüsü



Şekil 5.37. Bolus insülin modelinin (*tf1*) gerçek sistemle eşleşmesi

Önerilen lineer olmayan model ekranı Şekil 5.38’de, gerçek çıkış ile benzetimi ise Şekil 5.39’da verilmiştir.

```

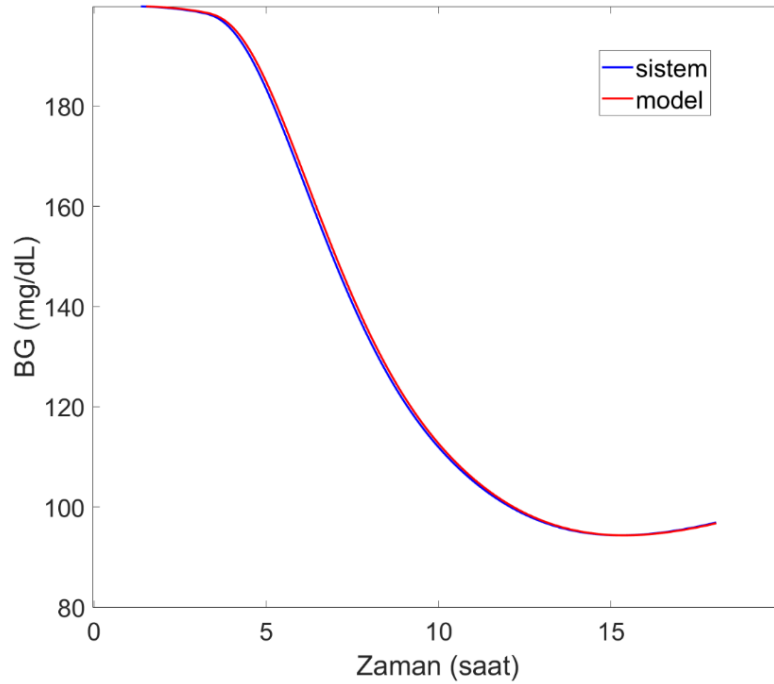
Nonlinear ARX model with 1 output and 1 input
Inputs: BOLUS
Outputs: G
Standard regressors corresponding to the orders:
  na = 2, nb = 2, nk = 1
No custom regressor
Nonlinear regressors:
  G(t-1)
  G(t-2)
  BOLUS(t-1)
  BOLUS(t-2)
Nonlinearity: wavenet with 17 units

```

Şekil 5.38. Lineer olmayan tip olan Nonlineer ARX modeli için bilgi ekranı görüntüsü

Yukarıda elde edilen sonuçlara göre, Adult1 isimli denek hasta için PD denetleyicide kullanılacak bolus insülin transfer fonksiyonu ifadesi aşağıdaki gibidir.

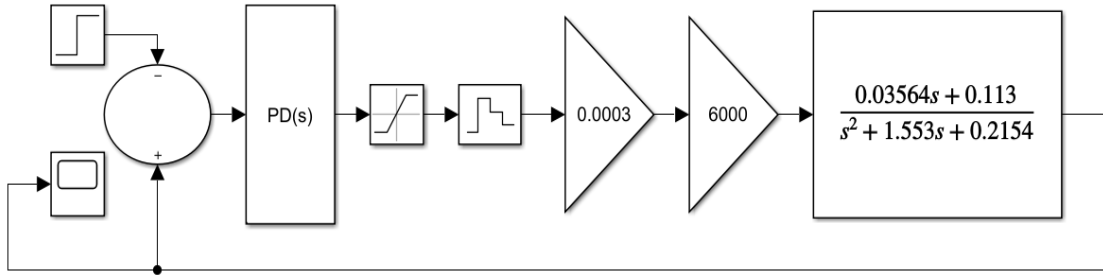
$$\text{Bolus insülin TF}(s) = \frac{0.03564 s + 0.113}{s^2 + 1.553 s + 0.2154} \quad (5.1)$$



Şekil 5.39. Bolus insülin için lineer olmayan modelin gerçek ölçümlerle örtüşmesi

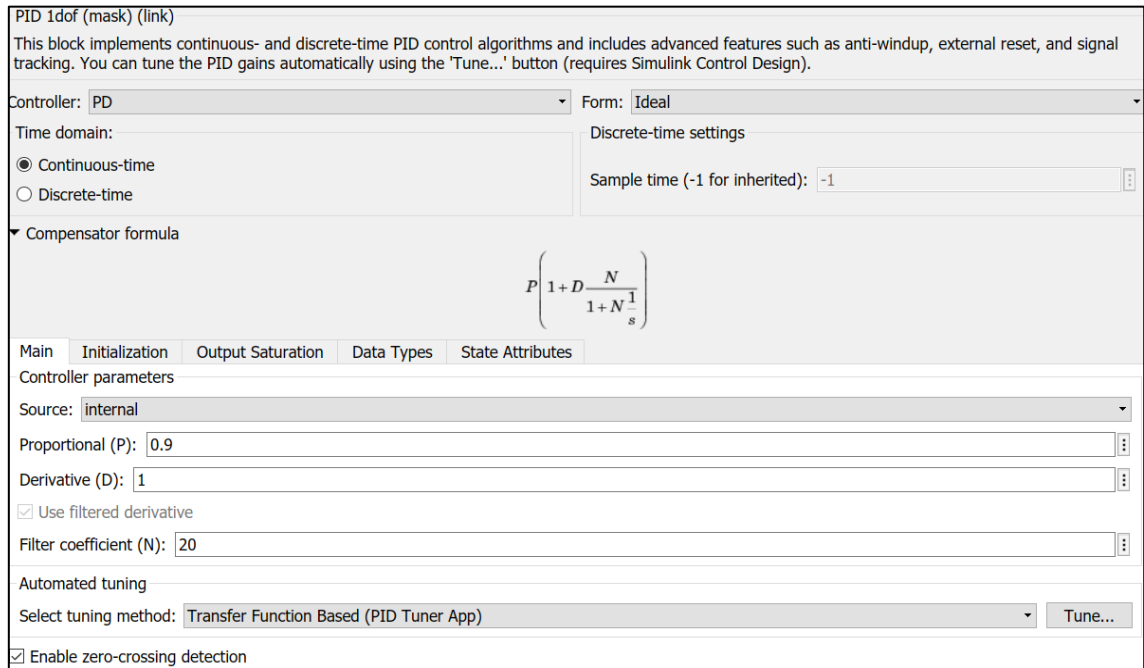
### 5.2.2. Elde Edilen Eşdeğer Devre İçin PD Katsayılarının Belirlenmesi

Bolus insülin için SI yardımıyla elde edilen insülin transfer fonksiyonu kullanılarak Simulink ortamında gerçekleştirilmiş eşdeğer devre Şekil 5.40'da görülmektedir.



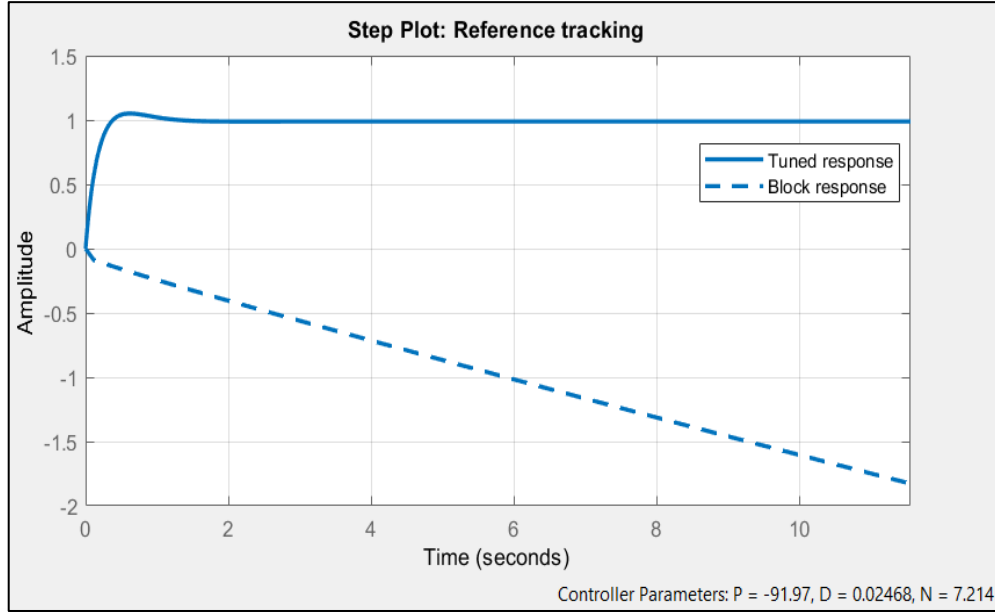
Şekil 5.40. SI ile elde edilen transfer fonksiyonu tabanlı eşdeğer sistem

PD denetleyicide bulunan ayarlar menüsünden Şekil 5.41'de verilen değerler seçilerek, parametrelerin belirlenmesi için Auto-Tune ile otomatik ayarlama işlemi yapılır. Auto-Tune tarafından önerilen denetleyici katsayıları ve beklenen basamak cevabı Şekil 5.42'de verilmiştir. Optimizasyonun onaylanmasıyla, katsayılar PD kontrolcüye aktarılır ve Şekil 5.43'te verilen görüntü elde edilir. Auto-Tune bloğu tarafından P değeri -91.97, D değeri 0.02468 ve N değeri 7.214 olarak belirlenmiştir.

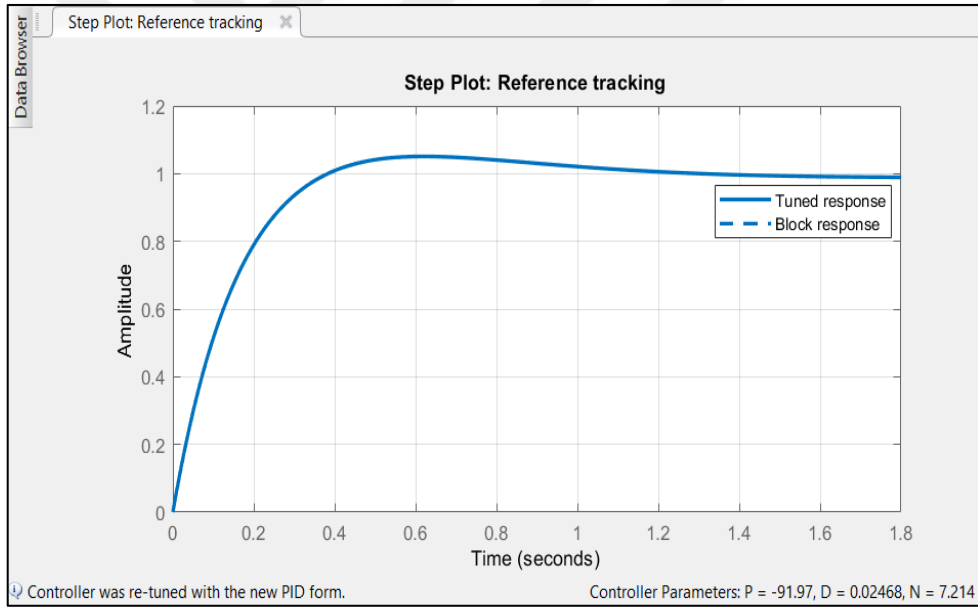


Şekil 5.41. PD denetleyici Auto-Tune modülü ekran görüntüsü





Şekil 5.42. Auto-Tune tarafından PD katsayılarının önerildiği ekranın görüntüsü

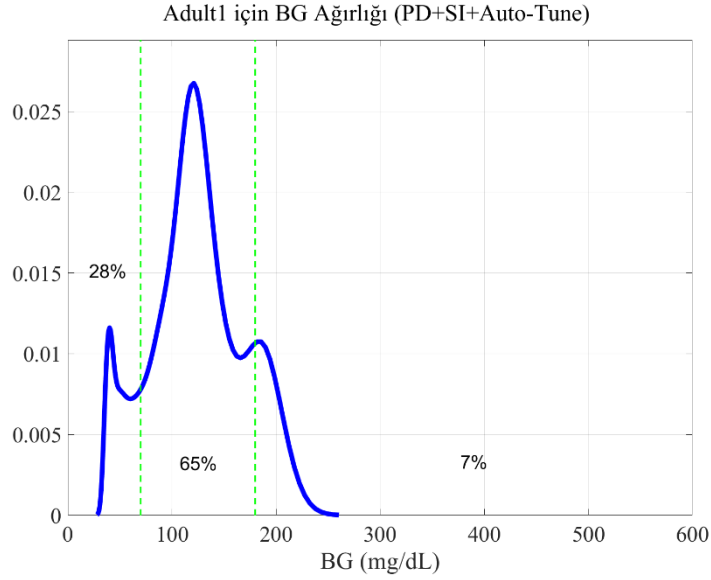


Şekil 5.43. Önerilen PD katsayılarının kullanılmasıyla elde edilen basamak cevabı ekran görüntüsü

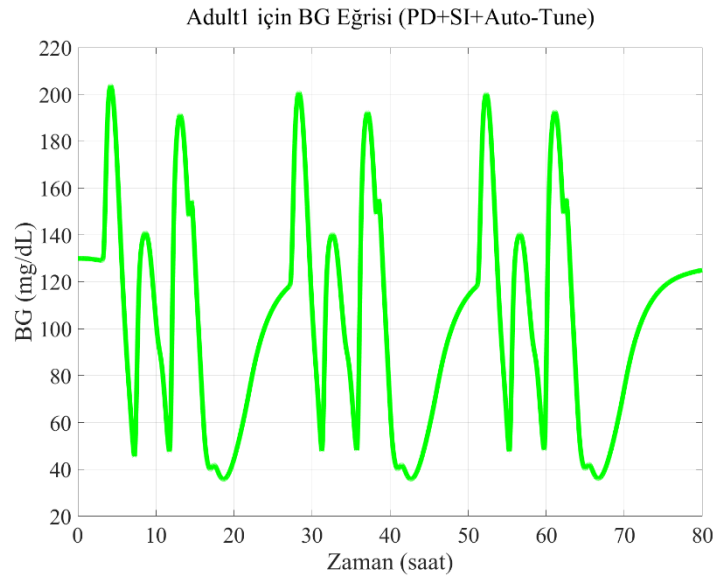
### 5.2.3. Modelin Denenmesi

Adult1 isimli hasta için, SI yardımıyla tespit edilen PD katsayıları kullanılarak yapılan kapalı çevrim BG regülasyonu sonucunda elde edilen BG eğrisi Şekil 5.44'de, BG ağırlığı ise Şekil 5.45'te görülmektedir. Bu sonuçlara göre, hastanın çok fazla hipoglisemiye girmesi nedeniyle, oransal ve türevsel katsayı oranı değişmeden, D ve N katsayıları aynı kalarak, P katsayısı hipoglisemi ortadan kalkıncaya kadar kademeli

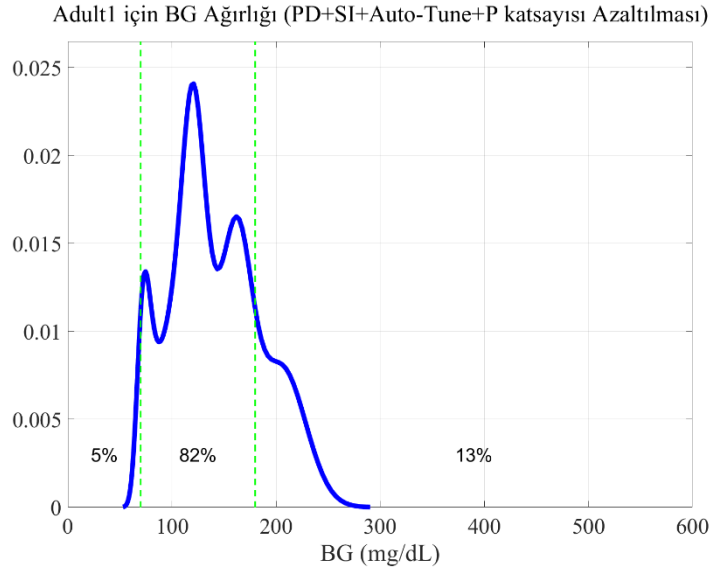
olarak azaltılmıştır. En iyi değerler P katsayısı 2.2 olarak seçildiğinde elde edilmiş olup, BG ağırlığı Şekil 5.46'da, BG eğrisi ise Şekil 5.47'de görülmektedir. En düşük hipoglisemi değeri 66 mg/dL olarak, en yüksek BG değeri ise 232 mg/dL olarak gerçekleşmiştir.



