



## تنظیم بهینه کنترل کننده فازی با الگوریتم گرگ خاکستری برای سیستم‌های تحویل داروی حلقه بسته

مریم عبادی

دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی برق گرایش کنترل دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل، مازندران، ایران.

Maryamebadi463@gmail.com

بهروز رضایی

استاد رشته مهندسی برق گرایش کنترل دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل، مازندران، ایران.

brezaie@gmail.com

### چکیده

حفظ غلظت دارو در محدوده درمانی ایمن و مؤثر، مستلزم بهره‌گیری از سیستم‌های کنترلی است که بتوانند با غیرخطی بودن و عدم قطعیت‌های مدل‌های فارماکوکینتیکی مقابله کنند. کنترل کننده‌های فازی به دلیل توانایی در مدیریت این عدم قطعیت‌ها گزینه‌ای مناسب برای سیستم‌های تحویل داروی حلقه بسته به شمار می‌روند، اما تنظیم دستی پارامترهای آن‌ها، از جمله توابع عضویت و ضرایب مقیاس، معمولاً فرآیندی زمان‌بر و غیربهینه است. در این پژوهش، یک کنترل کننده فازی برای سیستم تحویل داروی حلقه بسته با استفاده از الگوریتم گرگ خاکستری<sup>1</sup> (GWO) بهینه‌سازی شده است. مدل سیستم بر پایه مدل فارماکوکینتیک تک مخزنی با حذف مرتبه اول توسعه یافته و به منظور ارزیابی عملکرد کنترل کننده، یک تابع هدف چندمعیاره شامل خطای رهگیری، درصد زمان حضور در محدوده درمانی<sup>2</sup> (TIR)، میزان کل داروی مصرفی و اضافه جهش تعریف شده است. نتایج شبیه‌سازی در یک دوره ۲۴ ساعته نشان می‌دهد کنترل کننده فازی بهینه شده با GWO قادر است غلظت دارو را با دقت بیشتری در محدوده درمانی حفظ کرده و مقدار TIR را به ۵۱/۷۹ درصد برساند. همچنین، مقایسه عملکرد الگوریتم بهینه‌سازی نشان می‌دهد GWO با همگرایی سریع و دستیابی به تنظیمات مناسب برای پارامترهای کنترل کننده فازی، گزینه‌ای کارآمد برای این مسئله بهینه‌سازی محسوب می‌شود. یافته‌های این پژوهش بیانگر آن است که استفاده از الگوریتم گرگ خاکستری می‌تواند دقت و کارایی کنترل کننده‌های فازی را در سامانه‌های هوشمند تحویل دارو بهبود بخشد.

**واژگان کلیدی:** کنترل فازی، الگوریتم گرگ خاکستری، سیستم تحویل دارو، بهینه‌سازی فراابتکاری، تنظیم دوز دارو.

### مقدمه

در بسیاری از درمان‌های دارویی، موفقیت درمان تنها به انتخاب داروی مناسب وابسته نیست، بلکه مقدار دارو، زمان تجویز و نحوه تغییر دوز در طول درمان نیز نقش تعیین‌کننده‌ای دارند. اگر غلظت دارو از محدوده درمانی پایین‌تر باشد، ممکن است اثر مورد انتظار حاصل نشود و در مقابل، افزایش بیش از اندازه آن می‌تواند احتمال بروز عوارض جانبی و سمیت را افزایش دهد. همین مسئله باعث شده است سامانه‌های تحویل داروی حلقه بسته به عنوان یکی از رویکردهای مهم در درمان‌های خودکار و شخصی‌سازی شده مورد توجه قرار گیرند. در این سامانه‌ها، وضعیت بیمار یا یک متغیر فیزیولوژیکی به صورت مداوم اندازه‌گیری می‌شود و نرخ تزریق بر اساس اختلاف میان مقدار اندازه‌گیری شده و مقدار مطلوب تنظیم می‌گردد. (Spataru et al, 2024)

<sup>1</sup> Grey Wolf Optimizer

<sup>2</sup> Time in Range

یک مرور نظام‌مند و فراتحلیل مطالعات بالینی نشان دادند که استفاده از سامانه‌های حلقه‌بسته برای تجویز وریدی دارو می‌تواند در بسیاری از کاربردها، کنترل متغیر هدف را نسبت به روش‌های دستی بهبود دهد. با این حال، طراحی یک سامانه کنترل حلقه‌بسته برای بدن انسان با کنترل یک فرایند صنعتی تفاوت‌های اساسی دارد. پاسخ بیمار به یک داروی مشخص می‌تواند تحت تأثیر سن، وزن، شرایط فیزیولوژیکی، نرخ متابولیسم، حساسیت دارویی و عوامل متعدد دیگری تغییر کند. افزون بر این، عدم قطعیت در پارامترهای فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیکی و وجود نویز در اندازه‌گیری حسگرها، طراحی کنترل‌کننده را پیچیده‌تر می‌کند. (Wada, 1997) با بررسی پایداری مدل‌های فارماکوکینتیک-فارماکودینامیک در ساختار حلقه‌بسته نشان داد که دینامیک بیمار و پارامترهای مدل تأثیر مستقیمی بر رفتار و پایداری سامانه کنترل خودکار تزریق دارو دارند. امکان استفاده عملی از کنترل حلقه‌بسته در تجویز دارو نیز در مطالعات بالینی مختلف بررسی شده است. (Struys et al, 2001) یک سامانه تطبیقی مبتنی بر مدل را برای تنظیم خودکار پروپوفول با استفاده از شاخص دو طیفی BIS<sup>3</sup> به عنوان سیگنال بازخورد بررسی کردند و نشان دادند که کنترل خودکار می‌تواند عمق بیهوشی را با دقت مناسبی تنظیم کند. در ادامه، (Liu et al, 2006) در یک مطالعه تصادفی و چندمرکزی، تزریق حلقه‌بسته پروپوفول را با کنترل دستی مقایسه کردند و عملکرد مناسب سامانه خودکار را در القا و حفظ بیهوشی گزارش کردند. سال‌ها بعد نیز (Liu et al, 2015) در ارزیابی سامانه تزریق خودکار حلقه‌بسته کنسرت-سی<sup>4</sup> نشان دادند که کنترل حلقه‌بسته می‌تواند زمان حضور در محدوده مورد نظر را نسبت به روش کنترل باز بهبود دهد. این مطالعات نشان می‌دهند که مفهوم بازخورد در تحویل دارو صرفاً یک ایده نظری نیست و ظرفیت استفاده در محیط‌های درمانی واقعی را نیز دارد.

یکی از چالش‌های اصلی در چنین سامانه‌هایی، انتخاب کنترل‌کننده‌ای است که بتواند در برابر غیرخطی بودن و عدم قطعیت‌های موجود در مدل بیمار عملکرد قابل قبولی داشته باشد. منطق فازی از جمله روش‌هایی است که اساس آن بر مواجهه با اطلاعات مبهم و غیرقطعی استوار است. پایه نظری این رویکرد توسط (Zadeh, 1965) و با معرفی مفهوم مجموعه‌های فازی شکل گرفت؛ مفهومی که برخلاف منطق کلاسیک، عضویت را تنها به دو حالت صفر و یک محدود نمی‌کند و درجات مختلف عضویت را امکان‌پذیر می‌سازد. این ویژگی باعث شده است بتوان بخشی از دانش انسانی و تصمیم‌گیری تجربی را به‌جای روابط ریاضی سخت، در قالب قواعد زبانی «اگر-آنگاه» بیان کرد.

توانایی منطق فازی در برخورد با فرایندهای زیستی از سال‌ها قبل مورد توجه پژوهشگران حوزه کنترل پزشکی قرار گرفته است. (Linkens and Mahfouf, 1988) از نخستین پژوهشگرانی بودند که کنترل فازی را برای تنظیم داروی شل‌کننده عضلانی در بیهوشی به کار بردند. نتایج آن‌ها نشان داد که کنترل‌کننده فازی در مواجهه با تغییرات پارامترهای سیستم و اندازه‌گیری‌های همراه با نویز می‌تواند عملکرد قابل قبولی داشته باشد.

کاربرد این رویکرد بعدها به حوزه‌های دیگری از تنظیم دارو نیز گسترش یافت. (Atlas et al, 2010) سامانه پانکراس مصنوعی ام‌دی-۵ لاجیک<sup>5</sup> را برای بیماران مبتلا به دیابت نوع یک توسعه دادند. در این سامانه، از منطق فازی برای بازنمایی نحوه تصمیم‌گیری متخصصان دیابت و تنظیم خودکار انسولین استفاده شد و نتایج مطالعه امکان استفاده از این ساختار برای کنترل حلقه‌بسته گلوکز را نشان داد. پس از آن، (Nimri and Phillip, 2014) با مرور توسعه سامانه‌های پانکراس مصنوعی مبتنی بر منطق فازی، نقش این رویکرد را در مواجهه با تفاوت‌های میان بیماران و تغییرات زمانی پاسخ گلوکز-انسولین مورد توجه قرار دادند.

