

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده برق

گروه کنترل

کنترل فازی تطبیقی دوز دارو در درمان ویروس نقص ایمنی

دانشجو:

شیما صمدزاده

استاد راهنما:

دکتر علی اکبرزاده کلات

دکتر محمد حداد ظریف

پایان نامه ارشد جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

شهریور ۱۳۹۳

با سپاس از دو وجود مقدس:

آنان که ناتوان شدند تا ما به توانایی برسیم...

مویشان سپید شد تا ما رو سفید شویم...

و عاشقانه سوختند تا گرما بخش وجود ما و روشنگر راهمان باشند...

تقدیم به: پدر عزیز و مادر فداکارم

یه پاس تعبیر عظیم و انسانی اش از کلمه ی ایشار و از خود گذشتگی...

و یه پاس محبت های بی دریغش که هرگز فروکش نمی کند...

تقدیم به:

استاد راهنمای بزرگوارم جناب آقای دکتر علی اکبرزاده کلات و جناب آقای دکتر حداد

بر خود لازم میدانم تا بدین وسیله از زحمات بی دریغ و راهنمایی های ارزشمند استادانم در راستای انجام

این پروژه تشکر و قدردانی نمایم.

تعهد نامه

اینجانب شیماصمدزاده دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته کنترل دانشکده برق و رباتیک دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه کنترل فازی تطبیقی دوز دارو در درمان ویروس نقص ایمنی تحت راهنمایی جناب آقای دکتر علی اکبرزاده کلات متعهد می شوم.

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است.
- در استفاده از نتایج پژوهش های محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است.
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد و مقالات مستخرج بانام «دانشگاه صنعتی شاهرود» و یا «Shahrood University of Technology» به چاپ خواهد رسید.
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که از موجود زنده (یا بافتهای آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است. **تاریخ**

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، کتاب، برنامه های رایانه ای، نرم افزار ها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد. این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود.

چکیده:

در این پایان‌نامه، با بهره‌گیری از مدل مرتبه سه ویروس نقص ایمنی و با بررسی تأثیر داروهای ترکیبی در درمان آن، دوز دارو برای درمان بیمار تعیین شده است. هدف از ارائه قانون کنترل افزایش تعداد سلول‌های سالم در بدن فرد بیمار است. بدین منظور دو روش کنترلی مبتنی بر مدل و آزاد از مدل پیشنهاد داده شده است. در روش اول قانون کنترل تطبیقی از نوع رگولاتور خود تنظیم ارائه شده است سپس مدل غیرخطی جایگزین مدل خطی می‌شود. در روش دوم مدل غیرخطی سیستم به‌شکل همراه تبدیل می‌شود و قانون کنترل فازی تطبیقی مقاوم پیشنهاد می‌شود. در ادامه دوز داروی مناسب برای درمان بیمار محاسبه و مقایسه بین نحوه مصرف دارو انجام می‌شود. پایداری روش‌های پیشنهادی اثبات می‌شود. نتایج شبیه‌سازی و نتیجه مقایسه، عملکرد مناسب روش‌های کنترلی را نشان می‌دهد.

کلمات کلیدی:

کنترل تطبیقی - کنترل فازی تطبیقی مقاوم - مدل‌سازی نقص ایمنی - ویروس نقص ایمنی - سلول‌های لنفوسیت تی

فهرست

عنوان	صفحه
۱-مقدمه	
۱-۱ تاریخچه کشف ویروس نقص ایمنی	۲
۲-۱ منشأ ویروس نقص ایمنی	۳
۳-۱ شرح ویروس نقص ایمنی	۵
۴-۱ سلول‌های لنفوسیت تی.....	۵
۵-۱ ماکروفاژها	۶
۶-۱ دندریت‌ها	۶
۷-۱ رفتار سیستم ایمنی بدن	۶
۸-۱ تبدیل ویروس نقص ایمنی به ایدز	۹
۹-۱ درمان	۱۰
۱۰-۱ مراحل ویروس نقص ایمنی	۱۱
۱۱-۱ میزان شیوع	۱۱
۱۲-۱ معرفی داروهای ضدویروس	۱۳
۱۳-۱ تعریف مسئله	۱۳
۱۴-۱ ساختار پایان‌نامه	۱۶
۲-مدل‌سازی	
۱-۲ مدل عفونت نقص ایمنی	۲۰
۲-۲ چرخه همانندسازی ویروس نقص ایمنی.....	۲۱
۳-۲ مدل عمومی ویروس نقص ایمنی	۲۱

۴-۲ تبعیت و پایداری مدل‌ها ۲۳

۵-۲ مدل دینامیکی ویروس نقص ایمنی ۲۴

۳ تعیین تأثیر دارو با کمک کنترل کننده تطبیقی

۳-۱ کنترل تطبیقی غیرمستقیم ۴۴

۲-۳ طراحی الگوریتم حداقل مربعات برای مدل ویروس نقص ایمنی ۵۱

۳-۳ طراحی رگولاتور خودتنظیم برای مدل ویروس نقص ایمنی ۵۴

۴-۳ نتایج شبیه‌سازی ۵۶

۴ تعیین تأثیر دارو با کمک کنترل کننده فازی تطبیقی مقاوم

۱-۴ شرح مختصری از فازی تطبیقی ۶۶

۲-۴ طراحی کنترل کننده فازی به منظور طراحی فازی تطبیقی غیرمستقیم ۶۶

۴-۳ طراحی کنترل کننده فازی تطبیقی مقاوم برای مدل ویروس نقص ایمنی ۷۴

۴-۴ نتایج شبیه‌سازی ۸۲

۵ تعیین دوز دارو

۱-۵ درمان ضد رتروویروس نقص ایمنی ۸۸

۲-۵ محاسبه دوز دارو ۹۱

۳-۵ نتایج شبیه‌سازی ۹۳

۶ نتیجه‌گیری و کارهای آتی

۱-۶ نتیجه‌گیری ۱۰۲

۲-۶ پیشنهادها ۱۰۲

مراجع ۱۰۴

چکیده انگلیسی ۱۰۸

شکل ها

عنوان	صفحه
شکل (۱-۱): سیر تکاملی رفتار ویروس نقص ایمنی	۱۲
شکل (۲-۱): شیوع عفونت نقص ایمنی در جهان	۱۳
شکل (۱-۲): ساختار ویروس نقص ایمنی	۲۰
شکل (۲-۲): چرخه پاسخگویی نقص ایمنی	۲۱
شکل (۳-۲): مدل کلی عفونت نقص ایمنی	۲۲
شکل (۴-۲): مدل دو قسمتی به کاررفته در مدل فارماکوکنتیک عفونت نقص ایمنی	۲۳
شکل (۵-۲): مدل دینامیکی نقص ایمنی ، به همراه اثر دو دارو	۲۶
شکل (۶-۲): شبیه سازی مدل دینامیکی ، برای مجموعه پارامترهای رابطه (۲-۱۲) شرایط اولیه (۲)-	۱۳
..... (۱۳)	۲۹
شکل (۷-۲): شبیه سازی مدل دینامیکی، برای مجموعه پارامترهای رابطه (۲-۱۵) و شرایط اولیه (۲)-	۱۶
..... (۱۶)	۳۱
شکل (۸-۲): شبیه سازی مدل دینامیکی، برای مجموعه پارامترهای رابطه (۲-۱۷) و شرایط اولیه (۲)-	۱۳
..... (۱۳)	۳۳
شکل (۹-۲): شبیه سازی مدل دینامیکی، برای مجموعه پارامترهای رابطه (۲-۲۱) و شرایط اولیه (۲)-	۱۳
..... (۱۳)	۳۵
شکل (۱-۳): نمودار جعبه ای یک رگولاتور خودتنظیم	۴۵
شکل (۲-۳): یک کنترل کننده خطی با دو درجه آزادی	۴۶
شکل (۳-۳): رسم u_c و خروجی y بر حسب تعداد روزهای سیستم خطی	۵۷
شکل (۴-۳): ورودی u سیستم خطی	۵۸

- شکل (۳-۵): تخمین پارامترهای موجود در بردار θ سیستم خطی ۵۸
- شکل (۳-۶): رسم u_c و خروجی y بر حسب تعداد روزهای سیستم غیر خطی ۵۹
- شکل (۳-۷): ورودی u سیستم غیر خطی ۶۰
- شکل (۳-۸): تخمین پارامترهای موجود در بردار θ سیستم غیر خطی ۶۰
- شکل (۳-۹): رسم u_c و خروجی y بر حسب تعداد روزها ۶۱
- شکل (۳-۱۰): ورودی u سیستم (تأثیر دارو) ۶۲
- شکل (۳-۱۱): تخمین پارامترهای موجود در بردار θ ۶۲
- شکل (۴-۱): بلوک دیاگرام روش فازی تطبیقی مقاوم بکاررفته در این پایان نامه ۷۴
- شکل (۴-۲): مشاهده‌ی تأثیر دارو بر سلول‌های سالم و آلوده و ویروس‌ها با استفاده از کنترل کننده فازی تطبیقی مقاوم ۸۲
- شکل (۴-۳): قانون کنترل به دست آمده با کمک فازی تطبیقی ۸۴
- شکل (۴-۴): مقایسه جمعیت سلول‌های سالم در روش فازی تطبیقی مقاوم در این پایان نامه با روش بیان شده در [۳۲] ۸۴
- شکل (۴-۵): مقایسه تأثیر دارو در روش فازی تطبیقی مقاوم در این پایان نامه با روش بیان شده در [۳۲] ۸۵
- شکل (۵-۱): شرح فارماکوکینتیک و فارمادینامیک با غلظت پلاسما و مقدار دارو در بدن و تأثیر دارو ۹۰
- شکل (۵-۲): مقدار داروی موجود در بدن ۹۴
- شکل (۵-۳): تعیین دوز دارو با فرض مصرف دو بار در روز ۹۵
- شکل (۵-۴): تعیین دوز دارو با فرض مصرف یک بار در روز ۹۷
- شکل (۵-۵): مشاهده سلول‌های سالم بعد از مصرف‌های متفاوت دارو ۹۱
- شکل (۵-۶): مشاهده سلول‌های آلوده بعد از مصرف‌های متفاوت دارو ۹۸
- شکل (۵-۷): مشاهده ویروس بعد از مصرف‌های متفاوت دارو ۹۹

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۲۶	جدول (۱-۲): شرح پارامترهای مدل (۵-۲) عفونت نقص ایمنی
۳۸	جدول (۲-۲): شرح پارامترهای عفونت نقص ایمنی در رابطه‌ی (۱۹-۲)
۳۹	جدول (۲-۳): شرح پارامترهای عفونت نقص ایمنی در رابطه‌ی (۲۰-۲)

فصل اول

مقدمه

۱-۱ تاریخچه کشف ویروس نقص ایمنی^۱

ایدز اولین بار در سال ۱۹۸۱ در آمریکا، در بین معتادان تزریقی که به دلیل نامعلومی سیستم دفاعی آنها تضعیف شده بود و دارای علائم بیماری ریه نیوموستیک کارینی^۲ بودند، مشاهده شد. این بیماری در افرادی دیده می‌شود که سیستم دفاعی بدنی ضعیفی دارند. سپس نوعی سرطان پوست نادر بانام کاپوسی سارکوما^۳ در میان این افراد گزارش شد. با افزایش مشاهده بیماری ریه نیوموستیک کارینی و کاپوسی سارکوما گروهی از طرف مرکز پیشگیری و کنترل بیماری برای بررسی این واقعه تشکیل شد. در آن اوایل، مرکز کنترل بیماری هنوز نامی رسمی برای این بیماری انتخاب نکرده بود و معمولاً نام این بیماری را با بیماری که مریض با آن در ارتباط بوده بیان می‌کردند، برای مثال تا قبل از کشف ویروس نقص ایمنی از نام لنفادنوپاتی که عامل بیماری بود، استفاده می‌شد. همچنین اسامی مانند سارکوم کاپوزی یا عفونت فرصت طلب نام‌هایی بودند که توسط این گروه در سال ۱۹۸۱ استفاده شده است. از آنجاکه این سندرم در هائیتی، همجنسگرایان، هموفیلی و مصرف‌کنندگان هرئین ظاهر شده بود، مرکز کنترل بیماری عبارت «بیماری ۵۴» را ابداع کردند. در مطبوعات از اصطلاح «گرید» که مخفف است، استفاده می‌شد، اما بعد معلوم شد که ایدز فقط محدود به این افراد نیست و به این نتیجه رسیدند که این واژه گمراه‌کننده است و واژه ایدز در همایشی در ژوئیه ۱۹۸۱ معرفی شد. از سپتامبر ۱۹۸۲، مرکز کنترل بیماری از واژه ایدز برای نسبت دادن این بیماری استفاده کرد.

در سال ۱۹۸۳ دو گروه تحقیقاتی جداگانه به رهبری رابرت گالو و لوک مونتانیه به‌طور مستقل اعلام کردند که یک رتروویروس جدید بیماران مبتلا به ایدز را آلوده کرده است. گالو ادعا کرد که ویروسی که گروه خود از یک بیمار مبتلا به ایدز برای تحقیقات جدا کرده بود از نظر شکل کاملاً مشابه سایر ویروس‌های اچ تی - لنفوتروپیک انسانی^۴ بوده که گروهش در همان ابتدا جدا کرده بود. گروه گالو نام

^۱ HIV-1

^۲ PCP

^۳ KS

^۴ HTLV

آن ویروس را اچ تی - لنفوتروپیک انسانی - تری گذاشتند. در همان زمان، گروه مونتانیه ویروسی از یک بیمار مبتلا به تورم غدد لنفاوی گردن و ضعف فیزیکی که دو مشخصه از علائم ایدز است، جدا کرده بود. تناقض در گزارش های گروه گالو و مونتانیه و همکارانشان نشان می داد که هسته پروتئین های این ویروس از لحاظ ایمنی شناسی کاملاً متفاوت از اچ تی - لنفوتروپیک انسانی - وان است. گروه مونتانیه اسم ویروسی که جدا کرده بودند را ویروس مرتبط با لنفادنوپاتی^۱ گذاشتند. از آنجا که مشخص شد هردوی این ویروس یکسان هستند، در سال ۱۹۸۶ ویروس مرتبط با لنفادنوپاتی و اچ تی - لنفوتروپیک انسانی هردو به ویروس نقص ایمنی تغییر نام داد.

۱-۲ منشأ ویروس نقص ایمنی

به نظر می رسد که هر دو ویروس ویروس نقص ایمنی - یک و ویروس ویروس نقص ایمنی - دو، در اصل متعلق به نخستی سانان (نخستی سانان یا نخستی ها یکی از شاخه های زیست شناسی است که شامل تمامی میمون ها، کپی ها و انسان ها می شود و تا به حال ۳۵۰ گونه از نخستی ها شناخته شده اند) مرکز آفریقا، بوده و در اوایل قرن بیستم به بدن انسان منتقل شده اند. به نظر می آید که ویروس نقص ایمنی - یک در اصل متعلق به مناطق جنوبی کامرون و تکامل یافته ی ویروس نقص ایمنی میمونی^۲ که در میان شامپانزه های وحشی شیوع دارد، بوده است. هم چنین ویروس ویروس نقص ایمنی - دو، تکامل یافته ویروس نقص ایمنی میمونی میان گونه ای میمون به نام منگانی دودی بوده است که در غرب آفریقا از جنوب سنگال تا غرب ساحل عاج زندگی می کرده است. پخ بینانی مانند میمون شب نسبت به ویروس ویروس نقص ایمنی - یک، مقاوم هستند و این احتمالاً به دلیل یک نوع ژن پیوندی دو گونه ی مقاوم ویروس در آن ها است. به نظر می رسد که ویروس نقص ایمنی حداقل در سه مرحله جهش داشته و به سه گروه از ویروس های N،M و O جهش یافته است.

مدارکی موجود است که نشان می دهد انسان هایی که در شکار و یا فروش حیوانات دخالت داشتند

^۱ LAV

^۲ SIV

دچار ویروس نقص ایمنی میمونی شده‌اند. اگرچه ویروس نقص ایمنی میمونی، ویروس ضعیفی است که سیستم دفاعی بدن انسان با آن مقابله می‌کند و بیش از چند هفته در بدن انسان باقی نمی‌ماند، اما انتقال سریع و متوالی آن بین انسان‌های مختلف زمان کافی را به این ویروس برای تبدیل آن به ویروس نقص ایمنی می‌دهد. علاوه بر این، با توجه به آهنگ پایین انتقال فرد به فرد بیماری، ویروس نقص ایمنی میمونی فقط می‌تواند از طریق تعداد زیادی افراد در معرض خطر، پخش شود که باور بر این است که تا قبل از قرن بیستم چنین جمعیتی وجود نداشته است [۱].

راه‌های انتقال پرخطر، بسته به زمان انتقال از حیوان به انسان، به ویروس این امکان را می‌دهد که با انسان سازگار شود و در بین جامعه پخش گردد. مطالعات ژنتیکی ویروسی نشان می‌دهد که اجداد گروه ویروس نقص ایمنی به سال ۱۹۱۰ برمی‌گردد. افرادی که مدعی هستند که ویروس نقص ایمنی در این تاریخ شیوع یافته، آن را به ظهور و رشد استعمار و شهرهای مستعمره آفریقایی ارتباط می‌دهند که منجر به تغییرات اجتماعی در شهرهای مستعمره شده است. درحالی که میزان انتقال ویروس نقص ایمنی در رابطه جنسی در حالت عادی کم است، اما اگر یکی از طرفین مبتلا به یک بیماری باشد، احتمال انتقال هم افزایش خواهد یافت. در سال ۱۹۲۸ حدود ۴۵٪ زنان ساکن کینشاسا شرقی و در سال ۱۹۳۳ در حدود ۱۵٪ ساکنان همان شهر به بیماری سیفلیس مبتلا شده بودند. از نگاهی دیگر مشاهده می‌شود که اعمال خطرناک پزشکی در آفریقا در طول جنگ جهانی دوم مانند استریل نبودن، استفاده مجدد از سرنگ‌ها در واکسن‌های عمومی، آنتی‌بیوتیک و آنتی‌مالاریا از عواملی بوده‌اند که باعث پخش ویروس و سازگاری آن با انسان‌ها شده است. بررسی نمونه‌های خونی به‌جامانده از گذشته نشان می‌دهد که اولین انسانی که مبتلا به ایدز شده در سال ۱۹۵۹ در کنگو جان خود از دست داده است. این نخستین و قدیمی‌ترین مورد مرگ شناخته‌شده در اثر ابتلا به این بیماری محسوب می‌شود. همچنین ممکن است ویروس نقص ایمنی، نخستین بار در سال ۱۹۶۶ به آمریکا رسیده باشد، ولی عمده شیوع ویروس نقص ایمنی مربوط به خارج از صحرای آفریقا و همچنین آمریکا می‌شود و می‌توان آن را به فردی ناشناس و مبتلا به ایدز نسبت داد که در هائیتی زندگی می‌کرده است و با ورود به آمریکا در سال

۱۹۶۹ به آن شیوع بخشیده است. پس از آن به سرعت بین گروه‌های پرخطر پخش شد. در سال ۱۹۷۸ شیوع ویروس نقص ایمنی در بین ساکن نیویورک و سان‌فرانسیسکو، ۵ درصد تخمین زده شد که بیانگر این است که هزاران نفر در آنجا مبتلا به ایدز بوده‌اند [۲].

۱-۳ شرح ویروس نقص ایمنی

ویروس نقص ایمنی انسانی^۱ نوعی رتروویروس (با سرعت تکثیر پایین) و عامل بیماری ایدز است. ویروس نقص ایمنی باعث عفونت سلول‌های حیاتی دستگاه ایمنی بدن از جمله لنفوسیت تی کمک‌کننده^۲، ماکروفاژها و سلول‌های دندریت می‌شود. ویروس نقص ایمنی بدن انسان است به این معنا که با ورود این ویروس به بدن انسان سلول‌های لنفوسیت تی که نقش اساسی در مبارزه با ویروس‌ها دارند، از بین می‌روند و سیستم ایمنی بدن از هم‌پاشیده می‌شود و باعث مشکلات زیادی در بدن در مقابل سایر عفونت‌های احتمالی می‌گردد [۳].