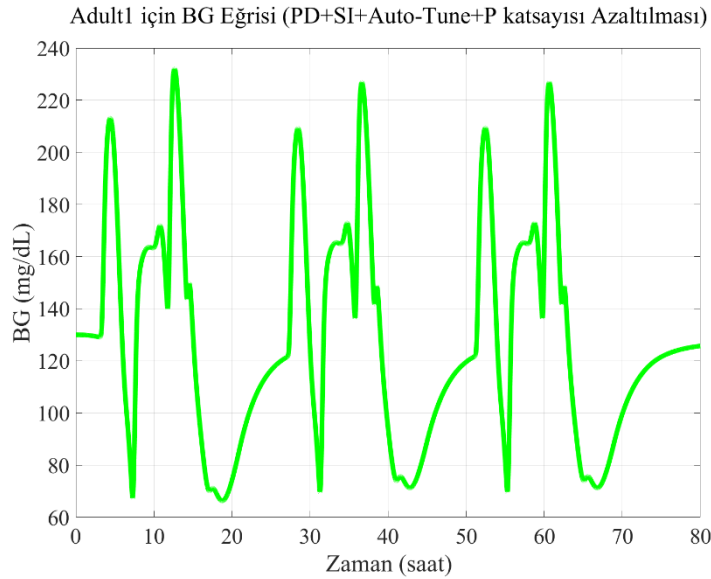
Şekil 5.44. SI katsayıları ve Auto-tune ile BG ağırlığı eğrisi



Şekil 5.45. SI katsayıları ve Auto-tune ile BG eğrisi



Şekil 5.46. Şiddetli hipoglisemi oluşmayacak şekilde azaltılmış P katsayısı ile BG ağırlığı

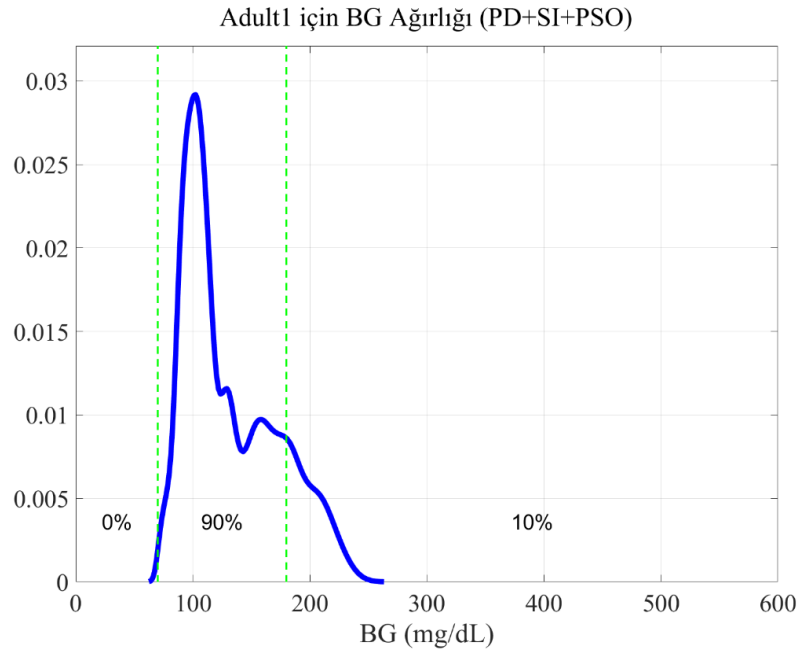


Şekil 5.47. Şiddetli hipoglisemi oluşmayacak şekilde azaltılmış P katsayısı ile BG eğrisi

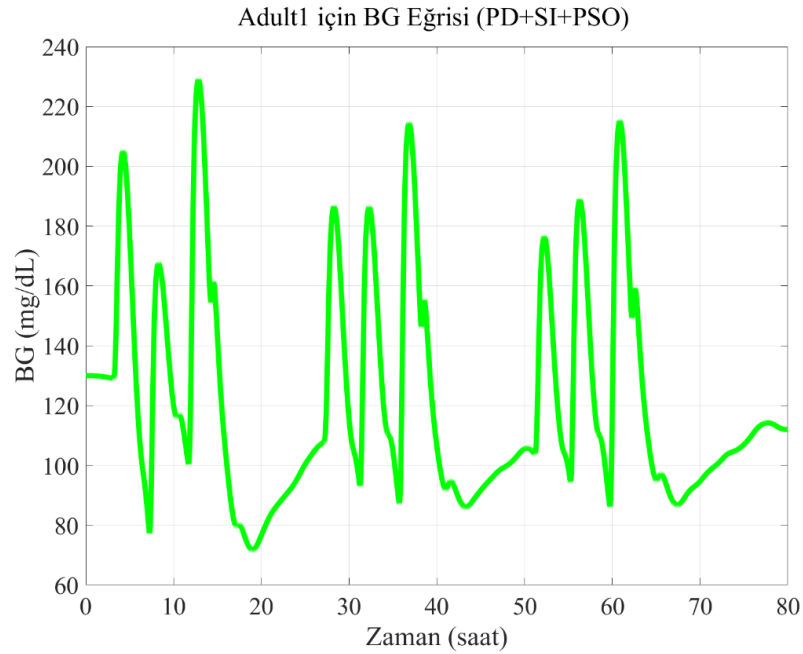
#### 5.2.4. Denetleyici Katsayılarının PSO ile Optimize Edilmesi

Çalışmada gelinen noktada, BG kabul edilebilir bir değerde normal aralık içerisinde kalmasına rağmen hipoglisemi ortadan kaldırılamamıştır. Bu sebeple, PD katsayılarının doğru olarak optimize edildiğinden emin olmak amacıyla PSO tabanlı bir katsayı belirleme algoritması sürece dâhil edilmiştir. PSO algoritmasıyla optimize edilen katsayılar kullanılarak elde edilen BG dağılım eğrisi Şekil 5.48'de, BG eğrisi ise Şekil 5.49'da

verilmiştir. Kullanılan PSO algoritması kodlarına ait ekran görüntüsü Şekil 5.50'de verilmiştir.



Şekil 5.48. SI + PSO kullanılarak elde edilen BG dağılımı eğrisi



Şekil 5.49. SI + PSO kullanılarak elde edilen BG eğrisi

<pre> % Initialization % Parameters clear clc iterations = 50; W = 0.9; C1 = 2.0; C2 = 2.0; n = 49; % ---- initial swarm position ---- index = 1; for i = 1 : 7 for j = 1 : 7 partide(index, 1, 1) = i; partide(index, 1, 2) = j; index = index + 1; end end partide(:, 4, 1) = 1000; % best value so far partide(:, 2, :) = 0; % initial velocity %% Iterations for iter = 1 : iterations %-- evaluating position &amp; quality --- for i = 1 : n partide(i, 1, 1) = partide(i, 1, 1) + partide(i, 2, 1)/1.3; %update x position partide(i, 1, 2) = partide(i, 1, 2) + partide(i, 2, 2)/1.3; %update y position Kp = partide(i, 1, 1); Kd = partide(i, 1, 2); Gc=tf([Kd Kp], (1)); G=tf([0.03564 0.113],[1 1.553 0.2154]); Q=feedback(Gc*G,1); Z=stepinfo(Q); a=Z.RiseTime; </pre>	<pre> b=Z.SettlingTime; % Z.Overshoot=350; c=Z.Overshoot; d=Z.Undershoot; % e=Z.SettlingMax; % alpha=0.5; F = min((a)+min(c)+min(b)+min(d)); % fitness evaluation if F &lt; partide(i, 4, 1) % if new position is better partide(i, 3, 1) = partide(i, 1, 1); % update best x, partide(i, 3, 2) = partide(i, 1, 2); % best y postions partide(i, 4, 1) = F; % and best value end end [temp, gbest] = min(partide(:, 4, 1)); % global best position %--- updating velocity vectors for i = 1 : n partide(i, 2, 1) = rand*W*partide(i, 2, 1) + C1*rand*(partide(i, 3, 1) - partide(i, 1, 1)) + C2*rand*(partide(gbest, 3, 1) - partide(i, 1, 1)); %x velocity component partide(i, 2, 2) = rand*W*partide(i, 2, 2) + C1*rand*(partide(i, 3, 2) - partide(i, 1, 2)) + C2*rand*(partide(gbest, 3, 2) - partide(i, 1, 2)); %y velocity component end %% Plotting the swarm clf plot(partide(:, 1, 1), partide(:, 1, 2), 'x') axis([-2 150 -2 150]); pause(0) end </pre>
---	--

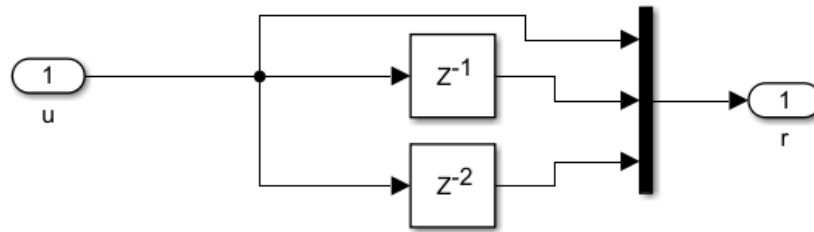
Şekil 5.50. PSO algoritması kodlarına ait ekran görüntüsü

### 5.3. Yinelemeli En Küçük Kareler Tabanlı Adaptif PD Denetleyici

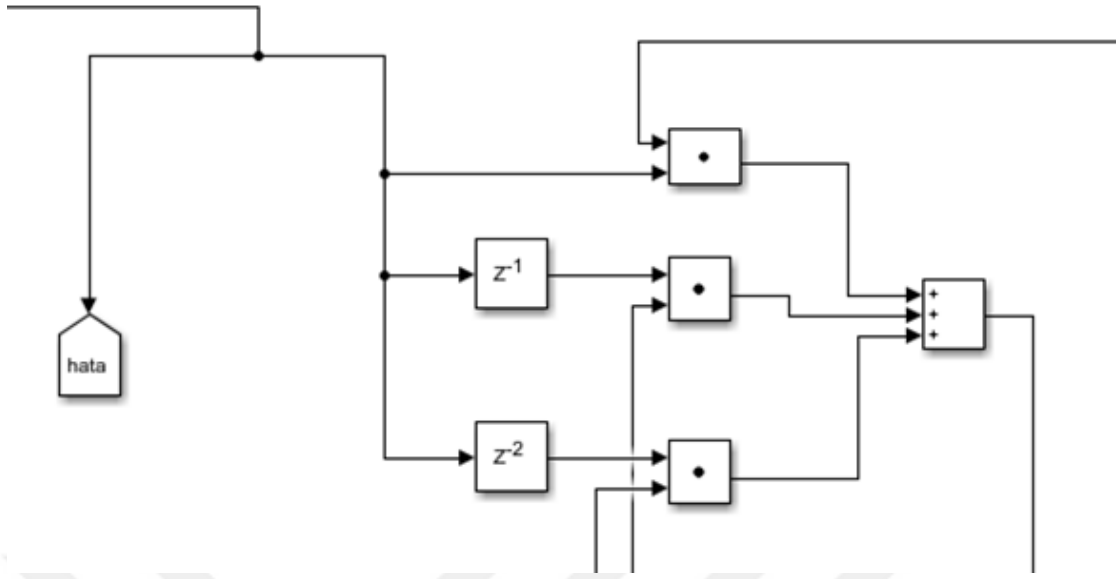
PD katsayılarının en iyi şekilde optimize edilmesi, KG regülasyon metabolizmasının değişken ve lineer olmayan yapısı sebebiyle, elde edilen kontrol başarısının sürekliliğini sağlayamamaktadır. Çünkü metabolizmaya etkileyen çok sayıda dinamik mevcuttur. Geliştirilen kontrol sisteminin tüm bu değişkenliklere ayak uydurabilmesi için adaptif bir bileşene sahip olması gerekmektedir. Bu adaptif bileşen aynı zamanda PD denetleyici katsayılarının çok iyi ayarlanması zarureti de ortadan kaldıracaktır. Bu amaçla Yinelemeli En Küçük Kareler Tabanlı Adaptif PD yapısında bir denetleyici tasarlanarak denenmiştir.

#### 5.3.1. PD + SI + RLS Denetleyici Tasarımı

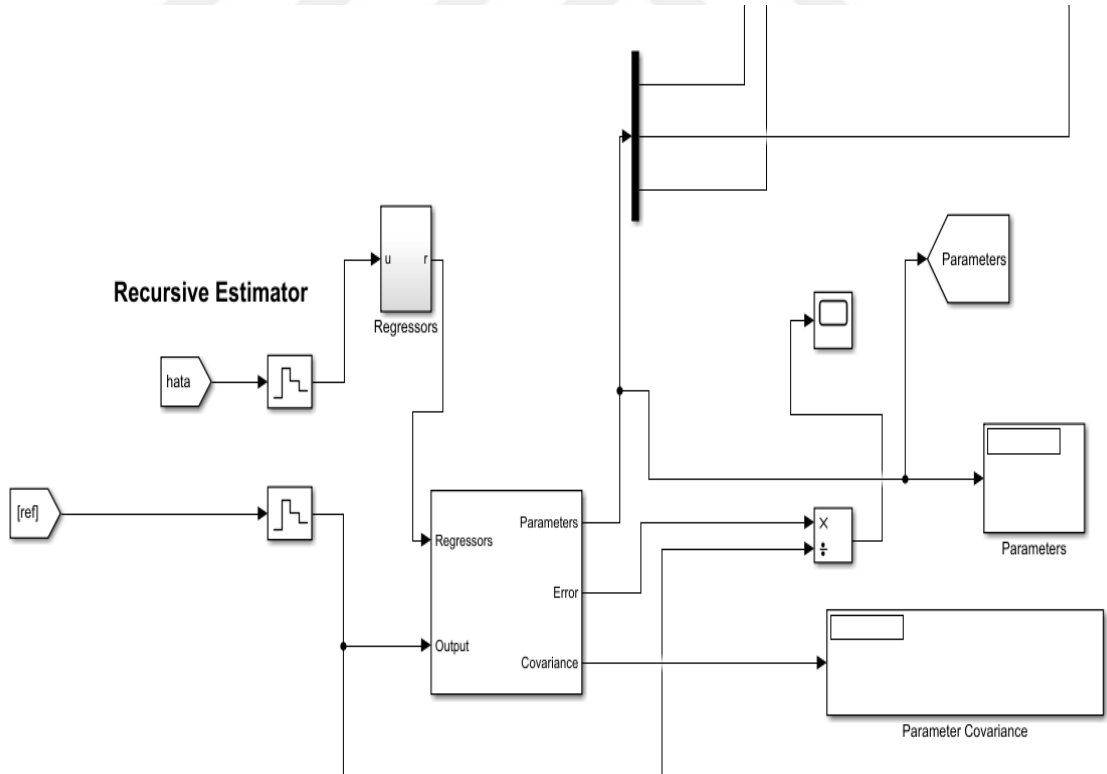
Mevcut PD + SI denetim yapısına RLS eklemek için tanımlanan 3 değişkenli regressor yapısı Şekil 5.51'da, BG regülasyon sistemine adaptasyonu Şekil 5.52'de, PD+SI+RLS denetleyici blok yapısı Şekil 5.53'te, Simulink modeli Şekil 5.54'te verilmiştir. Önerilen yeni yapıda temel denetim işlevi, literatürde T1DM hastalarında daha başarılı olduğu bilinen PD denetleyici ile sağlanmaktadır (Liu ve ark., 2009). PD kontrolcü çıkışındaki kazanç çarpanı ( $G_{PD}$ ) ve RLS çıkışındaki kazanç çarpanı ( $G_{RLS}$ ), kontrol sinyali ağırlığını belirlemektedir. Bu sinyallerin toplamı ise kontrol sinyalini oluşturmaktadır. Çalışmada katsayıların değerleri, hipoglisemi oluşturmayacak şekilde optimize edilmiş olup  $G_{PD}$  ve  $G_{RLS}$  çarpanları sırasıyla 0.42 ve 0.39 olarak elde edilmiştir. Optimizasyonda benzer literatür yaklaşımları referans alınmıştır (Turksoy ve ark., 2014; Levent, 2021; Vettoretti ve Di Camillo, 2021).



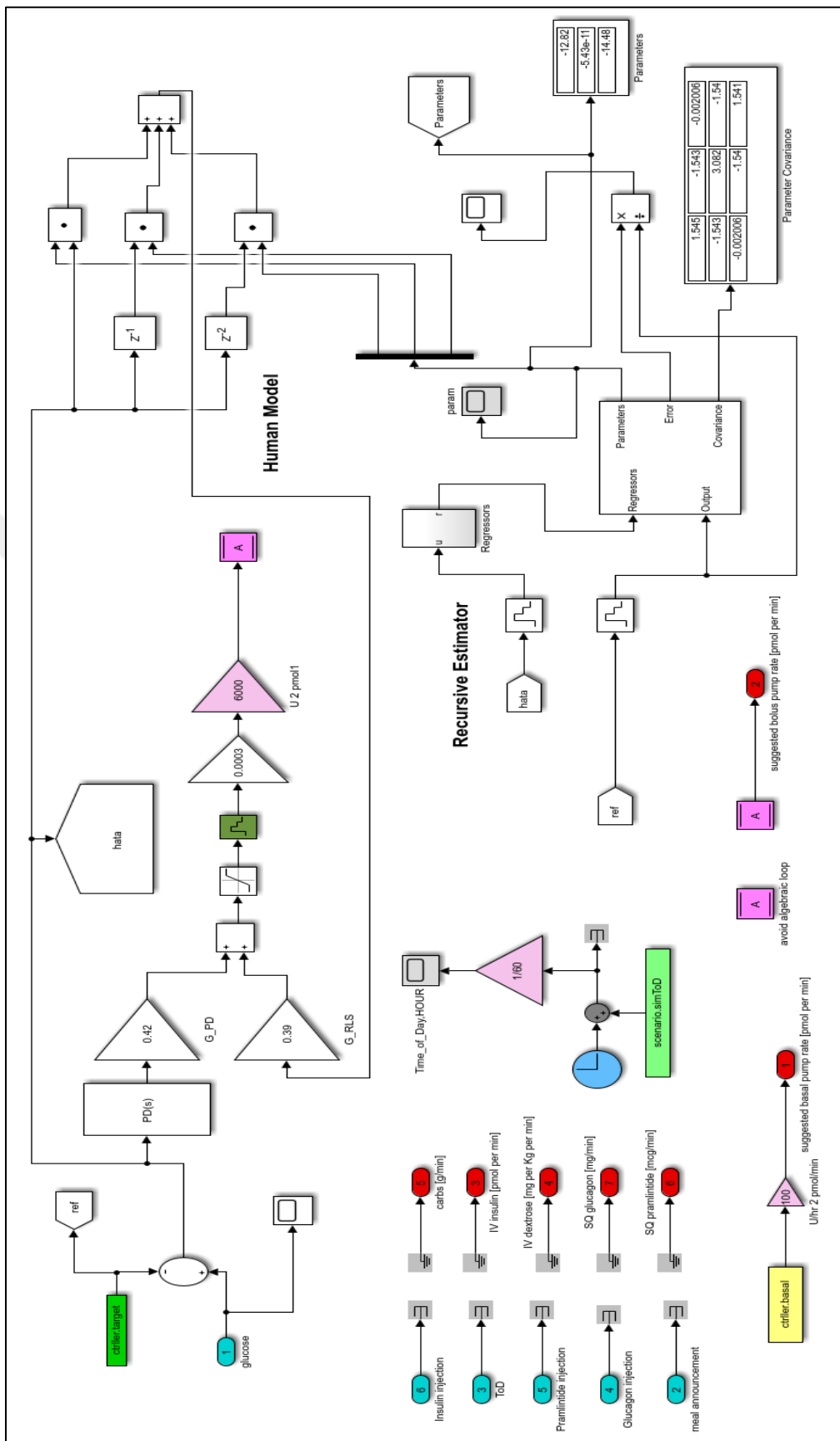
Şekil 5.51. RLS tabanlı Self-Adaptive PD kontrolcü regressor yapısı Simulink ekran görüntüsü