<sup>3</sup> Bispectral Index

<sup>4</sup> CONCERT-CL

<sup>5</sup> MD-Logic

مطالعات حوزه کنترل فشار خون نیز نمونه‌های دیگری از ظرفیت کنترل فازی در تحویل دارو ارائه کرده‌اند. (Sharma et al, 2020) یک ساختار کنترل فازی نوع دوم بازه‌ای را برای تنظیم فشار متوسط شریانی از طریق تزریق سدیم نیتروپروساید توسعه دادند و پارامترها و ضرایب مقیاس کنترل‌کننده را با یک الگوریتم فراابتکاری تنظیم کردند. ارزیابی آن‌ها نشان داد که استفاده هم‌زمان از کنترل فازی و بهینه‌سازی می‌تواند شاخص‌هایی مانند اضافه‌جهش، زمان نشست و خطای کنترل را بهبود دهد. (Kumar and Raj, 2022) نیز یک کنترل‌کننده فازی دولایه مرتبه‌کسری برای تنظیم فشار متوسط شریانی پیشنهاد کردند و برای تعیین مقادیر مناسب ضرایب کنترل‌کننده از الگوریتم گرگ خاکستری استفاده کردند. نتایج آن‌ها نشان داد که GWO می‌تواند در تنظیم ضرایب مقیاس کنترل‌کننده فازی و بهبود پاسخ سیستم مؤثر باشد.

در حوزه درمان سرطان نیز استفاده از ساختارهای فازی و بهینه‌سازی مورد توجه قرار گرفته است. (Sadeghi Ghasemabad et al, 2022) یک کنترل‌کننده فازی-مد لغزشی تطبیقی برای برنامه‌ریزی دارورسانی در درمان تومورهای عروقی ارائه کردند و از الگوریتم ژنتیک برای بهینه‌سازی ضرایب کنترل‌کننده بهره گرفتند. هدف آن‌ها تنظیم مقدار دارو به گونه‌ای بود که ضمن کاهش سلول‌های سرطانی، آسیب واردشده به سلول‌های سالم و عوارض ناشی از دارودرمانی محدود شود. در مطالعه‌ای دیگر، (Sadeghi Ghasemabad et al, 2023) یک کنترل‌کننده فازی تطبیقی برای درمان ترکیبی شیمی‌درمانی و ضدگرزایی پیشنهاد کردند. در این روش، به دلیل نامعین بودن مدل دقیق رشد تومور و تفاوت رفتار سیستم از بیماری به بیمار دیگر، ساختار کنترل‌کننده به گونه‌ای طراحی شد که بتواند خود را با دینامیک بیمار تطبیق دهد.

با وجود این مزایا، استفاده از کنترل‌کننده فازی یک مسئله مهم را نیز به همراه دارد، عملکرد کنترل‌کننده به انتخاب مناسب پارامترهای آن وابسته است. شکل و محدوده توابع عضویت، قواعد فازی و به‌ویژه ضرایب مقیاس ورودی و خروجی می‌توانند رفتار دینامیکی کنترل‌کننده را به‌طور محسوس تغییر دهند. (Linkens and Abbod, 1992) انتخاب ضرایب مقیاس را در کنار طراحی پایگاه قواعد، از مسائل اساسی در طراحی کنترل‌کننده‌های فازی مطرح کردند و نشان دادند که انتخاب این ضرایب اثر مستقیمی بر کیفیت عملکرد کنترل‌کننده دارد.

این مسئله باعث شد پژوهشگران به تدریج از تنظیم کاملاً دستی کنترل‌کننده‌های فازی فاصله بگیرند. (Maeda and Murakami, 1988) یک ساختار خودتنظیم برای کنترل‌کننده فازی ارائه کردند که در آن پارامترهای توابع عضویت با توجه به ارزیابی عملکرد سیستم اصلاح می‌شدند. نتایج شبیه‌سازی آن‌ها نشان داد که اصلاح خودکار پارامترهای فازی می‌تواند دستیابی به پاسخ مطلوب را ساده‌تر کند. (Woo et al, 2000) نیز یک کنترل‌کننده تناسبی-انتگرالی-مشتقی  $PID^6$  فازی با ضرایب مقیاس خودتنظیم پیشنهاد کردند و نشان دادند که تغییر مناسب این ضرایب می‌تواند عملکرد گذرا و حالت ماندگار سیستم را بهبود بخشد. در ادامه، (Güzelkaya et al, 2003) روشی برای تنظیم برخط ضرایب یک کنترل‌کننده  $PID$  فازی ارائه کردند که در آن ضرایب مقیاس بر اساس رفتار لحظه‌ای پاسخ سیستم اصلاح می‌شدند. این دسته از پژوهش‌ها نشان می‌دهد که ضرایب مقیاس صرفاً پارامترهای جانبی کنترل‌کننده نیستند و تنظیم مناسب آن‌ها می‌تواند نقش مهمی در کیفیت پاسخ داشته باشد.

با افزایش تعداد پارامترهای قابل تنظیم، استفاده از روش‌های جست‌وجوی خودکار و الگوریتم‌های فراابتکاری به‌عنوان جایگزینی برای آزمون و خطای دستی مورد توجه قرار گرفت. یکی از الگوریتم‌های شناخته‌شده در این حوزه، بهینه‌سازی ازدحام ذرات است که توسط (Kennedy and Eberhart, 1995) معرفی شد و نشان داد که می‌توان با استفاده از رفتار جمعی مجموعه‌ای از جواب‌های کاندید، مسائل بهینه‌سازی غیرخطی را بدون نیاز مستقیم به اطلاعات گرادیان جست‌وجو کرد. چنین رویکردهایی زمینه را برای استفاده گسترده‌تر از الگوریتم‌های هوش ازدحامی در تنظیم پارامترهای کنترل‌کننده‌ها فراهم کردند.

<sup>6</sup> Proportional-Integral-Derivative

در میان الگوریتم‌های هوش ازدحامی، الگوریتم بهینه‌سازی گرگ خاکستری به دلیل ساختار نسبتاً ساده و تعداد محدود پارامترهای کنترلی مورد توجه قرار گرفته است. (Mirjalili et al, 2014) این الگوریتم را با الهام از سلسله‌مراتب اجتماعی و رفتار شکار گروهی گرگ‌های خاکستری معرفی کردند. در ساختار GWO، بهترین جواب‌های موجود به ترتیب نقش گرگ‌های آلفا، بتا و دلتا را بر عهده می‌گیرند و سایر اعضای جمعیت با استفاده از اطلاعات این سه جواب، موقعیت خود را در فضای جست‌وجو به‌روزرسانی می‌کنند. سازوکار تغییر پارامترهای الگوریتم نیز با هدف ایجاد تعادل میان جست‌وجوی گسترده فضای جواب و تمرکز بر نواحی امیدبخش طراحی شده است. (Faris et al, 2018) در مرور گسترده‌ای بر نسخه‌ها و کاربردهای GWO نیز نشان دادند که سادگی ساختار، تعداد کم پارامترها و عدم نیاز به اطلاعات مشتق از عواملی هستند که استفاده از این الگوریتم را در مسائل متنوع بهینه‌سازی گسترش داده‌اند.

مرور پژوهش‌های پیشین نشان می‌دهد که از یک سو، کنترل‌کننده‌های فازی قابلیت مناسبی برای مواجهه با عدم قطعیت و تغییرات موجود در سیستم‌های زیستی دارند و از سوی دیگر، الگوریتم‌های فراابتکاری می‌توانند وابستگی تنظیم پارامترهای این کنترل‌کننده‌ها به تجربه و آزمون و خطای طراح را کاهش دهند. با این حال، بخش مهمی از مطالعات موجود یا بر یک کاربرد بالینی مشخص متمرکز بوده‌اند، یا فرآیند بهینه‌سازی را بر اساس تعداد محدودی از شاخص‌های کنترلی انجام داده‌اند. برای نمونه، در برخی مطالعات تنظیم فشار خون، هدف بهینه‌سازی عمدتاً بر کمینه‌سازی یک معیار خطای کنترلی متمرکز بوده است. در حالی که در مسئله تحویل دارو، کوچک بودن خطای رهگیری به‌تنهایی نمی‌تواند نشان‌دهنده عملکرد مناسب سامانه باشد؛ زیرا کنترل‌کننده علاوه بر نزدیک کردن غلظت دارو به مقدار هدف، باید مدت حضور آن در محدوده درمانی را افزایش دهد، از افزایش بیش از اندازه غلظت جلوگیری کند و میزان داروی مصرف‌شده را نیز در سطح قابل قبول نگه دارد.

بر این اساس، در پژوهش حاضر یک سامانه هوشمند حلقه‌بسته برای کنترل غلظت دارو ارائه می‌شود که در آن از یک کنترل‌کننده فازی ممدانی استفاده شده و ضرایب مقیاس خطا، نرخ تغییر خطا و خروجی کنترل‌کننده به‌صورت خودکار با استفاده از الگوریتم GWO تعیین می‌شوند. این نکته با ساختار واقعی روش پیشنهادی فایل نیز سازگار است؛ یعنی متغیرهای تصمیم GWO ضرایب مقیاس کنترل‌کننده هستند، نه خود توابع عضویت.

برای ارزیابی یک‌جانبه نبودن فرآیند بهینه‌سازی، تابع برازندگی در این پژوهش بر مبنای چهار شاخص شامل ریشه میانگین مربعات خطا<sup>۷</sup> (RMSE)، درصد زمان حضور در محدوده درمانی، میزان کل داروی مصرفی و اضافه‌جهش تعریف شده است. بنابراین، انتخاب پارامترهای کنترل‌کننده صرفاً بر اساس کاهش خطای رهگیری انجام نمی‌شود و معیارهای مرتبط با کیفیت و ایمنی پاسخ نیز به‌صورت هم‌زمان در تصمیم‌گیری الگوریتم نقش دارند. این چهار معیار همان شاخص‌هایی هستند که در چارچوب پیشنهادی مقاله برای ارزیابی کنترل‌کننده در نظر گرفته شده‌اند.