۱-۴ سلول‌های لنفوسیت تی

سلول تی کمک‌کننده یا لنفوسیت تی کمک‌کننده یکی از انواع لنفوسیت تی و نوعی گلبول سفید است که در دستگاه ایمنی بدن نقش دارد. این لنفوسیت، نقش مهمی را در کنترل و هدایت سیستم ایمنی به‌ویژه سازگاری آن با محیط ایفا می‌کند. این سلول‌ها به فعال شدن سایر سلول‌های ایمنی با آزاد شدن سیتوکین سلول‌های تی کمک می‌کنند. آن‌ها برای حرکت تند لنفوسیت‌های نوع بی^۳ هم لازم‌اند و همچنین در به حداکثر رساندن فعالیت‌های ضد باکتریایی چون ماکروفاژ نقش دارند. سلول‌های تی کمکی به همراه لنفوسیت‌های تی کشنده^۴ نقش به سزایی در برقراری حفاظت مقابل عفونت با میکوباکتریوم توبرکلوزیس دارند. اهمیت سلول‌های تی کمکی در ویروس نقص ایمنی دیده می‌شود.

^۱ Human immunodeficiency

^۲ T helper cell or Th cells or CD4+T

^۳ B cells

^۴ CD8+T

این ویروس با به تحلیل بردن سلول‌های لنفوسیت تی منجر به ایدز شده و باعث تضعیف سیستم ایمنی بدن و عفونت فرصت‌طلب می‌شود. وجود سلول‌های لنفوسیت تی برای واکنش ایمنی ضروری است و بدون آن‌ها، بدن نمی‌تواند با عفونت‌ها مقابله کند و یا سلول‌های سرطانی را از بین ببرد. عملکرد کاهش سلول‌های لنفوسیت تی در وضعیت حاد و مزمن متفاوت است. در وضعیت حاد، سلول‌های نقص ایمنی ناشی از سلول‌های عفونی تحلیل رفته و کشته‌شده توسط سلول‌های سمی تی، عامل کاهش سلول‌های لنفوسیت تی هستند، اگرچه عاملی دیگر هم می‌تواند مرگ این سلول‌ها را به دنبال داشته باشد. در وضعیت مزمن، به نظر می‌رسد که عواقب ناشی از فعالیت کلی سیستم ایمنی بدن همراه با از دست دادن تدریجی توانایی سیستم ایمنی بدن برای تولید سلول‌های جدید تی، عامل کاهش تدریجی تعداد سلول‌های لنفوسیت تی باشد.

۱-۵ ماکروفاژها

ماکروفاژها^۱ یا درشت‌خوارها یاخته‌هایی دارای قدرت بیگانه‌خواری هستند که یاخته‌های فرسوده و بقایای سلولی و ریزسازواره‌ها را به درون خود کشیده و توسط آنزیم‌های لیزوزومی از بین می‌برند. ماکروفاژها به‌طور مستقیم در حفظ و ترمیم و به‌طور غیرمستقیم در دفاع از بدن دخیل هستند. ماکروفاژها در مغز استخوان ساخته می‌شوند. ماکروفاژهای آزاد، دارای هسته‌ای لوبیایی و خارج از مرکز و سیتوپلاسمی وسیع و حاوی اجسام باقی‌مانده می‌باشد که آن‌ها را به‌سادگی از فیبروبلاست‌ها قابل تشخیص می‌سازد. علاوه بر ماکروفاژهای بافت همبند، سایر بافت‌ها و اندام‌ها نیز دارای یاخته‌هایی در کبد به نام کوپفر، در ریه به نام ماکروفاژهای ریوی، در بافت عصبی مرکزی به نام میکروگلیال و در ارگان‌های لنفی به نام ماکروفاژهای دیواره سینوزوئیدی می‌نامند.

۱-۶ دندریت‌ها

دندریت‌ها یا دارینه‌ها زائده‌های رشته‌مانندی هستند که به جسم سلولی یاخته‌های عصبی^۲ متصل

^۱ Macrophage

^۲ Neurons

هستند. دارینه‌ها نقش آورنده پیام‌های صادرشده از یاخته حسی مجاور یا یاخته‌های عصبی رده‌بالا تر به درون دارینه را به عهده‌دارند. این پیام‌های عصبی، به‌صورت سیگنال‌های الکتریکی در طول دارینه‌ها حرکت می‌کنند [۴].

۷-۱ رفتار سیستم ایمنی بدن

هنگامی که جسم خارجی یا آنتی‌ژن وارد بدن می‌شود سیستم ایمنی از خود واکنش می‌دهد تا آن جسم خارجی را هرچه سریع‌تر از بین ببرد. این پاسخ تحت دو روش انجام می‌گیرد:

(۱) پاسخی که توسط سلول‌های مخصوص انجام می‌گیرد.

(۲) پاسخی که توسط سیستم ایمنی انجام می‌شود.

آنتی‌ژن ابتدا با ماکروفاژ روبرو می‌شود. این ماکروفاژها وظیفه شناسایی، در برگرفتن و پاک کردن ماده‌ی خارجی را بر عهده‌دارند. ماکروفاژها اطلاعات خود را در اختیار پروتئینی به نام لنفوسیت قرار می‌دهند که آن‌ها به‌عنوان یک نشانگر پروتئینی روی سطح لنفوسیت تی می‌نشینند. این لنفوسیت‌ها که در مغز استخوان ساخته می‌شوند و سپس برای رسیدن به رشد کامل خود نقل‌مکان کرده و در تیموس به رشد نهایی خود می‌رسند، لذا به آن لنفوسیت تی می‌گویند. در هر میلی‌متر مکعب از خون یک فرد سالم ۱۰۰۰ عدد از این سلول‌ها وجود دارد که همان‌طور که در بالا توضیح داده شد به آن لنفوسیت تی کمک‌کننده گفته می‌شود. در سیستم ایمنی بدن انسان این سلول‌ها وظیفه فرماندهی را بر عهده‌دارند، بنابراین اگر آن‌ها تشخیص دهند که عکس‌العمل سیستم ایمنی نیاز است، اولین مرحله پاسخ ایمنی آغاز می‌شود. ابتدا لنفوسیت تی کمک‌کننده شروع به تکثیر می‌کنند تا بتوانند پاسخ‌های سلولی و سیستم ایمنی را دستور دهی کنند. علاوه بر تکثیر لنفوسیت تی کمک‌کننده پاسخ ایمنی سلولی، دسته دیگری از لنفوسیت تی به نام سلول‌های تی کشنده را فعال می‌کند که به آن‌ها «لنفوسیت تی کشنده» گفته می‌شود. این سلول‌ها وقتی هدفشان مشخص می‌شود به دنبال آن رفته سلول آلوده را

^۱ Killer T-Cell or CD8+

به همراه جز بیماری‌زا یا همان پاتوژن از بین می‌برند.

در پاسخ سیستم ایمنی بدن انسان که اغلب به‌عنوان آنتی‌بادی از آن یاد می‌شود، لنفوسیت تی کمک‌کننده به دسته سومی از سلول‌ها یا همان لنفوسیت‌های بی علامت می‌دهند. این لنفوسیت بی سلول‌هایی از خون هستند که مواد شیمیایی بانام آنتی‌بادی تولید می‌کنند. آنتی‌بادی‌ها مخصوص از بین بردن پاتوژن ساخته می‌شوند و بنابراین به از بین بردن آنتی‌ژن کمک می‌کنند. ویروس نقص ایمنی مانند بیشتر ویروس‌ها رفتار ساده‌ای دارد چراکه توانایی تکثیر را به‌طور مستقل ندارند، بنابراین آن‌ها باید میزبانی انتخاب کنند تا آن‌ها را در امر تکثیر کمک کنند.

بیشتر ویروس‌ها یک کپی از دزوکسی‌ریبونوکلیک‌اسید^۱ یا همان برنامه کاری خود را همیشه همراه دارند و هنگامی که وارد یک سلول دیگر شدند آن کپی را وارد سلول میزبان می‌کنند، بنابراین هنگامی که در حضور عامل بیماری‌زا یا همان پاتوژن سلول میزبان شروع به تکثیر کرد، یک کپی از ویروس را نیز می‌سازد. هنگامی که ویروس نقص ایمنی به بدن حمله می‌کند، هدفش سلول‌های لنفوسیت تی است و از آنجائی که این لنفوسیت‌ها در سیستم ایمنی نقش کلیدی دارند، دلیل اصلی تأثیر ویرانگر ویروس نقص ایمنی مشخص می‌شود. یک پروتئینی به نام جی-پی^۲ روی سطح ویروس وجود دارد که وابستگی شدیدی به سلول‌های لنفوسیت تی دارد. هنگامی که این دو پروتئین به یکدیگر متصل می‌شوند، محتویات ویروس نقص ایمنی وارد لنفوسیت تی میزبان می‌شود. ویروس نقص ایمنی یک تفاوت مهم نسبت به بیشتر ویروس‌ها دارد و آن این است که یک رتروویروس^۳ محسوب می‌شود، یعنی یک کپی از ریبونوکلیک‌اسید^۴ خود، همراه دارد که ابتدا باید به دزوکسی‌ریبونوکلیک‌اسید تبدیل شود. این تبدیل توسط آنزیمی به نام ریورس ترانس کریپتاز^۵ انجام می‌شود که ویروس نقص ایمنی این آنزیم را همراه

^۱ DNA

^۲ GP120

^۳ Retrovirus

^۴ RNA

^۵ Reverse transcriptase

خود دارد. یکی از مسائلی که هنوز دانشمندان روشن نشده است، این است که چرا این دسته از ویروس‌ها یک مرحله اضافی را انجام می‌دهند. بعد از اینکه دزوکسی‌ریبونوکلیئیک‌اسید یک ویروس توسط سلول میزبان کپی‌برداری شد بقیه اجزا ویروس نیز حاضر شده و آماده خروج از سلول می‌شود، خروج ویروس از سلول می‌تواند کند یا سریع باشد ولی در هر دو حال سلول میزبان از هم‌پاشیده می‌شود و از بین می‌رود [۵].

ویروس نقص ایمنی که باعث شیوع جهانی ایدز شده و یک ابتلای کشنده است که در بعضی موجب ایدز می‌شود و بعضی‌ها سالم می‌مانند. ویروس نقص ایمنی به گروه ویروس‌های قابل برگشتی تعلق دارد که در آن ژن‌های ویروسی وارد مواد ژنتیکی کروموزوم‌های بدن فرد شده و موجب ابتلای درازمدت و ماندگار می‌شود. وجود این ویروس برای ابتلای به ایدز شرط لازم و مهم‌ترین عامل است ولی عوامل فرعی دیگری مانند ساختار ژنتیکی فرد، سن و سال وی، شیوه‌ی درمان، وضع تغذیه، افسردگی، اعتیاد، خواب، ورزش و عوامل روحی روانی مانند اعتقاد به مرگ و از دست دادن امید در تبدیل این ویروس به بیماری ایدز مؤثرند. ویروس نقص ایمنی به حرارت حساس است چنانچه ویروس ۳۰ دقیقه در معرض حرارت ۵۶ درجه سانتی‌گراد قرار بگیرد قدرت آلوده‌کنندگی آن دست‌کم صدبار کمتر می‌شود. این ویروس در مقابل پرتو فرابنفش به نسبت مقاوم است. مواد شیمیایی مانند الکل ایتلیک ۴۰٪، فنول ویزول و فرمالین مقدار ناچیز ویروس را از فعالیت بازمی‌دارند. تحقیقات نشان داده‌اند ویروس نقص ایمنی در محیط خشک تا ۷روز و در آب تا ۱۵ روز قدرت عفونت‌زایی خود را حفظ می‌کند [۶].

۸-۱ تبدیل ویروس نقص ایمنی به ایدز

ویروس نقص ایمنی در بدن هر سلولی را که سی-دی-فر-پلاس^۱ دارد یا می‌تواند سی-دی-فر-پلاس را شناسایی کند آلوده می‌سازد زیرا سی-دی-فر-پلاس محل اتصال ویروس به جدار سلول می‌باشد و چون مونوسیت‌ها و ماکروفاژها و گلبول‌های سفید بیش از همه قدرت شناسایی لنفوسیت تی را دارند و

^۱ CD4+

مخزن سی-دی-فر-پلاس بدن هستند که بیشتر توسط ویروس نقص ایمنی آلوده می‌شوند. وقتی ویروس نقص ایمنی وارد بدن می‌شود باعث کاهش تعداد سلول‌های سی-دی-فر-پلاس می‌شود و چون کمبود سی-دی-فر-پلاس در خون و بافت‌های بدن باعث می‌شود سیستم ایمنی کار خود را درست انجام ندهد عفونت‌های دیگر فرصت رشد پیدا می‌کنند از این رو این بیماری‌ها را بیماری‌های فرصت‌طلب گویند؛ یعنی اگر سیستم دفاعی بدن سالم باشد این عفونت‌ها بروز نمی‌کنند و سیستم دفاعی ناسالم ناشی از وجود ویروس و ویروس نقص ایمنی در بدن فرصتی دیگر برای رشد میکروب‌ها و بروز عفونت‌ها می‌شود مثل ذات‌الریه و عفونت‌های خطرناک سل چندساله است که در این دوره علائم مثل تهوع سردرد و عرق شبانه و تب و کسالت و... به‌صورت خفیف رؤیت می‌شود و در مرحله‌ی بعد با بروز عفونت‌های فرصت‌طلب که شایع‌ترین علامت شروع بیماری ایدز می‌باشد علائم بالینی تشدید می‌شود. بیماری ایدز مرحله‌ای است و از یک انسان ظاهراً سالم و بدون علامت بیماری شروع می‌شود و پس از طی مراحل چندین ساله تبدیل به حالت مرگ‌آور کشنده می‌شود. از دیگر اثرات عفونت ویروس نقص ایمنی تحلیل رفتن چربی و عضلات بدن (لاغری) و در برخی موارد ضعف کارکرد بدن و از بین رفتن تفکر آگاهانه و رفتارهای عادی می‌شود که در این حالت ویروس به فرد حمله کرده است. ویروس نقص ایمنی یک ویروس خیلی متغیر است یعنی اینکه ژن‌ها و پوشش خارجی خود را خیلی سریع می‌تواند تغییر دهد که سیستم ایمنی بدن به‌سختی با آن همراه می‌شود، این امر موجب فعال شدن واکنش‌های بسیار شدید سیستم ایمنی می‌شود که عاقبت سیستم را خسته می‌کند و از پا درمی‌آورد برای همین ویروس نقص ایمنی در مبارزه با بدن پیروز است [۲].

۹-۱ درمان

اساس درمان ایدز مثل درمان سرطان‌ها است و بهبود قطعی ندارد و فقط می‌توان جلوی پیشرفت بیماری را گرفت. تهیه واکسن ضدویروس، ویروس نقص ایمنی مانند دیگر واکسن‌های ضدویروس میسر نیست چون ویروس نقص ایمنی به دلایل زیر پایداری زیادی دارد: چون ویروس بازگشتی است و ژنوم خود را وارد کروموزوم‌های آلوده کرده و آن را به‌عنوان یک واحد کروموزوم به سلول‌ها و نسل‌های بعد منتقل

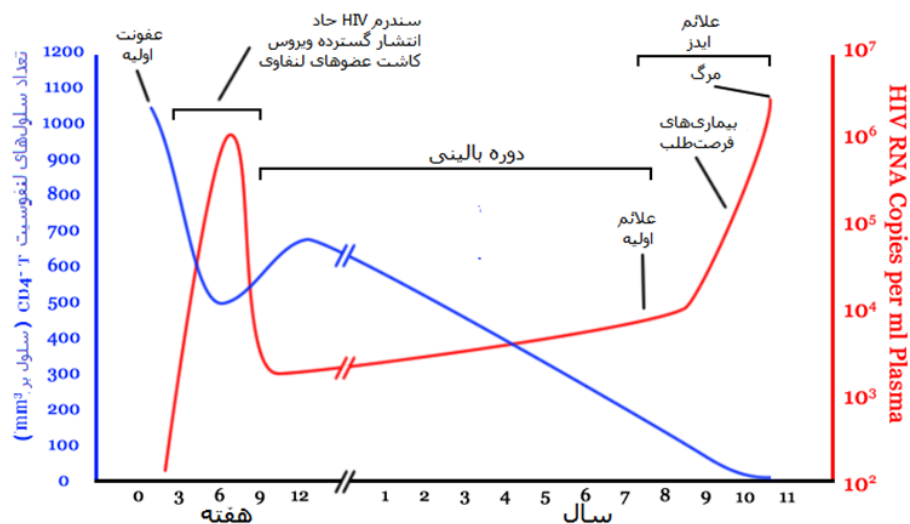
می‌کند. این ویروس از هرگونه واکنش خنثی‌کننده‌ی پادتن سلول میزبان پرهیز می‌کند. ویروس نقص ایمنی می‌تواند به‌صورت پنهان در سلول آلوده باقی بماند و از تماس با اجزای سیستم ایمنی بگریزد و از طریق فرایندی بنام هم‌جوشی سلولی ذرات ویروس با پادتن‌های سیار در تماس قرار نمی‌گیرند و محافظت می‌شوند. قابلیت تغییرپذیری زیاد این ویروس باعث می‌شود بتواند سال‌ها به تکثیر بپردازد و برای پیدایش و تثبیت گونه‌های مختلف وقت کافی داشته باشد.

پس تهیه واکسن به روش پادتن آماده یا ویروس ضعیف شده کارساز نیست چون ویروس نقص ایمنی اصلاً در تماس با پادتن قرار نمی‌گیرد بلکه واکسن‌های ساخته‌شده به تعداد سلول‌های لفوسیت تی می‌افزایند و یا سیستم ایمنی جدیدی جایگزین سیستم ایمنی تخریب‌شده توسط ویروس نقص ایمنی می‌کنند. داروهایی مانند ای-زد-تی^۱ جلوی تکثیر ویروس را می‌گیرند و حدود ۶ ماه به عمر مبتلایان می‌افزاید ولی ویروس نقص ایمنی خیلی زود در برابر این دارو مقاوم می‌شود پس هر دارو تأثیری موقتی دارد. روش دیگر اینترفرون آلفاستکه در ۴۰٪ افراد تا یک سال بهبودی نسبی یا کامل ایجاد می‌کند و روش‌های شیمی‌درمانی که تا حدودی زندگی را بهبود می‌بخشد و بسیاری داروها که سرعت تبدیل ویروس نقص ایمنی به ایدز و پیشرفت بیماری را کاهش می‌دهند [۱].

۱-۱۰ مراحل ویروس نقص ایمنی

هنگامی که سلول‌های لفوسیت تی توسط ویروس‌ها آلوده می‌شوند، تعداد سلول‌های سالم کم می‌شود. وقتی این سلول‌ها به زیر ۲۰۰ سلول بر میلی‌متر مکعب می‌رسد، بیماری ایدز پیشرفت کرده است. عفونت ویروس نقص ایمنی دارای سه مرحله اصلی است: (۱) عفونت حاد (۲) دوره رکود با نهفتگی (۳) ایدز یا درمان دارویی [۸].