Şekil 5.52. RLS tabanlı Self-Adaptive PD kontrolcünün sisteme adaptasyonu Simulink ekran görüntüsü



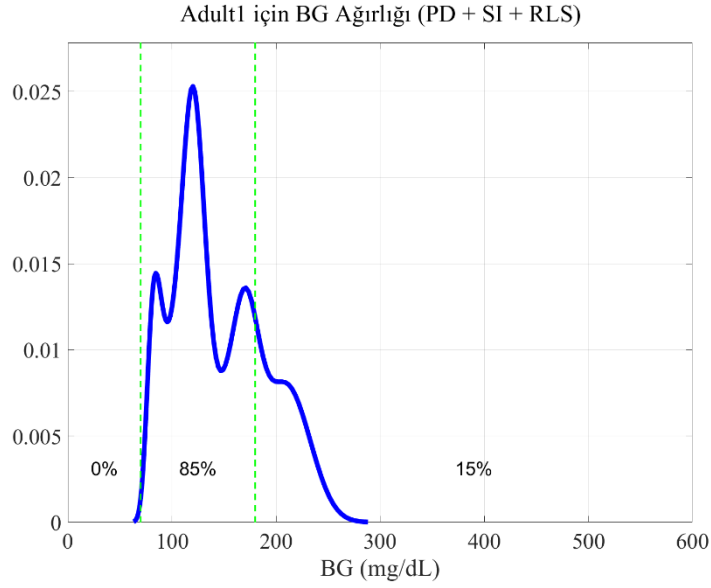
Şekil 5.53. RLS tabanlı Self-Adaptive PD Kontrolcü blok yapısı Simulink ekran görüntüsü



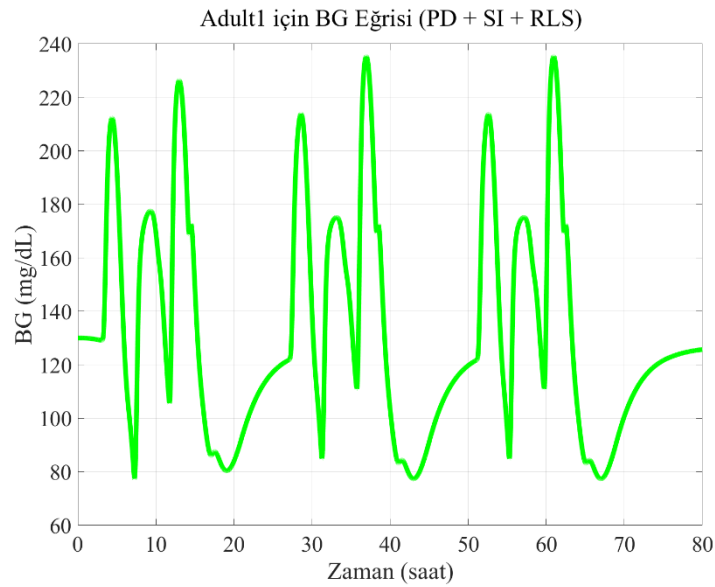
Şekil 5.54. RLS tabanlı Self-Adaptive PD Kontrolcü Simulink modeli



Yeni denetim yapısı kullanılarak T1DMS üzerinde yürütülen denemelerde, Tablo 3.1’de verilen senaryo kullanılmıştır. Yukarıdaki kontrolcü yapısı kullanılarak elde edilen BG dağılım eğrisi Şekil 5.55’te, BG eğrisi ise Şekil 5.56’da verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, BG %85 oranında normal aralık içerisinde kalmış, hiperglisemi %15 olmuş ve hiç hipoglisemi vakası yaşanmamıştır. Gerçekleşen en düşük BG değeri 77 mg/dL, en yüksek BG değeri ise 235 mg/dL olmuştur.

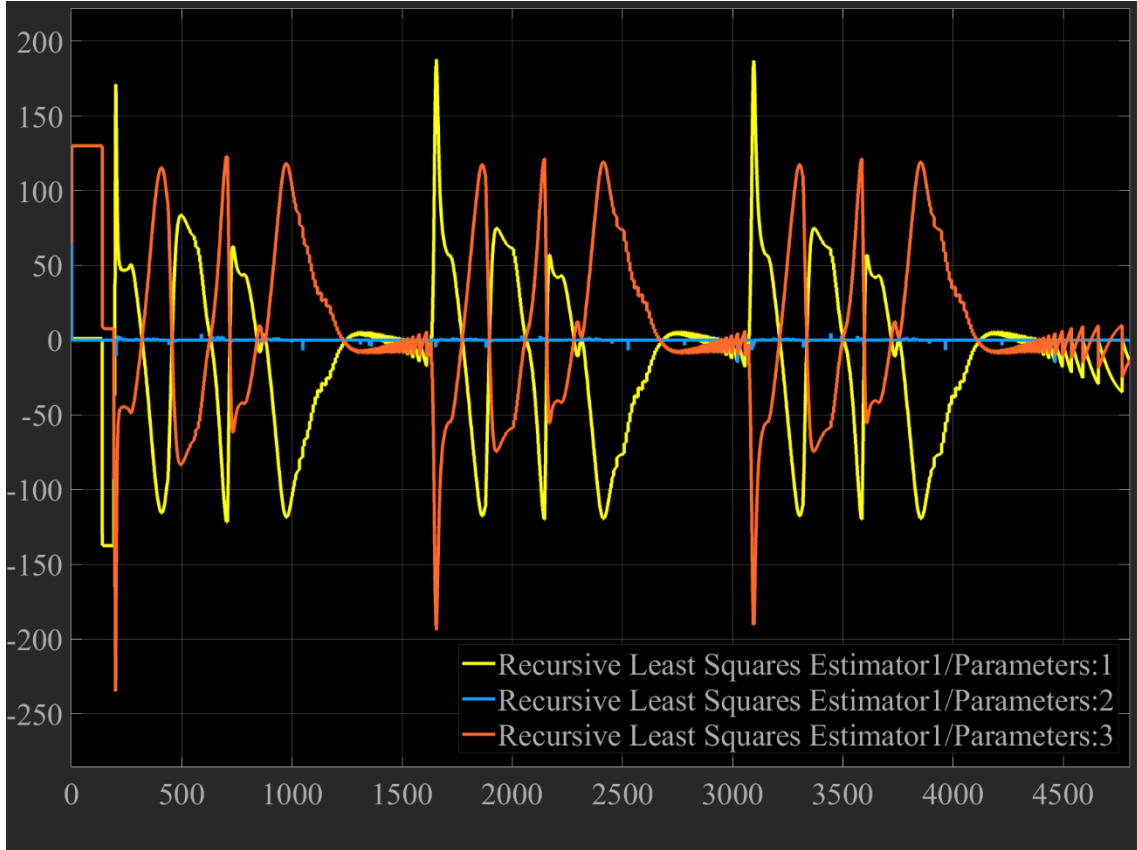


Şekil 5.55. RLS tabanlı Self-Adaptive PD kontrolcü için BG dağılımı

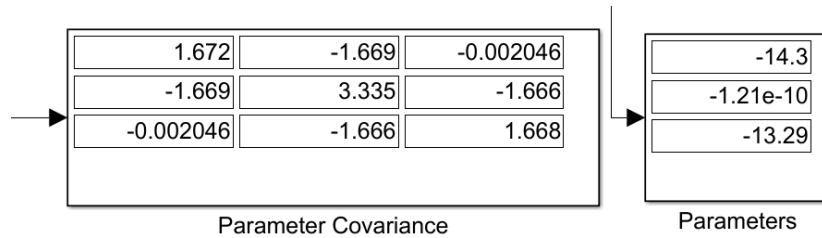


Şekil 5.56. RLS tabanlı Self-Adaptive PD Kontrolcü için BG trendi

Sistemin adaptif olarak çalışmasını sağlayan 3 adet parametrenin simülasyon süresi boyunca değişimi Şekil 5.57’de verilmiştir. Bazı literatür çalışmalarında bu parametreler oransal, integral ve türevsel katsayılar la ilişkilendirmeye dönük yaklaşımlar bulunmakta olup yeşil renkte verilen 2 numaralı parametrenin integral katsayısını temsil ettiği düşünülmektedir. Çalışma sonu parametre ve kovaryans ekranı Şekil 5.58’de görülmektedir.



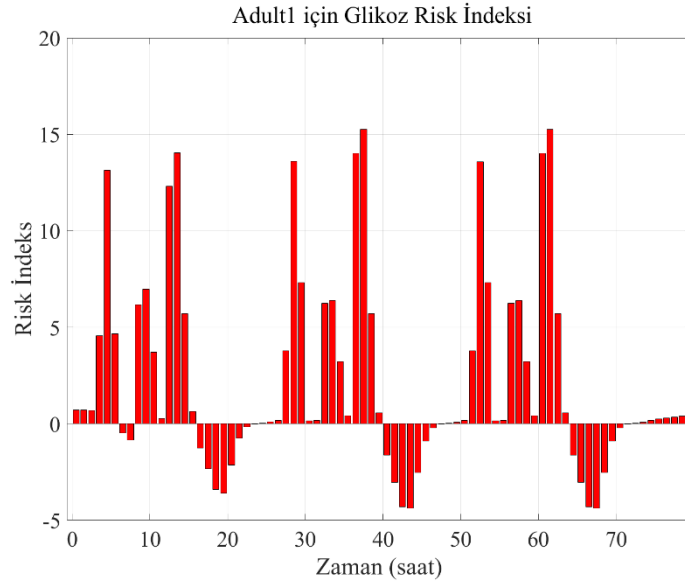
Şekil 5.57. RLS tabanlı Self-Adaptive PD Kontrolcü için adaptif parametre değişimi ekran görüntüsü



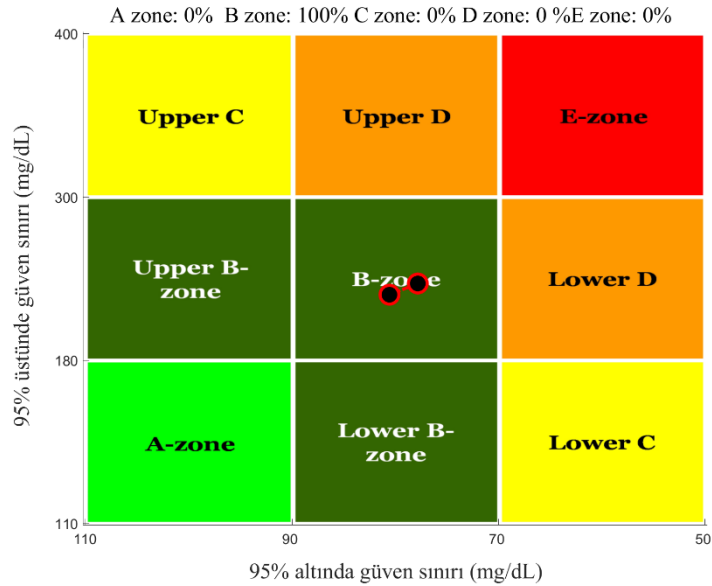
Şekil 5.58. Simülasyon sonundaki parametre kovaryansları ve parametreler için ekran görüntüsü

Bu çalışmada, şekil ve tablolarda verilen bilgilerin yansısı, T1DMS üzerinde çok sayıda hastaya ait çok sayıda veri işlenmiş ve performans kriterleri hesaplanmıştır. Ancak tezde fazla yer işgal etmemek amacıyla, en çok kullanılan kriterlerden bazıları, çalışmayı

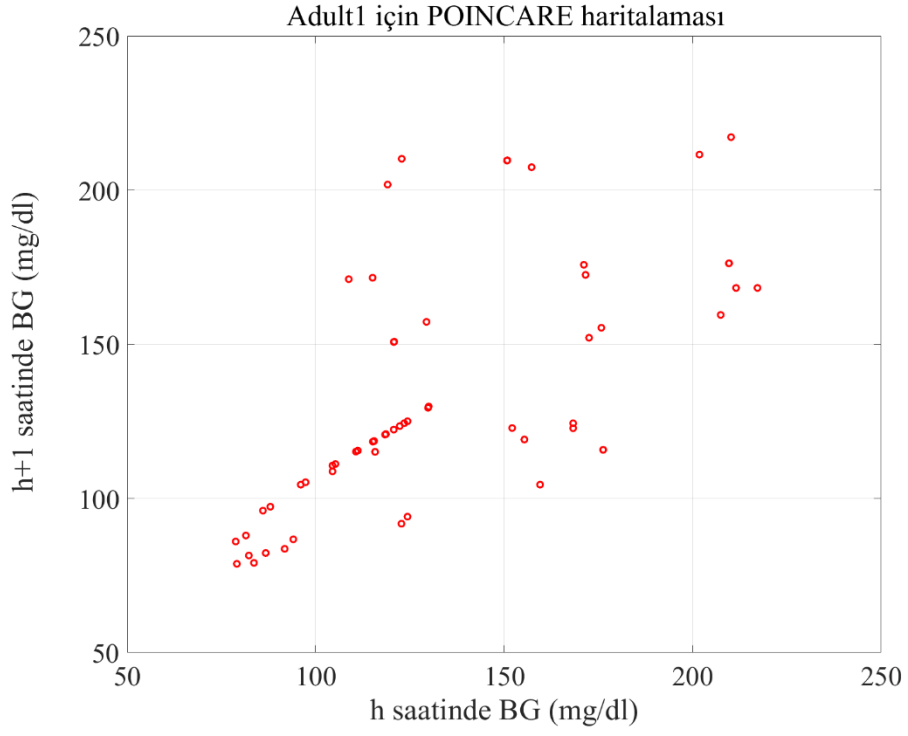
temsil edecek şekilde aşağıda gösterilmiştir. Örnek teşkil etmesi amacıyla, BG risk indeksi grafiği Şekil 5.59'da, kontrol başarısı yerleşimi Şekil 5.60'da, poicare haritalaması Şekil 5.61'de, toplu glikoz izi Şekil 5.62'de, BG değişim oranı histogramı Şekil 5.63'te verilmiştir.



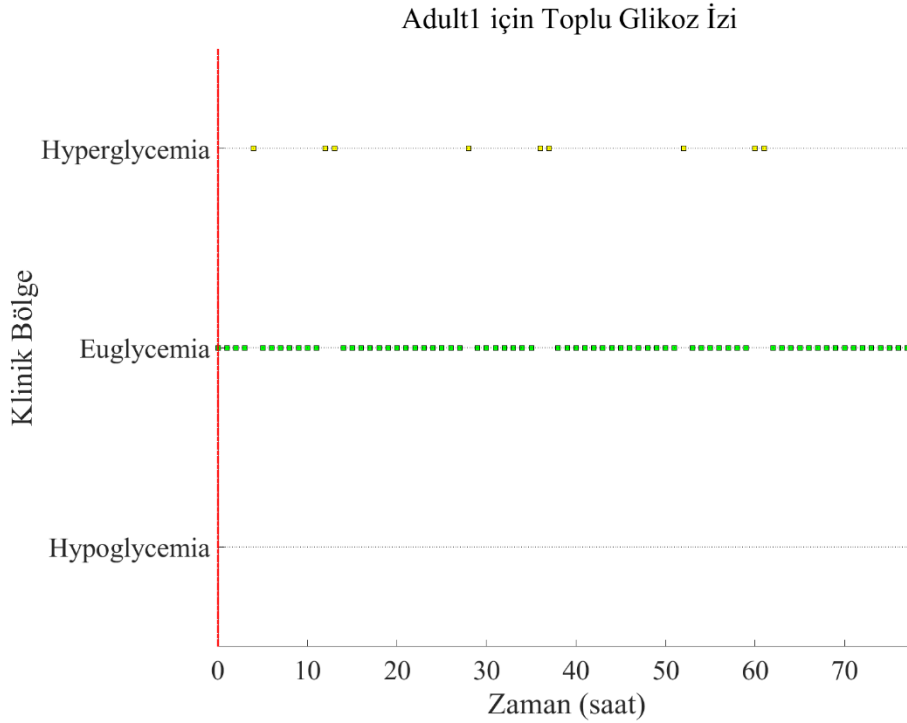
Şekil 5.59. BG risk indeksi



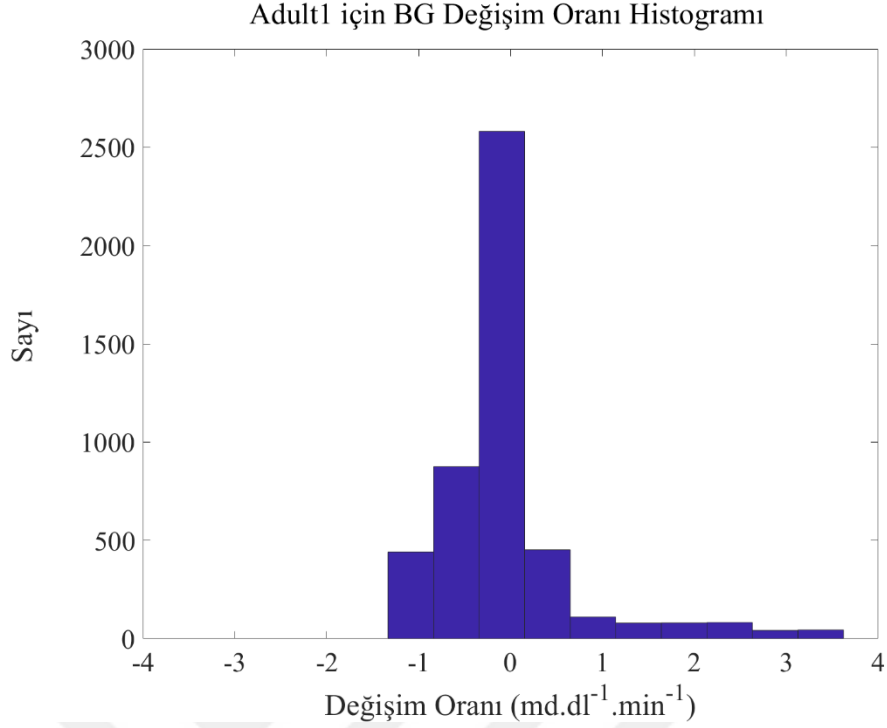
Şekil 5.60. Adult1 için BG değeri başarıımı ZONE yerleşimi