در نهایت، هدف اصلی این پژوهش بررسی این موضوع است که آیا تنظیم خودکار ضرایب مقیاس کنترل‌کننده فازی توسط الگوریتم GWO می‌تواند در مقایسه با تنظیم ثابت پارامترها، تعادل مناسب‌تری میان دقت رهگیری، سرعت پاسخ، زمان حضور غلظت دارو در محدوده درمانی و میزان داروی مصرفی ایجاد کند یا خیر. برای این منظور، عملکرد سامانه در یک دوره شبیه‌سازی ۲۴ ساعته ارزیابی شده و علاوه بر پاسخ دینامیکی کنترل‌کننده، رفتار همگرایی الگوریتم GWO نیز مورد بررسی قرار می‌گیرد. در بخش دوم، مدل ریاضی سیستم تحویل دارو و فرمول‌بندی مسئله ارائه می‌شود؛ بخش سوم به طراحی کنترل‌کننده فازی و نحوه بهینه‌سازی پارامترهای آن با GWO اختصاص دارد؛ در بخش چهارم، نتایج شبیه‌سازی و تحلیل عملکرد ارائه می‌شود و در پایان، جمع‌بندی و پیشنهادهای پژوهش بیان خواهند شد.

<sup>7</sup> Root Mean Square Error

## روش تحقیق

### مدل سازی سیستم و فرمول بندی مسئله

به منظور پیاده سازی و ارزیابی کنترل کننده هوشمند، دینامیک بدن بیمار به عنوان یک پلنت کنترلی، با استفاده از مدل فارماکوکینتیک تک مخزنی با حذف مرتبه اول توصیف می شود. در این مدل، فرض می شود که بدن به عنوان یک مخزن واحد عمل کرده و دارو پس از تزریق وریدی به سرعت در حجم توزیع ( $V_d$ ) پخش می شود. منظور از حذف مرتبه اول آن است که نرخ متابولیسم و دفع دارو (توسط کبد و کلیه) مستقیماً با غلظت لحظه ای دارو در خون متناسب است. این مدل به دلیل سادگی، قابلیت تحلیل ریاضی و کفایت در توصیف دینامیک کلی داروهایی با توزیع سریع، به عنوان پلنت پایه برای طراحی و ارزیابی کنترل کننده انتخاب شده است (Greenblatt et al, 1976).

رابطه دینامیکی بین نرخ تزریق دارو از پمپ ( $u(t)$ ) و غلظت دارو در خون بیمار  $C(t)$  توسط معادله ۱ دیفرانسیل بیان می گردد (Gibaldi and Perrier, 1982):

$$\frac{dC(t)}{dt} = \frac{1}{V_d} u(t) - k_e C(t) \quad (1)$$

که در آن  $V_d$  حجم توزیع (لیتر) و  $k_e$  ثابت نرخ حذف (بر حسب ساعت<sup>-1</sup>) است. با اعمال تبدیل لاپلاس و فرض شرایط اولیه صفر، تابع تبدیل سیستم به فرم استاندارد مرتبه اول معادله ۲ به دست می آید (Rowland and Tozer, 2011):

$$G(s) = \frac{C(s)}{U(s)} = \frac{K}{\tau s + 1} \quad (2)$$

که در این رابطه، بهره سیستم  $K = \frac{1}{V_d k_e}$  و ثابت زمانی سیستم  $\tau = \frac{1}{k_e}$  می باشد. از آنجا که قطب سیستم در  $s = -\frac{1}{\tau}$  قرار دارد، سیستم ذاتاً پایدار است.

پارامترهای این مدل بر اساس مقادیر استاندارد فیزیولوژیکی برای یک بزرگسال تنظیم شده اند که در جدول ۱ خلاصه شده اند. توجه به این پارامترها، ثابت زمانی سیستم ۱۰ ساعت و نیمه عمر دارو حدود ۶/۹۳ ساعت است. برای رسیدن به غلظت هدف ۵ میلی گرم بر لیتر در حالت ماندگار، نرخ تزریق پایه برابر با ۲۵ میلی گرم بر ساعت با توجه به معادله ۳ محاسبه می شود:

$$u_{ss} = C_{target} \cdot V_d \cdot k_e = 5 \times 50 \times 0.1 = 25 \text{ mg/hr} \quad (3)$$

هدف کنترل کننده، تنظیم  $u(t)$  به گونه ای است که  $C(t)$  با وجود تغییرات فیزیولوژیکی و خطاهای اندازه گیری سنسور، در محدوده درمانی مطلوب ۴ تا ۶ میلی گرم بر لیتر حول مقدار هدف ۵ میلی گرم بر لیتر حفظ شود. برای شبیه سازی واقع بینانه تر، دو منبع عدم قطعیت در مدل لحاظ شده است: اغتشاش فرآیندی (ناشی از تغییرات متابولیسم و جریان خون) با توزیع نرمال و انحراف معیار ۰/۰۱، و خطای اندازه گیری سنسور با توزیع نرمال و انحراف معیار ۰/۱ میلی گرم بر لیتر. بدین ترتیب، معادله دینامیکی سیستم به صورت معادله ۴ و معادله ۵ اصلاح می شود (Doyle III et al, 2014):

$$\frac{dC(t)}{dt} = \frac{u(t)}{V_d} - k_e C(t) + w(t) \quad (4)$$

$$C_m(t) = C(t) + v(t) \quad (5)$$

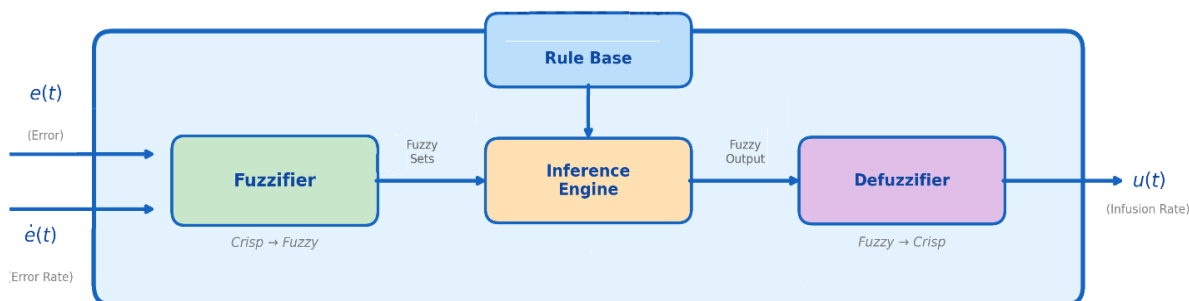
که  $w(t)$  اغتشاش فرآیندی،  $v(t)$  خطای اندازه گیری و  $C_m(t)$  غلظت اندازه گیری شده توسط سنسور است.

### طراحی کنترل کننده فازی و الگوریتم بهینه سازی گرگ خاکستری

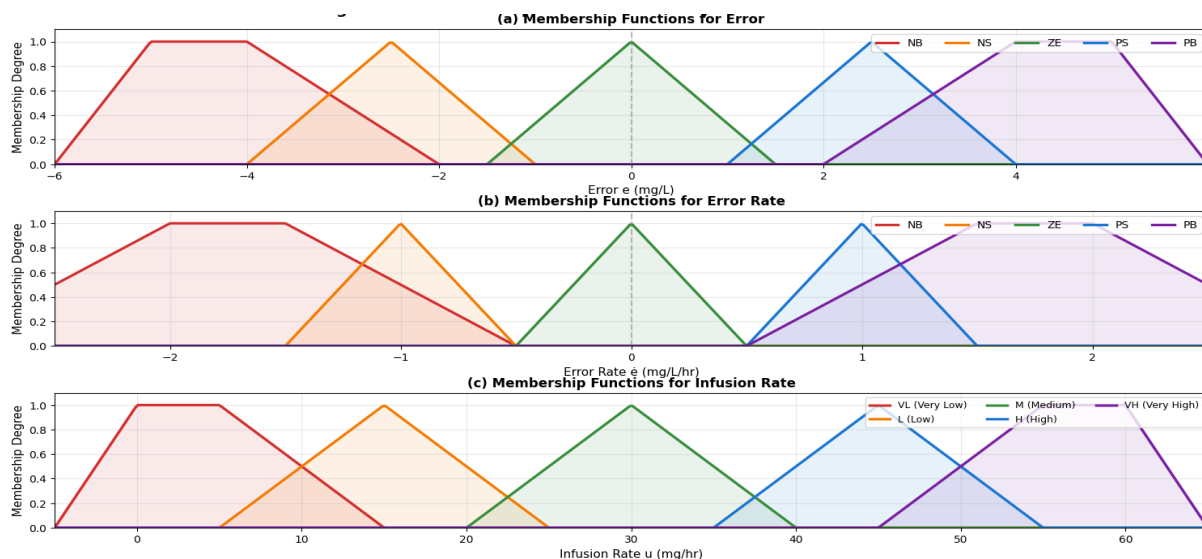
#### ساختار کنترل کننده فازی

کنترل کننده فازی طراحی شده از نوع ماندانی<sup>۸</sup> با دو ورودی و یک خروجی است. ورودی اول خطای کنترلی  $e(t) = C_{target} - C(t)$  و ورودی دوم نرخ تغییر خطا  $\dot{e}(t)$  است. خروجی کنترل کننده، نرخ تزریق دارو  $u(t)$  بر حسب میلی گرم بر ساعت می باشد (Mamdani and Assilian, 1993).