^۱ EZT

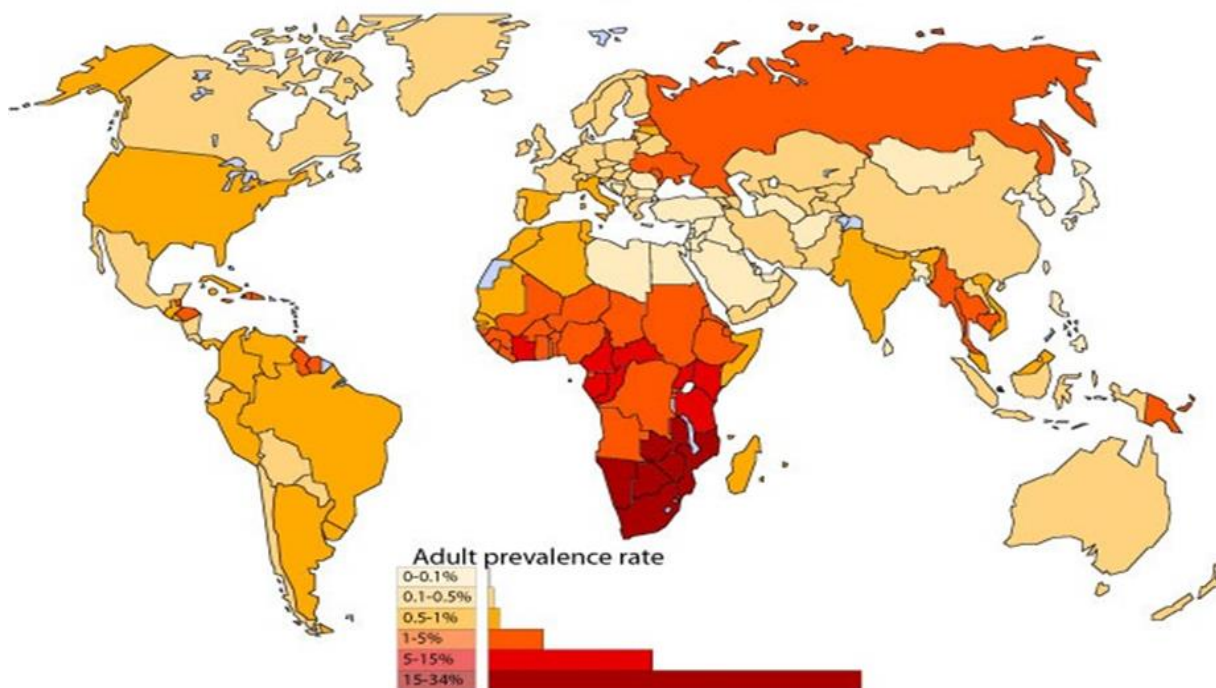


شکل (۱-۱): سیر تکاملی رفتار ویروس نقص ایمنی [۴]

نمودار عمومی رابطه میان نسخه‌های ویروس نقص ایمنی (تکثیرشده از ویروس‌ها) و شمار لنفوسیت تی با میانگین زمان ابتلا به ویروس نقص ایمنی بدون مراقبت را نشان می‌دهد. هر شخص بیمار می‌تواند دوره را به قدر قابل توجهی تغییر دهد. (آبی = تعداد گویچه‌های سفید لنفوسیت تی، سلول میلی‌متر مکعب. قرمز = ریبونوکلیک‌اسید ویروس نقص ایمنی تکثیرشده بر میلی‌لیتر پلاسما) [۴].

۱-۱۱ میزان شیوع

آمار نشان می‌دهد که تنها در سال ۲۰۰۹ در حدود ۲,۶ میلیون نفر به‌تازگی دچار ویروس نقص ایمنی شده‌اند که مرگ حدود ۱,۸ میلیون نفر آن‌ها گزارش داده شده است. با این حال، هیچ درمانی هنوز برای عفونت ویروس نقص ایمنی پیدا نشده است. در جهان ۳۳,۳ میلیون نفر که با ویروس نقص ایمنی زندگی می‌کنند که شامل ۰,۵٪ از جمعیت جهان است. بیشترین تعداد مبتلایان مربوط به کشورهای جنوب صحرای آفریقا است. میزان شیوع بیماری ایدز در جهان با توجه به شکل زیر قابل‌ملاحظه است [۲].



شکل (۲-۱): شیوع عفونت ویروس نقص ایمنی در جهان [۲]

۱۲-۱ معرفی داروهای ضدویروس

امروزه عفونت نقص ایمنی با استفاده از ترکیب چندین داروی آنتی‌ویروس درمان می‌شود. دوشاخه اصلی از داروهای ضدویروس که برای مقابله با ویروس نقص ایمنی بکار برده می‌شوند عبارت‌اند از: داروی ممانعت کننده از رونویسی معکوس^۱ و ممانعت کننده از پروتئاز^۲. تأثیر داروی رونویسی معکوس تنها در کاهش آلوده شدن سلول‌های جدید است اما از تولید ویروس‌ها توسط لنفوسیت تی آلوده شده جلوگیری نمی‌کند چراکه مرحله رونویسی معکوس را گذرانده‌اند. در بعضی از مدل‌ها تنها اثر داروی رونویسی معکوس و در بعضی فقط اثر داروی ممانعت کننده از پروتئاز بررسی شده است ولی در این پایان‌نامه ما اثر ترکیبی این دو دارو را باهم بررسی می‌کنیم [۴ و ۸].

۱۳-۱ تعریف مسئله و پیشینه تحقیق

امروزه گروهی از تحقیقات روی بیماری ویروس نقص ایمنی انجام شده و مدل بیولوژیکی و روش‌های

^۱ RTIS

^۲ PTIS

کنترلی مختلفی در این زمینه ارائه شده است. بعلاوه مدل‌های غیرخطی بیماری فوق توسط نتایج کلینیکی تحلیل شده است. مطالعات دقیقی که تاکنون روی ترکیب آنالیز مدل با نتایج بالینی انجام شده، نشان می‌دهد که مرحله اول آلودگی می‌تواند با به‌کارگیری روش‌های غیرخطی کنترل شود. به همین علت با به‌کارگیری کنترل تحلیلی غیرخطی، شمار تحقیقات برای استراتژی درمان ویروس نقص ایمنی با استفاده از اصول کنترل رو به افزایش است. نمونه‌هایی از این تحقیقات در زیر آورده شده است:

کنترل غیرخطی مدل عفونت ویروس نقص ایمنی که در این روش غلظت بار ویروسی و سلول‌های سالم مورد بررسی قرار گرفته و از دو کنترل کننده غیرخطی فیدبکی برای مدل ویروس نقص ایمنی استفاده شده است. کنترل از دو حلقه تشکیل شده است که حلقه داخلی برای تنظیم ترم‌های غیرخطی مدل و حلقه خارجی به عنوان کنترل کننده ناظر برای ردیابی مناسب غلظت بار ویروسی و به‌منظور فرمان دادن به کنترل کننده داخلی استفاده شده است اما سیگنال کنترل در این روش نرم نیست و بررسی روی سلول‌های آلوده صورت نگرفته است و زمان درمان هم بالاست [۹].

یکی دیگر روش‌هایی که تاکنون به‌کار گرفته شده تعیین مقدار داروی مصرفی در درمان ویروس نقص ایمنی با رویکرد نظریه کنترل است که در این روش ابتدا مدل سیستم را خطی شده است و بعد با بهره‌گیری از محک راث هورویتز دوز داروی مناسب به‌منظور دستیابی به یک پاسخ پایدار و مناسب یعنی کم شدن تعداد ویروس‌ها و افزایش سلول را تعیین کرده است که به‌دلیل خطی فرض کردن مدل، روش مناسبی نمی‌باشد [۱۰].

استراتژی کنترل ضربه‌ای بر مبنای مدل دقیق خطی شده ویروس نقص ایمنی در [۱۱] داده شده است. ضعف این روش در اختیار نداشتن فرکانس ضربه‌ها می‌باشد.

در [۱۲] به منظور کنترل و تحقق هدف کنترل در مدل از دو حلقه کنترل استفاده شده است. حلقه داخلی به منظور خطی‌سازی فیدبکی دینامیک‌های ویروس طراحی شده است و حلقه خارجی هدف کنترل را بر مبنای کنترل بهینه خطی محقق می‌سازد. سیستم حلقه بسته توانایی غلبه بر عدم قطعیت‌های بزرگ را نیز دارد.

در [۱۳] قانون کنترل پیش‌بین برای مدل ویروس نقص ایمنی ارائه شده است. این روش در برابر تغییرات پارامترهای سیستم مقاوم عمل کرده است.

در [۱۴] روش کنترل ضربه‌ای بهینه برای مدل ویروس نقص ایمنی پیشنهاد شده است. در این روش یک تابع هزینه، به‌منظور بهینه کردن پارامترهای کنترل‌کننده ضربه‌ای معرفی شده است. لرزش سیگنال کنترل یکی از عیوب این روش است.

در [۱۵] قانون کنترل فازی بهینه برای مدل ویروس نقص ایمنی ارائه شده است. در این روش پارامترهای کنترل‌کننده فازی با کمک الگوریتم ژنتیک بهینه می‌شوند. این روش جنبه آزمایشی نداشته و صرفاً یک بحث نظری است.

در [۱۶] قانون کنترل بهینه مرتبه کسری برای مدل ویروس نقص ایمنی مطرح شده است. این روش بسیار قوی در دفع سلول‌های بیمار و افزایش سلول‌های سالم در بدن فرد بیمار است.

طراحی کنترل‌کننده فازی بهینه به کمک الگوریتم ژنتیک برای مدل عفونت ویروس نقص ایمنی، که در این روش از الگوریتم ژنتیک برای بهینه سازی نقاط مشخصه هر ورودی یا خروجی و قواعد فازی استفاده شده است. اگرچه روش سعی و خطا برای پیدا کردن قواعد به‌علت محدود بودن تعداد قواعد و تعداد خروجی‌ها کاربرد دارد ولی با افزایش تعداد ورودی و خروجی و توابع تعلق هر ورودی خروجی اهمیت این روش مشخص خواهد شد. مشکلی که در نتایج این روش وجود دارد کاهش سلول‌های سالم قبل از افزایش آن در هنگام درمان می‌باشد و اینکه سلول‌های آلوده مورد بررسی قرار نگرفته‌اند [۱۰].

مشکل عمده‌ای که در اکثر این روش‌ها وجود دارد این است که فرض می‌کنند هنگامی که اولین ویروس به بدن فرد بیمار وارد شود درمان دارویی آغاز می‌گردد در حالی که در واقعیت این چنین نیست زیرا هنگامی که ویروس وارد بدن می‌شود، بیمار هنوز اطلاعی از آلوده شدن خود ندارد و تا علائم بیماری بروز پیدا نکند، بیمار به‌دنبال درمان دارویی نخواهد رفت.

به‌طور کلی امروزه توجه مهندسين کنترل به رفتار عفونت ویروس نقص ایمنی جلب شده و بیشتر روش‌های کنترلی بر روی رفتار عفونت ویروس نقص ایمنی اعمال شده است. مدل‌های دینامیکی زیادی هم

اثر دارو بر رفتار این عفونت را مدل کرده‌اند. از روش کنترل بهینه تابه‌حال برای افزایش جلوگیری از ویروس نقص ایمنی استفاده شده است. روش‌های کنترلی حلقه باز در فضای محدود، مدل درمان دارویی را به‌عنوان یک تابع هدف که تعداد سلول‌های سالم لنفوسیت تی را افزایش و میزان استفاده از دارو را کاهش دهد، بکار گرفته شده است.

مطالعات پیشین از چندین روش جدید برای کنترل عفونت نقص ایمنی استفاده کرده است. اگرچه این طرح‌ها و ایده‌های بسیاری از آن‌ها قابل‌اعمال به یک بیمار واقعی نیست چراکه مصرف مقادیر دارویی ضربه‌ای است که به‌دشواری توسط پارامترهای ریاضی مربوط به داده‌های کلینیکی تحلیل شده است. در این پایان‌نامه ما از یک مدل ریاضی که شامل داروهای ترکیبی است، استفاده کرده‌ایم.

۱-۱۴ ساختار پایان‌نامه

تحقیق حاضر، تعیین دوز دارو برای بیماری ویروس نقص ایمنی با کمک تعیین تأثیر دارو به‌منظور افزایش سلول‌های سالم و کاهش سلول‌های آلوده و ویروس‌ها در بدن است. در این پایان‌نامه از دو روش جهت تعیین تأثیر دارو استفاده شده است. در اینجا از یک مدل که شامل تأثیر داروهای ترکیبی در درمان ویروس نقص ایمنی می‌باشد استفاده شده است. در این پایان‌نامه از دو روش، تطبیقی و فازی تطبیقی مقاوم، برای رسیدن به بیشترین سلول سالم، حداقل سلول آلوده و ویروس بهره گرفته‌ایم. ساختار و محتوای پایان‌نامه شامل ۵ فصل است که مختصری از فصل‌های آتی در ادامه آورده شده است: فصل دوم- مدل‌سازی: معرفی مدل‌های معروف ویروس نقص ایمنی و شرح پارامترها و متغیرهای موجود در مدل‌ها و بررسی پارامترهای متفاوت و انتخاب مدل و مقادیر پارامترها برای ادامه‌ی کار در این پایان‌نامه.

فصل سوم- تعیین تأثیر دارو با کمک رگولاتور خودتنظیم^۱: در این فصل ابتدا مختصری از روش رگولاتور خودتنظیم بیان خواهیم کرد و بعد کنترل‌کننده رگولاتور خودتنظیم را برای سیستم خطی شده طراحی و در نهایت آن را به سیستم غیرخطی تعمیم می‌دهیم.

^۱ STR(Self Tuning Regulator)

فصل چهارم-تعیین تأثیر دارو با کمک کنترل کننده فازی تطبیقی: در این فصل ابتدا به طور مختصر کنترل کننده فازی تطبیقی را شرح خواهیم داد و بعد از تبدیل سیستم به شکل همراه، کنترل کننده فازی تطبیقی مقاوم را طراحی می کنیم و قانون کنترل به دست آمده را به سیستم اصلی اعمال خواهیم کرد.

فصل پنجم-تعیین دوز دارو: در این فصل ابتدا درمان ویروس نقص ایمنی و داروهای ترکیبی را به طور مختصر شرح خواهیم داد و بعد از بیان معادلات و روابط لازم برای محاسبه دوز دارو، از پارامتر تأثیر دارو که در فصل های سوم و چهارم محاسبه و شبیه سازی شده است برای تعیین دوز دارو بهره خواهیم گرفت و در نهایت یک مقایسه بین نحوه ی مصرف دارو صورت می پذیرد.

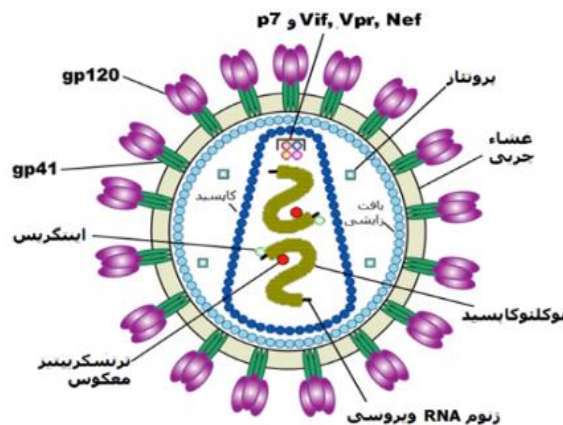
فصل دوم

مدل سازی

۲-۱ مدل عفونت ویروس نقص ایمنی

۲-۱-۱ ساختار مورفولوژیکی و ژنوم ویروس نقص ایمنی

ویروس نقص ایمنی انسان، نوعی رتروویروس (با سرعت تکثیر پایین) و عامل بیماری ایدز است. ذرات ویروسی نقص ایمنی با قطر حدود ۱۰۰ نانومتر و تقریباً کروی است. هر ذره شامل دو کپی از نوکلئوتید^۱ تک رشته، احاطه شده توسط کاپسید مخروطی از پروتئین‌های ویروسی^۲ است. این کاپسید یک ماتریس پروتئینی^۳ است که به نوبه خود در داخل غشای لیپوپروتئین ویروسی احاطه شده است. غشای ویروس شامل ۷۲ مجموعه از نوع گلیکوپروتئین است که هر یک متشکل از یک گلیکوپروتئین خارجی^۴ و یک پروتئین^۵ به شعاع گذرنده از غشاء می‌باشد. با این حال، در طول روند تکثیر، این ویروس لیپوپروتئین خود را به پروتئین‌های غشاء سلول میزبان می‌چسباند. هر ذره ویروسی شامل تمام آنزیم‌هایی است که برای تکثیر در داخل میزبان همراه پروتئاز، اینتگراز و یک ترانس کریپتاز معکوس لازم است.



شکل (۱-۲): ساختار ویروس نقص ایمنی [۲].

^۱ RNA9749

^۲ P24

^۳ P17

^۴ gp120

^۵ gp41

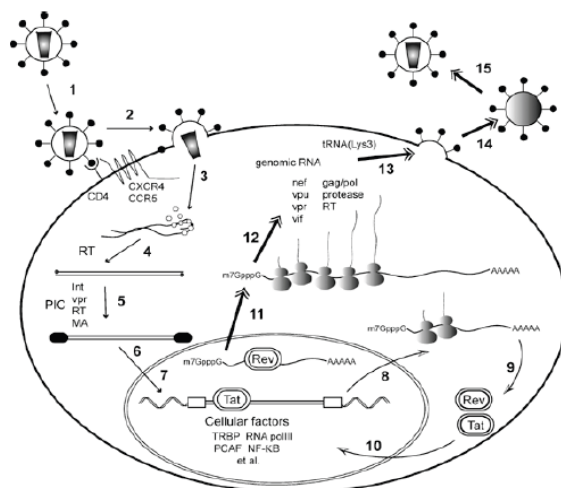
۲-۲ چرخه همانندسازی ویروس نقص ایمنی

چرخه همانندسازی ویروس نقص ایمنی را می‌توان به سه مرحله اصلی تقسیم کرد:

الف) مرحله عفونت: که در آن ویروس وارد سلول میزبان شده و با غشای میزبان ترکیب می‌شود.

ب) تکرار و مرحله نسخه‌برداری: که در آن پروتئین‌های ویروس با استفاده از سلول میزبان از خود کپی‌برداری می‌کنند.

ج) مرحله مونتاژ: که در آن ذرات ویروس‌های جدید شکل می‌گیرند و در جریان خون منتشر می‌شوند.



شکل (۲-۲): چرخه‌ی پاسخ‌گویی ویروس نقص ایمنی [۲].

۳-۲ مدل عمومی ویروس نقص ایمنی

مدل عمومی عفونت ویروس نقص ایمنی برای توصیف دینامیک عفونت که شامل تعداد سلول‌های

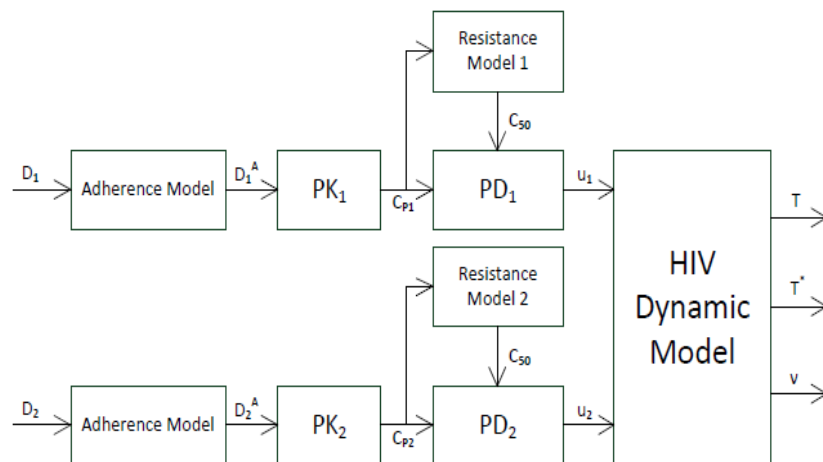
لنفوسیت تی و بار ویروس است، با توجه به شرایط خاص و همچنین دارو بکار می‌رود. این مدل شامل

۴ بلوک اصلی است: مدل پایبندی، مدل فارماکوکنتیک^۱، مدل فارماکودینامیک^۲ و دینامیک ویروس.