Şekil 5.61. Poincare haritalaması



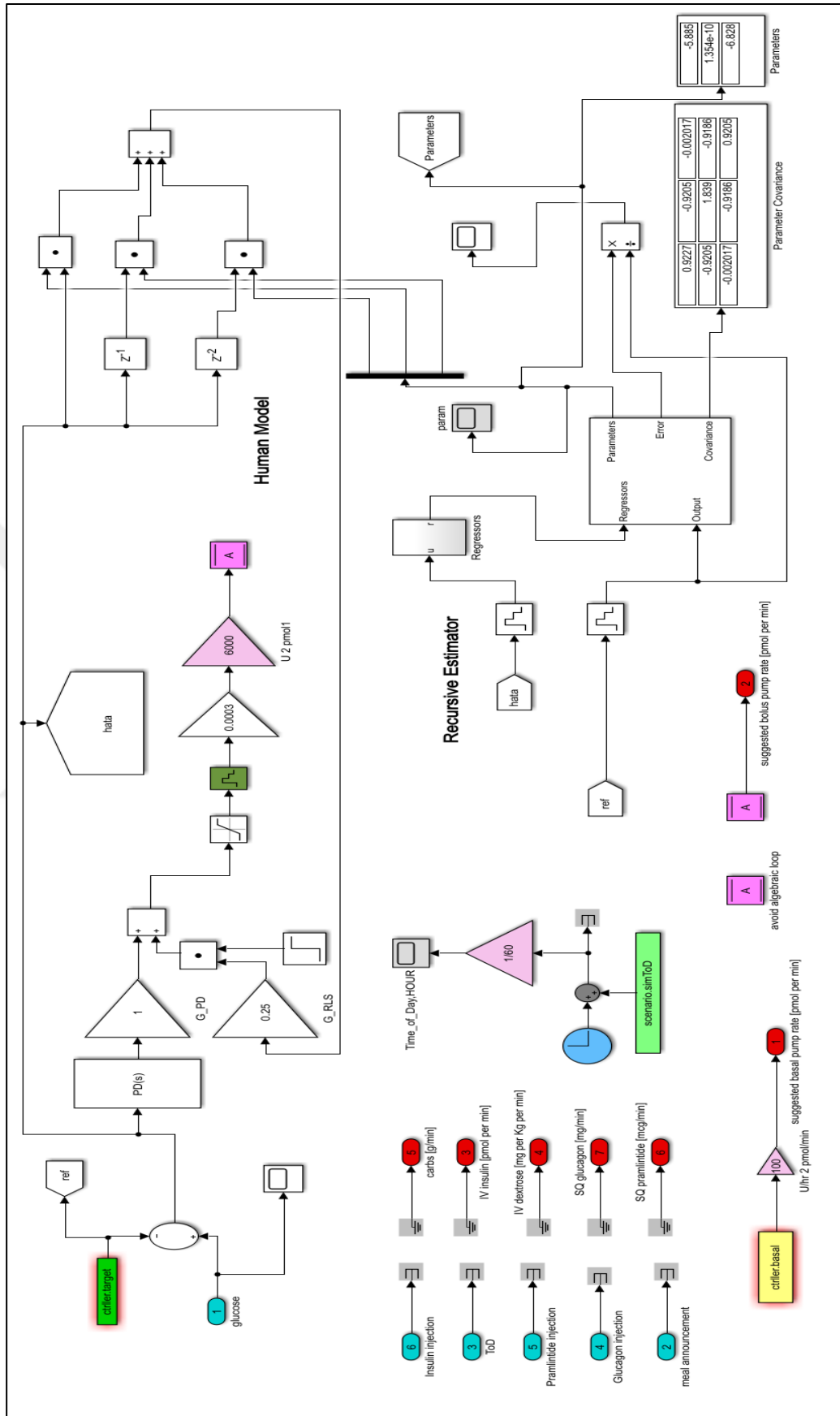
Şekil 5.62. Toplu glikoz izi



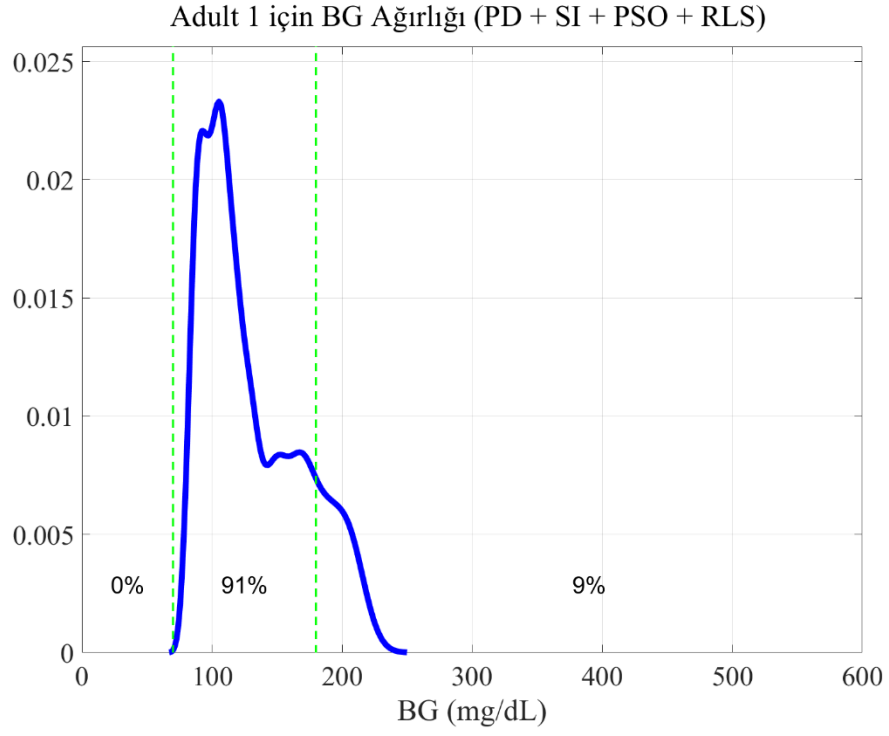
Şekil 5.63. BG değişim oranı histogramı

### 5.3.2. PD + SI + RLS + PSO Denetleyici Tasarımı

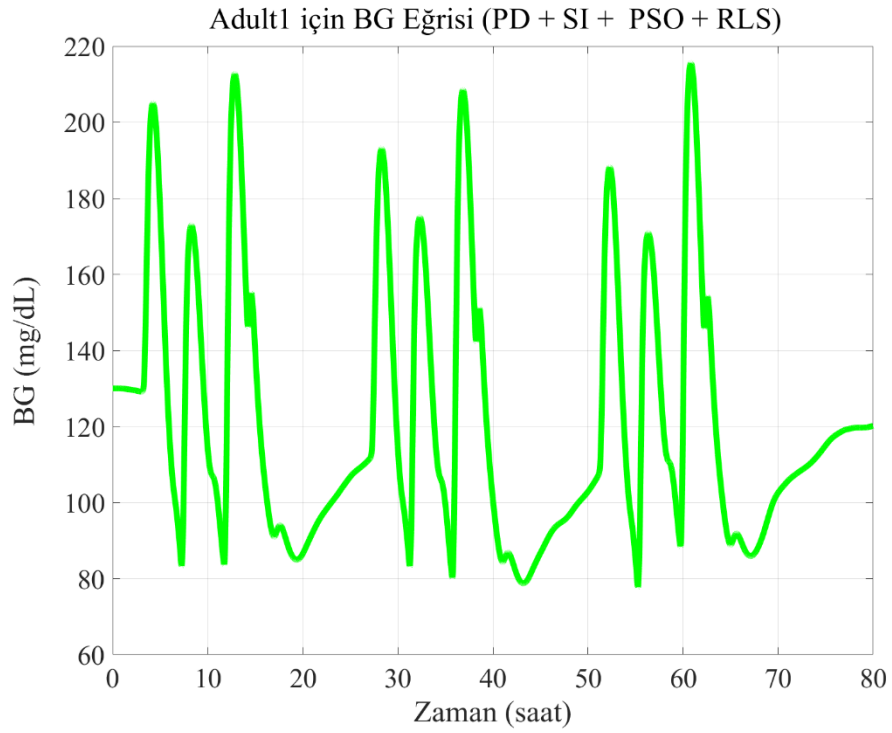
Bir önceki çalışmada mevcut denetleyiciye RLS ilavesiyle, çok iyi bir katsayı optimizasyonuna ihtiyaç kalmaksızın hipoglisemi tamamen ortadan kaldırılmıştı. Bu durumda katsayıları PSO ile optimize edilmiş bir denetleyiciye RLS ilavesinin getireceği ilave kazanımlar olmalıdır. Bu amaç için kontrol sinyali, PSO ile parametreleri optimize edilmiş SI temelli PD denetleyici çıkışından gelen sinyal ile RLS devresinden gelen sinyalin toplanmasıyla oluşturulmuştur. İlave edilecek RLS sinyalinin ağırlığı hipoglisemi oluşturmayacak şekilde optimize edilmiş olup, PD ve RLS sinyali ağırlıkları sırasıyla 1 ve 0.25 olarak bulunmuştur. PSO optimizasyonlu yeni denetleyicinin blok şeması Şekil 5.64'te verilmiştir. Elde edilen BG ağırlığı eğrisi Şekil 5.65'te, BG eğrisi ise Şekil 5.66'da görülmektedir. Bu değerlere göre en düşük BG 78mg/dL, en yüksek BG 215mg/dL, normal aralıkta geçirilen süre %91, hiperglisemide geçirilen süre %9 olarak gerçekleşmiş, hipoglisemi tamamen önlenmiştir.



Şekil 5.64. SI + PD + PSO + RLS denetleyici için SIMULINK modeli ekran görüntüsü



Şekil 5.65. SI tabanlı, PSO optimizasyonlu, RLS takviyeli Self-Adaptive PD için BG ağırlığı eğrisi



Şekil 5.66. SI tabanlı, PSO optimizasyonlu, RLS takviyeli Self-Adaptive PD için BG eğrisi

#### 5.4. Kapalı Çevrim Denetleyici Performanslarının Değerlendirilmesi

Tez çalışması kapsamında, 80 saatlik senaryo için, uygulanan kontrolcü tiplerinin performans değerleri Tablo 5.1’de verilmiştir.

**Tablo 5.1.** Kapalı çevrim regülasyon sonuçlarının temel performans kriterlerine göre karşılaştırılması

DENETLEYİCİLER	En Düşük BG	<70mg/dL	70-180mg/dL	>180mg/dL	En Yüksek BG
	mg/dL	Düşük %	Normal %	Yüksek %	mg/dL
PD	67	4	65	31	313
PD + SI	66	5	82	13	232
PD + SI + PSO	71	0	90	10	229
PD + SI + RLS	77	0	85	15	235
PD + SI + RLS + PSO	78	0	91	9	215

Denetleyici performansı hakkında yorum yapabilmek için, sistemin daha uzun süreli çalışmadaki sonuçlarını görmek üzere Şekil 5.67’de verilen 200 saatlik yeni bir senaryo hazırlanmıştır. Şekil 5.67’de verilen kapalı çevrim senaryoda, 80 saatlik senaryoda hipoglisemiyi önleyebilen en başarılı üç denetleyici tekrar test edilmiştir. 200 saatlik senaryo için performans değerleri Tablo 5.2’de görülmektedir. PD+SI+PSO denetleyici için BG dağılımı Şekil 5.68’de, BG eğrisi ise Şekil 5.69’da verilmiştir.

```

Scenario for 200h
simulation info
%Tsimul=200
%QTsimul=hour
%simToD=6
closed loop info
%Tclosed=0
%QTclosed=hour
%Treg=0
meals info
%Tmeals=[3 7 11.5 14 27 31 35.5 38 51 55 59.5 62 75 79 83.5 86 99 103 107.5 110 123 127 131.5
134 147 151 155.5 158 171 175 179.5 182]
%QTmeals=hour
%Ameals=[50 70 90 25 50 70 90 25 50 70 90 25 50 70 90 25 50 70 90 25 50 70 90 25 50 70 90 25 50
70 90 25]
%Dmeals=[20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20
20 20 20 20]
%Qmeals=total
%BGinit=100

```

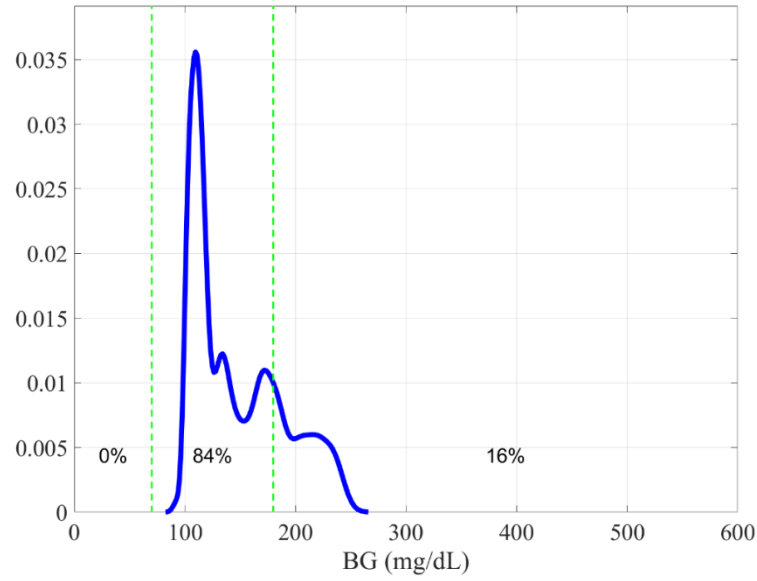
**Şekil 5.67.** 200 saatlik kapalı çevrim BG regülasyonu için senaryo dosyası içeriği



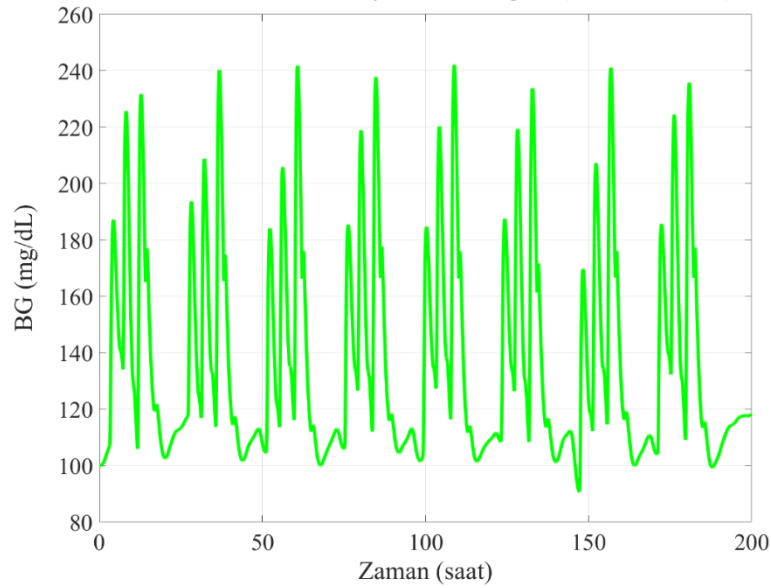
**Tablo 5.2.** 200 saatlik kapalı çevrim senaryo için kontrolcü performansları

DENETLEYİCİLER	En Düşük BG	<70mg/dL	70-180mg/dL	>180mg/dL	En Yüksek BG
	mg/dL	Düşük %	Normal %	Yüksek %	mg/dL
PD + SI + PSO	91	0	84	16	242
PD + SI + RLS	73	0	82	17	240
PD + SI + RLS + PSO	71	0	90	10	239

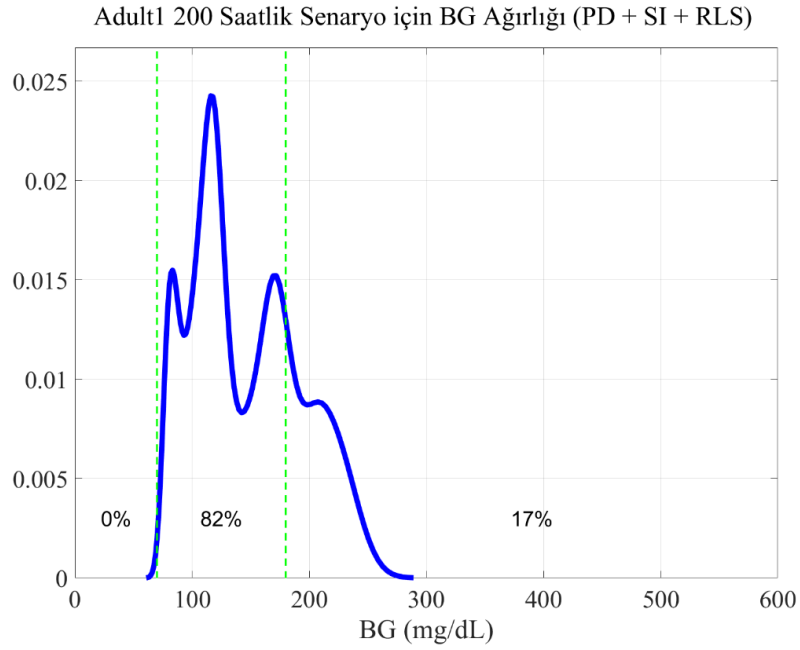
Adult1 200 Saatlik Senaryo için BG Ağırlığı (PD + SI + PSO)

**Şekil 5.68.** PD + SI + PSO denetleyici ile 200 saatlik senaryo için BG ağırlığı eğrisi

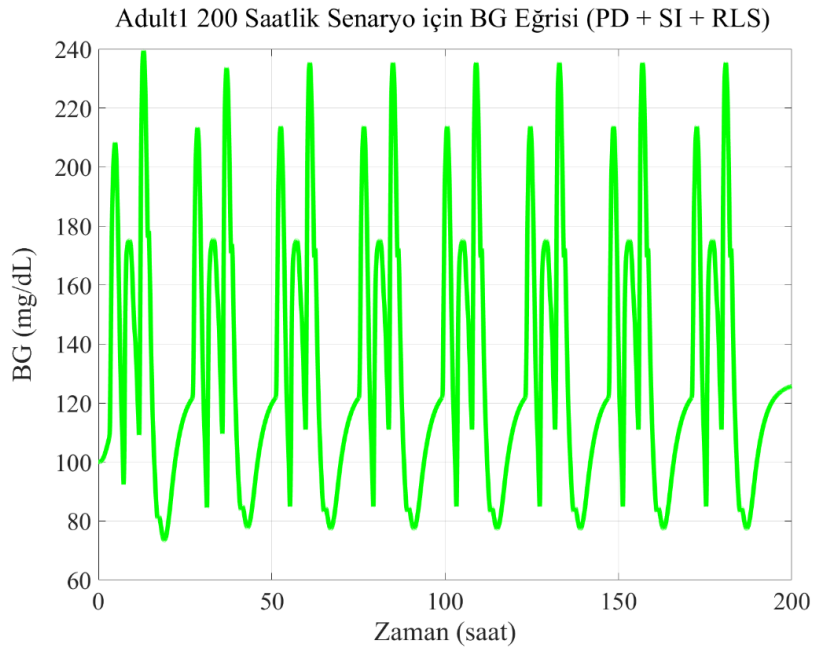
Adult1 200 Saatlik Senaryo için BG Eğrisi (PD + SI + PSO)

**Şekil 5.69.** PD + SI + PSO denetleyici ile 200 saatlik senaryo için BG eğrisi

PD+SI+RLS denetleyici için BG dağılımı Şekil 5.70'de, BG eğrisi ise Şekil 5.71'de görülmektedir.