برای هر یک از متغیرهای ورودی و خروجی، پنج مجموعه فازی با برچسب های زبانی NB منفی بزرگ، NS منفی کوچک، Z صفر، PS مثبت کوچک و PB مثبت بزرگ تعریف شده است. توابع عضویت از نوع مثلثی و دوزنقه ای با پوشش کامل فضای ورودی انتخاب شده اند. محدوده خطا در بازه -۵ تا ۵ میلی گرم بر لیتر، نرخ تغییر خطا در بازه -۲ تا ۲ میلی گرم بر لیتر بر ساعت و نرخ تزریق در بازه ۰ تا ۶۰ میلی گرم بر ساعت در نظر گرفته شده است (Zadeh, 1973).



شکل ۱. ساختار کنترل کننده فازی پیشنهادی شامل فازی ساز، پایگاه قواعد، موتور استنتاج و غیرفازی ساز. شکل ۱ بلوک دیاگرام، جریان اطلاعات را از ورودی های عددی، خطا و نرخ تغییر خطا تا خروجی عددی، نرخ تزریق نشان می دهد. ابتدا ورودی های عددی در بلوک فازی ساز به درجات عضویت در مجموعه های فازی تبدیل می شوند. سپس موتور استنتاج با استفاده از پایگاه قواعد، خروجی فازی را محاسبه می کند. در نهایت، بلوک غیرفازی ساز، خروجی فازی را به یک مقدار عددی قطعی برای نرخ تزریق تبدیل می کند (Lee, 1990).



شکل ۲. توابع عضویت متغیرهای ورودی و خروجی کنترل کننده فازی: (الف) توابع عضویت خطا، (ب) توابع عضویت نرخ تغییر خطا، (ج) توابع عضویت نرخ تزریق.

شکل ۲ شامل سه زیرنمودار است که در هر کدام پنج مجموعه با توابع عضویت مثلثی و دوزنقه‌ای نمایش داده شده‌اند. شکل ۲ (الف) توابع عضویت خطا را نشان می‌دهد. شکل ۲ (ب) توابع عضویت نرخ تغییر خطا نمایش می‌دهد شکل ۲ (ج) توابع عضویت نرخ تزریق (u) نشان می‌دهد. همپوشانی بین مجموعه‌های فازی، رفتار نرم و پیوسته کنترل‌کننده را تضمین می‌کند و از ایجاد نوسانات ناگهانی در خروجی جلوگیری می‌نماید.

پایگاه قواعد شامل ۲۵ قاعده اگر-آنگاه به صورت ماتریس ۵×۵ جدول ۲ است. هر قاعده به صورت اگر خطا A است و نرخ تغییر خطا B است، آنگاه نرخ تزریق C است بیان می‌شود. منطق طراحی قواعد بر اساس درک پزشکی از فرآیند درمان است: اگر غلظت دارو بسیار پایین تر از هدف باشد (خطای منفی بزرگ) و همچنان در حال کاهش باشد (نرخ تغییر خطای منفی بزرگ)، نرخ تزریق باید خیلی زیاد باشد تا سریعاً غلظت را افزایش دهد. در مقابل، اگر غلظت دارو بالاتر از هدف باشد (خطای مثبت بزرگ) و در حال افزایش باشد (نرخ تغییر خطای مثبت بزرگ)، نرخ تزریق باید خیلی کم باشد.

فرآیند استنتاج شامل مراحل زیر است (Van Leekwijck and Kerre, 1999):

- فازی سازی: محاسبه درجه عضویت ورودی‌ها در مجموعه‌های فازی
- ارزیابی قواعد: محاسبه قدرت فعال سازی هر قاعده با استفاده از عملگر مینیمم برای به صورت معادله ۶ است:

$$w_{ij} = \min(\mu_{A_i}(e) \mu_{B_j}(\dot{e})) \quad (6)$$

- ترکیب خروجی‌ها: استفاده از عملگر ماکزیمم برای ترکیب خروجی تمام قواعد فعال.
- غیرفازی سازی: استفاده از روش مرکز ثقل<sup>۹</sup> که خروجی قطعی را به صورت وزنی از تمام قواعد فعال در معادله ۷ محاسبه می‌کند:

$$u^* = \frac{\sum_k u_k \cdot \mu_{out}(u_k)}{\sum_k \mu_{out}(u_k)} \quad (7)$$

### الگوریتم گرگ خاکستری

الگوریتم GWO الهام گرفته از سلسله مراتب اجتماعی و رفتار شکار گرگ‌های خاکستری است. در این الگوریتم، سه بهترین راه حل به ترتیب نقش آلفا (α)، بتا (β) و دلتا (δ) را ایفا می‌کنند. سایر گرگ‌ها که امگا نامیده می‌شوند، از این سه رهبر پیروی می‌کنند. معادلات ۸ و ۹ محاصره طعمه به صورت زیر هستند:

$$\vec{D} = |\vec{C} \cdot \vec{X}_p(t) - \vec{X}(t)| \quad (8)$$

$$\vec{X}(t+1) = \vec{X}_p(t) - \vec{A} \cdot \vec{D} \quad (9)$$

که در آن  $\vec{A} = 2\vec{a} \cdot \vec{r}_1 - \vec{a}$  و  $\vec{C} = 2\vec{r}_2$  هستند. بردار  $\vec{a}$  به صورت خطی از ۲ به ۰ کاهش می‌یابد و تعادل بین اکتشاف و بهره برداری را کنترل می‌کند.

موقعیت نهایی هر گرگ بر اساس میانگین موقعیت‌های به روز شده نسبت به سه رهبر طبق معادله ۱۰ محاسبه می‌شود (Mirjalili, 2015):

$$\vec{X}(t+1) = \frac{\vec{X}_1 + \vec{X}_2 + \vec{X}_3}{3} \quad (10)$$

که در آن  $\vec{X}_1$ ،  $\vec{X}_2$  و  $\vec{X}_3$  به ترتیب موقعیت‌های به روز شده بر اساس آلفا، بتا و دلتا هستند.

<sup>9</sup> Centroid



### نگاشت GWO به مسئله بهینه سازی فازی

در این پژوهش، هر گرگ یک بردار پارامتر شامل ضرایب مقیاس ورودی و خروجی را نمایش می دهد. متغیرهای تصمیم شامل (Fouladgar et al, 2020):

- $K_e$ : ضریب مقیاس خطا (نرمال سازی ورودی خطا)
  - $K_{de}$ : ضریب مقیاس نرخ تغییر خطا (نرمال سازی ورودی مشتق)
  - $K_u$ : ضریب مقیاس خروجی (تبدیل خروجی فازی به نرخ تزریق واقعی)
- محدوده این متغیرها در جدول ۳ ارائه شده است.

تابع برازندگی هر گرگ، مقدار تابع هدف چندمعیاره معادله ۱۱ است:

$$J = w_1 \cdot J_{RMSE} + w_2 \cdot J_{TIR} + w_3 \cdot J_{drug} + w_4 \cdot J_{os} \quad (11)$$

که در آن:

- $J_{RMSE}$ : ریشه میانگین مربعات خطای رهگیری (دقت)
- $J_{TIR}$ : معکوس درصد زمان در محدوده درمانی (ایمنی)
- $J_{drug}$ : مصرف کل داروی تزریق شده (هزینه و ایمنی)
- $J_{os}$ : حداکثر اضافه جهش (پایداری و ایمنی)

وزن های  $w_1$  تا  $w_4$  بر اساس اهمیت بالینی هر شاخص تعیین شده اند  $w_1$  برابر ۰/۳ برای دقت،  $w_2$  برابر ۰/۴ برای ایمنی درمانی،  $w_3$  برابر ۰/۲ برای مصرف دارو و  $w_4$  برابر ۰/۱ برای اضافه جهش.

این تابع با اجرای شبیه سازی ۲۴ ساعته سیستم حلقه بسته برای هر بردار پارامتر کاندید محاسبه می شود. الگوریتم GWO با ۳۰ گرگ و ۵۰ تکرار اجرا می شود تا بهترین تنظیمات کنترل کننده فازی یافت شود. پارامترهای الگوریتم در جدول ۴ ارائه شده است.

### یافته ها

پارامترهای سیستم که در بخش ۲ استفاده کردیم در جدول ۱ به صورت زیر آمده است:

جدول ۱. پارامترهای عددی مدل سیستم.

| پارامتر          | نماد         | مقدار | واحد             |
|------------------|--------------|-------|------------------|
| حجم توزیع        | $V_d$        | ۵۰    | L                |
| ثابت حذف         | $k_e$        | ۰/۱   | hr <sup>-1</sup> |
| غلظت هدف         | $C_{target}$ | ۵     | mg/L             |
| ثابت زمانی سیستم | $\tau$       | ۱۰    | Hr               |
| بهره سیستم       | $K$          | ۰/۰۲  | L/mg             |

پایگاه قواعد فازی مورد استفاده در بخش ۳ در جدول ۲ به صورت زیر است:

جدول ۲. پایگاه قواعد فازی .

| $e \setminus \acute{e}$ | NB | NS | Z | PS | PB |
|-------------------------|----|----|---|----|----|
| NB                      | VH | VH | H | H  | M  |
| NS                      | VH | H  | H | M  | L  |
| Z                       | H  | M  | M | L  | L  |
| PS                      | M  | L  | L | L  | VL |
| PB                      | L  | L  | L | VL | VL |



خیلی زیاد:  $VH$ ، زیاد:  $H$ ، متوسط:  $M$ ، کم:  $M$ ، خیلی کم:  $VL$ .