این مدل در شکل زیر خلاصه شده است:

^۱ PK

^۲ PD

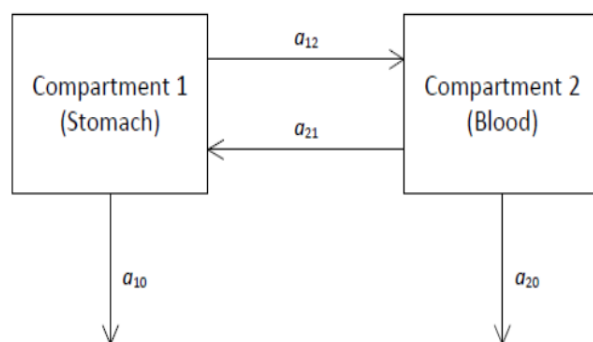


شکل (۲-۳): مدل کلی عفونت ویروس نقص ایمنی ، شامل مدل فارماکوکنتیک + فارماکودینامیک

در این شکل D_i نشان‌دهنده دوز دو داروی ممانعت کننده از رونویسی معکوس و ممانعت کننده از پروتئاز است. این دو دارو اجازه‌ی شبیه‌سازی برای درمان عفونت ویروس نقص ایمنی را می‌دهند. کاتیون ساده که در اینجا ساخته شده، برای درمان با بیش از یک دارو، برای بیماران واقعی به منظور به حداقل رساندن مقاومت در برابر گسترش بیماری است. داروی ورودی D_i به مدل چسبندگی وارد می‌شود و توسط این مدل ورودی‌ها با توجه به اینکه آیا بیمار به دنبال درمان است یا نه به D_i^A تبدیل می‌شوند؛ بنابراین برخی از دوزهای ممکن نمی‌تواند توسط بیمار استفاده شود به این معنا که آن‌ها در مدل دینامیکی واقعی نامعتبر هستند.

۲-۳-۱ مدل فارماکوکنتیک و مدل فارمادینامیک

مدل فارماکوکنتیک در واقع به بررسی غلظت داروها در بافت‌ها به عنوان یک تابع زمانی و زمان بندی دوز دارو می‌پردازد. از آنجا که دوز داروی مرسوم برای کنترل ویروس نقص ایمنی وجود دارد، دو مدل برای مدل فارماکوکنتیک مورد نیاز است. در اینجا یک سیستم دوقسمتی برای هر مدل فارماکوکنتیک مورد استفاده قرار می‌گیرد.



شکل (۴-۲): مدل دو قسمتی به کاررفته در مدل فارماکوکنتیک عفونت نقص ایمنی

مدل نشان داده شده در شکل (۴-۲) را می توان به صورت زیر شرح داد:

$$\dot{X}(t) = AX(t) \quad , \quad X(0) = X_0 \quad t \geq 0 \quad (۲-۱)$$

$$A = \begin{bmatrix} -(a_{12} + a_{10}) & a_{21} \\ a_{12} & -(a_{12} + a_{10}) \end{bmatrix}, X = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} \quad (۲-۲)$$

a_{ij} برای هر دو دارو مشخص است و شامل پارامترهای فارماکوکنتیک دارو است. a_{12} و a_{21} ضرایب انتقال نامنفی از محفظه x_1 به x_2 و بالعکس هستند. a_{12} و a_{21} نامنفی می باشند که دارو را از قسمت ۱ و ۲ حذف می کنند. در بیشتر مدل ها $a_{10} = 0$ فرض می شود، به این معنا که فرایند حذف در معده اتفاق افتاده است. دقت کنید تنها راه حذف ماده اصلی، جریان خون است. اگر محفظه ی مربوط به معده وجود داشته باشد پس در نتیجه $a_{10} \neq 0$ و در نتیجه چون تمام دارو از طریق خون جذب می شوند، ممکن است نهایتاً از بدن حذف شوند [۱۷].

۴-۲ تبعیت و پایداری مدل ها

۲-۴-۱ تبعیت مدل

عدم پرهیز غذایی و تبعیت نکردن بیمار از درمان دارویی، یک عامل اصلی برای شکست در درمان ویروس نقص ایمنی است. اگر بیمار دوز دارویی که توسط پزشک تجویز می شود را دریافت نکند، ویروس نقص ایمنی اثرات شدیدی را روی سیستم دینامیکی خواهد گذاشت. این عامل به عنوان یک عامل اساسی در عفونت نقص ایمنی در نظر گرفته می شود. بر این اساس تبعیت بیمار از عفونت این گونه تعریف می شود.

$$A = \begin{cases} 1 \\ R_K \end{cases} \quad (3-2)$$

اگر تمام دوزهای دارو توسط بیمار دریافت شود آنگاه $A=1$ می‌شود.

اگر R_K درصد، دوز دارو توسط بیمار دریافت شود آنگاه $A = R_K$ می‌شود.

۲-۵ مدل دینامیکی ویروس نقص ایمنی

۲-۵-۱ سلول‌های لنفوسیت تی در مدل دینامیکی

ابتدا لازم است که تعداد سلول‌های لنفوسیت تی را در نبود ویروس بررسی کنیم. سلول‌های تی در مغز استخوان ساخته می‌شود و به تیموس منتقل می‌شوند. ابتدا فرض می‌کنیم تعداد سلول‌های سالم در تیموس ثابت باشد. از آنجاکه بزرگ‌ترین تغییرات در تیموس در قبل از بزرگسالی اتفاق می‌افتد، بندرت بیمارانی یافت می‌شود که در بزرگسالی از این تغییرات تبعیت کنند، چراکه تعداد سلول‌های تی در خون یک فرد سالم در سطح ثابتی نگه‌داشته می‌شود، به این معنا که تعداد سلول‌های سالم در بدن از بین می‌روند. از آنجاکه هر سلول در بدن انسان یک محدوده عمر متوسطی دارد پس در نتیجه مدل دینامیکی سلول تی در نبود ویروس، به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$\dot{T} = S - dT \quad (4-2)$$

T تعداد سلول‌های لنفوسیت تی را نشان می‌دهد، s نرخ تولید سلول‌های لنفوسیت تی آزاد در جریان خون را نشان می‌دهد و d نرخ مرگ طبیعی سلول‌های لنفوسیت تی است. در این مدل فرض می‌کنیم که سلول‌های سالم لنفوسیت تی نمی‌توانند تکثیر شوند که این مطلب واقعیت ندارد ولی باین حال یک تخمین خوب است.

۲-۵-۲ مدل دینامیکی عفونت نقص ایمنی

مدل بکار رفته در این پایان‌نامه شامل ۳ قسمت اصلی است: سلول‌های سالم لنفوسیت تی، سلول‌های آلوده لنفوسیت تی و در نهایت ویروس‌های آزاد [۲۳-۱۸].

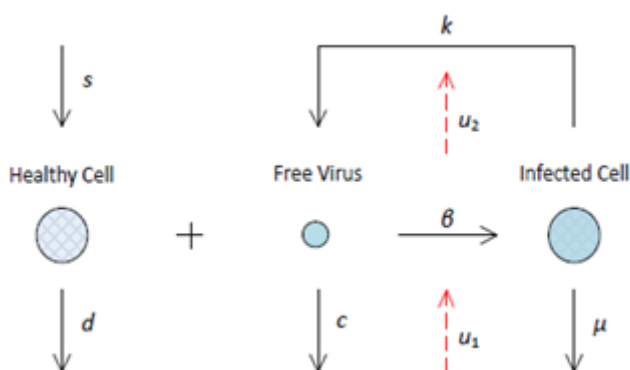
$$\begin{cases} \dot{T} = s - dT - \beta TV \\ \dot{T}^* = \beta TV - \mu T^* \\ \dot{V} = (1-u)kT^* - cV \end{cases} \quad (5-2)$$

معادله اول، جمعیت سلول‌های سالم لنفوسیت تی را نشان می‌دهد. این معادله خیلی شبیه معادله (۲-۲) است. s و d هم که در بالا توضیح داده شد. ترم اضافی این معادله نسبت به رابطه (۲-۴)، βTV می‌باشد که تعداد سلول‌های آلوده شده را که با نرخ β توسط ویروس‌ها آلوده می‌شوند را نشان می‌دهد. در نتیجه می‌توان گفت در معادله اول سلول‌های T با نرخ ثابت s توسط غده‌ی تیموس تولید می‌شوند، بعد همین سلول‌ها با نرخ طبیعی d از بین می‌روند و همچنین با نرخ ثابت β آلوده می‌شوند و از بین می‌روند. در معادله دوم، T^* سلول‌های آلوده شده است که با نرخ ثابت μ به‌طور طبیعی از بین می‌روند. در نتیجه در معادله دوم سلول‌های سالمی که توسط ویروس‌ها با نرخ ثابت β آلوده شدند به سلول‌های آلوده تبدیل شده، به عبارت دیگر این ترم، تولید سلول‌های آلوده را نشان می‌دهد و سلول‌های آلوده شده‌ی لنفوسیت تی هم با نرخ μ از بین می‌روند. لازم به ذکر است $\mu \neq d$ می‌باشد. در معادله سوم، ویروس‌های آزاد از سلول‌های آلوده با یک نرخ ثابت k تولید می‌شود و با نرخ ثابت c نیز به‌طور طبیعی از بین می‌روند. در این چرخه، درواقع سلول‌های سالم T توسط ویروسی که وارد بدن شده آلوده می‌گردد و این سلول‌های آلوده خودشان ویروس‌های جدیدی تولید می‌کنند و هر سه آن‌ها با یک نرخ ثابتی به‌طور طبیعی از بین می‌روند. تأثیر داروهای ترکیبی در معادله سوم با u نشان داده می‌شود. وقتی که استفاده از این داروها موفقیت‌آمیز باشد، دیگر سلول‌های آلوده ویروس تولید نمی‌کنند. از آنجایی که $0 \leq u(t) \leq 1$ می‌باشد این معادلات اثر درمان را با ترکیب این دو دارو در درمان فرد آلوده نشان می‌دهد. نتایج به دست آمده از این تحقیق برای درمان بیمار کلینیکی منطقی است. پارامترهای موجود در معادلات بالا در جدول زیر به همراه واحدهایشان آورده شده است:

واحد اندازه‌گیری	شرح	پارامتر
$cell\ mm^{-3}day^{-1}$	نرخ بازسازی سلول سالم CD4 + T	s
$cell\ mm^{-3}day^{-1}$	نرخ مرگ سلول‌های سالم CD4 + T	d
$particle^{-1}\ mm^3day^{-1}$	ضریب نرخ عفونت	β
day^{-1}	متوسط نرخ مرگ سلول‌های سالم CD4 + T	μ
$particle\ cell^{-1}day^{-1}$	ضریب میزان تولید ویروس	K
day^{-1}	متوسط نرخ مرگ ویروس	c
بدون واحد	اثر RTI و PTI	u

جدول (۱-۲): شرح پارامترهای مدل (۵-۲) عفونت نقص ایمنی با توجه به این که واحد اندازه‌گیری T و T^* برحسب $cell\ mm^{-3}$ و V برحسب $particle^{-1}\ mm^3$ است.

شکل زیر پارامترهای جدول (۱-۲) را شرح می‌دهد.



شکل (۵-۲): مدل دینامیکی ویروس نقص ایمنی، به همراه اثر دو داروی رونویسی معکوس و ممانعت کننده از پروتئاز به صورت u_1 و u_2 که ترکیب آن‌ها u می‌شود.

در ایران از مدل (۵-۲) برای درمان‌های کلینیکی سه دارویی استفاده می‌شود.

۲-۵-۳ تجزیه و تحلیل مدل عفونت نقص ایمنی

T و T^* و V همان متغیرهای حالت X_1 و X_2 و X_3 است و θ هم پارامترهای مدل می‌باشد.

$$X \overset{\Delta}{=} (X_1, X_2, X_3)' = (T, T^*, V)' \quad (۲-۶)$$

$$\theta \stackrel{\Delta}{=} (s, d, \beta, \mu, k, c) \quad (۷-۲)$$

$$\dot{X} = f(X, \theta, u) \quad (۸-۲)$$

قبل از اینکه ویروس وارد بدن شود و فرد آلوده شود $X_2 = X_3 = 0$ و در نتیجه سلول‌های سالم به تعادل

$X_1 = \frac{s}{d}$ نزدیک است (در $t=0$). وقتی که ویروس وارد بدن می‌شود و آلودگی اتفاق می‌افتد، جمعیت

ویروس‌ها به v_0 می‌رسد. به این معنا که شرایط اولیه برای یک فرد آلوده به صورت زیر است:

$$\begin{aligned} x_1(0) &= \frac{s}{d} \\ x_2(0) &= 0 \\ x_3(0) &= v_0 \end{aligned} \quad (۹-۲)$$

در مرحله بعد فرض می‌کنیم که وقتی آلودگی اتفاق می‌افتد، برای بیمار داروی ضد ویروس تجویز نشده

است یعنی $u = 0$.

برای طول مدت عفونت، اندازه‌گیری نسبت اصلی باروری مهم است، R_0 به عنوان تعدادی از سلول‌های

تازه آلوده شده می‌باشد که از هر سلول آلوده هنگامی که تقریباً همه‌ی سلول‌ها سالم‌اند، بوجود می‌آید:

$$R_0 = \frac{\beta k}{\mu c} X_1(0) = \frac{\beta k s}{\mu c d} \quad (۱۰-۲)$$

اگر $R_0 < 1$ باشد، عفونت پخش نخواهد شد و هر کدام از سلول‌های آلوده به طور متوسط کمتر از یک

سلول دیگر تولید می‌کند. از سوی دیگر اگر $R_0 > 1$ عفونت موفق به پخش خواهد شد و ویروس به طور

نمایی افزایش می‌یابد.

عامل دیگری که در تجزیه و تحلیل مدل شرکت می‌کند، نقطه تعادل است. مدل رابطه‌ی (۵-۲) دارای

دو نقطه تعادل است:

$$\bar{X}^1 = \left(\frac{s}{d}, 0, 0 \right) \quad (11-2)$$

$$\bar{X}^2 = \left(\frac{\mu c}{\beta k}, \frac{s}{\mu} - \frac{dc}{\beta k}, \frac{sk}{\mu c} - \frac{d}{\beta} \right)$$

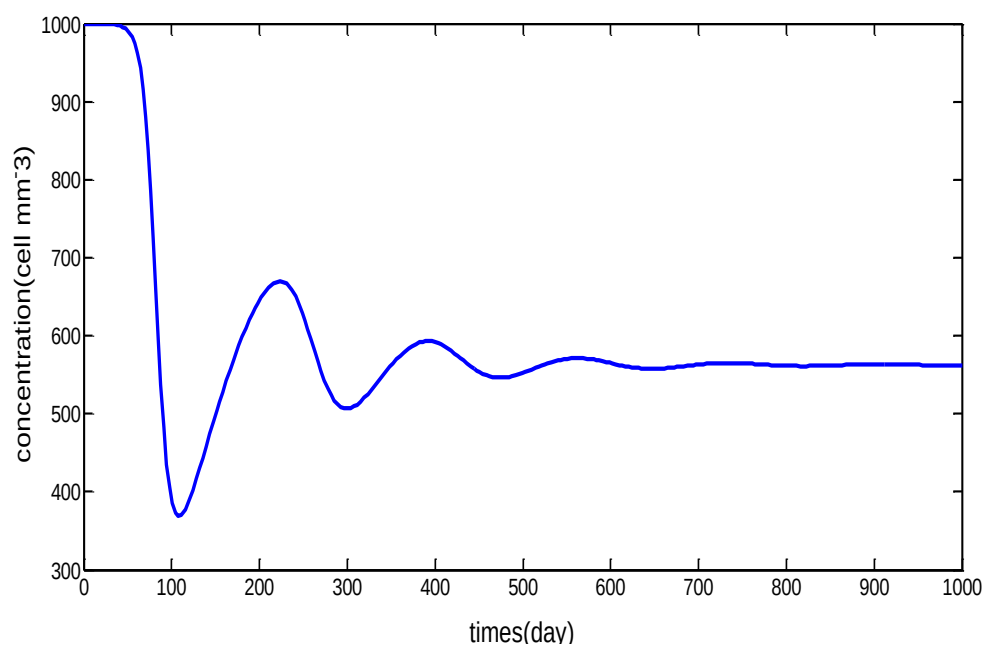
این نقاط تعادل به شرایط اولیه بستگی ندارند و تنها به پارامترهای θ وابسته‌اند، با این حال شرایط اولیه مهم هستند چراکه آن‌ها اطلاعات بسیار مناسبی، در مورد وضعیت بیمار و سرعت پیشرفت بیماری را نشان می‌دهند. این مدل همچنین نشان می‌دهد که نقطه تعادل پایدار است و این نقطه تعادل ناپایدار زمانی اتفاق می‌افتد که تنها مقدار بسیار کمی ویروس باعث شروع عفونت شود. در طول این پایان‌نامه، فرض می‌کنیم که همیشه درمان بعد از نقطه تعادل شروع می‌شود. علاوه بر این، مدل ارائه‌شده در رابطه (2-5) در مرحله ایدز است که در آن یک کاهش سریع در تعداد سلول‌های لنفوسیت تی وجود دارد و از طرفی بار ویروس به‌طور ناگهانی افزایش می‌یابد. هنگامی که درمان در حال انجام شدن است هدف کاهش بار ویروس به زیر $50 \text{ copies mm}^{-3}$ و تعداد سلول‌های سالم به حداقل $1000 \text{ cells mm}^{-3}$ است، درواقع اندازه‌گیری تعداد ویروس برای درمان عفونت ویروس نقص ایمنی لازم است. پارامترهای مدل رابطه‌ی در زیر آورده شده است [23-26]:

$$\theta = (s, d, \beta, \mu, k, c)' = (9, 0.009, 4 \times 10^{-6}, 0.3, 80, 0.6)' \quad (12-2)$$

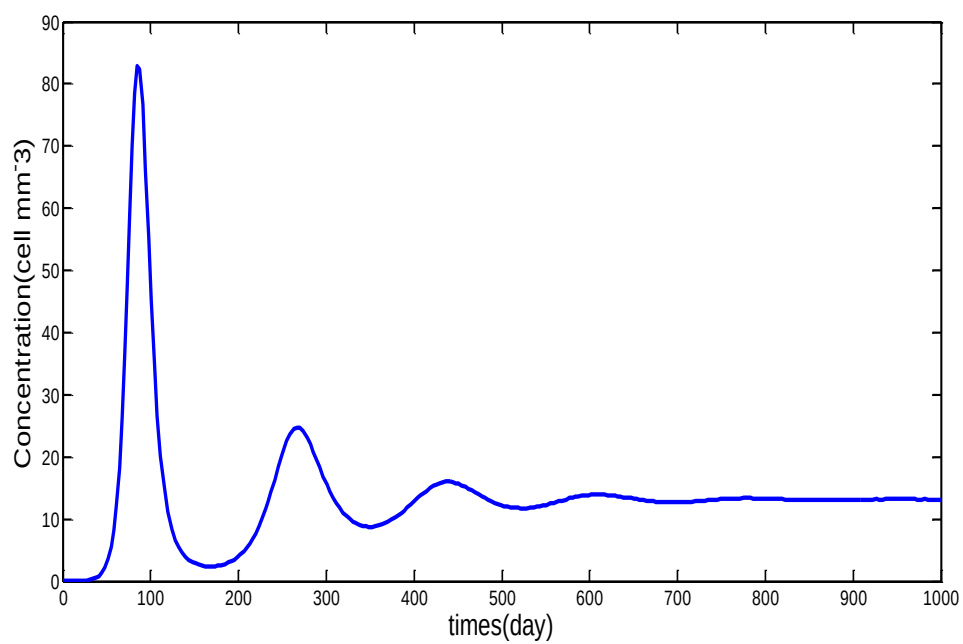
و شرایط اولیه:

$$X_0 = X(0) = \begin{bmatrix} 1000 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} \quad (13-2)$$