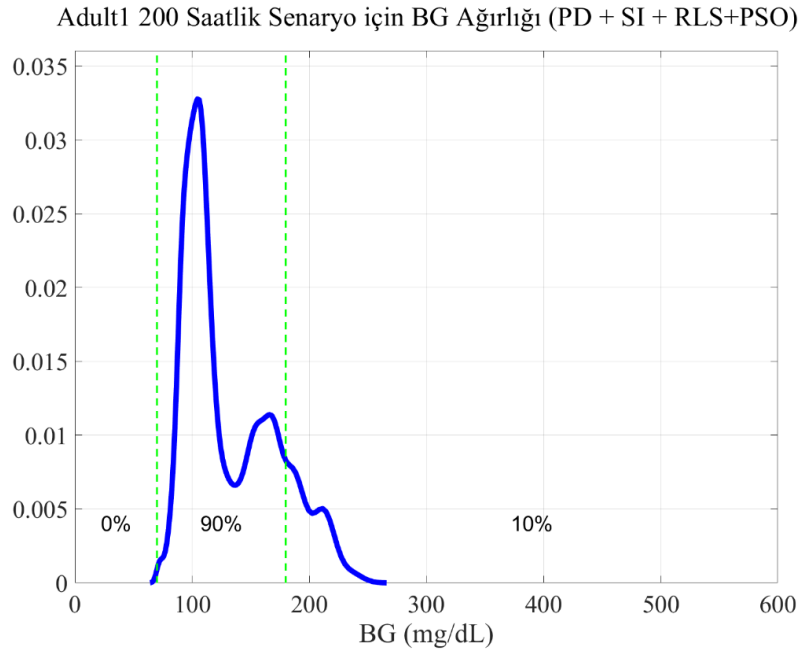


Şekil 5.70. PD + SI + RLS denetleyici ile 200 saatlik senaryo için BG ağırlığı eğrisi

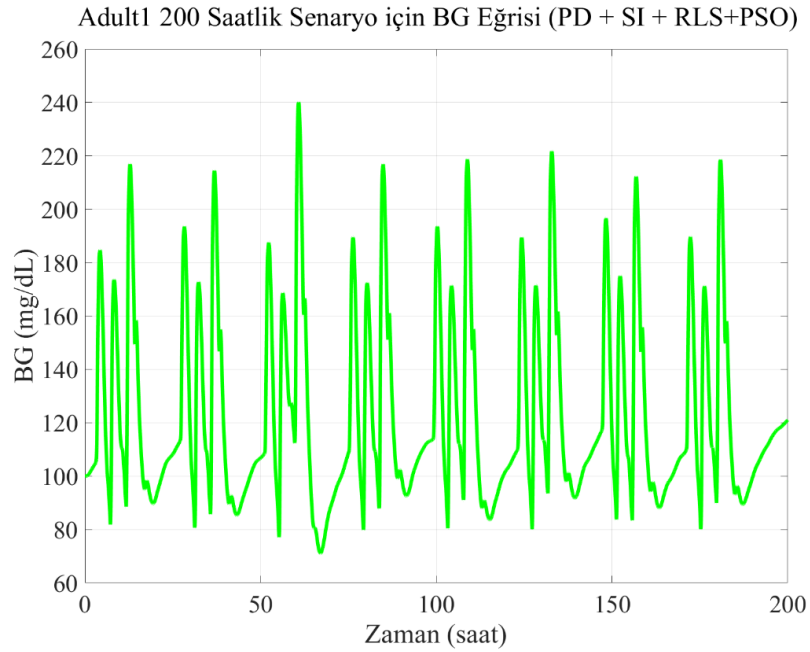


Şekil 5.71. PD + SI + RLS denetleyici ile 200 saatlik senaryo için BG eğrisi

PD+SI+RLS+PSO denetleyici için BG dağılımı Şekil 5.72'de, BG eğrisi ise Şekil 5.73'de verilmiştir.



Şekil 5.72. PD + SI + RLS + PSO denetleyici ile 200 saatlik senaryo için BG ağırlığı eğrisi



Şekil 5.73. PD + SI + RLS + PSO denetleyici ile 200 saatlik senaryo için BG eğrisi

Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, PSO algoritması kullanılması halinde başlangıç şartları çok iyi belirlendiğinden sistem kısa sürede istenilen aralığa girmekte ve hipoglisemi engellenmektedir. Aynı olumlu etki PSO kullanılmadan RLS ile de elde edilmektedir. Ancak 80 saatlik senaryoda PSO ilave edilen sistem başarısı RLS'den daha yüksek gerçekleşmektedir. Kapalı çevrim süresi uzatılıp 200 saate çıkarıldığında ise RLS'nin adaptif etkisi daha fazla ortaya çıkmaktadır. RLS destekli denetleyiciler uzayan denetim süresi karşısında neredeyse hiç performans kaybetmezken, sadece PSO ile çalışan denetleyicinin önemli ölçüde performans kaybettiği görülmektedir. Ancak hem PSO hem de de RLS mekanizmasına sahip denetim yapısı, 80 saatlik senaryoda BG değerleri %91 normal aralıkta kalırken, 200 saatlik senaryoya geçişte %90 normal aralıkta kalarak neredeyse hiç performans kaybetmemiştir. Üstelik her iki senaryoda da hipoglisemi tamamen yok edilmiştir.

## 6. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

Tez çalışması kapsamında, açık çevrim ve kapalı çevrim BG regülasyonu için elde edilen sonuçlar aşağıda ayrı ayrı özetlenmiştir.

### 6.1. Açık Çevrim Kontrol ve Simülasyon Sonuçları

Bu çalışmada, yeni bir yaklaşım olarak, insülin enjeksiyonu ile öğüne başlama arasında geçen bekleme süresini CHO ve IBG değerlerine bağlı olarak hesaplayan yeni bir açık çevrim kontrol algoritması geliştirilmiştir. Denemeler T1DMS ortamı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Geliştirilen algoritmada, ideal DIF süresi adı verilen bekleme zamanı, hastayı hipoglisemiye sokmayacak en uzun süre olarak tanımlanmıştır. Bu algoritmada, insülin mekanizması daima CHO mekanizmasından önce harekete geçmektedir. Bu sayede CHO ve insülin mekanizmaları en iyi şekilde örtüşürülerek, öğün sonrası dönemde BG değerlerinin mümkün olan en dar aralıkta değişmesi sağlanmaktadır. Geliştirilen algoritma T1DMS kullanılarak T1DM hastalarında denenmiş, sonuçlar Tablo 4.1, Tablo 4.2, Tablo 4.3 ve Tablo 4.4'te verilmiştir. Test edilen açık çevrim kontrol algoritmasının, BG değerlerini önceden öngörme başarımını gösteren regresyon değerleri; hipoglisemi, hiperglisemi ve ortalama BG değerleri için sırasıyla, 0.95, 0.99 ve 0.98 olarak gerçekleşmiştir. Geliştirilen açık çevrim kontrol yöntemiyle ideal DIF değeri saptanabilmiştir. Eğer DIF süresi ideal değerden daha kısa seçilirse hastaların hiperglisemi değerleri yükselmektedir. DIF süresinin uzaması hiperglisemi, BG standart sapma değeri ve ortalama BG değerlerini iyileştirmektedir. Ancak bu değer ideal değerden daha uzun belirlenirse hipoglisemi ortaya çıkmaktadır.

Tüm diyabet hastalarında kullanılabilir olan bu yöntem sayesinde, hipoglisemi ve hiperglisemi değerleri önceden öngörülerek, öğün sonrası BG değerinin normal aralıkta kalma yüzdesi mümkün olan en yüksek düzeye çıkarılabilmektedir. Ayrıca CHO miktarının BG regülasyonunu bozacak miktarda olması hali de önceden öngörülebilmiş ve bu sayede miktar azaltılarak istenen BG değerlerinin yakalanabilmesi sağlanmıştır.

Ayrıca bu çalışmada, farklı BG parametrelerine ait BG eğrilerinin kesişme noktalarının, hastaların metabolik parametreleri ile ilgili spesifik bilgiler içerdiği görülmüştür. Bu noktaların T1DMS hastalarının metabolik parametrelerin belirlenmesi ve doğrulanmasında kullanılacağı öngörülmektedir.

## 6.2. Kapalı Çevrim Kontrol ve Simülasyon Sonuçları

Kapalı çevrim kontrol için ilk aşamada PD denetleyici kullanılarak T1DM hastalarının kapalı çevrim BG regülasyonu yapılmıştır. Burada, lineer olmayan özellik gösteren BG regülasyon metabolizmasını, sistemi karmaşık hale getirmeden, basit bir lineer denetim mekanizması ile kontrol etmek amaçlanmıştır. T1DMS ortamında, 80 saatlik kapalı çevrim senaryo ile yapılan çalışmalarda, PD tabanlı denetleyici kullanılmış ve hesaplamalarda normal BG aralığı 70mg/dL-180 mg/dL alınmıştır. T1DMS üzerinden doğrudan katsayı erişimi olmadığından, PD katsayıları optimizasyon yaklaşımları ile manuel olarak ayarlanmıştır. Ancak hipoglisemi engellenememiş ve BG makul aralığa çekilememiştir.

İkinci aşamada, PD katsayılarını doğru şekilde belirleyebilme için sistem tanılama yöntemi kullanılmış, insülin metabolizmasının matematiksel modeli elde edilmiştir. Bu model kullanılarak oluşturulan eşdeğer BG regülasyonu devresinde PD katsayıları Auto-Tune ile belirlenmiştir. Bu katsayılarla, BG değerinin normal aralıkta kalma yüzdesi belirgin olarak artmış, ancak hipoglisemi yine engellenememiştir.

Üçüncü aşamada, en doğru PD katsayılarını belirlemek için PSO algoritması kullanılmıştır. Bu algorithmada hipoglisemi oluşmaması ön şart olarak belirlenmiştir. PSO ile optimize edilmiş katsayılar kullanılarak yapılan çalışmada BG değerleri istenilen seviyede normal aralıkta kalmış, üstelik hipoglisemi de tamamen ortadan kaldırılmıştır.

Dördüncü aşamada, T1DM hastalığının kişiye özel yapısı, BG metabolizmasının değişken yapısına uyum sağlayabilecek bir adaptif kontrol sistemi oluşturmak amacıyla, mevcut kontrol yapısına paralel bir RLS denetleyici ilave edilmiştir. Bu denetleyicide, ilave katsayı optimizasyonu gerekmeden, BG istenilen seviyede normal aralıkta kalmış, hipoglisemi de tamamen ortadan kaldırılmıştır.

Beşinci aşamada SI, PSO ve RLS mekanizmalar PD denetleyici ile birlikte kullanılmıştır. BG değeri en yüksek düzeyde normal aralıkta kalmış, hipoglisemi de tamamen engellenmiştir. Sonuçlar Tablo 5.1’de toplu olarak verilmiştir.

Son aşamada, hipoglisemi oluşturmayan denetleyiciler, yeni yazılan 200 saatlik senaryoda test edilmiştir. Sonuçları Tablo 5.2’de verilen çalışmada BG değerleri istenilen düzeyde normal aralıkta kalmış, hipoglisemi de tamamen ortadan kaldırılmıştır.

### 6.3. Deneysel Sonuçların Değerlendirilmesi

Açık çevrim BG regülasyonunda üç temel parametre mevcut olup bunlar CHO miktarı, IBG değeri ve DIF süresidir. BG eğrisi uç değerleri bu üç parametrenin bir katsayı matrisiyle çarpılmasıyla bulunabilir. Kişiye özel bu katsayı matrisin hesaplanması halinde, mümkün olan en iyi öğün sonrası BG değerleri elde edilebilir. T1DM hastaları öğün öncesinde CHO ve IBG değerlerini zaten bilmektedirler. Bu çalışmada CHO miktarı, IBG değerleri ve katsayı matrisi kullanılarak ideal DIF süresi hesaplanmıştır. Bu süreye uyularak öğün sonrası ideal BG eğrisi elde edilebilmektedir. Ayrıca CHO miktarının tolere edilebilir değerlerin üzerinde olduğu önceden anlaşılabilen ve gerekirse azaltılabilmektedir. Yeni bir bulgu olarak, farklı CHO, IBG ve DIF değerlerine göre oluşan BG eğrilerinin kesişme noktalarını kullanılarak hastaları ait metabolik parametrelerin belirlenebileceği görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada, T1DM hastalarının tepkisel olarak CHO miktarı arttıkça DIF süresini uzatma alışkanlığının yanlış bir davranış olduğu ortaya konulmuştur. Çünkü CHO miktarı arttıkça, kullanılan insülin de artmakta, bu sebeple DIF süresinin uzamasıyla hipoglisemi riski de artmaktadır. CHO miktarı arttığında ideal süreye göre daha çok değil daha az beklenmelidir.

Kapalı çevrim BG regülasyonu denetleyicileri tasarlanırken T1DM metabolizması zorlukları dikkate alınmıştır. Temel kontrol elemanı olarak, her türlü donanımda çalışabilecek, komplike yapı içermeyen ve üzerine farklı mekanizmaların kolayca adapte edilebileceği bir PD denetleyici seçilmiştir. İnsan metabolizması üzerinde katsayı optimizasyonu yapılması var olan en önemli zorluklardan biridir. Bilinen yöntemler etkin bir hesaplamayı mümkün kılmadığından bu işlem için alternatif bir yöntem olarak sistem tanılama kullanılmıştır. Önce insülin mekanizmasının kişiye özel matematiksel modeli çıkarılarak eşdeğer BG regülasyonu modeli elde edilmiştir. Böylece, bu model üzerinde, hastayı hipoglisemiye sokmayacak özellikte gelişmiş bir PSO algoritmasının çalıştırılması mümkün olmuştur. Bu sayede PD denetleyici için optimize edilmiş en iyi katsayılar tespit edilebilmiştir. Ancak T1DM hastalarının zamanla değişen dinamikleri sebebiyle, denetleyici katsayısının bir defa belirlenmesi yeterli olmamaktadır. Bu değişkenliğe cevap verebilecek güçlü bir denetim için denetleyicinin adaptif bir özelliğinin bulunması gerekmektedir. Bu adaptif mekanizma, PD denetleyiciye paralel bir RLS denetleyici eklenerek elde edilmiştir. Geliştirilen bu denetleyici kullanılarak öğün sonrası BG değerlerinin normal aralıkta kalma oranı artırılmış ve hipoglisemi tamamen ortadan kaldırılabilmiştir.

## 7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

### 7.1. Sonuçlar

Açık çevrim kontrol yöntemi kullanan T1DM hastalarında, BG regülasyonu için kullanılan üç temel parametre CHO miktarı, IBG değeri ve DIF süresidir. Öğün sonrası BG değerlerinin normal aralıklarda kalabilmesi için CHO ve insülin mekanizmaları çok iyi örtüştürülmelidir. Bu çalışmada, bu örtüşmeyi sağlayacak bir araç olarak, ideal DIF süresi kavramı sunulmuştur. T1DM hastaları, tüm BG eğrisiyle değil, hipoglisemi ve hiperglisemi gibi BG eğrisinin uç değerleriyle ilgilidirler. CHO miktarı, IBG değeri ve DIF süresinin, BG eğrisinin uç noktalarının oluşumunda belirleyici olduğu, çalışmada ortaya konulmuştur. BG uç değerleri, bu üç parametrenin kişiye özel bir katsayı matrisiyle çarpılmasıyla bulunabilmiştir. Öncelikle bu katsayı matrisi hesaplanmış, bu matris kullanılarak CHO ve IBG değerleri için ideal DIF süresi öngörülmüştür. Bu sayede en iyi öğün sonrası BG değerleri elde edilebilmiştir. Bu yöntemle; hipoglisemi, hiperglisemi ve ortalama BG değerleri, sırasıyla 0.95, 0.99 ve 0.98 regresyonla öngörülebilmektedir.