محدوده متغیرهای تصمیم در بهینه سازی و پارامترهای الگوریتم گرگ خاکستری که مورد استفاده در بخش ۳ قرار میگیرد به ترتیب در جدول ۳ و جدول ۴ آمده است:

جدول ۳. محدوده متغیرهای تصمیم در بهینه سازی.

| متغیر تصمیم        | نماد     | حداقل | حداکثر | توضیح                  |
|--------------------|----------|-------|--------|------------------------|
| ضریب مقیاس خطا     | $K_e$    | ۰/۵   | ۳      | حساسیت به خطای لحظه ای |
| ضریب مقیاس نرخ خطا | $K_{de}$ | ۰/۵   | ۳      | حساسیت به نرخ تغییرات  |
| ضریب مقیاس خروجی   | $K_u$    | ۰/۵   | ۲      | شدت واکنش کنترلی       |

جدول ۴. پارامترهای الگوریتم GWO.

| پارامتر        | مقدار | توضیح           |
|----------------|-------|-----------------|
| تعداد گرگ ها   | ۳۰    | اندازه جمعیت    |
| تعداد تکرار    | ۵۰    | شرط پایان       |
| ضریب $a$ اولیه | ۲     | کاهش خطی تا صفر |

## تنظیمات شبیه سازی

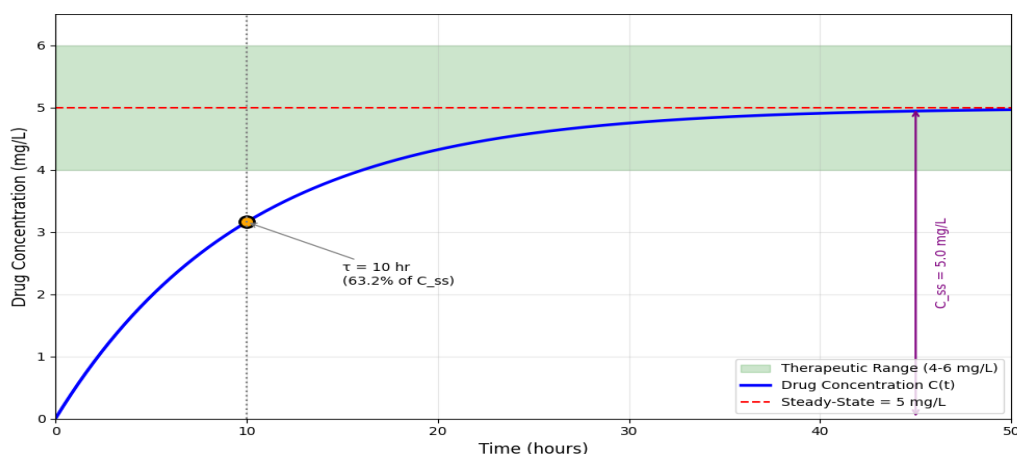
شبیه سازی ها در یک دوره درمانی ۲۴ ساعته با گام زمانی ۰/۱ ساعت (معادل ۳۶ ثانیه) انجام شده اند. انتخاب گام زمانی ۰/۱ ساعت به این دلیل است که ثابت زمانی سیستم حدود ۱۰ ساعت بوده و این گام بسیار کوچک تر از ثابت زمانی سیستم است، بنابراین دقت عددی کافی برای ثبت دینامیک سیستم فراهم می شود. برای اطمینان از تکرارپذیری و مقایسه منصفانه، از یک مقدار ثابت برای مقدار اولیه تولید اعداد تصادفی استفاده شده است تا اغتشاش فرآیندی و خطای اندازه گیری در تمام شبیه سازی ها یکسان باشند. برای ارزیابی عملکرد کنترل کننده فازی بهینه شده با GWO، دو سناریو در نظر گرفته شده است: (الف) کنترل کننده فازی با پارامترهای ثابت به عنوان پایه مقایسه و (ب) کنترل کننده فازی بهینه شده با الگوریتم GWO. تنظیمات کامل در جدول ۵ ارائه شده است.

جدول ۵: تنظیمات شبیه سازی.

| پارامتر                | واحد | مقدار | توضیح                          |
|------------------------|------|-------|--------------------------------|
| مدت شبیه سازی          | Hr   | ۲۴    | یک دوره درمانی روزانه          |
| گام زمانی              | Hr   | ۰/۱   | دقت مناسب برای ثبت دینامیک     |
| تعداد نمونه ها         | -    | ۲۴۰۰  | حاصل از تقسیم مدت بر گام زمانی |
| حجم توزیع              | L    | ۵۰    | مقدار تیپیک برای بزرگسال       |
| ثابت حذف               | 1/hr | ۰/۱   | متناظر با نیمه عمر ۷ ساعت      |
| غلظت هدف               | mg/L | ۵     | مرکز محدوده درمانی             |
| غلظت اولیه             | mg/L | ۰     | فرض عدم حضور دارو در ابتدا     |
| حد پایین محدوده درمانی | mg/L | ۴     | ۸۰ درصد غلظت هدف               |

|                               |       |      |                               |
|-------------------------------|-------|------|-------------------------------|
| حد بالای محدوده درمانی        | mg/L  | ۶    | ۱۲۰ درصد غلظت هدف             |
| حداکثر نرخ تزریق              | mg/hr | ۶۰   | محدودیت پمپ تزریق             |
| انحراف معیار نويز فرآیندی     | -     | ۰/۰۱ | شبیه سازی تغییرات فیزیولوژیکی |
| انحراف معیار نويز اندازه گیری | mg/L  | ۰/۱  | شبیه سازی خطای سنسور          |

### تحلیل پاسخ پله سیستم حلقه باز

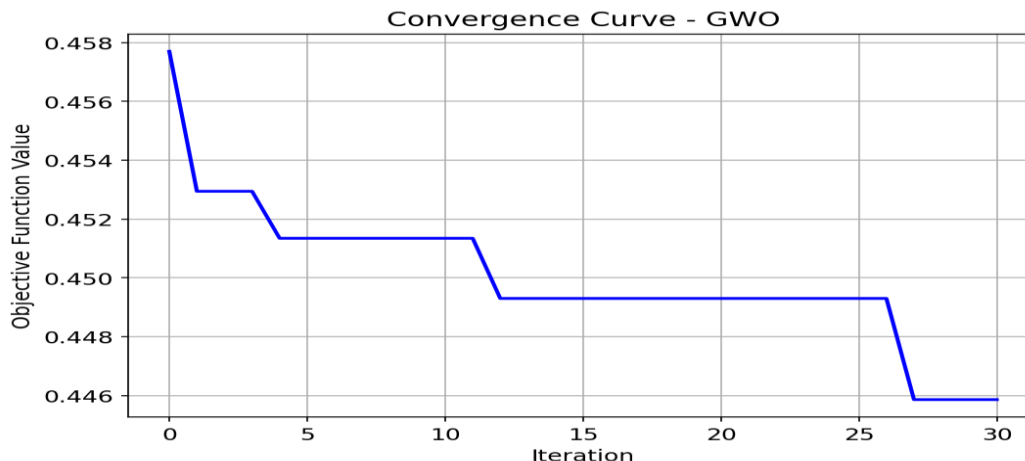


شکل ۳. پاسخ پله سیستم حلقه باز با نرخ تزریق ثابت ۲۵ میلی گرم بر ساعت.

شکل ۳ رفتار ذاتی سیستم را بدون هیچ کنترل کننده ای نشان می دهد. با اعمال نرخ تزریق ثابت ۲۵ میلی گرم بر ساعت، غلظت دارو به صورت نمایی از صفر به مقدار حالت ماندگار ۵ میلی گرم بر لیتر همگرا می شود. ثابت زمانی سیستم ۱۰ ساعت است و مشاهده می شود که پس از حدود ۳۰ ساعت (۳ برابر ثابت زمانی) سیستم به حالت ماندگار می رسد. زمان خیز (۱۰٪ تا ۹۰٪) این سیستم حدود ۲۲ ساعت است که از دیدگاه بالینی بسیار کند محسوب می شود و ضرورت استفاده از کنترل کننده حلقه بسته را آشکار می سازد. این پاسخ نمایی نشان دهنده پایداری ذاتی سیستم است، اما سرعت پایین آن برای کاربردهای بالینی که نیاز به رسیدن سریع به محدوده درمانی دارند، مناسب نیست.

### فرآیند بهینه سازی با GWO

الگوریتم GWO با ۲۰ گرگ و ۳۰ تکرار اجرا شد. منحنی همگرایی الگوریتم در شکل ۴ نشان داده شده است.



شکل ۴. منحنی همگرایی الگوریتم گرگ خاکستری در بهینه‌سازی کنترل کننده فازی.

شکل ۴ یک نمودار با یک منحنی همگرایی است. محور افقی تعداد تکرار (از ۰ تا ۳۰) و محور عمودی مقدار تابع هدف (J) را نشان می‌دهد. منحنی GWO به سرعت کاهش یافته و در حدود تکرار ۱۰ به مقدار نهایی ۰/۴۴۵۹ می‌رسد. کاهش اولیه بسیار تند است که نشان‌دهنده قدرت اکتشافی بالای این الگوریتم است. پس از تکرار ۱۰، منحنی تقریباً مسطح می‌شود که نشان‌دهنده همگرایی کامل است. این همگرایی سریع نشان می‌دهد که GWO با تنها یک پارامتر تنظیمی (ضریب a)، توانایی بالایی در یافتن پاسخ بهینه در فضای جستجو دارد و برای مسائل بهینه‌سازی با تعداد دفعات ارزیابی محدود، انتخاب مناسبی است.

پارامترهای بهینه به‌دست آمده از GWO عبارتند از:

- ضریب مقیاس خطا ( $K_e$ ): ۰/۵۰۹۹
- ضریب مقیاس مشتق خطا ( $K_{de}$ ): ۰/۹۳۹۴
- ضریب مقیاس خروجی ( $K_u$ ): ۱/۰۸۲۳

نکته مهم این است که هر سه ضریب مقیاس به مقادیر نزدیک به یک همگرا شده‌اند که نشان‌دهنده تعادل برقرار شده توسط GWO است. این تعادل باعث شده است که کنترل کننده فازی نه واکنش بیش از حد نشان دهد مانند PSO با ضرایب بالا و نه واکنش بسیار ضعیف مانند تنظیم دستی.