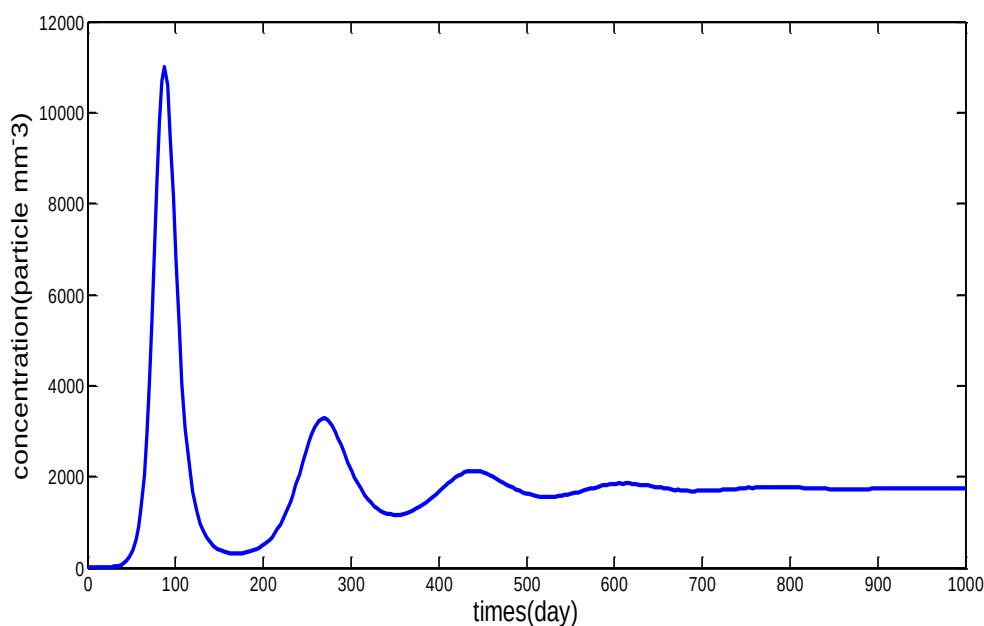
در اینجا فرض می‌کنیم که هیچ دارویی استفاده نشده است، بنابراین برای $u = 0$ سیستم غیرخطی را شبیه‌سازی کرده‌ایم. برای این مجموعه پارامترها $R_0 = 1.78$ است، به این معنا که آلودگی موفق به پخش شده است. نتایج این شبیه‌سازی در شکل (2-6) آمده است:



الف) سلول‌های سالم



ب) سلول‌های آلوده



(ج) ویروس آزاد در جریان خون

شکل (۲-۶): شبیه‌سازی مدل دینامیکی برای مجموعه پارامترهای (۲-۱۲) و شرایط اولیه (۲-۱۳)

این نتایج نشان می‌دهد که رشد نمایی ویروس‌ها در مراحل اولیه عفونت، با افت سریع سلول‌های سالم لنفوسیت تی همراه است. بعد از اولین اوج، بار ویروس و تعداد سلول‌های T نهایتاً به نقطه تعادل رابطه (۲-۱۱) می‌رسند که پیش‌بینی برای درمان را ممکن می‌کند.

$$X_{eq} = \begin{bmatrix} 562.5 \\ 13.125 \\ 1750 \end{bmatrix} \quad (۲-۱۴)$$

۲-۵-۴ مطالعه مقایسه‌ای بین مجموعه پارامترها

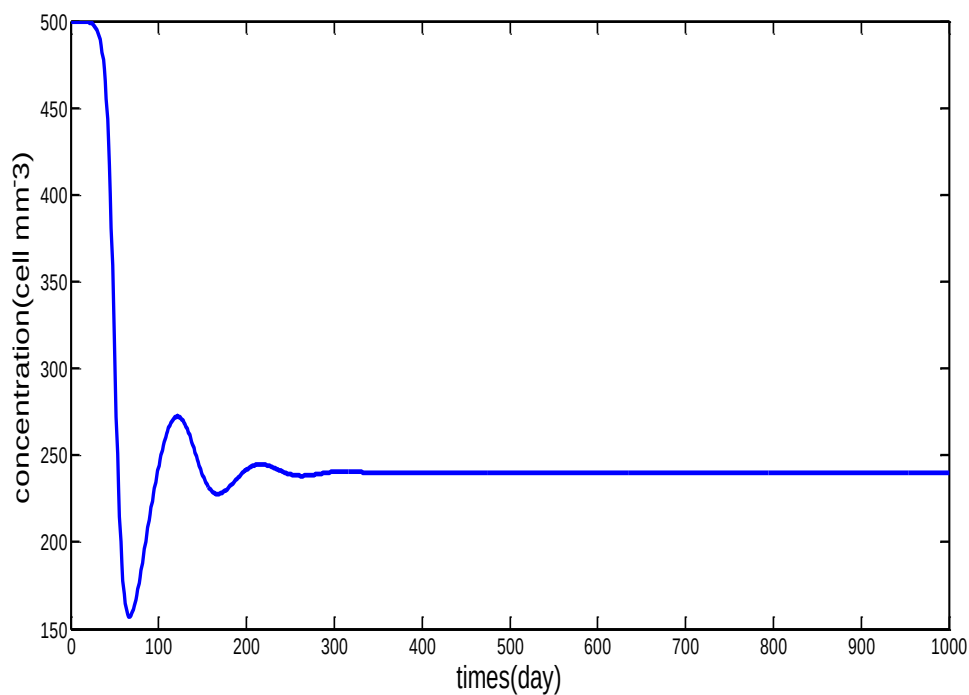
یکی از خواص مدل که وابسته به پارامترها می‌باشد، انتخاب نقطه تعادل است. در این قسمت، مجموعه‌های دیگر پارامترها به منظور بررسی ویژگی‌های دیگر بررسی شده‌اند. اولین مجموعه پارامتر به صورت زیر داده شده است [۲۱]:

$$\theta_1 = (s, d, \beta, \mu, k, c)' = (10, 0.02, 2.4 \times 10^{-5}, 0.24, 100, 2.4)' \quad (۲-۱۵)$$

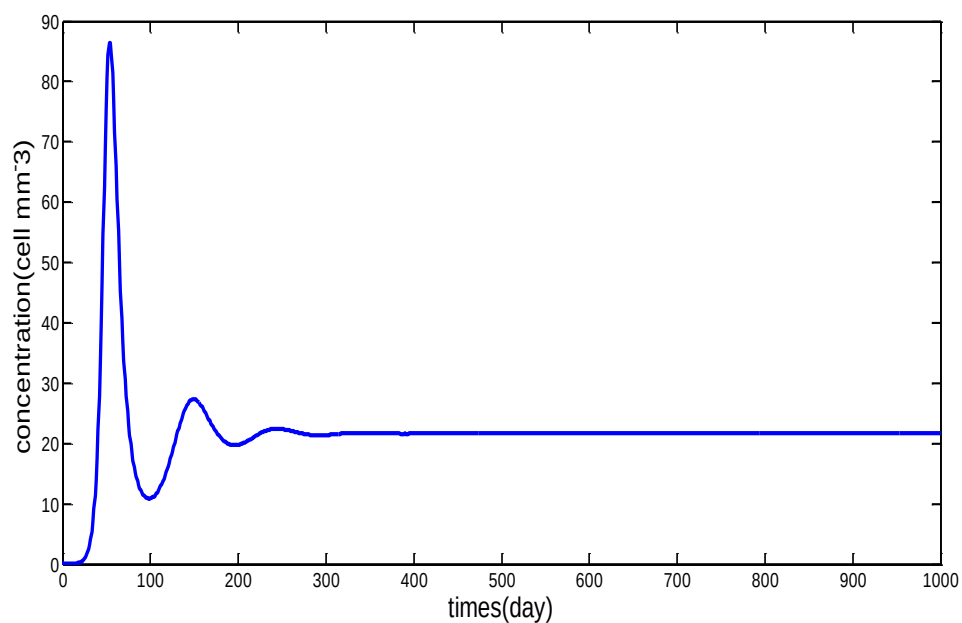
مسلّم است که رفتار عفونت تا آنجا که ممکن است وابسته به مجموعه پارامترها است و شرایط اولیه استفاده شده عبارت‌اند از:

$$X_0 = X^{-1}(0) = \begin{bmatrix} 500 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} \quad (2-16)$$

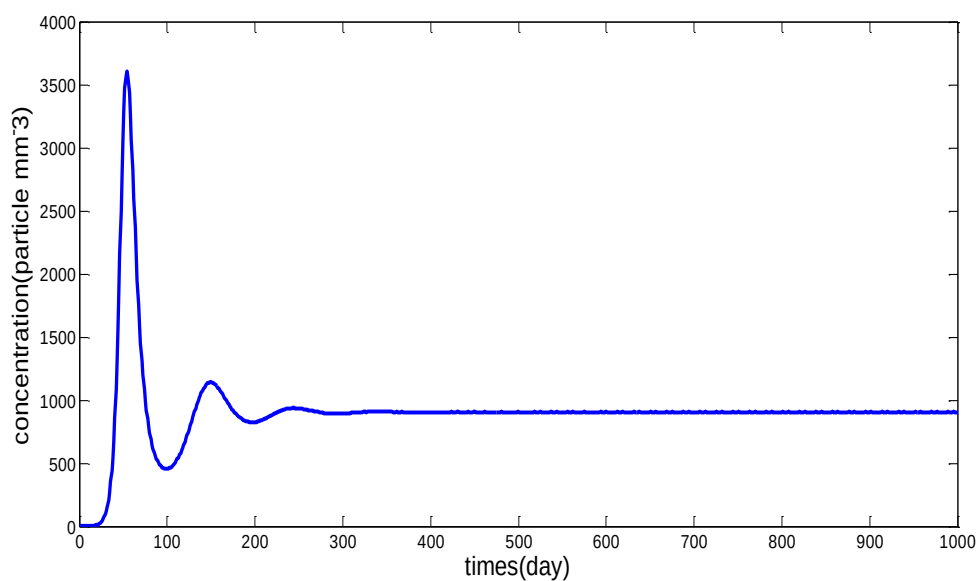
در اینجا خروجی مدل دینامیکی برای این پارامترها به صورت زیر شبیه‌سازی شده که در این مورد $R_0 = 2.8$ است، به این معنا که عفونت برای این مجموعه پارامترها باید تهاجمی‌تر از شبیه‌سازی قبل باشد. نتایج این شبیه‌سازی در شکل آورده شده است:



الف) سلول‌های آزاد



(ب) سلول‌های آلوده



(ج) ویروس‌های آزاد در جریان خون

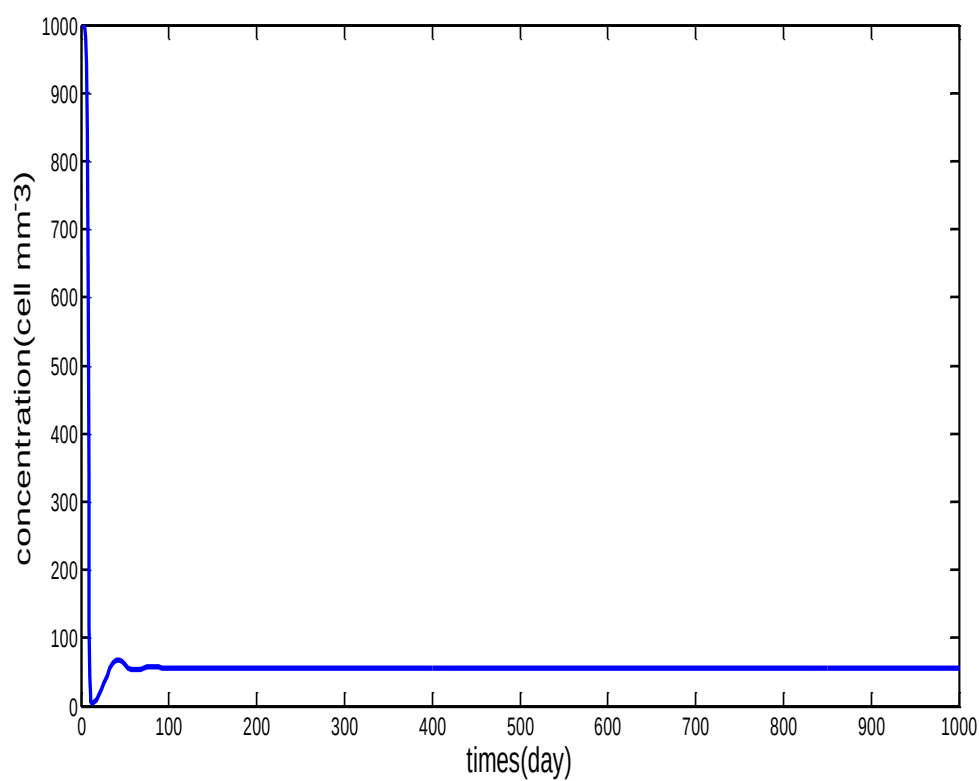
شکل (۷-۲): شبیه‌سازی مدل دینامیکی برای مجموعه پارامترهای رابطه (۱۵-۲) و شرایط اولیه (۱۶-۲)

در مرحله بعد پارامتر β افزایش می‌یابد در نتیجه:

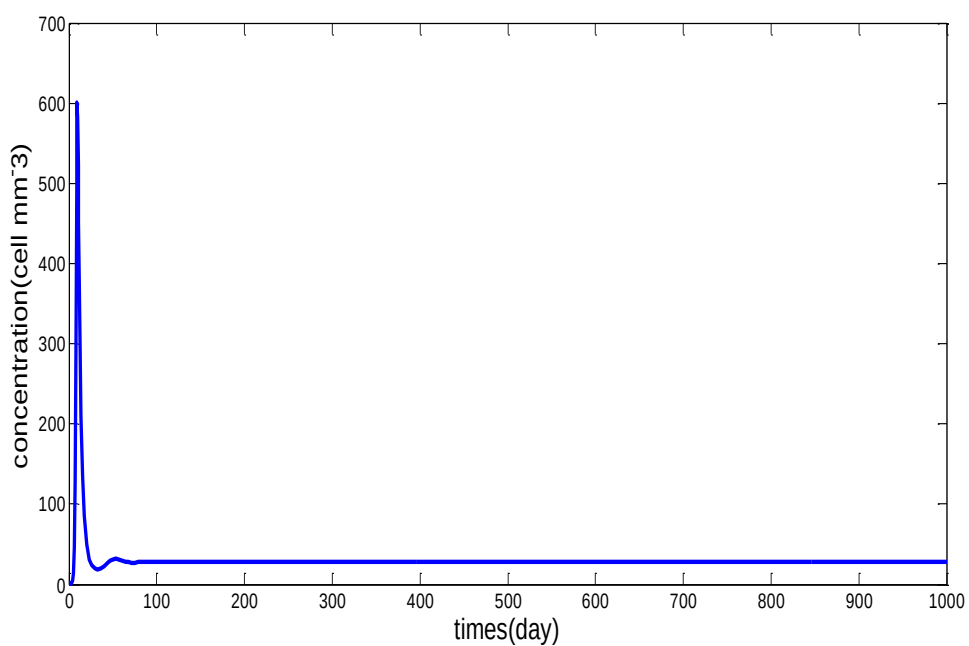
$$\theta_2 = (s, d, \beta, \mu, k, c)' = (9, 0.009, 4 \times 10^{-5}, 0.3, 80, 0.6)' \quad (۱۷-۲)$$

برای این پارامترها $R_0 = 17.8$ است که این مقدار نشان می‌دهد که ویروس در حال رشد است و مراحل

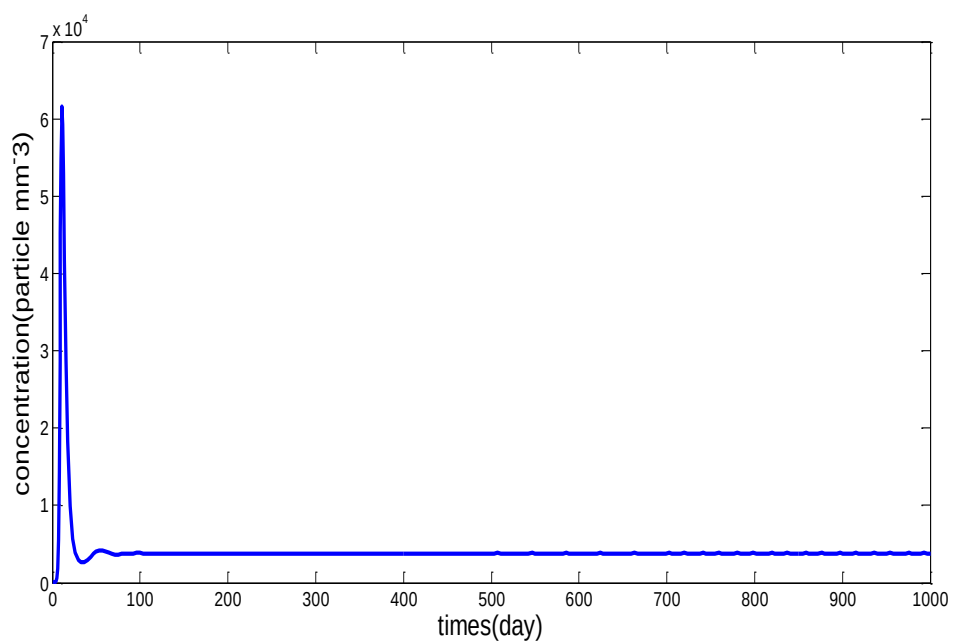
اولیه آلودگی خیلی زودتر اتفاق خواهد افتاد. چون شرایط اولیه به پارامتر β وابسته نیست، همان مقادیر (۲-۱۳) را برای شبیه‌سازی نگه‌داشته شده است و نتایج شبیه‌سازی در شکل (۲-۸) مشاهده می‌شود.



الف) سلول‌های سالم



(ب) سلول‌های آلوده



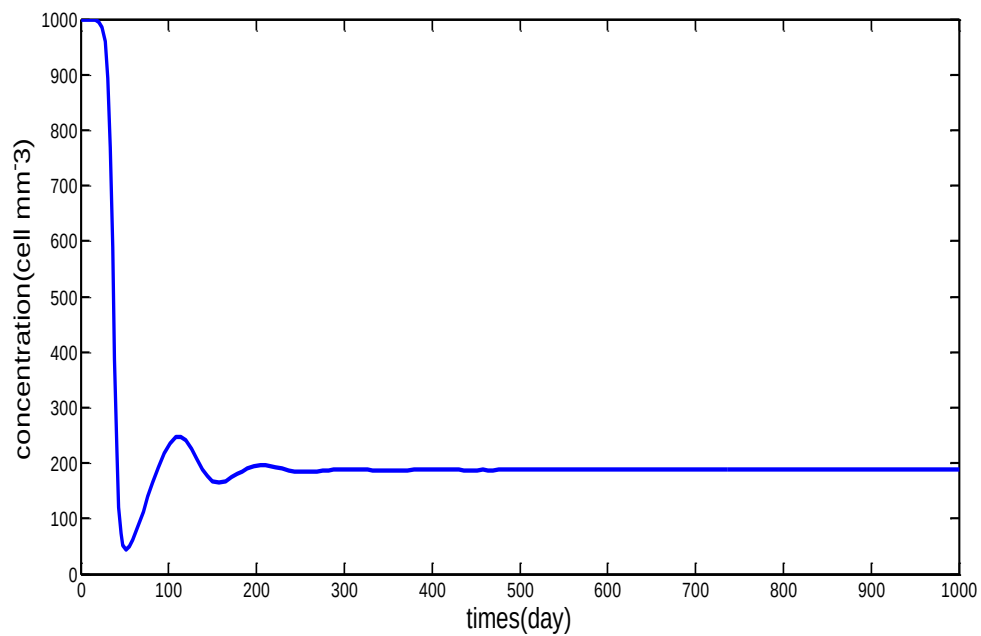
(ج) ویروس‌های آزاد در جریان خون

شکل (۸-۲): شبیه‌سازی مدل دینامیکی برای مجموعه پارامترهای (۱۷-۲) و شرایط اولیه (۱۳-۲).