Geliştirilen kapalı çevrim kontrol yönteminde ise basit ve sade yapısı sebebiyle PD denetleyici temel alınmıştır. İnsan metabolizması üzerinde katsayı optimizasyonu yapmanın zorluğuna istinaden alternatif bir yöntem olarak SI kullanılmıştır. Bu yöntemle belirlenen insülin matematiksel modeli sayesinde, eşdeğer bir BG regülasyon sistemi oluşturulmuştur. Yeni oluşturulan kontrol sistemi üzerinde, hastaların hipoglisemiye girmemesi koşulunu da sağlayan gelişmiş bir PSO algoritması kullanılarak katsayı optimizasyonunun yapılması mümkün olmuştur. Ayrıca BG regülasyon mekanizmasının değişkenliğine cevap verebilmek için denetim yapısının adaptif yeteneğe sahip olması gerektiği görülmüştür. Bu sebeple mevcut PD yapısına paralel olarak RLS denetim eklenmiş bu sayede, zamanla kontrol işaretini güncelleyebilen adaptif bir denetim yapısı elde edilmiştir. Bu denetim sayesinde 80 saatlik senaryoda BG değerleri %91 normal aralıkta kalmış, hipoglisemi ise tamamen ortadan kaldırılmıştır. Aynı denetleyici, 200 saatlik senaryoda test edilmiş, BG değerleri %90 normal aralıkta kalmış ve hipoglisemi oluşmamıştır. Çalışmada, 80 saatlik senaryoda PSO belirleyici iken süre uzadıkça RLS mekanizmasının etkisinin daha baskın olduğu görülmüştür. Yani başlangıçta SI ile belirlenen modelin PSO ile katsayı optimizasyonu yapılmış ve en iyi başlangıç şartları oluşturulmuştur. Devam eden süreçte zamanla kontrolü ele alan adaptif yapısı sayesinde, beklentilerle uyumlu olarak, RLS daha etkin rol oynamıştır.



## 7.2. Öneriler

T1DM hastalığının ilk teşhisinde, insülin CHO oranı gibi kişisel metabolik parametrelerin tespiti için hastalar genelde 2-3 gün süreyle hastanede kalmaktadırlar. Bu çalışmada sunulan katsayı matrisinin kullanılması halinde, ilgili parametreler üç öğünde tespit edilebileceğinden, hastaların hastanede kalma süresi bir güne kadar indirilebilecektir. Katsayı matrisi yöntemini hekimlerin kullanımına sunan bir ara yüz yazılımı geliştirilerek metabolik parametre belirleme sürecine katkıda bulunulabileceği öngörülmektedir.

Farklı BG parametreleri için, BG eğrilerinin çakışma noktalarının bulunduğu bu tezde ortaya konulmuştur. Bu çakışma noktalarının hastalara ait metabolik parametrelerin tespit edilmesinde ya da tespit edilmiş metabolik parametrelerinin doğrulanmasında kullanılabileceği öngörülmektedir. IBG ve DIF değeri değişse bile, farklı CHO miktarlarına ait eğriler hep aynı zamanda kesişmektedir. Bu CHO miktarının BG üzerindeki lineer etkisi sebebiyledir. Benzer bir yöntem suyun üç fazda bulunabileceği sıcaklık olan 273.16 Kelvin'i tarif eden triple point kavramında kullanılmaktadır. Farklı DIF değerleri kullanıldığında ise eğriler hiçbir şekilde aynı noktada kesişmemekte, farklı noktalarda birbirleri kesmektedirler. Ayrıca eğriler süreç sonunda yer değiştirmekte, yukarıda başlayan eğri süreç sonunda daha düşük BG değerlerine ulaşmaktadır. Bu durumun, sistemin tam lineer olmayan yapısından kaynaklandığı, buna etki eden ana nedenin ise IOB etkisi olduğu düşünülmektedir. Farklı IBG değerleri içinse, lineer sistemlerde olduğu şekilde, eğriler hiçbir şekilde kesişmemektedir. Bu durumda CHO ve IBG BG üzerinde baskın lineer etkiliyken, DIF değerinin IOB etkisi nedeniyle diğerlerine göre daha az baskınlıkta lineer etkiye sahip olduğu söylenebilir.

Bu çalışma, altyapısı lineer denetleyicilere göre oluşturulmuş ortamlarda gerçekleştirilmiştir. Kompleks köklerin kullanılamaması gibi kısıtlar bulunmaktadır. Ancak çalışmada ortaya konulduğu üzere insülin mekanizması lineer olmayan modellerle daha iyi örtüşmektedir. Bu sebeple ileriki çalışmalarda, lineer olmayan çalışmaya uygun donanım ve denetleyici altyapılarıyla, lineer olmayan BG regülasyonu üzerinde çalışılması halinde daha başarılı sonuçların ortaya çıkması beklenebilir.

## KAYNAKLAR

- Abbes, I. B., Richard, P.-Y., Lefebvre, M.-A., Guilhem, I. ve Poirier, J.-Y., 2013, A closed-loop artificial pancreas using a proportional integral derivative with double phase lead controller based on a new nonlinear model of glucose metabolism, *Journal of diabetes science and technology*, 7 (3), 699-707.
- Abu-Rmileh, A., Garcia-Gabin, W. J. C. m. ve biomedicine, p. i., 2012, Wiener sliding-mode control for artificial pancreas: a new nonlinear approach to glucose regulation, 107 (2), 327-340.
- Abu-Rmileh, A. H. A., 2013, Control and modeling techniques in biomedical engineering: the artificial pancreas for patients with type 1 diabetes.
- Acciaroli, G., Vettoretti, M., Fachinetti, A., Sparacino, G. ve Cobelli, C., 2018, Reduction of Blood Glucose Measurements to Calibrate Subcutaneous Glucose Sensors: A Bayesian Multiday Framework, *Ieee Transactions on Biomedical Engineering*, 65 (3), 587-595.
- Adolfsson, P., Parkin, C. G., Thomas, A. ve Krinelke, L. G. J. E. e., 2018, Selecting the appropriate continuous glucose monitoring system—a practical approach, 14 (1), 24.
- Ahmad, S., Ahmed, N., Ilyas, M., Khan, W. J. B. S. P. ve Control, 2017, Super twisting sliding mode control algorithm for developing artificial pancreas in type 1 diabetes patients, 38, 200-211.
- Ajmera, I., Swat, M., Laibe, C., Le Novere, N., Chelliah, V. J. C. p. ve pharmacology, s., 2013, The impact of mathematical modeling on the understanding of diabetes and related complications, 2 (7), 1-14.
- Al-Matouq, A. A., Laleg-Kirati, T.-M., Novara, C., Rabbone, I. ve Vincent, T., 2019, Sparse Reconstruction of Glucose Fluxes using Continuous Glucose Monitors, *IEEE/ACM transactions on computational biology and bioinformatics*.
- Amar, Y., Shilo, S., Oron, T., Amar, E., Phillip, M. ve Segal, E., 2020, Clinically Accurate Prediction of Glucose Levels in Patients with Type 1 Diabetes, *Diabetes Technol Ther*.
- Atlas, E., Nimri, R., Miller, S., Grunberg, E. A. ve Phillip, M., 2010, MD-logic artificial pancreas system: a pilot study in adults with type 1 diabetes, *Diabetes Care*, 33 (5), 1072-1076.
- Aydogdu, O., Levent, M. L. J. E., Technology ve Research, A. S., 2019, Kalman state estimation and LQR assisted adaptive control of a variable loaded servo system, 9 (3), 4125-4130.
- Aydogdu, O. ve Levent, M. L. J. E. i. E., 2020, State Estimation with Reduced-Order Observer and Adaptive-LQR Control of Time Varying Linear System, 26 (2), 24-31.
- Balakrishnan, N. P., Rangaiah, G. P., Samavedham, L. J. I. ve Research, E. C., 2011, Review and analysis of blood glucose (BG) models for type 1 diabetic patients, 50 (21), 12041-12066.
- Basu, A., Slama, M. Q., Nicholson, W. T., Langman, L., Peyser, T., Carter, R., Basu, R. J. J. o. d. s. ve technology, 2017, Continuous glucose monitor interference with commonly prescribed medications: a pilot study, 11 (5), 936-941.
- Bequette, B. W. J. J. o. d. s. ve technology, 2013, Algorithms for a closed-loop artificial pancreas: the case for model predictive control, 7 (6), 1632-1643.
- Bergman, R. N. J. H. R. i. P., 2005, Minimal model: perspective from 2005, 64 (Suppl. 3), 8-15.

- Bertachi, A., Ramkissoon, C. M., Bondia, J. ve Vehí, J. J. E., *Diabetes y Nutrición*, 2018, Automated blood glucose control in type 1 diabetes: a review of progress and challenges, 65 (3), 172-181.
- Boiroux, D., Jørgensen, J., Poulsen, N. ve Madsen, H. J. T. U. o. D., 2012, Model predictive control algorithms for pen and pump insulin administration, 15, 18-22.
- Boiroux, D., Duun-Henriksen, A. K., Schmidt, S., Nørgaard, K., Madsbad, S., Poulsen, N. K., Madsen, H., Jørgensen, J. B. J. B. S. P. ve Control, 2018, Overnight glucose control in people with type 1 diabetes, 39, 503-512.
- Borri, A., Panunzi, S. ve De Gaetano, A., 2019, Rapid and ultra-rapid insulin in glycemic control, *2019 IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics (SMC)*, 336-341.
- Bouallège, S., Haggège, J., Ayadi, M. ve Benrejeb, M. J. E. A. o. A. I., 2012, PID-type fuzzy logic controller tuning based on particle swarm optimization, 25 (3), 484-493.
- Boughton, C. ve Hovorka, R. J. D. M., 2019, Is an artificial pancreas (closed-loop system) for Type 1 diabetes effective?, 36 (3), 279-286.
- Brazg, R., Bailey, T., Bode, B., Castorino, K., Christiansen, M., Kaiserman, K., Kudva, Y., Liljenquist, D., Shulman, D. ve Slover, R., 2021, PERFORMANCE OF THE GUARDIAN (TM) SENSOR 3 CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING SYSTEM WITH NO CALIBRATION, *Diabetes Technology & Therapeutics*, A33-A33.
- Breton, M. ve Kovatchev, B., 2008, Analysis, modeling, and simulation of the accuracy of continuous glucose sensors, *J Diabetes Sci Technol*, 2 (5), 853-862.
- Breton, M. D., Hinzmann, R., Campos-Nañez, E., Riddle, S., Schoemaker, M. ve Schmelzeisen-Redeker, G., 2017, Analysis of the accuracy and performance of a Continuous Glucose Monitoring sensor prototype: an in-silico study using the UVa/Padova type 1 diabetes simulator, *Journal of diabetes science and technology*, 11 (3), 545-552.
- Bruen, D., Delaney, C., Florea, L. ve Diamond, D. J. S., 2017, Glucose sensing for diabetes monitoring: recent developments, 17 (8), 1866.
- Caldirolì, L., Armelloni, S., Eskander, A., Messa, P., Rizzo, V., Margiotta, E., Cesari, M. ve Vettoretti, S., 2021, Association between the uremic toxins indoxyl-sulfate and p-cresyl-sulfate with sarcopenia and malnutrition in elderly patients with advanced chronic kidney disease, *Experimental Gerontology*, 147.
- Cameron, F., Bequette, B. W., Wilson, D. M., Buckingham, B. A., Lee, H. ve Niemeyer, G., 2011a, A closed-loop artificial pancreas based on risk management, *J Diabetes Sci Technol*, 5 (2), 368-379.
- Cameron, F., Bequette, B. W., Wilson, D. M., Buckingham, B. A., Lee, H., Niemeyer, G. J. J. o. d. s. ve technology, 2011b, A closed-loop artificial pancreas based on risk management, 5 (2), 368-379.
- Cameron, F., Niemeyer, G. ve Bequette, B. W. J. J. o. P. C., 2012, Extended multiple model prediction with application to blood glucose regulation, 22 (8), 1422-1432.
- Campos-Nanez, E., Fortwaengler, K. ve Breton, M. D., 2017, Clinical Impact of Blood Glucose Monitoring Accuracy: An In-Silico Study, *J Diabetes Sci Technol*, 11 (6), 1187-1195.
- Campos-Nañez, E., Layne, J. E. ve Zisser, H. C., 2018, In silico modeling of minimal effective insulin doses using the uva/padova type 1 diabetes simulator, *Journal of diabetes science and technology*, 12 (2), 376-380.

- Cankaya, N. ve Aydogdu, O., 2020, Three Parameter Control Algorithm for Obtaining Ideal Postprandial Blood Glucose in Type 1 Diabetes Mellitus, *IEEE ACCESS*, 8, 152305-152315.
- Cappon, G., Vettoretti, M., Marturano, F., Facchinetti, A. ve Sparacino, G., 2018, A Neural-Network-Based Approach to Personalize Insulin Bolus Calculation Using Continuous Glucose Monitoring, *J Diabetes Sci Technol*, 12 (2), 265-272.
- Cappon, G., Marturano, F., Vettoretti, M., Facchinetti, A., Sparacino, G. J. J. o. d. s. ve technology, 2019a, In silico assessment of literature insulin bolus calculation methods accounting for glucose rate of change, 13 (1), 103-110.
- Cappon, G., Vettoretti, M., Sparacino, G., Facchinetti, A. J. D. ve journal, m., 2019b, Continuous glucose monitoring sensors for diabetes management: a review of technologies and applications, 43 (4), 383-397.
- care, A. D. A. J. D., 2018a, 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2018, 41 (Supplement 1), S55-S64.
- care, A. D. A. J. D., 2018b, 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes—2018, 41 (Supplement 1), S73-S85.
- care, A. D. A. J. D., 2018c, 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018, 41 (Supplement 1), S13-S27.
- Care, A. D. A. J. D., 2019, Summary of revisions: Standards of medical care in diabetes—2019, 42 (Supplement 1), S4-S6.
- care, A. D. A. J. D., 2020, 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2020, 43 (Supplement 1), S14-S31.
- Care, A. D. A. J. D., 2021, 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021, 44 (Supplement 1), S15-S33.
- Castle, J. R., Ward, W. K. J. J. o. d. s. ve technology, 2010, Amperometric glucose sensors: sources of error and potential benefit of redundancy, 4 (1), 221-225.
- Caumo, A., Bergman, R. N., Cobelli, C. J. T. J. o. C. E. ve *Metabolism*, 2000, Insulin sensitivity from meal tolerance tests in normal subjects: a minimal model index, 85 (11), 4396-4402.
- Chakrabarty, A., Zavitsanou, S., Doyle, F. J. ve Dassau, E. J. I. T. o. B. E., 2017, Event-triggered model predictive control for embedded artificial pancreas systems, 65 (3), 575-586.
- Chakrabarty, A., Zavitsanou, S., Doyle, F. J. ve Dassau, E., 2018, Event-Triggered Model Predictive Control for Embedded Artificial Pancreas Systems, *IEEE Trans Biomed Eng*, 65 (3), 575-586.
- Cinar, A. ve Turksoy, K., 2018a, Dual-hormone (insulin and glucagon) ap systems, In: *Advances in Artificial Pancreas Systems*, Eds: Springer, p. 83-87.
- Cinar, A. ve Turksoy, K., 2018b, Modeling glucose and insulin concentration dynamics, In: *Advances in Artificial Pancreas Systems*, Eds: Springer, p. 33-50.
- Cinar, A. ve Turksoy, K., 2018c, Various control philosophies for ap systems, In: *Advances in Artificial Pancreas Systems*, Eds: Springer, p. 55-63.
- Clarke, W. ve Kovatchev, B., 2009, Statistical tools to analyze continuous glucose monitor data, *Diabetes Technol Ther*, 11 Suppl 1 (S1), S45-54.
- Cobelli, C., Renard, E. ve Kovatchev, B. J. D., 2011, Artificial pancreas: past, present, future, 60 (11), 2672-2682.
- Cobelli, C., Dalla Man, C., Pedersen, M. G., Bertoldo, A. ve Toffolo, G. J. I. t. o. B. E., 2014, Advancing our understanding of the glucose system via modeling: a perspective, 61 (5), 1577-1592.
- Colmegna, P., Peña, R. S. J. C. m. ve *biomedicine*, p. i., 2014a, Analysis of three T1DM simulation models for evaluating robust closed-loop controllers, 113 (1), 371-382.