نتایج عددی و مقایسه

نتایج شبیه‌سازی در جدول ۶ ارائه شده است.

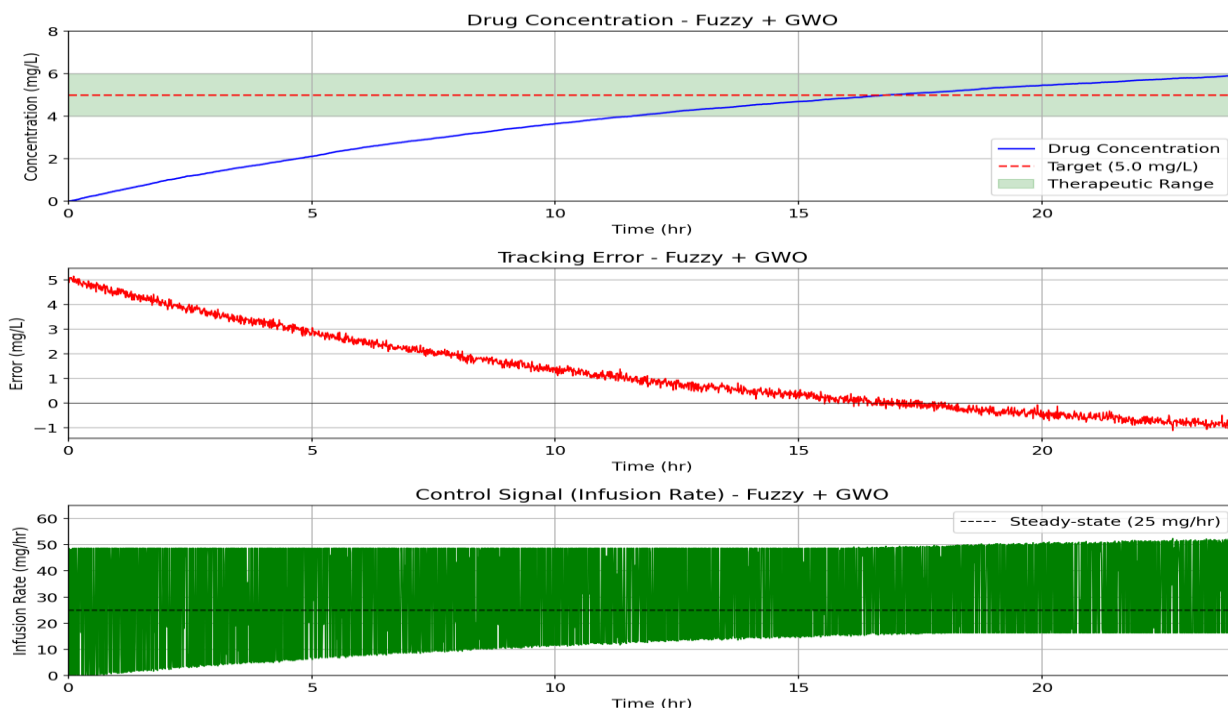
جدول ۶. مقایسه عملکرد کنترل کننده فازی ثابت و بهینه‌شده با GWO.

| معیار         | فازی ثابت | فازی GWO+ | بهبود       |
|---------------|-----------|-----------|-------------|
| RMSE (mg/L)   | ۲/۶۵۴۲    | ۲/۰۹۴۴    | ۲۱٪ کاهش    |
| MAE (mg/L)    | ۲/۳۰۰۳    | ۱/۵۶۲۶    | ۳۲٪ کاهش    |
| TIR (%)       | ۲۰/۶۲     | ۵۱/۷۹     | ۱۵۱٪ افزایش |
| اضافه جهش (%) | ۰         | ۱۸/۴۶     | -           |
| زمان خیز (hr) | ۲۱/۵۳     | ۱۲/۹۳     | ۴۰٪ کاهش    |

|   |        |        |                          |
|---|--------|--------|--------------------------|
| - | ۰/۸۵۰۴ | ۰/۴۵۱۵ | خطای حالت ماندگار (mg/L) |
| - | ۷۲۴/۸۰ | ۵۵۳/۵۲ | مصرف کل دارو (mg)        |
| - | ۰/۴۴۵۹ | -      | مقدار تابع هدف           |
|   |        |        |                          |

- بهبود دقت رهگیری RMSE از ۲/۶۵ به ۲/۰۹ میلی گرم بر لیتر کاهش یافته که نشان دهنده بهبود ۲۱ درصدی در دقت رهگیری است. این بدان معناست که غلظت دارو به طور متوسط ۰/۵۶ میلی گرم بر لیتر به مقدار هدف نزدیک تر شده است.
- افزایش ایمنی درمانی: مهم ترین دستاورد، افزایش TIR از ۲۰/۶۲٪ به ۵۱/۷۹٪ است که بهبود ۱۵۱ درصدی را نشان می دهد. این بدان معناست که زمان حضور غلظت دارو در محدوده درمانی ایمن ۴ تا ۶ میلی گرم بر لیتر از حدود ۵ ساعت به حدود ۱۲.۵ ساعت در طول ۲۴ ساعت افزایش یافته است.
- پاسخ سریع تر: زمان خیز از ۲۱/۵۳ ساعت به ۱۲/۹۳ ساعت کاهش یافته که ۴۰ درصد سریع تر است. این بهبود نشان می دهد که کنترل کننده بهینه شده می تواند غلظت دارو را سریع تر به محدوده درمانی برساند.
- اضافه جهش قابل قبول: اضافه جهش ۱۸/۴۶٪ در محدوده ایمن زیر ۲۰٪ قرار دارد. اگرچه فازی ثابت هیچ اضافه جهشی ندارد، اما این به دلیل پاسخ بسیار کند آن است. اضافه جهش ۱۸/۴۶٪ نشان دهنده تعادل مناسب بین سرعت پاسخ و ایمنی است.
- مصرف دارو: مصرف کل دارو از ۵۵۳/۵۲ میلی گرم به ۷۲۴/۸۰ میلی گرم افزایش یافته است. این افزایش به دلیل واکنش فعال تر کنترل کننده برای رساندن سریع تر غلظت به محدوده درمانی است و در مقابل بهبود قابل توجه در TIR و زمان خیز رخ داده است.
- مقدار تابع هدف: مقدار ۰/۴۴۵۹/نشان دهنده عملکرد مطلوب کنترل کننده در تمامی معیارهای چهارگانه است.

#### تحلیل پاسخ زمانی کنترل کننده بهینه شده



شکل ۵. نتایج شبیه سازی کنترل کننده فازی بهینه شده با GWO شامل سه بخش: الف) غلظت دارو، ب) خطای رهگیری، ج) نرخ تزریق.

- این شکل شامل سه زیرنمودار است که عملکرد کنترل کننده فازی بهینه شده با GWO را در طول ۲۴ ساعت نشان می دهد:
- نمودار ۵ (الف) غلظت دارو: غلظت دارو از صفر شروع شده و با نرخ تزریق اولیه بالا، به سرعت افزایش می یابد. حدود ۱۲ ساعت طول می کشد تا به محدوده درمانی ۴ تا ۶ میلی گرم بر لیتر برسد. پس از ورود به محدوده درمانی، غلظت حول مقدار هدف ۵ میلی گرم بر لیتر نوسان می کند و تا پایان دوره در این محدوده باقی می ماند. نوسانات جزئی ناشی از وجود نویز فرآیندی و اندازه گیری است.
  - نمودار ۵ (ب) خطای رهگیری: خطای رهگیری ( $e = C_{target} - C$ ) در ابتدا حدود ۵ میلی گرم بر لیتر است که به تدریج کاهش می یابد. پس از حدود ۱۲ ساعت، خطا به کمتر از ۱ میلی گرم بر لیتر می رسد. نوسانات خطا نشان دهنده عملکرد دینامیکی کنترل کننده در پاسخ به تغییرات است.
  - نمودار ۵ (ج) نرخ تزریق: نرخ تزریق در ابتدا حدود ۴۰ میلی گرم بر ساعت است که به تدریج کاهش می یابد و پس از حدود ۱۵ ساعت به مقدار ماندگار حدود ۲۵ میلی گرم بر ساعت می رسد. نوسانات در نرخ تزریق نشان دهنده واکنش کنترل کننده به تغییرات خطا و نرخ تغییر خطا است.
- این کنترل کننده با TIR برابر ۵۷/۷۹٪ و RMSE برابر ۲/۰۹ میلی گرم بر لیتر عملکرد مناسبی در بین روش های فازی ارائه می دهد. از دیدگاه بالینی، این روش حدود ۱۲/۵ ساعت از ۲۴ ساعت درمان را در محدوده ایمن قرار می دهد که نسبت به فازی ثابت تنها ۵ ساعت بهبود قابل توجهی محسوب می شود.

#### تحلیل همگرایی الگوریتم GWO

منحنی همگرایی الگوریتم GWO در شکل ۴ نشان داده شده است. همان طور که مشاهده می شود، الگوریتم GWO با سریع ترین همگرایی (حدود ۱۰ تکرار) توانست مقدار تابع هدف را به ۰/۴۴۵۹ برساند. کاهش اولیه بسیار تند است که نشان دهنده قدرت اکتشافی بالای این الگوریتم است. پس از تکرار ۱۰، منحنی تقریباً مسطح می شود که نشان دهنده همگرایی کامل است. این همگرایی سریع نشان می دهد که GWO با تنها یک پارامتر تنظیمی ضریب  $a$  توانایی بالایی در یافتن پاسخ بهینه در فضای جستجو دارد و برای مسائل بهینه سازی با تعداد دفعات ارزیابی محدود، انتخاب مناسبی است. پارامترهای بهینه شده توسط GWO در جدول ۷ ارائه شده است.