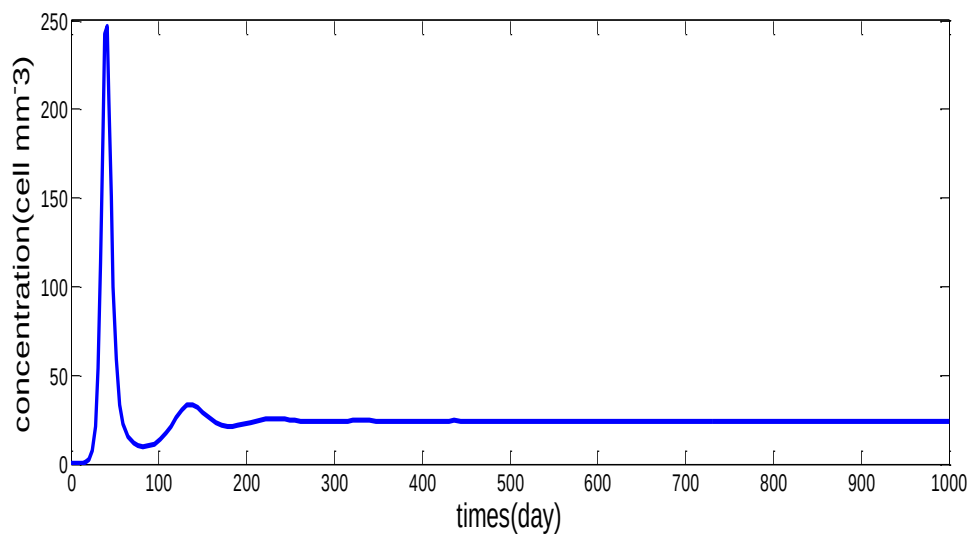
در نهایت، پارامتر c کاهش می‌یابد.

$$\theta_3 = (s, d, \beta, \mu, k, c)' = (9, 0.009, 4 \times 10^{-6}, 0.3, 80, 0.2)' \quad (۱۸-۲)$$

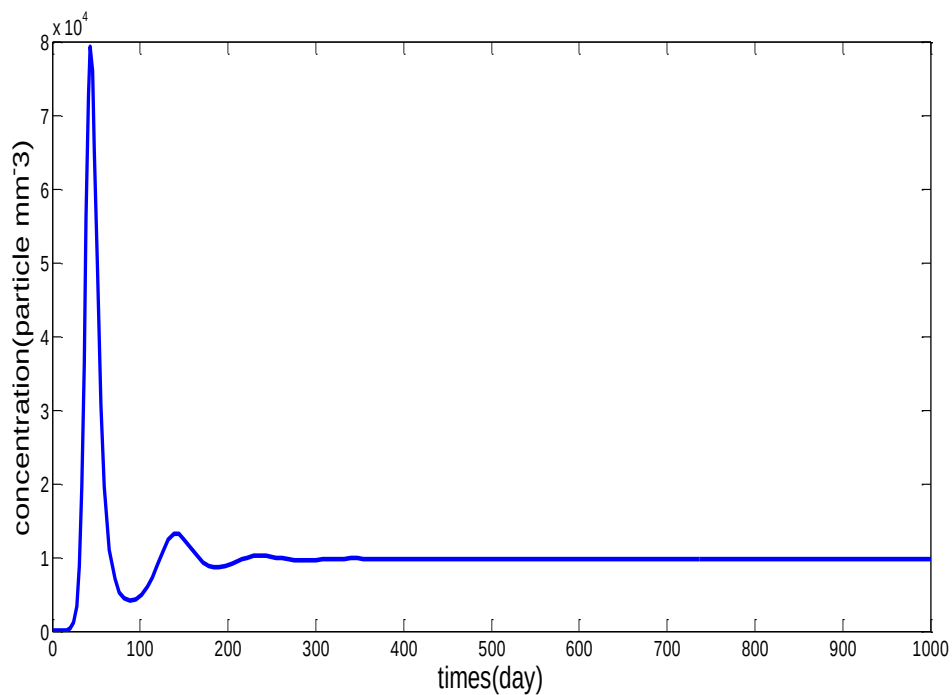
چون شرایط اولیه به c وابسته نیست، همان مقادیر (۲-۱۳) را برای شبیه‌سازی نگه می‌داریم. نتایج شبیه‌سازی در شکل (۹-۲) مشاهده می‌شود:



الف) سلول‌های سالم



ب) سلول‌های آلوده



ج) ویروس‌های آزاد در جریان خون

شکل (۹-۲): شبیه‌سازی مدل دینامیکی برای مجموعه پارامتر (۲-۱۸) و شرایط اولیه (۲-۱۳).

مقایسه بین شکل‌های (۲-۶) تا (۲-۹) به ما نشان می‌دهد که بیشترین آلودگی برای مجموعه پارامترهای (۲-۱۷) و (۲-۱۸) است. هنگامی که β افزایش می‌یابد، دوره زمانی قبل از اولین اوج ویروس، خیلی کوچک می‌شود. از طرفی وقتی c کم می‌شود، بار ویروس بیشترین اوج را می‌گیرد. اگر زمان‌های قبل از اولین اوج را در شبیه‌سازی بررسی کنید، خواهید دید:

در شکل (۲-۸) اوج بار ویروس بعد از ۱۱ روز و در شکل (۲-۹) بعد از ۴۴ روز و در شکل (۲-۷) بعد از ۵۴ روز و در نهایت در شکل (۲-۶) بعد از ۸۸ روز اتفاق افتاده است. بر این اساس می‌توان پیش‌بینی کرد که این زمان به R_0 وابسته است. R_0 تعداد سلول تازه آلوده‌شده که از یک سلول آلوده بوجود می‌آیند، در هنگامی که تقریباً همه‌ی سلول‌ها سالم‌اند را نشان می‌دهد، به این معنا که این مشخصه رشد نمایی بار ویروس در شروع عفونت را نشان می‌دهد.

مشخصه دیگر، اولین اوج ویروس است. بر طبق این مشخصه، شبیه‌سازی با بیشترین اوج ویروس در

شکل (۹-۲) قابل مشاهده است. بعد از این شبیه سازی شکل (۸-۲) دومین اوج ویروس و در نهایت شکل (۶-۲) و شکل (۷-۲) می باشند.

آخرین مشخصه بررسی شده در این شبیه سازی زمان لازم برای رسیدن به نقطه تعادل است. بیشترین زمانی که مجموعه پارامترها می گیرند که به نقطه تعادل برسند ۵۳۵ روز که مربوط به اولین پارامتر است و بعد ۱۹۸ روز که مربوط به آخرین پارامتر و بعد ۱۶۸ روز که مربوط به دومین مجموعه پارامترها است و در انتها سومین مجموعه در شکل (۷-۲) در ۵۸ روز حالتها به نقطه تعادل می رسند.

۲-۵-۵ مدل های دیگر عفونت ویروس نقص ایمنی

الف (مدل با تکثیر سلول های لنفوسیت تی و عفونت نهفته و تأثیر جداگانه دو داروی رونویسی معکوس و ممانعت کننده از پروتئاز

فرض می کنیم که در مدل قبلی تکثیر سلول های لنفوسیت تی، بخوبی تخمین زده نشده است. این مدل با اضافه کردن یک ترم اضافی تکثیر سلول ها را هم در نظر می گیرد. از طرفی این مدل، جمعیت دودسته سلول لنفوسیت تی آلوده ی موجود را بررسی می کند: سلول های تأخیری لنفوسیت تی آلوده (L) و سلول های فعال آلوده (T^*).

در این مدل [۵ و ۲۰] همچنین اثر دو داروی رونویسی معکوس و ممانعت کننده از پروتئاز به طور جداگانه بررسی می شود و به ترتیب به عنوان ورودی u_1 و u_2 در جدول قرار می گیرند. هدف از این مدل مانند قبل، بررسی سلول های سالم لنفوسیت تی (T) و ویروس های آزاد در خون (V) بر اساس دوز دارو است:

$$\begin{cases} \dot{T} = s - dT + pT \left(1 - \frac{T_{tot}}{T_{max}} \right) - (1-u_1)\beta TV \\ \dot{L} = (1-u_1)\beta TV - dL - \beta_L L \\ \dot{T}^* = \beta_L L - \mu T^* \\ \dot{V} = (1-u_2)kT^* - (1-u_1)\beta TV - cV \end{cases} \quad (۱۹-۲)$$

در اینجا $T_{tot} = T + L + T^*$ کل سلول‌های سالم لنفوسیت تی است. پارامترها و واحدهای اندازه‌گیری این مدل در جدول (۲-۲) آورده شده است.

پارامتر	شرح	واحد اندازه‌گیری
s	نرخ بازسازی سلول سالم CD4 + T	$cell\ mm^{-3} day^{-1}$
d	نرخ مرگ سلول‌های سالم CD4 + T	day^{-1}
β	ضریب نرخ عفونت	$particle^{-1}\ mm^3 day^{-1}$
μ	متوسط نرخ مرگ سلول‌های سالم CD4 + T	day^{-1}
k	ضریب میزان تولید ویروس	$particle\ cell^{-1} day^{-1}$
c	متوسط نرخ مرگ ویروس	day^{-1}
p	متوسط نرخ رشد سرانه سلول‌های سالم CD4 + T	$0.03 day^{-1}$
T_{max}	حداکثر تعداد سلول CD4 +	$1500\ cell\ day^{-1}$
β_L	متوسط میزان فعال‌سازی سلول‌های آلوده مخفی CD4 + T	$0.08\ day^{-1}$
β'	ضریب میزان عفونت (مشابه β)	$4 * 10^{-6}\ cell^{-1} mm^3\ day^{-1}$
u_1	اثر RTI	بدون واحد
u_2	اثر PI	بدون واحد

جدول (۲-۲): شرح پارامترهای عفونت نقص ایمنی در رابطه‌ی (2-19). توجه کنید که واحد اندازه‌گیری در T^* و T $cell\ mm^{-3}$ و L ، V $particle^{-1}\ mm^3$ است.

ب) مدل با ماکروفاژ:

در این مدل [۲۴ و ۲۰] نیز مانند مدل قبلی تأثیر دو دارو به‌طور جداگانه آورده شده است. این مدل دارای ۵ متغیر حالت است:

$$\begin{cases} \dot{T} = s - dT - (1-u_1)\beta TV \\ \dot{T}^* = (1-u_1)\beta TV - \mu T^* \\ \dot{M} = s_M - d_M M - (1-u_1)\beta_M MV \\ \dot{M}^* = (1-u_1)\beta_M MV - \mu_M M^* \\ \dot{V} = (1-u_2)(kT^* + k_M M^*) - cV \end{cases} \quad (2-20)$$

سلول‌های سالم لنفوسیت تی، سلول‌های آلوده لنفوسیت تی، ماکروفاژهای سالم M و ماکروفاژهای آلوده M^* و ذرات ویروس آزاد را این مدل را تشکیل داده‌اند. این مدل توسط Nelson و Perelson پیشنهاد داده شده است [۱۸]. پارامترهای موجود در این مدل در جدول (۲-۳) آمده است:

پارامتر	شرح	واحد اندازه گیری
s	نرخ بازسازی سلول سالم CD4 + T	$cell\ mm^{-3} day^{-1}$
d	نرخ مرگ سلولهای سالم CD4 + T	day^{-1}
β	ضریب نرخ عفونت	$particle^{-1}\ mm^3 day^{-1}$
μ	متوسط نرخ مرگ سلولهای سالم CD4 + T	day^{-1}
κ	ضریب میزان تولید ویروس	$particle\ cell^{-1} day^{-1}$
c	متوسط نرخ مرگ ویروس	day^{-1}
p	متوسط نرخ رشد سرانه سلولهای سالم CD4 + T	$0.03 day^{-1}$
T_{max}	حداکثر تعداد سلول CD4 +	$1500\ cell\ day^{-1}$
β_L	متوسط میزان فعال سازی سلولهای آلوده مخفی CD4 + T	$0.08\ day^{-1}$
β'	ضریب میزان عفونت (مشابه β)	$4 \times 10^{-6}\ cell^{-1} mm^3\ day^{-1}$
s_M	نرخ دوباره پر کردن ماکروفاژها سالم CD4+	$3\ cell\ mm^3\ day^{-1}$
d_M	میزان متوسط مرگ و میر ماکروفاژها سالم CD4 +	$0.1\ day^{-1}$
β_M	ضریب نرخ عفونت ماکروفاژها	$8 \times 10^{-7}\ particle^{-1}\ mm^3 day^{-1}$
μ_M	میزان متوسط مرگ و میر ماکروفاژها سالم CD4 +	$0.2\ day^{-1}$
K_M	ضریب میزان تولید ویروس	$20\ particle^{-1}\ cell^{-1} day^{-1}$
u_1	اثر RTI	بدون واحد
u_2	اثر PI	بدون واحد

جدول (۳-۲): شرح پارامترهای عفونت نقص ایمنی در رابطه‌ی (۲-۲۱).

۲-۶-۶ نقطه تعادل مدل‌ها

برای همه مدل‌ها با رابطه‌ی $\dot{X} = f(X, \theta, u)$ اگر ورودی را $u=0$ قرار دهیم و به ازای $\dot{X} = 0$ یعنی $f(x, \theta) = 0$ می‌توانیم به راحتی نقطه تعادل این سه مدل را به دست بیاوریم.

محاسبه نقطه تعادل:

مدل (۵-۲) که در این پایان نامه کار شده، با توجه به روابط (۲-۶) و (۲-۷) با فرض صفر بودن اثر دارو به صورت زیر است:

$$f(x, \theta) = \begin{cases} \dot{T} = s - dT - \beta TV \\ \dot{T}^* = \beta TV - \mu T^* \\ \dot{V} = (1-u)kT^* - cV \end{cases}$$

بعد از صفر کردن ورودی یعنی $u=0$ ، برای محاسبه‌ی نقطه تعادل باید $f(x, \theta) = 0$ را محاسبه کنیم:

$$f(x, \theta) = \begin{cases} \dot{T} = s - dT - \beta TV \\ \dot{T}^* = \beta TV - \mu T^* \\ V = kT^* - cV \end{cases} \quad (21-2)$$

برای معادله حالت اول داریم:

$$s - dT_{eq} = \mu T_{eq}^* \Leftrightarrow T_{eq}^* = \frac{s - dT_{eq}}{\mu} \quad (22-2)$$

حال با کمک گرفتن از معادله حالت سوم داریم:

$$kT_{eq}^* = cV_{eq} \Leftrightarrow T_{eq}^* = \frac{cV_{eq}}{k} \quad (23-2)$$

با توجه به روابط (الف-۲) و (الف-۳) داریم:

$$\frac{s - dT_{eq}}{\mu} = \frac{cV_{eq}}{k} \Leftrightarrow T_{eq} = \frac{ks - c\mu V_{eq}}{kd} \quad (24-2)$$

حال روابط (۲۳-۲) و (۲۴-۲) را در معادله حالت دوم جایگزین می‌کنیم:

$$\left[\frac{ks - c\mu V_{eq}}{kd} \beta - \frac{\mu c}{k} \right] V_{eq} = 0 \quad (25-2)$$

با حل رابطه (۲۵-۲)

$$V_{eq} = 0 \quad \vee \quad V_{eq} = \frac{sk}{\mu c} - \frac{d}{\beta} \quad (26-2)$$

با جایگذاری (۲۶-۲) در روابط (۲۳-۲) و (۲۴-۲) خواهیم داشت:

$$V_{eq} = 0 \Rightarrow T_{eq}^* = 0 \Rightarrow T_{eq} = \frac{s}{d} \quad (27-2)$$

$$V_{eq} = \frac{sk}{\mu c} - \frac{d}{\beta} \Rightarrow T_{eq}^* = \frac{s}{\mu} - \frac{dc}{\beta k} \Rightarrow T_{eq} = \frac{\mu c}{\beta k} \quad (28-2)$$

در نهایت دونقطه تعادل برای مدل (۵-۲) به صورت زیر بدست می‌آید:

$$T_{eq} = \frac{s}{d}; T_{eq}^* = 0; V_{eq} = 0 \quad (29-2)$$

$$T_{eq} = \frac{\mu c}{\beta k}; T_{eq}^* = \frac{s}{\mu} - \frac{dc}{\beta k}; V_{eq} = \frac{sk}{\mu c} - \frac{d}{\beta} \quad (30-2)$$

به همین صورت برای مدل‌های دیگر هم نقطه تعادل محاسبه می‌شود.

برای مدل (۵-۲) نقطه تعادل همان (۱۴-۲) است. برای مدل (۱۹-۲) نقطه تعادل:

$$X^{(1)}_{eq} = \begin{bmatrix} 628.3 \\ 136.3 \\ 36.4 \\ 4827 \end{bmatrix} \quad (21-2)$$

برای مدل (۲۰-۲) نقطه تعادل محاسبه شده، به صورت زیر است:

$$X^{(2)}_{eq} = \begin{bmatrix} 540.4 \\ 13.8 \\ 29.5 \\ 23 \\ 1914.15 \end{bmatrix} \quad (22-2)$$

در این پایان‌نامه، از مدل رابطه (۵-۲) استفاده شده است که نقطه تعادل آن (۱۴-۲) است.

فصل سوم

تعیین تأثیر دارو با کمک کنترل کننده تطبیقی

۳-۱ کنترل تطبیقی غیرمستقیم

رگولاتور خودتنظیم یکی از روش‌های کنترل تطبیقی غیرمستقیم است که خود شامل دو روش مستقیم و غیرمستقیم می‌شود. رگولاتور خودتنظیم برای سیستم‌های خطی کاربرد دارد که می‌توان آن را به سیستم‌های غیرخطی هم تعمیم داد.

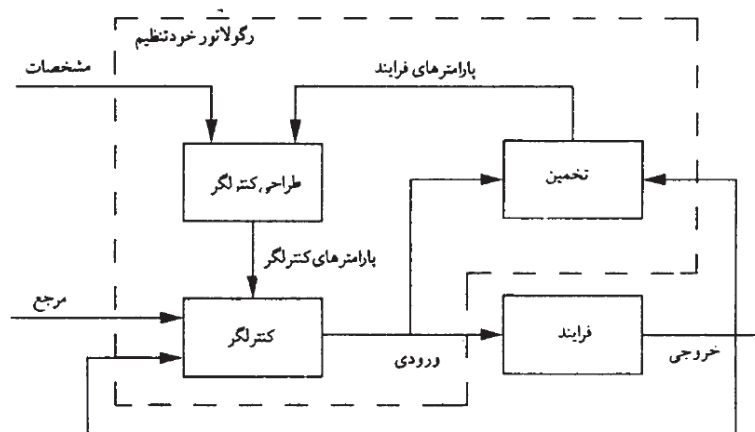
نام رگولاتور خودتنظیم از یکی از مراجع قدیمی گرفته شده است. دلیل اصلی استفاده از کنترل کننده تطبیقی، تغییرات فرایند یا محیط اطراف آن است. تحلیل چنین سیستم‌هایی مشکل است، برای ساده‌سازی مسئله فرض می‌کنیم که فرایند دارای پارامترهای ثابت و مجهول است. عنوان خودتنظیم بیانگر این ویژگی است که پارامترهای کنترل کننده به کنترل کننده‌ای همگرا می‌شود که در حالت معلوم بودن فرایند، طراحی شده باشد. نتیجه جالب این است که حتی اگر ساختار مدل صحیح نباشد، این حالت می‌تواند اتفاق بیفتد.