- Colmegna, P., Sanchez Pena, R. S., Gondhalekar, R., Dassau, E. ve Doyle Iii, F. J., 2014b, Reducing risks in type 1 diabetes using Hinfinitiy control, *IEEE Trans Biomed Eng*, 61 (12), 2939-2947.
- Colmegna, P., Sánchez-Peña, R. S., Gondhalekar, R. J. B. S. P. ve Control, 2018, Linear parameter-varying model to design control laws for an artificial pancreas, 40, 204-213.
- Colmegna, P. H., Sanchez-Pena, R. S., Gondhalekar, R., Dassau, E. ve Doyle, F. J., 2016, Switched LPV Glucose Control in Type 1 Diabetes, *IEEE Trans Biomed Eng*, 63 (6), 1192-1200.
- Contreras, I., Oviedo, S., Vettoretti, M., Visentin, R. ve Vehi, J., 2017, Personalized blood glucose prediction: A hybrid approach using grammatical evolution and physiological models, *Plos One*, 12 (11), e0187754.
- Contreras, I. ve Vehi, J. J. J. o. m. I. r., 2018, Artificial intelligence for diabetes management and decision support: literature review, 20 (5), e10775.
- Çankaya, N. ve Aydoğdu, Ö., 2019a, Effect of carbohydrate amount on waiting time in type 1 diabetic patients. IATENS2019. Konya Turkey: 1115-1115.
- Çankaya, N. ve Aydoğdu, Ö., 2019b, Blood glucose control algorithms and explanation of insulin and carbohydrate mechanisms for type1 diabetes mellitus. ICENTE19. Konya TURKEY: 10-14.
- Çankaya, N. ve Aydoğdu, Ö., 2019c, Determining the optimum waiting time for starting the meal after insulin injection in type1 diabetes mellitus patients by using artificial intelligence. ICCTAFA2019. Konya Turkey: 115-124.
- Dalla Man, C., Camilleri, M. ve Cobelli, C., 2006, A system model of oral glucose absorption: validation on gold standard data, *IEEE Trans Biomed Eng*, 53 (12 Pt 1), 2472-2478.
- Dalla Man, C., Rizza, R. A. ve Cobelli, C. J. I. T. o. b. e., 2007, Meal simulation model of the glucose-insulin system, 54 (10), 1740-1749.
- Daskalaki, E., Diem, P. ve Mougiakakou, S. G., 2016, Model-Free Machine Learning in Biomedicine: Feasibility Study in Type 1 Diabetes, *PLoS One*, 11 (7), e0158722.
- De Bock, M., Dart, J., Roy, A., Davey, R., Soon, W., Berthold, C., Retterath, A., Grosman, B., Kurtz, N., Davis, E. J. J. o. d. s. ve technology, 2017, Exploration of the performance of a hybrid closed loop insulin delivery algorithm that includes insulin delivery limits designed to protect against hypoglycemia, 11 (1), 68-73.
- DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C. ve Oram, R. A. J. T. L., 2018, Type 1 diabetes, 391 (10138), 2449-2462.
- Diouri, O., Cigler, M., Vettoretti, M., Mader, J. K., Choudhary, P., Renard, E. ve Consortium, H.-R., 2021, Hypoglycaemia detection and prediction techniques: A systematic review on the latest developments, *Diabetes-Metabolism Research and Reviews*, 37 (7).
- Doyle, F., Srinivasan, B. ve Bonvin, D., 2001, Run-to-run control strategy for diabetes management, *2001 Conference Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 3159-3162.
- Dursun, E. H., Levent, M. L., Durdu, A. ve Aydoğdu, Ö., 2017, Speed Control of a Variable Loaded DC Motor by Using Sliding Mode and Iterative Learning Control.
- Facchinetti, A., Del Favero, S., Sparacino, G. ve Cobelli, C., 2013, An online failure detection method of the glucose sensor-insulin pump system: improved overnight safety of type-1 diabetic subjects, *IEEE Trans Biomed Eng*, 60 (2), 406-416.
- Feng, J., Hajizadeh, I., Yu, X., Rashid, M., Turksoy, K., Samadi, S., Sevil, M., Hobbs, N., Brandt, R., Lazaro, C., Maloney, Z., Littlejohn, E., Philipson, L. H. ve Cinar,

- A., 2018, Multi-level Supervision and Modification of Artificial Pancreas Control System, *Comput Chem Eng*, 112, 57-69.
- Forlenza, G. P., Cameron, F. M., Ly, T. T., Lam, D., Howsmon, D. P., Baysal, N., Kulina, G., Messer, L., Clinton, P., Levister, C. J. D. t. ve therapeutics, 2018, Fully closed-loop multiple model probabilistic predictive controller artificial pancreas performance in adolescents and adults in a supervised hotel setting, 20 (5), 335-343.
- Fortwaengler, K., Campos-Nanez, E., Parkin, C. G. ve Breton, M. D., 2018, The Financial Impact of Inaccurate Blood Glucose Monitoring Systems, *J Diabetes Sci Technol*, 12 (2), 318-324.
- Fritzen, K., Heinemann, L., Schnell, O. J. J. o. d. s. ve technology, 2018, Modeling of diabetes and its clinical impact, 12 (5), 976-984.
- Fushimi, E., Rosales, N., De Battista, H., Garelli, F. J. B. S. P. ve Control, 2018, Artificial pancreas clinical trials: Moving towards closed-loop control using insulin-on-board constraints, 45, 1-9.
- Garcia-Tirado, J., Zuluaga-Bedoya, C. ve Breton, M. D., 2018, Identifiability Analysis of Three Control-Oriented Models for Use in Artificial Pancreas Systems, *Journal of diabetes science and technology*, 12 (5), 937-952.
- Gondhalekar, R., Dassau, E. ve Doyle III, F. J. J. A., 2016, Periodic zone-MPC with asymmetric costs for outpatient-ready safety of an artificial pancreas to treat type 1 diabetes, 71, 237-246.
- Gondhalekar, R., Dassau, E. ve Doyle III, F. J. J. A., 2018, Velocity-weighting & velocity-penalty MPC of an artificial pancreas: Improved safety & performance, 91, 105-117.
- Grant, P. J. M. e. ve physics, 2007, A new approach to diabetic control: fuzzy logic and insulin pump technology, 29 (7), 824-827.
- Grosman, B., Dassau, E., Zisser, H. C., Jovanovic, L. ve Doyle, F. J., 3rd, 2010, Zone model predictive control: a strategy to minimize hyper- and hypoglycemic events, *J Diabetes Sci Technol*, 4 (4), 961-975.
- Haidar, A., Legault, L., Dallaire, M., Alkhateeb, A., Coriati, A., Messier, V., Cheng, P., Millette, M., Boulet, B. ve Rabasa-Lhoret, R. J. C., 2013, Glucose-responsive insulin and glucagon delivery (dual-hormone artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover controlled trial, 185 (4), 297-305.
- Hajizadeh, I., Rashid, M. ve Cinar, A., 2018, Considering plasma insulin concentrations in adaptive model predictive control for artificial pancreas systems, *2018 40th Annual International Conference of the Ieee Engineering in Medicine and Biology Society (Embc)*, 4452-4455.
- Heinemann, L., Freckmann, G., Waldenmaier, D., Ehrmann, D. ve Hermanns, N., 2018, rtCGM Usage Is Associated with a Significant Reduction of Time Spent in Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes Treated with Multiple Daily Injections—Results of the HypoDE Study, *Am Diabetes Assoc*.
- Herrero, P., Pesl, P., Bondia, J., Reddy, M., Oliver, N., Georgiou, P. ve Toumazou, C., 2015a, Method for automatic adjustment of an insulin bolus calculator: in silico robustness evaluation under intra-day variability, *Comput Methods Programs Biomed*, 119 (1), 1-8.
- Herrero, P., Pesl, P., Reddy, M., Oliver, N., Georgiou, P. ve Toumazou, C., 2015b, Advanced Insulin Bolus Advisor Based on Run-To-Run Control and Case-Based Reasoning, *IEEE J Biomed Health Inform*, 19 (3), 1087-1096.
- Herrero, P., Bondia, J., Adewuyi, O., Pesl, P., El-Sharkawy, M., Reddy, M., Toumazou, C., Oliver, N. ve Georgiou, P., 2017, Enhancing automatic closed-loop glucose

- control in type 1 diabetes with an adaptive meal bolus calculator—in silico evaluation under intra-day variability, *Computer methods and programs in biomedicine*, 146, 125-131.
- Houlden, R. L., Berard, L., Lakoff, J. M., Woo, V. ve Yale, J.-F. J. C. j. o. d., 2018, Diabetes and driving, 42, S150-S153.
- Hovorka, R., Shojaee-Moradie, F., Carroll, P. V., Chassin, L. J., Gowrie, I. J., Jackson, N. C., Tudor, R. S., Umpleby, A. M., Jones, R. H. J. A. J. o. P.-E. ve Metabolism, 2002, Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT, 282 (5), E992-E1007.
- Hovorka, R., Canonico, V., Chassin, L. J., Haueter, U., Massi-Benedetti, M., Federici, M. O., Pieber, T. R., Schaller, H. C., Schaupp, L. ve Vering, T. J. P. m., 2004, Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes, 25 (4), 905.
- Hu, R. ve Li, C., 2015, An Improved PID Algorithm Based on Insulin-on-Board Estimate for Blood Glucose Control with Type 1 Diabetes, *Comput Math Methods Med*, 2015, 281589.
- Huyett, L. M., Dassau, E., Zisser, H. C., Doyle III, F. J. J. I. ve research, e. c., 2015, Design and evaluation of a robust PID controller for a fully implantable artificial pancreas, 54 (42), 10311-10321.
- Huyett, L. M., Dassau, E., Zisser, H. C. ve Doyle, F. J., 2018, Glucose Sensor Dynamics and the Artificial Pancreas THE IMPACT OF LAG ON SENSOR MEASUREMENT AND CONTROLLER PERFORMANCE, *Ieee Control Systems Magazine*, 38 (1), 30-46.
- Incremona, G. P., Messori, M., Toffanin, C., Cobelli, C. ve Magni, L. J. C. e. p., 2018, Model predictive control with integral action for artificial pancreas, 77, 86-94.
- Kanderian, S. S., Weinzimer, S., Voskanyan, G. ve Steil, G. M., 2009, Identification of intraday metabolic profiles during closed-loop glucose control in individuals with type 1 diabetes, SAGE Publications.
- Kanojia, R. G., 2021, Finding PID controllers gain using Particle Swarm Optimization (<https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/45389-finding-pid-controllers-gain-using-particle-swarm-optimization>), *MATLAB Central File Exchange*.
- Khodaei, M. J., Candelino, N., Mehrvarz, A. ve Jalili, N., 2020a, Physiological Closed-Loop Control (PCLC) Systems: Review of a Modern Frontier in Automation, *IEEE ACCESS*, 8, 23965-24005.
- Khodaei, M. J., Candelino, N., Mehrvarz, A. ve Jalili, N. J. I. A., 2020b, Physiological closed-loop control (PCLC) systems: review of a modern frontier in automation, 8, 23965-24005.
- Kim, J., Campbell, A. S. ve Wang, J. J. T., 2018, Wearable non-invasive epidermal glucose sensors: A review, 177, 163-170.
- Klonof, D. C., 2012, The current status of bolus calculator decision-support software, SAGE Publications.
- Korani, W., 2021, Tuning of PID controller using Particle Swarm Optimization (<https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/20252-tuning-of-pid-controller-using-particle-swarm-optimization>), *MATLAB Central File Exchange*.
- Koukkou, E. ve Ilias, I., 2018, Glycemic Control and Insulin in Type 1 Diabetic Pregnancies, In: Nutrition and Diet in Maternal Diabetes, Eds: Springer, p. 59-68.
- Kovatchev, B., Patek, S., Dassau, E., Doyle III, F. J., Magni, L., De Nicolao, G., Cobelli, C. ve Consortium, J. D. R. F. A. P., 2009a, Control to range for diabetes: functionality and modular architecture, SAGE Publications.

- Kovatchev, B., Cobelli, C., Renard, E., Anderson, S., Breton, M., Patek, S., Clarke, W., Bruttomesso, D., Maran, A., Costa, S., Avogaro, A., Dalla Man, C., Facchinetti, A., Magni, L., De Nicolao, G., Place, J. ve Farret, A., 2010, Multinational study of subcutaneous model-predictive closed-loop control in type 1 diabetes mellitus: summary of the results, *J Diabetes Sci Technol*, 4 (6), 1374-1381.
- Kovatchev, B. P., Breton, M., Dalla Man, C. ve Cobelli, C., 2009b, In silico preclinical trials: a proof of concept in closed-loop control of type 1 diabetes, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA.
- Kovatchev, B. P., Breton, M., Man, C. D. ve Cobelli, C., 2009c, In silico preclinical trials: a proof of concept in closed-loop control of type 1 diabetes, *J Diabetes Sci Technol*, 3 (1), 44-55.
- Lee, J. B., Dassau, E. ve Doyle III, F. J. J. I.-P., 2015, A run-to-run approach to enhance continuous glucose monitor accuracy based on continuous wear, 48 (20), 237-242.
- Leelarathna, L. ve Wilmot, E. G. J. D. M., 2018, Flash forward: a review of flash glucose monitoring, 35 (4), 472-482.
- Lepore, G., Dodesini, A. R., Nosari, I., Scaranna, C., Corsi, A. ve Trevisan, R., 2012, Bolus calculator improves long-term metabolic control and reduces glucose variability in pump-treated patients with Type 1 diabetes, *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 22 (8), e15-16.
- Levent, M. L., Aydoğdu, Ö. ve Yücelbaş, C. J. A. B. v. T. D., 2020, Kalman Filtresi ile Ayrık Zamanlı Durum Tahmini ve Zamanla Değişen Doğrusal Bir Sistemin Adaptif LQR Kontrolü, 322-331.
- Levent, M. L., 2021, Zamanla değişen bir sistemin adaptif durum geribeslemeli kontrolü, PhD, *Konya Teknik Üniversitesi Konya*.
- Lewis, F. L., Xie, L. ve Popa, D., 2017, Optimal and robust estimation: with an introduction to stochastic control theory, CRC press, p.
- Li, C. ve Hu, R., 2007, Simulation study on blood glucose control in diabetics, *2007 1st International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering*, 1103-1106.
- Li, P., Yu, L., Fang, Q. ve Lee, S. Y., 2016, A simplification of Cobelli's glucose-insulin model for type 1 diabetes mellitus and its FPGA implementation, *Med Biol Eng Comput*, 54 (10), 1563-1577.
- Liu, C., Vehi, J., Avari, P., Reddy, M., Oliver, N., Georgiou, P. ve Herrero, P., 2019, Long-Term Glucose Forecasting Using a Physiological Model and Deconvolution of the Continuous Glucose Monitoring Signal, *Sensors (Basel)*, 19 (19), 4338.
- Liu, X., Huang, T., Tang, X. ve Xin, H., 2009, Design of self-adaptive PID controller based on least square method, *2009 Third International Conference on Genetic and Evolutionary Computing*, 527-529.
- Magni, L., Raimondo, D. M., Man, C. D., Breton, M., Patek, S., Nicolao, G. D., Cobelli, C. ve Kovatchev, B. P., 2008, Evaluating the efficacy of closed-loop glucose regulation via control-variability grid analysis, *J Diabetes Sci Technol*, 2 (4), 630-635.
- Magni, L., Forgione, M., Toffanin, C., Dalla Man, C., Kovatchev, B., De Nicolao, G. ve Cobelli, C., 2009a, Run-to-run tuning of model predictive control for type 1 diabetes subjects: in silico trial, SAGE Publications.
- Magni, L., Raimondo, D. M., Dalla Man, C., De Nicolao, G., Kovatchev, B., Cobelli, C. J. B. S. P. ve Control, 2009b, Model predictive control of glucose concentration in type I diabetic patients: An in silico trial, 4 (4), 338-346.



- Man, C. D., Micheletto, F., Lv, D., Breton, M., Kovatchev, B. ve Cobelli, C., 2014a, The UVA/PADOVA Type 1 Diabetes Simulator: New Features, *J Diabetes Sci Technol*, 8 (1), 26-34.
- Man, C. D., Micheletto, F., Lv, D., Breton, M., Kovatchev, B., Cobelli, C. J. J. o. d. s. ve technology, 2014b, The UVA/PADOVA type 1 diabetes simulator: new features, 8 (1), 26-34.
- Marchetti, G., Barolo, M., Jovanovic, L., Zisser, H. ve Seborg, D. E. J. i. t. o. b. e., 2008, An improved PID switching control strategy for type 1 diabetes, 55 (3), 857-865.
- Mathworks, 2012, Documentation optimization toolbox-least squares (model fitting) algorithms, 1994-2019 *The MathWorks, Inc.*
- Mauseth, R., Wang, Y., Dassau, E., Kircher, R., Jr., Matheson, D., Zisser, H., Jovanovic, L. ve Doyle, F. J., 3rd, 2010, Proposed clinical application for tuning fuzzy logic controller of artificial pancreas utilizing a personalization factor, *J Diabetes Sci Technol*, 4 (4), 913-922.
- Mauseth, R., Hirsch, I. B., Bollyky, J., Kircher, R., Matheson, D., Sanda, S., Greenbaum, C. J. D. t. ve therapeutics, 2013, Use of a “fuzzy logic” controller in a closed-loop artificial pancreas, 15 (8), 628-633.
- Messori, M., Toffanin, C., Del Favero, S., De Nicolao, G., Cobelli, C. ve Magni, L., 2019, Model individualization for artificial pancreas, *Comput Methods Programs Biomed*, 171, 133-140.
- MohammadRidha, T., Ait-Ahmed, M., Chaillous, L., Krempf, M., Guilhem, I., Poirier, J.-Y. ve Moog, C. H. J. I. T. o. B. E., 2017, Model free iPID control for glycemia regulation of type-1 diabetes, 65 (1), 199-206.
- MohammadRidha, T., Ait-Ahmed, M., Chaillous, L., Krempf, M., Guilhem, I., Poirier, J. Y. ve Moog, C. H., 2018, Model Free iPID Control for Glycemia Regulation of Type-1 Diabetes, *IEEE Trans Biomed Eng*, 65 (1), 199-206.
- Moore, L. E., 2018, Insulin, In: Diabetes in Pregnancy: The Complete Guide to Management, Eds: Moore, L. E., Cham: Springer International Publishing, p. 87-101.
- Munk, J. K., Lind, B. S. ve Jorgensen, H. L., 2019, Change in HbA(1c) concentration as decision parameter for frequency of HbA(1c) measurement, *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 79 (5), 320-324.
- Nandi, S. ve Singh, T., 2019, Glycemic Control of People With Type 1 Diabetes Based on Probabilistic Constraints, *IEEE J Biomed Health Inform*, 23 (4), 1773-1783.
- Nesimioglu, B. S. ve Soylemez, M. T., 2014, Calculation of all gains providing time-delay independent stability via root locus, 2014 *International Conference on Control, Decision and Information Technologies (CoDIT)*, 566-571.
- Nesimioglu, B. S. ve Soylemez, M. T., 2016, All-Stabilizing Proportional Controllers for First-Order Bi-Proper Systems with Time Delay: An Analytical Derivation, *Asian Journal of Control*, 18 (6), 2203-2220.
- Nimri, R., Bratina, N., Kordonouri, O., Avbelj Stefanija, M., Fath, M., Biester, T., Muller, I., Atlas, E., Miller, S., Fogel, A. J. D., Obesity ve Metabolism, 2017, MD-Logic overnight type 1 diabetes control in home settings: A multicentre, multinational, single blind randomized trial, 19 (4), 553-561.
- Noaro, G., Cappon, G., Vettoretti, M., Sparacino, G., Del Favero, S. ve Facchinetti, A., 2021, Machine-Learning Based Model to Improve Insulin Bolus Calculation in Type 1 Diabetes Therapy, *Ieee Transactions on Biomedical Engineering*, 68 (1), 247-255.