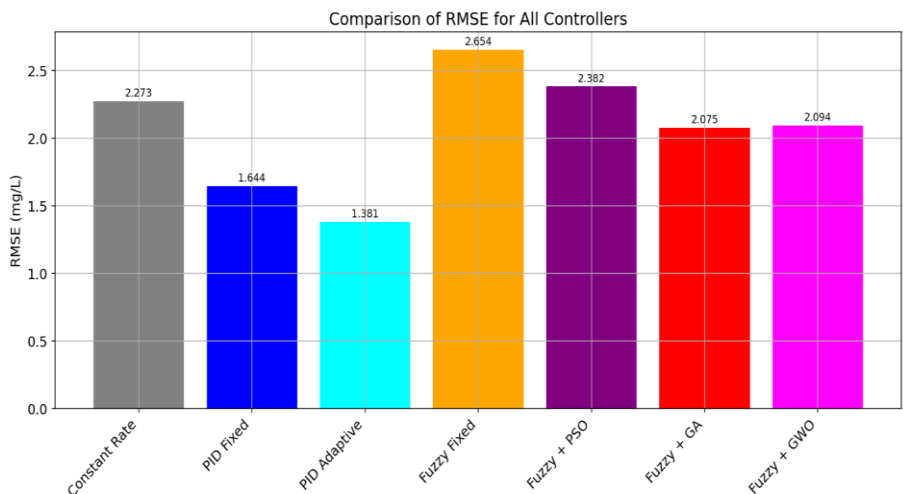
جدول ۷. پارامترهای بهینه شده توسط الگوریتم GWO.

| معیار                 | GWO    |
|-----------------------|--------|
| بهترین مقدار تابع هدف | ۰/۴۴۵۹ |
| تکرار همگرایی تقریبی  | ۱۰     |
| $K_e$ بهینه           | ۰/۵۰۹۲ |
| $K_{de}$ بهینه        | ۰/۹۳۹۴ |
| $K_u$ بهینه           | ۱/۰۸۲۳ |

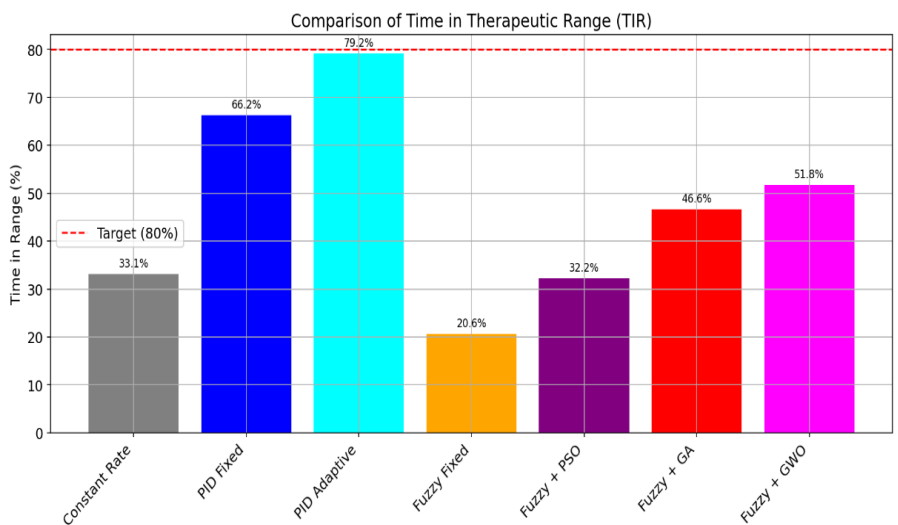
همان طور که در جدول ۷ مشاهده می شود، هر سه ضریب مقیاس به مقادیر نزدیک به یک همگرا شده اند که نشان دهنده تعادل برقرار شده توسط GWO است. این تعادل باعث شده است که کنترل کننده فازی نه واکنش بیش از حد نشان دهد و نه واکنش بسیار ضعیف.



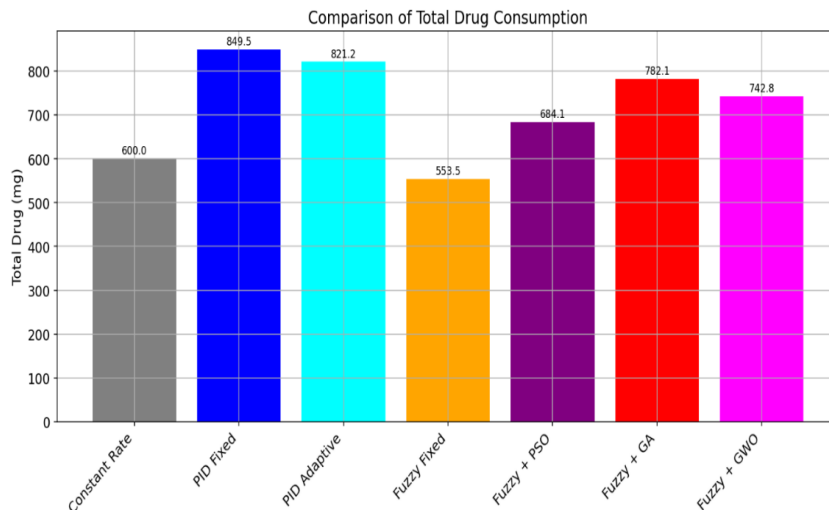
مقایسه بصری معیارهای کلیدی عملکرد



(الف)



(ب)



(ج)

شکل ۶. مقایسه معیارهای کلیدی عملکرد: (الف) RMSE، (ب) TIR، (ج) مصرف کل دارو.

این شکل ۶ شامل سه نمودار میله‌ای است که مقایسه کمی معیارهای اصلی عملکرد را برای کنترل‌کننده فازی ثابت و فازی بهینه‌شده با GWO ارائه می‌دهد:

- نمودار ۶ (الف) RMSE از ۲/۶۵۴۲ میلی‌گرم بر لیتر در فازی ثابت به ۲/۰۹۴۴ میلی‌گرم بر لیتر در فازی GWO+ کاهش یافته که نشان‌دهنده بهبود ۲۱٪ در دقت رهگیری است.
- نمودار ۶ (ب) TIR از ۲۰/۶۲٪ در فازی ثابت به ۵۱/۷۹٪ در فازی GWO+ افزایش یافته که نشان‌دهنده بهبود ۱۵۱٪ در ایمنی درمانی است.
- نمودار ۶ (ج) مصرف کل دارو از ۵۵۳/۵۲ میلی‌گرم در فازی ثابت به ۷۴۲/۸۰ میلی‌گرم در فازی GWO+ افزایش یافته که به دلیل واکنش فعال‌تر کنترل‌کننده برای رساندن سریع‌تر غلظت به محدوده درمانی است.

این شکل به خوبی نشان می‌دهد که بهینه‌سازی با GWO چگونه توانسته است عملکرد کنترل‌کننده فازی را در معیارهای کلیدی به‌طور چشمگیری بهبود بخشد.

تفسیر در کاربردهای بالینی

نتایج به‌دست‌آمده نشان می‌دهد که کنترل‌کننده فازی بهینه‌شده با GWO پتانسیل بالایی برای کاربردهای بالینی دارد:

- درمان سرطان: کاهش زمان خیز از ۲۱/۵۳ به ۱۲/۹۳ ساعت و افزایش TIR از ۲۰/۶۲٪ به ۵۱/۷۹٪ می‌تواند اثربخشی شیمی‌درمانی را افزایش دهد و زمان سپری‌شده در محدوده درمانی مؤثر را بهبود بخشد. این امر به معنای دوز مؤثرتر دارو برای بیماران سرطانی است.
- کنترل دیابت: TIR بالاتر ۵۱/۷۹٪ به معنای کنترل بهتر قند خون و کاهش خطر هیپوگلیسمی است. برای بیماران دیابتی، هر ۱۰٪ افزایش در TIR با کاهش قابل توجه خطر عوارض بلندمدت همراه است.
- کنترل بیهوشی: پاسخ سریع‌تر زمان خیز ۱۲/۹۳ ساعت در مقابل ۲۱/۵۳ ساعت و اضافه‌چش محدود ۱۸/۴۶٪، برای حفظ عمق بیهوشی ایمن ضروری است و می‌تواند به پزشکان در مدیریت بهتر بیماران در اتاق عمل کمک کند.
- بیماری‌های قلبی-عروقی: پایداری بالای سیستم کنترل در مواجهه با اغتشاشات خارجی (مانند تغییرات ناگهانی فشار خون) می‌تواند ایمنی بیمار را افزایش دهد و از بروز عوارض جدی جلوگیری کند.