تفاوت عمده روش کنترل تطبیقی مستقیم با غیرمستقیم در قسمت بلوک شناسایی است. در روش مستقیم فرض می‌کنیم که مدل معلوم و پارامترها نامعلوم هستند، اما در روش غیرمستقیم مدل سیستم را به صورت جعبه سیاه^۱ یا جعبه خاکستری^۲ در نظر می‌گیریم، به عبارت دیگر در روش غیرمستقیم یک مدل با پارامترهای نامعلوم فرض می‌شود که می‌خواهیم این سیستم را نمایندگی کند. حال ممکن است مدل فرض شده دقیقاً شامل همین روابط ریاضی باشد یا نباشد (کاهش مرتبه یا افزایش مرتبه). اصل مطلب این است که درواقع یک بلوک موجود است که از دید ورودی - خروجی به این سیستم نگاه می‌شود و با توجه به سیگنال‌هایی که به عنوان ورودی به این سیستم داده شده و خروجی‌هایی که گرفته شده، این سیستم شناسایی می‌شود و با توجه به شناسایی این سیستم یک قانون طراحی نوشته می‌شود. در این روش چون از خود سیستم مستقیماً استفاده نشده و از شناسایی آن استفاده می‌شود، به این روش غیرمستقیم می‌گویند. رگولاتور خودتنظیم از مدل سیستم، به طور مستقیم استفاده نمی‌کند و بر اساس

^۱ black box modeling

^۲ gray box modeling

مدل نیست، بنابراین یکی از روش‌های کنترل تطبیقی غیرمستقیم است.



شکل (۳-۱): نمودار جعبه‌ای یک رگولاتور خودتنظیم

در این نمودار جعبه‌ای به این علت که از خود سیستم به طور مستقیم استفاده نشده و از شناسایی استفاده می‌شود، به آن غیرمستقیم می‌گویند. آنچه در اینجا اهمیت دارد این است که مدل باید نسبت به پارامتر خطی باشد یعنی بتوان مدل را به صورت مجموعه رگرورها ضربدر بردار پارامتر θ نوشت.

در اینجا روی مدل خطی سیستم بحث می‌کنیم که بعد می‌توان به غیرخطی تعمیم داد. ابتدا یک شناسایی به روش حداقل مربعات^۱ انجام می‌دهیم. این شناسایی بردار θ را به ما می‌دهد ($\hat{\theta}$ تخمین بردار θ است)، بعد بر اساس $\hat{\theta}$ قانون طراحی پیدا می‌شود و بر اساس این $\hat{\theta}$ و قانون طراحی، پارامترهای کنترل کننده طوری تنظیم می‌شود که سیستم حلقه بسته با استلزام پایداری، u_c را بخوبی دنبال کند [۲۷].

۳-۱-۱ طراحی رگولاتور خودتنظیم

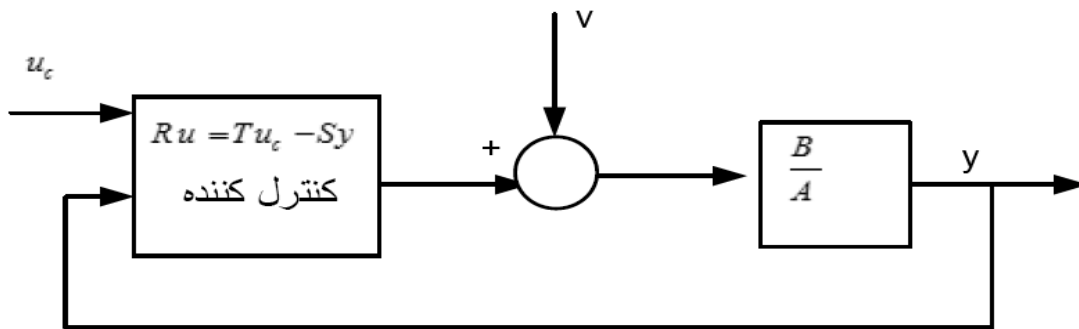
ابتدا قبل از طراحی رگولاتور خودتنظیم برای مدل ویزوس، قوانین و روابط لازم را به طور خلاصه شرح می‌دهیم و سپس یک رگولاتور خودتنظیم برای مدل ویروس نقص ایمنی طراحی و قانون کنترل موردنظر را پیدا خواهیم کرد. لازم به ذکر است در اینجا یک کنترل کننده رگولاتور خودتنظیم غیرمستقیم طراحی شده است.

^۱ RLS

$$G(q) = \frac{b_0 q^{n-1} + b_1 q^{n-2} + \dots + b_{n-1}}{q^n + a_1 q^{n-1} + a_2 q^{n-2} + \dots + a_{n-1} q + a_n} \quad (۱-۳)$$

ابتدا به وسیله روش حداقل مربعات پارامترهای a_1 تا a_n و b_0 تا b_n را شناسایی می کنیم.

$$\frac{y(t)}{u(t)} = \frac{B(q)}{A(q)} \quad (۲-۳)$$



شکل (۲-۳): یک کنترل کننده خطی با دو درجه آزادی [۲۷]

مدل خطی سیستم:

$$plant : \quad A(q) y(t) = B(q) (u(t) + v(t)) \quad (۳-۳)$$

ابتدا باید شرط علی بودن برقرار باشد:

$$\deg(A(q)) \geq \deg(B(q)) \quad (۴-۳)$$

در این مدل $A(q)$ مرتبه ۲ و $B(q)$ مرتبه ۱ است، پس شرط علی بودن برقرار است. شکل عمومی

کنترل کننده به صورت زیر است که در آن T و R و S چند جمله ای هستند.

$$controller : \quad R(q) u(t) = T(q) u_c(t) - S(q) y(t) \quad (۵-۳)$$

هدف این است که با کمک مدل مرجع:

$$G_m(q) = \frac{b_{m_0} q^{n-1} + b_{m_1} q^{n-2} + \dots + b_{m_{n-1}}}{q^n + a_{m_1} q^{n-1} + a_{m_2} q^{n-2} + \dots + a_{m_{n-1}} q + a_{m_n}} \quad (۶-۳)$$

$$\frac{y(t)}{u_c(t)} = \frac{B_m(q)}{A_m(q)} \quad (۷-۳)$$

سه جمله کلیدی T و R و S پیدا شود. ابتدا فرض می‌کنیم پارامترهای مدل معلوم باشد در نتیجه $A(q)$ و $B(q)$ هم معلوم می‌شود. A_m و B_m را هم طراح تعیین می‌کند. لازم به ذکر است مدل مرجع از سیگنال کنترل به خروجی سیستم است. برای پیدا کردن T و R و S فرض می‌کنیم اغتشاش وجود ندارد. برای تعقیب مدل $v(t)$ در رابطه‌ی (۳-۳) را صفر قرار می‌دهیم:

$$A(q)y(t) = B(q)u(t) \quad (۸-۳)$$

از طرفی u را از قانون کنترل در رابطه‌ی (۵-۳) به دست آورده و در رابطه‌ی (۸-۳) جایگزین می‌کنیم:

$$u(t) = \frac{T(q)}{R(q)}u_c(t) - \frac{S(q)}{R(q)}y(t) \quad (۹-۳)$$

$$A(q)y(t) = B(q)\left(\frac{T(q)}{R(q)}u_c(t) - \frac{S(q)}{R(q)}y(t)\right) \quad (۱۰-۳)$$

در ادامه خواهیم داشت:

$$(A(q)R(q) + B(q)S(q))y(t) = (B(q)T(q))u_c(t) \quad (۱۱-۳)$$

$$\frac{y(t)}{u(t)} = \frac{B(q)T(q)}{A(q)R(q) + B(q)S(q)} \quad (۱۲-۳)$$

دو رابطه (۱۲-۳) و (۷-۳) معادل می‌باشند ولی الزاماً مساوی نمی‌باشند:

$$\frac{B(q)T(q)}{A(q)R(q) + B(q)S(q)} \equiv \frac{B_m(q)}{A_m(q)} \quad (۱۳-۳)$$

دقت کنید که $\frac{B_m(q)}{A_m(q)}$ نمی‌تواند دلخواه در نظر گرفته شود چرا که u_c به سمت میل می‌کند، بنابراین در حالت ماندگار داریم:

$$B_m(1) = A_m(1) \quad (۱۴-۳)$$

چون در حالت گسسته است. ($s=0$ در حالت پیوسته معادل $z=1$ یعنی در حالت ماندگار $q=1$ است). در نتیجه شرط فرمان پذیری کامل و مطلق، همان رابطه (۱۴-۳) است. اگر در صورت و مخرج طرف

دوم رابطه (۱۳-۳) یک چندجمله‌ای مشاهده‌گر ضرب کنیم رابطه (۱۳-۳) از معادل به تساوی تبدیل می‌شود:

$$\frac{B(q)T(q)}{A(q)R(q)+B(q)S(q)} = \frac{B_m(q)A_0(q)}{A_m(q)A_0(q)} \quad (۱۵-۳)$$

درنتیجه از این تساوی در رابطه (۱۵-۳) به اتحاد دیوفانتین در روابط (۱۶-۳) و (۱۷-۳) خواهیم

رسید:

$$B(q)T(q) = B_m(q)A_0(q) \quad (۱۶-۳)$$

$$A(q)R(q) + B(q)S(q) = A_m(q)A_0(q) \quad (۱۷-۳)$$

چون که در رابطه (۱۵-۳) مرتبه طرف دوم از طرف اول کوچکتر است بنابراین چندجمله‌ای مشاهده‌گر

$A_0(q)$ در طرف دوم ضرب می‌شود. در ادامه برای برقراری شرط علی بودن مدل یک سری فرضیات

داریم:

$$\deg(A) \geq \deg(B) \quad (۱۸-۳)$$

و برای برقراری علی بودن کنترل کننده داریم:

$$\deg(R) \geq \deg(T) \quad (۱۹-۳)$$

$$\deg(R) \geq \deg(S) \quad (۲۰-۳)$$

بر اساس روابط (۱۶-۳) و (۱۷-۳) خواهیم داشت:

$$\deg(AR) = \deg(A_m A_0) \quad (۲۱-۳)$$

$$\Rightarrow \deg(A) + \deg(R) = \deg(A_m) + \deg(A_0) \quad (۲۲-۳)$$

از طرفی داریم:

$$\deg(BT) = \deg(B_m A_0) \quad (۲۳-۳)$$

$$\deg(B) + \deg(T) = \deg(B_m) + \deg(A_0) \quad (۲۴-۳)$$

با کم کردن (۱۲-۳) - (۲۴-۳) داریم:

$$[\deg(A) - \deg(B)] + [\deg(R) - \deg(T)] = [\deg(A_m) - \deg(B_m)] \quad (25-3)$$

با توجه به رابطه (۱۹-۳) داریم:

$$\deg(R) - \deg(T) \geq 0 \quad (26-3)$$

در نتیجه خواهیم داشت:

$$\deg(A_m) - \deg(B_m) \geq \deg(A) - \deg(B) \quad (27-3)$$

مفهوم رابطه (۲۷-۳) این است که درجه نسبی مدل مرجع از درجه نسبی مدل^۱ بزرگتر و یا حداقل با آن برابر می باشد. به این معنا که نمی توان از هر A_m و B_m دلخواه استفاده کرد. درجه نسبی مدل مرجع باید از درجه نسبی مدل بزرگتر باشد به این معنا که تأخیر دینامیکی مدل مرجع همیشه بزرگتر مساوی مدل می باشد. از طرفی به طور کلی برای جابایی قطب های یک سیستم مرتبه ی n می توان از یک جبرانساز با حداقل مرتبه ی $n-1$ استفاده کرد:

$$\deg(R) \geq \deg(A) - 1 \quad (28-3)$$

برای حل معادله دیوفانتین، A_0 (به عنوان یک چند جمله ای پایدار) و A_m انتخاب می شود، A و B هم مربوط به مدل می باشد، حال از رابطه (۱۶-۳) باید R و S را پیدا کنیم و نهایتاً T از رابطه (۱۷-۳) بدست می آید. نکته مهم این است که رابطه دیوفانتین (۱۷-۳) جواب دارد اگر چند جمله ای A و B نسبت به هم اول باشند، یعنی فاکتور مشترک نداشته باشند.

$$A_c = A_m A_0 \quad (29-3)$$

$$\deg(A_c) = \deg(A_m) + \deg(A_0) \quad (30-3)$$

طبق رابطه (۱۷-۳) داریم:

$$\deg(A_m) + \deg(A_0) = \deg(A) + \deg(R) \quad (31-3)$$

و از رابطه (۲۸-۳) داریم:

^۱ plant

$$\deg(A_m) + \deg(A_0) \geq 2\deg(A) - 1 \quad (32-3)$$

$$\Rightarrow \deg(A_0) \geq 2\deg(A) - \deg(A_m) - 1 \quad (33-3)$$

این رابطه نشان می‌دهد که چطور درجه A_0 تعیین شود. معمولاً $\deg(A_m)$ را با $\deg(A)$ یکی می‌گیرند. بنابراین با این فرض درجه مشاهده‌گر به صورت زیر تعیین می‌شود:

$$\deg(A_0) \geq \deg(A) - 1 \quad (34-3)$$

دقت نمایید برای برقراری اتحاد رابطه‌ی (۱۶-۳) و (۱۷-۳) چندجمله‌ای‌های A_m, A_0, A و R مونیک هستند. حال باید معادله دیوفانتین حل شود. دو راه برای حل معادله دیوفانتین پیشنهاد می‌شود:

روش اول: با حذف صفر و قطب. روش دوم: بدون حذف صفر و قطب. در اینجا از روش دوم برای مدل و بروس نقص ایمنی بهره گرفته‌ایم. ابتدا فرض می‌کنیم که خصوصیات B به مدل مرجع منتقل شود

$$B_m(q) = \beta B(q) \quad (35-3)$$

با استفاده از دو رابطه (۱۷-۳) و (۳۵-۳) داریم:

$$T = \beta A_0 \quad (36-3)$$

طبق رابطه (۱۴-۳) داریم:

$$\frac{B_m(1)}{A_m(1)} = 1 \quad (37-3)$$

با استفاده از دو رابطه (۳۵-۳) و (۳۷-۳) و به ازای $q=1$ داریم:

$$\frac{\beta B(1)}{A_m(1)} = 1 \quad (38-3)$$

$$\Rightarrow \beta = \frac{A_m(1)}{B(1)} \quad (39-3)$$

با بدست آمدن β از رابطه (۳۹-۳)، T هم به راحتی از رابطه (۳۶-۳) بدست خواهد آمد. از این روابط برای مدل (۵-۲) به صورت زیر بهره می‌گیریم [۲۷ و ۲۸].

۲-۳ طراحی الگوریتم برای مدل ویروس نقص ایمنی

ابتدا مدل عفونت نقص ایمنی خطی سازی شده است که برای خطی سازی مدل رابطه (۲-۵) با توجه

به نقطه تعادل (۲-۱۴) داریم:

$$f(x, \theta) = \begin{cases} \dot{T} = s - dT - \beta TV \\ \dot{T}^* = \beta TV - \mu T^* \\ \dot{V} = (1-u)kT^* - cV \end{cases} \quad X_{eq} = \begin{bmatrix} 562.5 \\ 13.125 \\ 1750 \end{bmatrix}$$

ابتدا نقطه تعادل به صفر منتقل شده است:

$$X_1 = T - 562.5 \Rightarrow T = X_1 + 562.5$$

$$X_2 = T^* - 13.125 \Rightarrow T^* = X_2 + 13.125 \quad (3-40)$$

$$X_3 = V - 1750 \Rightarrow V = X_3 + 1750$$

$$\Rightarrow \begin{cases} \dot{T} = \dot{X}_1 \\ \dot{T}^* = \dot{X}_2 \\ \dot{V} = \dot{X}_3 \end{cases} \quad (3-41)$$

در نتیجه با جایگذاری روابط (۳-۴۰) و (۳-۴۱) در مدل (۲-۵) داریم:

$$\begin{cases} \dot{T} = s - d(X_1 + 562.5) - \beta(X_1 + 562.5)(X_3 + 1750) \\ \dot{T}^* = \beta(X_1 + 562.5)(X_3 + 1750) - \mu(X_2 + 13.125) \\ \dot{V} = (1-u)k(X_2 + 13.125) - c(X_3 + 1750) \end{cases} \quad (3-42)$$

در نتیجه برای A و B و C و D و با توجه به اینکه $y=T$ داریم:

$$A_0 = \frac{\partial f}{\partial X} \bigg|_0 = \begin{bmatrix} -d - \beta V & 0 & -\beta T \\ \beta V & -\mu & \beta T \\ 0 & k & -c \end{bmatrix} \quad (3-43)$$

$$B_0 = \frac{\partial f}{\partial u} \bigg|_0 = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ -13.125k \end{bmatrix} \quad (3-44)$$

$$C = [1 \quad 0 \quad 0] \quad (3-45)$$

$$D = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (46-3)$$

و در نهایت $G(S)$ به صورت زیر بدست می آید:

$$G(S) = C(SI - A)^{-1}B + D \quad (47-3)$$

$$G(S) = \frac{TT^* \beta k s + TT^* \beta k \mu}{S^3 + (c + d + \mu + \beta V) S^2 + (cd + c\mu + d\mu + V\beta c - T\beta k + V\beta \mu) S + (cd\mu - Td\beta k + V\beta c\mu)} \quad (48-3)$$

با قرار دادن پارامترهای (۱۲-۲) و نقطه تعادل (۱۴-۲) در $G(S)$

$$G(S) = \frac{236250S + 70875}{10^5 S^3 + 91600S^2 + 1440S + 126} \quad (49-3)$$

بعد از خطی سازی مدل گسسته سازی با روش نگهدار مرتبه صفر با توجه به پهنای باند و $t_s = 2$ الگوریتم حداقل مربعات بازگشتی طراحی خواهد شد.

مدل گسسته بصورت زیر خواهد بود:

$$G(Z) = \frac{3.412z^2 + 0.451z - 1.276}{z^3 - 2.131z^2 + 1.296z - 0.1601} \quad (50-3)$$

که در نهایت به صورت زیر خواهد شد:

$$G(q) = \frac{3.412q^2 + 0.451q - 1.276}{q^3 - 2.131q^2 + 1.296q - 0.1601} \quad (51-3)$$

سپس با طراحی الگوریتم و کاهش مرتبه سیستم مرتبه ۳ رابطه (۵۱-۳) با یک سیستم مرتبه ۲ تخمین زده شده است یعنی:

$$G(q) = \frac{y(t)}{u(t)} \quad (52-3)$$

$$G(q) = \frac{B(q)}{A(q)} = \frac{b_0 q + b_1}{q^2 + a_1 q + a_2} \quad (53-3)$$

حال پارامترهای b_0, b_1, a_0 و a_1 در رابطه (53-3) را با کمک روش حداقل مربعات بازگشتی شناسایی شده است [22].

$$G(q) = \frac{y(t)}{u(t)} = \frac{b_0 q^{-1} + b_1 q^{-2}}{1 + a_1 q^{-1} + a_2 q^{-2}} \quad (54-3)$$

$$\Rightarrow y(t) = -a_1 y(t-1) - a_2 y(t-2) + b_0 u(t-1) + b_1 u(t-2) \quad (55-3)$$

$$y(t) = \begin{bmatrix} -y(t-1) & -y(t-2) & u(t-1) & u(t-2) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a_1 \\ a_2 \\ b_0 \\ b_1 \end{bmatrix} \quad (56-3)$$

$$\varphi(t) = \begin{bmatrix} -y(t-1) & -y(t-2) & u(t-1) & u(t-2) \end{bmatrix} \quad (57-3)$$

$$\hat{y}(t) = \hat{\varphi}^T(t) \hat{\theta}(t) \quad (58-3)$$

که خطای پیش‌بینی:

$$e(t) = y(t) - \hat{\varphi}^T(t) \hat{\theta}(t-1) \quad (59-3)$$

که در آن θ بردار پارامتر است.

$$\hat{\theta}(t) = \hat{\theta}(t-1) + K(t) [y(t) - \hat{\varphi}^T(t) \hat{\theta}(t-1)] \quad (60-3)$$

که در آن $\hat{\theta}(t)$ تخمین فعلی پارامتر و $\hat{\theta}(t-1)$ تخمین پارامتر لحظه قبل و $K(t)$ بهره کالمن است:

$$K(t) = \frac{p(t-1)\varphi(t)}{I + \varphi^T(t)p(t-1)\varphi(t)} \quad (61-3)$$

$$p(t) = p(t-1) - K(t)\varphi^T(t)p(t-1) = [I - K(t)\varphi^T(t)]p(t-1) \quad (62-3)$$

و در نهایت با تنظیم $\hat{\theta}(0)$ و $p(0)$ بهترین شناسایی انجام شده و با توجه به پارامترهای شناسایی شده رگولاتور خود تنظیم طراحی شده است.