- Oviedo, S., Vehí, J., Calm, R. ve Armengol, J. J. I. j. f. n. m. i. b. e., 2017, A review of personalized blood glucose prediction strategies for T1DM patients, 33 (6), e2833.
- Owens, C., Zisser, H., Jovanovic, L., Srinivasan, B., Bonvin, D. ve Doyle, F. J., 3rd, 2006a, Run-to-run control of blood glucose concentrations for people with Type 1 diabetes mellitus, *IEEE Trans Biomed Eng*, 53 (6), 996-1005.
- Owens, C., Zisser, H., Jovanovic, L., Srinivasan, B., Bonvin, D. ve Doyle, F. J. J. I. T. o. B. E., 2006b, Run-to-run control of blood glucose concentrations for people with type 1 diabetes mellitus, 53 (6), 996-1005.
- Ozougwu, J., Obimba, K., Belonwu, C., Unakalamba, C. J. J. o. p. ve pathophysiology, 2013, The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus, 4 (4), 46-57.
- Palerm, C. C., Jovanovic, L., Zisser, H., Doyle, F. J. ve Bevier, W. C., 2007, Prandial insulin dosing using run-to-run control - Application of clinical data and medical expertise to define a suitable performance metric, *Diabetes Care*, 30 (5), 1131-1136.
- Palerm, C. C., Zisser, H., Jovanovič, L. ve Doyle III, F. J. J. J. o. p. c., 2008, A run-to-run control strategy to adjust basal insulin infusion rates in type 1 diabetes, 18 (3-4), 258-265.
- Palerm, C. C. J. C. m. ve biomedicine, p. i., 2011, Physiologic insulin delivery with insulin feedback: a control systems perspective, 102 (2), 130-137.
- Patek, S. D., Bequette, B. W., Breton, M., Buckingham, B. A., Dassau, E., Doyle, F. J., 3rd, Lum, J., Magni, L. ve Zisser, H., 2009, In silico preclinical trials: methodology and engineering guide to closed-loop control in type 1 diabetes mellitus, *J Diabetes Sci Technol*, 3 (2), 269-282.
- Patek, S. D., Magni, L., Dassau, E., Karvetski, C., Toffanin, C., De Nicolao, G., Del Favero, S., Breton, M., Dalla Man, C. ve Renard, E. J. I. T. o. B. E., 2012, Modular closed-loop control of diabetes, 59 (11), 2986-2999.
- Pettus, J., Price, D. A. ve Edelman, S. V., 2015, How Patients with Type 1 Diabetes Translate Continuous Glucose Monitoring Data into Diabetes Management Decisions, *Endocrine Practice*, 21 (6), 613-620.
- Pettus, J. ve Edelman, S. V., 2017, Recommendations for Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring (rtCGM) Data for Insulin Adjustments in Type 1 Diabetes, *J Diabetes Sci Technol*, 11 (1), 138-147.
- Pozzilli, P., Battelino, T., Danne, T., Hovorka, R., Jarosz-Chobot, P., Renard, E. J. D. m. r. ve reviews, 2016, Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics, 32 (1), 21-39.
- Prendin, F., Del Favero, S., Vettoretti, M., Sparacino, G. ve Facchinetti, A., 2021, Forecasting of Glucose Levels and Hypoglycemic Events: Head-to-Head Comparison of Linear and Nonlinear Data-Driven Algorithms Based on Continuous Glucose Monitoring Data Only, *Sensors*, 21 (5).
- Punthakee, Z., Goldenberg, R. ve Katz, P. J. C. j. o. d., 2018, Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome, 42, S10-S15.
- Ratnaweera, A., Halgamuge, S. K. ve Watson, H. C. J. I. T. o. e. c., 2004, Self-organizing hierarchical particle swarm optimizer with time-varying acceleration coefficients, 8 (3), 240-255.
- Revert, A., Garelli, F., Picó, J., De Battista, H., Rossetti, P., Vehí, J. ve Bondia, J. J. I. T. o. B. E., 2013, Safety auxiliary feedback element for the artificial pancreas in type 1 diabetes, 60 (8), 2113-2122.

- Roversi, C., Vettoretti, M., Del Favero, S., Facchinetti, A. ve Sparacino, G., 2021, Simple Formulas to Predict Quantitative Impact of Meal Insulin Bolus Timing on Glycemic Control Indices in Type 1 Diabetes, *Diabetes Technology & Therapeutics*, 23, A101-A102.
- Röder, P. V., Wu, B., Liu, Y., Han, W. J. E. ve medicine, m., 2016, Pancreatic regulation of glucose homeostasis, 48 (3), e219-e219.
- Ruiz, J. L., Sherr, J. L., Cengiz, E., Carria, L., Roy, A., Voskanyan, G., Tamborlane, W. V., Weinzimer, S. A. J. J. o. d. s. ve technology, 2012, Effect of insulin feedback on closed-loop glucose control: a crossover study, 6 (5), 1123-1130.
- Sacks, D. B., Arnold, M., Bakris, G. L., Bruns, D. E., Horvath, A. R., Kirkman, M. S., Lernmark, A., Metzger, B. E. ve Nathan, D. M. J. C. c., 2011, Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus, 57 (6), e1-e47.
- Samadi, S., Turksoy, K., Hajizadeh, I., Feng, J. Y., Sevil, M. ve Cinar, A., 2017, Meal Detection and Carbohydrate Estimation Using Continuous Glucose Sensor Data, *Ieee Journal of Biomedical and Health Informatics*, 21 (3), 619-627.
- Samadi, S., Rashid, M., Turksoy, K., Feng, J., Hajizadeh, I., Hobbs, N., Lazaro, C., Sevil, M., Littlejohn, E. ve Cinar, A., 2018, Automatic Detection and Estimation of Unannounced Meals for Multivariable Artificial Pancreas System, *Diabetes Technol Ther*, 20 (3), 235-246.
- Schiavon, M., Dalla Man, C., Kudva, Y. C., Basu, A. ve Cobelli, C. J. D. c., 2014, Quantitative estimation of insulin sensitivity in type 1 diabetic subjects wearing a sensor-augmented insulin pump, 37 (5), 1216-1223.
- Schiavon, M., Acciaroli, G., Vettoretti, M., Giarretta, A. ve Visentin, R., 2018a, A Model of Acetaminophen Pharmacokinetics and its Effect on Continuous Glucose Monitoring Sensor Measurements, *2018 40th Annual International Conference of the Ieee Engineering in Medicine and Biology Society (Embc)*, 159-162.
- Schiavon, M., Dalla Man, C. ve Cobelli, C., 2018b, Insulin Sensitivity Index-Based Optimization of Insulin to Carbohydrate Ratio: In Silico Study Shows Efficacious Protection Against Hypoglycemic Events Caused by Suboptimal Therapy, *Diabetes Technology & Therapeutics*, 20 (2), 98-105.
- Schmidt, S. ve Norgaard, K., 2014, Bolus calculators, *J Diabetes Sci Technol*, 8 (5), 1035-1041.
- Shi, D., Dassau, E. ve Doyle, F. J., 2019a, Adaptive Zone Model Predictive Control of Artificial Pancreas Based on Glucose- and Velocity-Dependent Control Penalties, *IEEE Trans Biomed Eng*, 66 (4), 1045-1054.
- Shi, D., Dassau, E. ve Doyle, F. J., 3rd, 2019b, Multivariate learning framework for long-term adaptation in the artificial pancreas, *Bioeng Transl Med*, 4 (1), 61-74.
- Shijo, J. K., Palani, T. K. ve Kumar, S. S., 2018, Design of controllers for T1DM blood glucose insulin dynamics based on constrained firefly algorithm, *2018 4th International Conference on Electrical Energy Systems (ICEES)*, 116-120.
- Soylu, S., 2013, Tıp 1 diyabet hastaları için geliştirilen glikoz-insülin metabolizması modelleme çalışmalarının incelenmesi ve insülin infüzyonu kontrol uygulamaları, Yüksek Lisans Tezi, *Erciyes Üniversitesi* Kayseri.
- Soylu, S., Danisman, K., Sacu, I. E. ve Alci, M., 2013, Closed-Loop Control of Blood Glucose Level in Type-1 Diabetics: A Simulation Study, *2013 8th International Conference on Electrical and Electronics Engineering (Eleco)*, 371-375.
- Soylu, S., 2018, Tıp 1 Diyabet Hastaları İçin Yapay Pankreas Sisteminde Kontrol Yöntemlerinin Geliştirilmesi, Doktora Tezi, *Erciyes Üniversitesi*, Kayseri.

- Soylu, S. ve Danisman, K., 2018a, Blood glucose control using an ABC algorithm-based fuzzy-PID controller, *Turkish Journal of Electrical Engineering and Computer Sciences*, 26 (1), 172-183.
- Soylu, S. ve Danisman, K., 2018b, In silico testing of optimized Fuzzy P plus D controller for artificial pancreas, *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 38 (2), 399-408.
- Steil, G. M., 2018, Best Use of Models to Advance the Artificial Pancreas, *Diabetes Technol Ther*, 20 (3), 171-173.
- Steil, G. M. J. J. o. d. s. ve technology, 2013, Algorithms for a closed-loop artificial pancreas: the case for proportional-integral-derivative control, 7 (6), 1621-1631.
- Stewart, Z. A., Wilinska, M. E., Hartnell, S., O'Neil, L. K., Rayman, G., Scott, E. M., Barnard, K., Farrington, C., Hovorka, R. ve Murphy, H. R. J. D. C., 2018, Day-and-night closed-loop insulin delivery in a broad population of pregnant women with type 1 diabetes: a randomized controlled crossover trial, 41 (7), 1391-1399.
- Toffanin, C., Messori, M., Di Palma, F., De Nicolao, G., Cobelli, C. ve Magni, L., 2013, Artificial pancreas: model predictive control design from clinical experience, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA.
- Toffanin, C., Visentin, R., Messori, M., Palma, F. D., Magni, L. ve Cobelli, C., 2018, Toward a Run-to-Run Adaptive Artificial Pancreas: In Silico Results, *IEEE Trans Biomed Eng*, 65 (3), 479-488.
- Torrent-Fontbona, F. ve Lopez, B., 2019, Personalized Adaptive CBR Bolus Recommender System for Type 1 Diabetes, *IEEE J Biomed Health Inform*, 23 (1), 387-394.
- Turksoy, K. ve Cinar, A. J. J. o. h. e., 2014, Adaptive control of artificial pancreas systems-a review, 5 (1), 1-22.
- Turksoy, K., Quinn, L., Littlejohn, E. ve Cinar, A., 2014, Multivariable adaptive identification and control for artificial pancreas systems, *IEEE Trans Biomed Eng*, 61 (3), 883-891.
- Turksoy, K., Littlejohn, E. ve Cinar, A. J. I. C. S. M., 2018, Multimodule, multivariable artificial pancreas for patients with type 1 diabetes: regulating glucose concentration under challenging conditions, 38 (1), 105-124.
- Vettoretti, M., Facchinetti, A., Sparacino, G. ve Cobelli, C., 2016, Predicting Insulin Treatment Scenarios with the Net Effect Method: Domain of Validity, *Diabetes Technol Ther*, 18 (11), 694-704.
- Vettoretti, M., Facchinetti, A., Sparacino, G. ve Cobelli, C., 2018a, Type-1 Diabetes Patient Decision Simulator for In Silico Testing Safety and Effectiveness of Insulin Treatments, *Ieee Transactions on Biomedical Engineering*, 65 (6), 1281-1290.
- Vettoretti, M., Facchinetti, A., Sparacino, G. ve Cobelli, C., 2018b, The Type 1 Diabetes Patient Decision Model Reproduces the Glycemic Outcomes of the Replace-Bg Trial, *Diabetes Technology & Therapeutics*, 20, A107-A108.
- Vettoretti, M. ve Di Camillo, B., 2021, A Variable Ranking Method for Machine Learning Models with Correlated Features: In-Silico Validation and Application for Diabetes Prediction, *Applied Sciences-Basel*, 11 (16).
- Viceconti, M., Cobelli, C., Haddad, T., Himes, A., Kovatchev, B. ve Palmer, M., 2017, In silico assessment of biomedical products: the conundrum of rare but not so rare events in two case studies, *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 231 (5), 455-466.

- Visentin, R., Dalla Man, C., Kovatchev, B. ve Cobelli, C., 2014, The university of Virginia/Padova type 1 diabetes simulator matches the glucose traces of a clinical trial, *Diabetes Technol Ther*, 16 (7), 428-434.
- Visentin, R., Dalla Man, C., Kudva, Y. C., Basu, A. ve Cobelli, C., 2015, Circadian variability of insulin sensitivity: physiological input for in silico artificial pancreas, *Diabetes Technol Ther*, 17 (1), 1-7.
- Visentin, R., Man, C. D. ve Cobelli, C., 2016, One-Day Bayesian Cloning of Type 1 Diabetes Subjects: Toward a Single-Day UVA/Padova Type 1 Diabetes Simulator, *IEEE Trans Biomed Eng*, 63 (11), 2416-2424.
- Visentin, R., Campos-Nanez, E., Schiavon, M., Lv, D., Vettoretti, M., Breton, M., Kovatchev, B. P., Dalla Man, C. ve Cobelli, C., 2018a, The UVA/Padova Type 1 Diabetes Simulator Goes From Single Meal to Single Day, *J Diabetes Sci Technol*, 12 (2), 273-281.
- Visentin, R., Campos-Náñez, E., Schiavon, M., Lv, D., Vettoretti, M., Breton, M., Kovatchev, B. P., Dalla Man, C., Cobelli, C. J. J. o. d. s. ve technology, 2018b, The UVA/Padova type 1 diabetes simulator goes from single meal to single day, 12 (2), 273-281.
- Visentin, R., Schiavon, M., Giegerich, C., Klabunde, T., Man, C. D. ve Cobelli, C., 2019, Incorporating Long-Acting Insulin Glargine Into the UVA/Padova Type 1 Diabetes Simulator for In Silico Testing of MDI Therapies, *IEEE Trans Biomed Eng*, 66 (10), 2889-2896.
- Walsh, J., 2017, Issues and Ideas in Bolus Advisor Research With Commentary on “A Methodology to Compare Insulin Dosing Algorithms in Real-Life Settings”, *Journal of diabetes science and technology*, 11 (6), 1183-1186.
- Wang, H. ve Li, J. J. M. B., 2007, Mathematical modeling and qualitative analysis of insulin therapies, 210 (1), 17-33.
- Wang, Q., Molenaar, P., Harsh, S., Freeman, K., Xie, J., Gold, C., Rovine, M. ve Ulbrecht, J., 2014, Personalized state-space modeling of glucose dynamics for type 1 diabetes using continuously monitored glucose, insulin dose, and meal intake: An extended Kalman filter approach, *Journal of diabetes science and technology*, 8 (2), 331-345.
- Wang, Y., Dassau, E., Zisser, H., Jovanovic, L. ve Doyle, F. J., 3rd, 2010, Automatic bolus and adaptive basal algorithm for the artificial pancreatic beta-cell, *Diabetes Technol Ther*, 12 (11), 879-887.
- Wilinska, M. E. ve Hovorka, R. J. D. D. T. D. M., 2008, Simulation models for in silico testing of closed-loop glucose controllers in type 1 diabetes, 5 (4), 289-298.
- Wilinska, M. E., Chassin, L. J., Acerini, C. L., Allen, J. M., Dunger, D. B., Hovorka, R. J. J. o. d. s. ve technology, 2010, Simulation environment to evaluate closed-loop insulin delivery systems in type 1 diabetes, 4 (1), 132-144.
- Wilinska, M. E. ve Hovorka, R. J. D.-D. M. f. D., 2014, Simulation models for in-silico evaluation of closed-loop insulin delivery systems in type 1 diabetes, 131-149.
- Wood, A., O'Neal, D., Furler, J. ve Ekinici, E. I. J. I. m. j., 2018, Continuous glucose monitoring: a review of the evidence, opportunities for future use and ongoing challenges, 48 (5), 499-508.
- Xie, J. ve Wang, Q., 2019, A Data-Driven Personalized Model of Glucose Dynamics Taking Account of the Effects of Physical Activity for Type 1 Diabetes: An In Silico Study, *J Biomech Eng*, 141 (1).
- Xie, J. Y. ve Wang, Q., 2017, A Variable State Dimension Approach to Meal Detection and Meal Size Estimation: In Silico Evaluation Through Basal-Bolus Insulin

- Therapy for Type 1 Diabetes, *Ieee Transactions on Biomedical Engineering*, 64 (6), 1249-1260.
- Yadav, J., Rani, A. ve Singh, V. J. J. o. m. s., 2016, Performance analysis of fuzzy-PID controller for blood glucose regulation in type-1 diabetic patients, 40 (12), 1-15.
- Yersel, M. A., 2007, PID yönteminin PLC'de yazılarak gerçekleştirilmesi: Çift cidarlı reaktör tank sıcaklık kontrolü örneği.
- Zarkogianni, K., Vazeou, A., Mougiakakou, S. G., Prountzou, A. ve Nikita, K. S., 2011, An insulin infusion advisory system based on autotuning nonlinear model-predictive control, *IEEE Trans Biomed Eng*, 58 (9), 2467-2477.
- Zavitsanou, S., Mantalaris, A., Georgiadis, M. C. ve Pistikopoulos, E. N., 2015, In Silico Closed-Loop Control Validation Studies for Optimal Insulin Delivery in Type 1 Diabetes, *Ieee Transactions on Biomedical Engineering*, 62 (10), 2369-2378.
- Zhao, C., Dassau, E., Jovanović, L., Zisser, H. C., Doyle III, F. J. ve Seborg, D. E., 2012, Predicting subcutaneous glucose concentration using a latent-variable-based statistical method for type 1 diabetes mellitus, *Journal of diabetes science and technology*, 6 (3), 617-633.
- Zhao, C. ve Yu, C., 2015, Rapid model identification for online subcutaneous glucose concentration prediction for new subjects with type I diabetes, *IEEE Trans Biomed Eng*, 62 (5), 1333-1344.
- Zisser, H., Jovanovic, L., Doyle III, F., Ospina, P., Owens, C. J. D. t. ve therapeutics, 2005, Run-to-run control of meal-related insulin dosing, 7 (1), 48-57.
- Zisser, H., Robinson, L., Bevier, W., Dassau, E., Ellingsen, C., Doyle III, F. J. ve Jovanovic, L., 2008, Bolus calculator: a review of four “smart” insulin pumps, *Diabetes Technology & Therapeutics*, 10 (6), 441-444.