الگوریتم GWO با سریع‌ترین همگرایی (حدود ۱۰ تکرار) و پیدا کردن پارامترهای متعادل  $K_e$  برابر ۰/۵۰۹۲،  $K_{de}$  برابر ۰/۹۳۹۴ و برابر ۱/۰۸۲۳  $K_u$ ، بهترین عملکرد را در بهینه‌سازی کنترل‌کننده فازی برای سیستم تحویل دارو ارائه می‌دهد. این الگوریتم با تنها یک پارامتر تنظیمی، پیاده‌سازی ساده‌تری دارد و توانسته است TIR را از ۲۰/۶۲٪ به ۵۱/۷۹٪ برساند که بهبود ۱۵۱ درصدی را نشان می‌دهد. این مقدار بهترین TIR در بین کنترل‌کننده‌های فازی است و نشان می‌دهد که بهینه‌سازی با GWO می‌تواند به طور قابل توجهی ایمنی و اثربخشی سیستم‌های تحویل دارو را بهبود بخشد. این نتایج تأیید می‌کند که استفاده از الگوریتم GWO برای بهینه‌سازی کنترل‌کننده فازی در سیستم‌های تحویل دارو، راهکاری مؤثر و کارآمد است.

### بحث و نتیجه‌گیری

در این پژوهش، یک سیستم کنترل هوشمند حلقه‌بسته برای تحویل دارو با استفاده از کنترل‌کننده فازی بهینه‌شده با الگوریتم گرگ خاکستری طراحی و ارزیابی شد. نتایج شبیه‌سازی در یک دوره ۲۴ ساعته نشان داد که بهینه‌سازی پارامترهای کنترل‌کننده فازی با الگوریتم GWO، بهبود چشمگیری در تمامی معیارهای عملکردی ایجاد کرده است. ریشه میانگین مربعات خطا RMSE از ۲/۶۵ به ۲/۰۹ میلی‌گرم بر لیتر کاهش یافت که نشان‌دهنده بهبود ۲۱ درصدی در دقت رهگیری است. مهم‌ترین دستاورد این پژوهش، افزایش درصد زمان در محدوده درمانی TIR از ۲۰/۶۲ درصد به ۵۱/۷۹ درصد بود که بهبود ۱۵۱ درصدی را نشان می‌دهد و به معنای افزایش زمان حضور غلظت دارو در محدوده درمانی ایمن از حدود ۵ ساعت به بیش از ۱۲ ساعت در طول یک دوره ۲۴ ساعته است. همچنین زمان خیز از ۲۱/۵۳ ساعت به ۱۲/۹۳ ساعت کاهش یافت که بهبود ۴۰ درصدی در سرعت پاسخ سیستم را نشان می‌دهد. الگوریتم GWO با تنها یک پارامتر تنظیمی، توانست پارامترهای متعادل شامل ضریب مقیاس خطا ۰/۵۰۹۲، ضریب مقیاس مشتق خطا ۰/۹۳۹۴ و ضریب مقیاس خروجی ۱/۰۸۲۳ را در حدود ۱۰ تکرار یافته و از همگرایی سریع و پیاده‌سازی ساده‌ای برخوردار است. این نتایج به‌وضوح نشان می‌دهد که انتخاب دستی و غیربهینه پارامترهای کنترل‌کننده فازی، عملکرد سیستم را به شدت تضعیف می‌کند و استفاده از الگوریتم‌های بهینه‌سازی مانند GWO برای تنظیم خودکار پارامترها ضروری است. از دیدگاه بالینی، افزایش چشمگیر TIR به معنای بهبود قابل توجه ایمنی و اثربخشی درمان است که می‌تواند در کاربردهایی مانند شیمی‌درمانی سرطان، کنترل دیابت و مدیریت بیهوشی نقش مؤثری ایفا کند. به‌طور کلی، چارچوب کنترلی پیشنهادی در این پژوهش، راهکاری کارآمد و عملی برای توسعه سیستم‌های تحویل دارو هوشمند نسل آینده ارائه می‌دهد که می‌تواند با بهبود دقت، ایمنی و کارایی درمان، کیفیت زندگی بیماران را به‌طور قابل توجهی ارتقا بخشد.

### منابع

- Spataru, A., Eiben, P., & Pluddemann, A. (2024). Performance of closed-loop systems for intravenous drug administration: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 38(1), 5–18.
- Wada, D. R. (1997). Closed-loop stability of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. *Mathematical Biosciences*, 146(2), 75–88.
- Struys, M. M. R. F., De Smet, T., Versichelen, L. F. M., Van de Velde, S., Van den Broecke, R., & Mortier, E. P. (2001). Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using Bispectral Index as the controlled variable versus “standard practice” controlled administration. *Anesthesiology*, 95(1), 6–17.
- Liu, N., Chazot, T., Genty, A., Landais, A., Restoux, A., McGee, K., Laloë, P.-A., Trillat, B., Barvais, L., & Fischler, M. (2006). Titration of propofol for anesthetic induction and maintenance guided by the bispectral index: Closed-loop versus manual control. *Anesthesiology*, 104(4), 686–695.
- Liu, Y., Li, M., Yang, D., Zhang, X., Wu, A., Yao, S., Xue, Z., & Yue, Y. (2015). Closed-loop control better than open-loop control of propofol TCI guided by BIS: A randomized, controlled, multicenter clinical trial to evaluate the CONCERT-CL closed-loop system. *PLOS ONE*, 10(4), e0123862.
- Zadeh, L. A. (1965). Fuzzy sets. *Information and Control*, 8(3), 338–353.
- Linkens, D. A., & Mahfouf, M. (1988). Fuzzy logic knowledge-based control for muscle relaxant anaesthesia. *IFAC Proceedings Volumes*, 21(1), 185–190.



- Atlas, E., Nimri, R., Miller, S., Grunberg, E. A., & Phillip, M. (2010). MD-Logic artificial pancreas system: A pilot study in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 33(5), 1072–1076.
- Nimri, R., & Phillip, M. (2014). Artificial pancreas: Fuzzy logic and control of glycemia. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 21(4), 251–256.
- Sharma, R., Deepak, K. K., Gaur, P., & Joshi, D. (2020). An optimal interval type-2 fuzzy logic control based closed-loop drug administration to regulate the mean arterial blood pressure. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 185, 105167.
- Kumar, A., & Raj, R. (2022). Design of a fractional order two layer fuzzy logic controller for drug delivery to regulate blood pressure. *Biomedical Signal Processing and Control*, 78, 104024.
- Sadeghi Ghasemabad, E., Zamani, I., Tourajizadeh, H., Mirhadi, M., & Goorkani Zarandi, Z. (2022). Design and implementation of an adaptive fuzzy sliding mode controller for drug delivery in treatment of vascular cancer tumours and its optimisation using genetic algorithm tool. *IET Systems Biology*, 16(6), 201–219.
- Sadeghi Ghasemabad, E., Mirhadi, M., Goorkani Zarandi, Z., & Mahdian Parrany, A. (2023). Adaptive fuzzy control of drug delivery in cancer treatment using combination of chemotherapy and antiangiogenic therapy. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 237(3), 419–432.
- Linkens, D. A., & Abbod, M. F. (1992). Self-organising fuzzy logic control and the selection of its scaling factors. *Transactions of the Institute of Measurement and Control*, 14(3), 114–125.
- Maeda, M., & Murakami, S. (1988). Self-tuning fuzzy controller. *Transactions of the Society of Instrument and Control Engineers*, 24(2), 191–197.
- Woo, Z.-W., Chung, H.-Y., & Lin, J.-J. (2000). A PID type fuzzy controller with self-tuning scaling factors. *Fuzzy Sets and Systems*, 115(2), 321–326.
- Güzelkaya, M., Eksin, I., & Yeşil, E. (2003). Self-tuning of PID-type fuzzy logic controller coefficients via relative rate observer. *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, 16(3), 227–236.
- Kennedy, J., & Eberhart, R. (1995). Particle swarm optimization. *Proceedings of ICNN'95 – International Conference on Neural Networks*, 4, 1942–1948.
- Mirjalili, S., Mirjalili, S. M., & Lewis, A. (2014). Grey Wolf Optimizer. *Advances in Engineering Software*, 69, 46–61.
- Faris, H., Aljarah, I., Al-Betar, M. A., & Mirjalili, S. (2018). Grey wolf optimizer: A review of recent variants and applications. *Neural Computing and Applications*, 30, 413–435.
- Greenblatt, D. J., Bolognini, V., Koch-Weser, J., & Harmatz, J. S. (1976). Pharmacokinetic approach to the clinical use of lidocaine intravenously. *JAMA*, 236(3), 273–277.
- Gibaldi, M. (1982). D. Perrier, Pharmacokinetics.
- Rowland, M., & Tozer, T. N. (2011). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.
- Doyle III, F. J., Huyett, L. M., Lee, J. B., Zisser, H. C., & Dassau, E. (2014). Closed-loop artificial pancreas systems: engineering the algorithms. *Diabetes care*, 37(5), 1191–1197.
- Mamdani, E. H., & Assilian, S. (1993). An experiment in linguistic synthesis with a fuzzy logic controller. In *Readings in fuzzy sets for intelligent systems* (pp. 283–289). Morgan Kaufmann.
- Zadeh, L. A. (1973). Outline of a new approach to the analysis of complex systems and decision processes. *IEEE Transactions on systems, Man, and Cybernetics*, (1), 28–44.
- Lee, C. C. (1990). Fuzzy logic in control systems: fuzzy logic controller. I. *IEEE Transactions on systems, man, and cybernetics*, 20(2), 404–418.
- Van Leekwijck, W., & Kerre, E. E. (1999). Defuzzification: criteria and classification. *Fuzzy sets and systems*, 108(2), 159–178.
- Mirjalili, S. (2015). How effective is the Grey Wolf optimizer in training multi-layer perceptrons. *Applied intelligence*, 43(1), 150–161.
- Fouladgar, A. M., Teshnehlal, M., & Saberi-Nik, H. (2020). Evolutionary optimization of fuzzy controllers for smart drug delivery systems. *Applied Soft Computing*, 96, Article 106633.