۳-۳ طراحی رگولاتور خودتنظیم برای مدل ویروس نقص ایمنی

۳-۳-۱ انتخاب مدل مرجع مناسب

طبق رابطه (۵۳-۳) سیستمی که کاهش مرتبه داده شده، یک سیستم مرتبه ۲ است، بنابراین با مدنظر قرار دادن این مسئله یک مدل مرجع مرتبه ۲ برای آن در نظر گرفته شده است:

$$G_m(q) = \frac{B_m(q)}{A_m(q)} = \frac{b_{m_0}q + b_{m_1}}{q^2 + a_{m_1}q + a_{m_2}} \quad (۶۳-۳)$$

با فرض $\xi = 0.9$ و $w_n = \frac{4}{100}$ داریم:

$$G_m(S) = \frac{w_n^2}{S^2 + 2\xi w_n S + w_n^2} = \frac{0.0016}{S^2 + 0.018S + 0.0016} \quad (۶۴-۳)$$

$$G_m(q) = \frac{0.0305q + 0.002907}{q^2 - 1.86q + 0.8659} \quad (۶۵-۳)$$

۳-۳-۲ حل رگولاتور خودتنظیم غیرمستقیم بدون حذف صفر و قطب

با استفاده از روابط (۵۳-۳) و (۶۳-۳) داریم:

$$\beta = \frac{A_m(1)}{B_m(1)} = \frac{1 + a_{m_1} + a_{m_2}}{b_0 + b_1} \quad (۶۶-۳)$$

طبق رابطه (۳۱-۳) داریم

$$\deg(A) + \deg(R) = \deg(A_m) + \deg(A_0)$$

$$\deg(A) = 2 \quad (۶۷-۳)$$

$$\deg(R) = 1 \quad (۶۸-۳)$$

$$\deg(A_m) = 2 \quad (۶۹-۳)$$

$$\Rightarrow \deg(A_0) = 1 \quad (۷۰-۳)$$

چون چندجمله‌ای A_0 مونیک می‌باشد در نتیجه داریم:

$$\Rightarrow A_0 = q + a_{o_1} \quad (۷۱-۳)$$

در نتیجه با استفاده از روابط (۱۶-۳)، (۵۳-۳)، (۶۳-۳) و (۷۱-۳) و با توجه به مونیک بودن R و رابطه (۶۸-۳) داریم:

$$AR + BS = A_m A_0$$

$$\begin{aligned} (q^2 + a_1 q + a_2)(q + r_1) + (b_0 q + b_1)(s_0 q + s_1) &= (q^2 + a_{m_1} q + a_{m_2})(q + a_{o_1}) \\ \Rightarrow q^3 + (r_1 + a_1 + b_0 s_0)q^2 + (a_1 r_1 + a_2 + b_0 s_1 + b_1 s_0)q + (a_2 r_1 + b_1 s_1) &= \\ q^3 + (a_{o_1} + a_{m_1})q^2 + (a_{o_1} a_{m_1} + a_{m_2})q + (a_{o_1} a_{m_2}) \end{aligned} \quad (۷۲-۳)$$

از رابطه (۷۰-۳) به روابط زیر می‌رسیم:

$$\Rightarrow \begin{cases} r_1 + a_1 + b_0 s_0 = a_{o_1} + a_{m_1} \\ a_1 r_1 + a_2 + b_1 s_0 + b_0 s_1 = a_{o_1} a_{m_1} + a_{m_2} \\ a_2 r_1 + b_1 s_1 = a_{o_1} a_{m_2} \end{cases} \quad (۷۳-۳)$$

حال برای بدست آوردن r_1 ، s_0 و s_1 رابطه (۷۳-۳) به صورت ماتریسی نوشته شده است:

$$\begin{bmatrix} 1 & b_0 & 0 \\ a_1 & b_1 & b_0 \\ a_2 & 0 & b_1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} r_1 \\ s_0 \\ s_1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{o_1} + a_{m_1} - a_1 \\ a_{o_1} a_{m_1} + a_{m_2} - a_2 \\ a_{o_1} a_{m_2} \end{bmatrix} \quad (۷۴-۳)$$

بعد برای بدست آوردن r_1 ، s_0 و s_1 طرفین رابطه (۷۴-۳) از سمت چپ در ضرب $\begin{bmatrix} 1 & b_0 & 0 \\ a_1 & b_1 & b_0 \\ a_2 & 0 & b_1 \end{bmatrix}^{-1}$

شده است که در نهایت $R(q)$ و $S(q)$ بدست خواهد آمد:

$$R(q) = q + r_1 \quad (۷۵-۳)$$

$$S(q) = s_0 q + s_1 \quad (۷۶-۳)$$

در ادامه برای محاسبه $T(q)$ داریم:

$$T(q) = t_0 q + t_1 \quad (۷۷-۳)$$

حال طبق روابط (۱۷-۳)، (۶۶-۳) و (۷۱-۳) داریم:

$$T(q) = \left(\frac{1+a_{m_1}+a_{m_2}}{b_0+b_1} \right) (q+a_{o_1}) = \left(\frac{1+a_{m_1}+a_{m_2}}{b_0+b_1} \right) q + \left(\frac{a_{o_1}+a_{m_1}a_{o_1}+a_{m_2}a_{o_1}}{b_0+b_1} \right) \quad (۷۸-۳)$$

در نتیجه:

$$\Rightarrow t_0 = \frac{1+a_{m_1}+a_{m_2}}{b_0+b_1} \quad (۷۹-۳)$$

$$\Rightarrow t_1 = \frac{a_{o_1}+a_{m_1}a_{o_1}+a_{m_2}a_{o_1}}{b_0+b_1} \quad (۸۰-۳)$$

برای قانون طراحی، طبق روابط (۵-۳)، (۷۵-۳) و (۷۶-۳)، روابط $R(q)$ ، $S(q)$ و $T(q)$ را بر اساس تأخیر می‌نویسم:

$$R(q) = q + r_1 \Rightarrow R(q)q^{-1} = 1 + r_1q^{-1} \quad (۸۱-۳)$$

$$S(q) = s_0q + s_1 \Rightarrow S(q)q^{-1} = s_0 + s_1q^{-1} \quad (۸۲-۳)$$

$$T(q) = t_0q + t_1 \Rightarrow T(q)q^{-1} = t_0 + t_1q^{-1} \quad (۸۳-۳)$$

حال با جایگذاری سه رابطه بالا در رابطه (۵-۳) و نوشتن بر اساس عملگر تأخیر خواهیم داشت:

$$R(q)u(t) = T(q)u_c(t) - S(q)y(t)$$

$$(1+r_1q^{-1})u(t) = (t_0+t_1q^{-1})u_c(t) - (s_0+s_1q^{-1})y(t) \\ \Rightarrow u(t) + r_1u(t-1) = t_0u_c(t) + t_1u_c(t-1) - s_0y(t) - s_1y(t-1) \quad (۸۵-۳)$$

$$\Rightarrow u(t) = -r_1u(t-1) + t_0u_c(t) + t_1u_c(t-1) - s_0y(t) - s_1y(t-1)$$

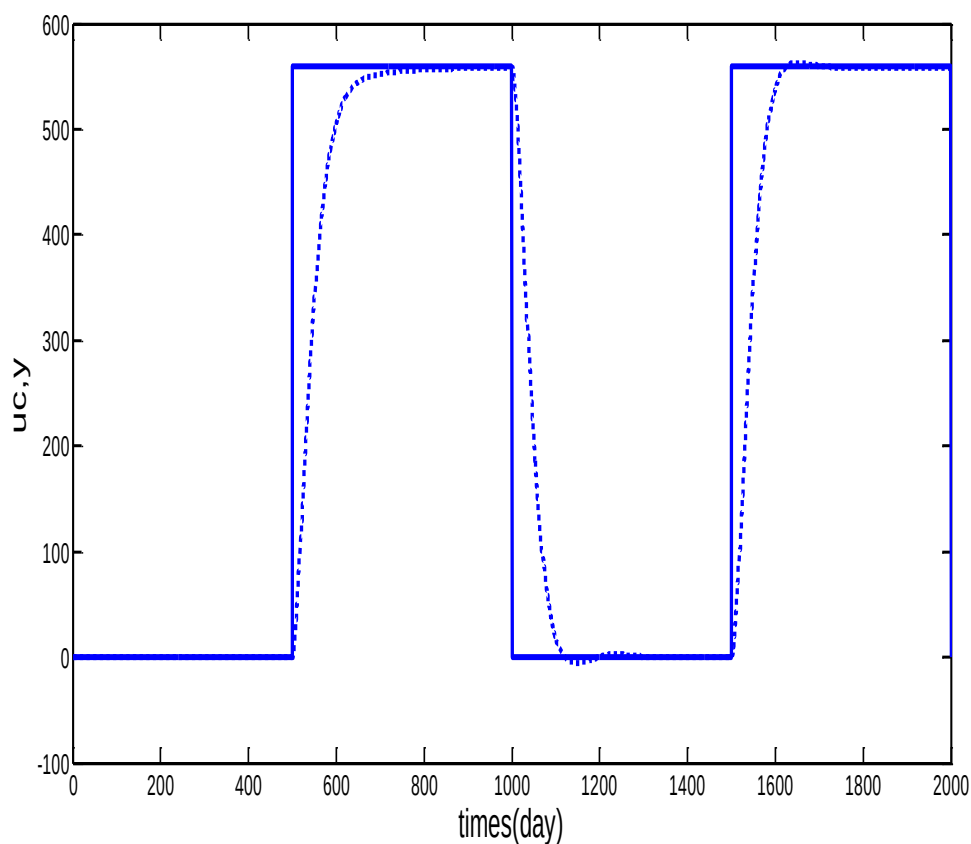
در نهایت شبیه‌سازی و نتایج مربوط را در ادامه مشاهده خواهیم کرد.

۳-۴ نتایج شبیه‌سازی

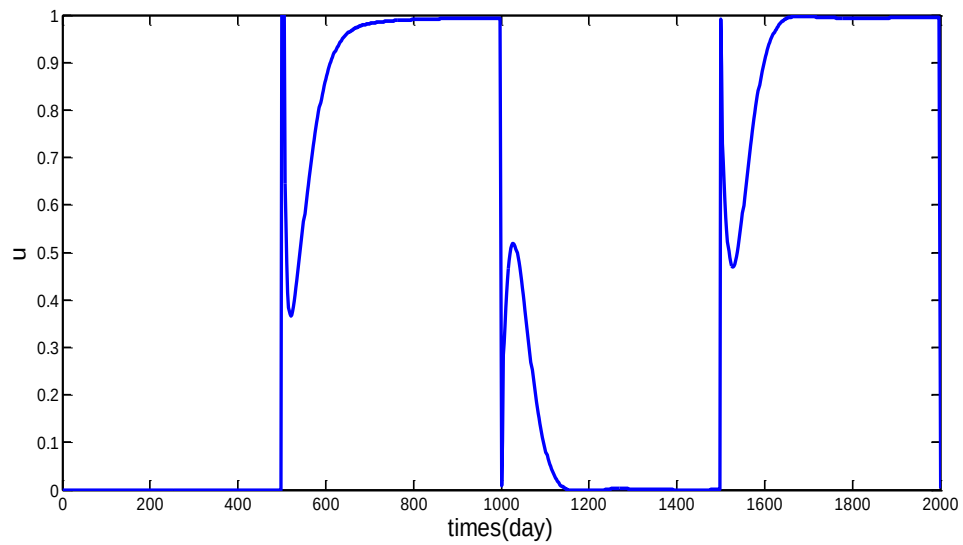
۳-۴-۱ نتایج شبیه‌سازی سیستم خطی شده

ابتدا با توجه به رابطه (۸۴-۳) شبیه‌سازی برای مدل (۵۱-۳) کامل شده‌است و با تنظیم پارامترهای الگوریتم حداقل مربعات و تنظیم چندجمله‌ای مشاهده‌گر پاسخهای مطلوب به ازای ورودی مربعی

مشاهده می شود:

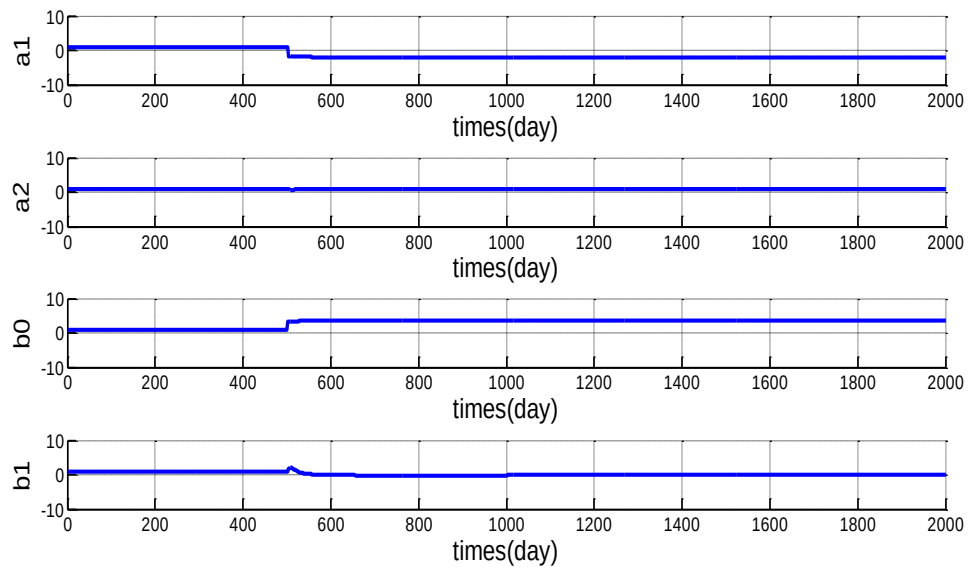


شکل (۳-۳): رسم u_c و خروجی y بر حسب تعداد روزهای سیستم خطی (شکل خط چین شده خروجی را نشان می دهد). می دانیم هدف این است که خروجی y ، ورودی کنترل کننده (u_c) را دنبال کند. شکل (۳-۳) این مطلب را بخوبی نشان می دهد. می دانیم ورودی سیستم بین صفر تا یک می باشد، بنابراین پارامترهای قابل تنظیم را طوری تغییر داده شده است که u از این بازه خارج نشود.



شکل (۳-۴): ورودی u سیستم خطی (تأثیر دارو)

پارامترهایی که با روش حداقل مربعات تخمین زده شده است به صورت زیر می باشد.



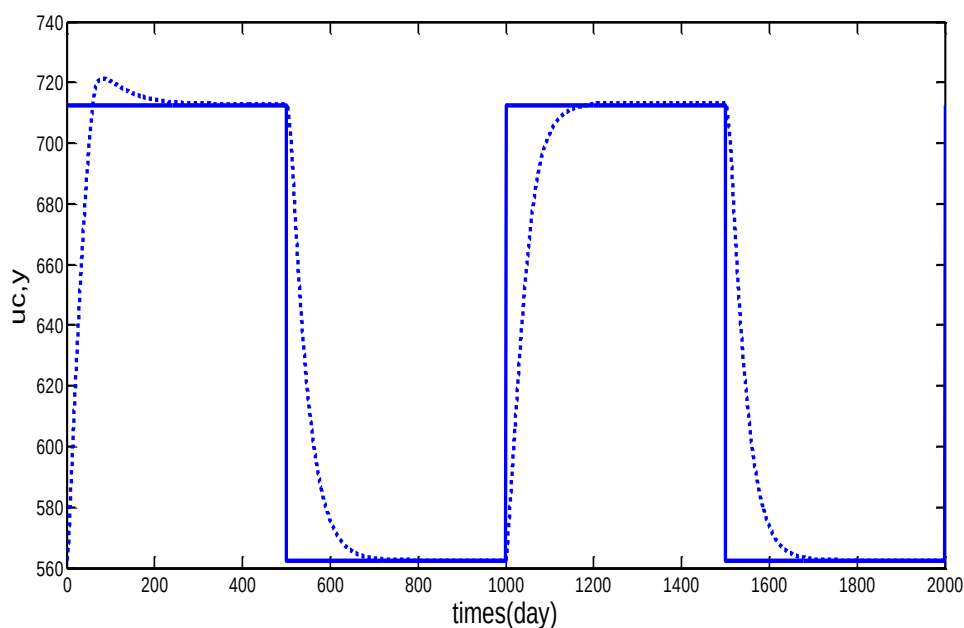
شکل (۳-۵): تخمین پارامترهای موجود در بردار θ سیستم خطی

شکل (۳-۵) پارامترهای ثابت و نامعلوم موجود در بردار θ را نشان می دهد که مقدار این پارامترها به صورت زیر است:

$$\begin{cases} a_1 = -1.964 \\ a_2 = 0.9698 \\ b_0 = 3.426 \\ b_1 = -0.06831 \end{cases} \quad (۸-۳)$$

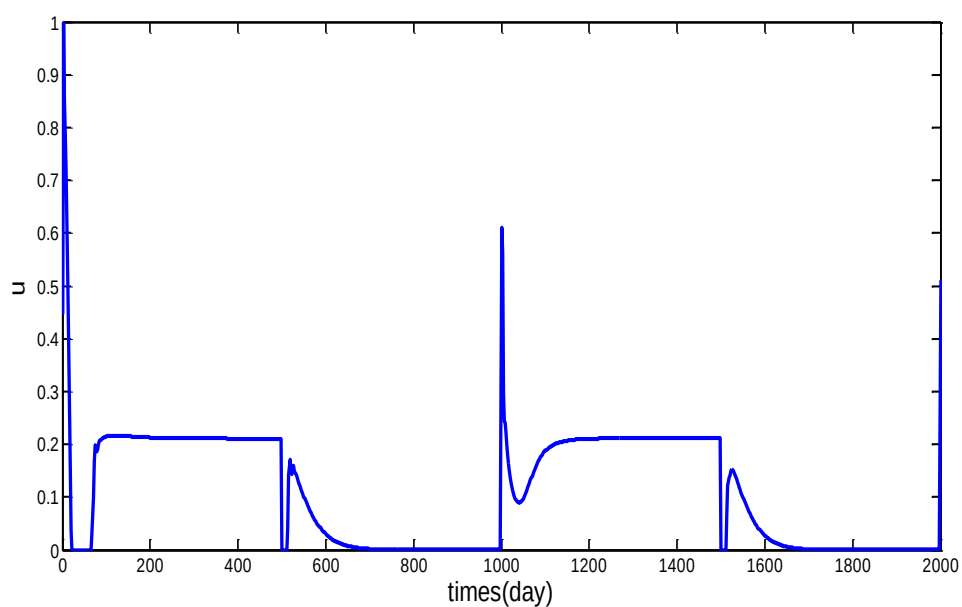
۳-۴-۲ نتایج شبیه‌سازی بر روی سیستم غیر خطی

حال نوبت به مرحله اصلی یعنی جایگذاری مدل غیر خطی بجای مدل خطی می‌رسد. بعد از اینکه تنظیم پارامترها کامل شد و پاسخ مطلوب مشاهده شد، این بار مدل غیر خطی رابطه (۵-۲) جایگزین مدل خطی (۵۱-۳) می‌شود و به ازای ورودی پالس نتایج زیر را مشاهده خواهیم کرد. دقت کنید که سیستم غیر خطی در نزدیکی نقطه تعادل شبیه به سیستم خطی عمل می‌کند بنابراین با توجه به این موضوع سیستم غیر خطی (۵-۲) در نزدیکی نقطه تعادل جایگزین سیستم خطی (۵۱-۳) شده است.



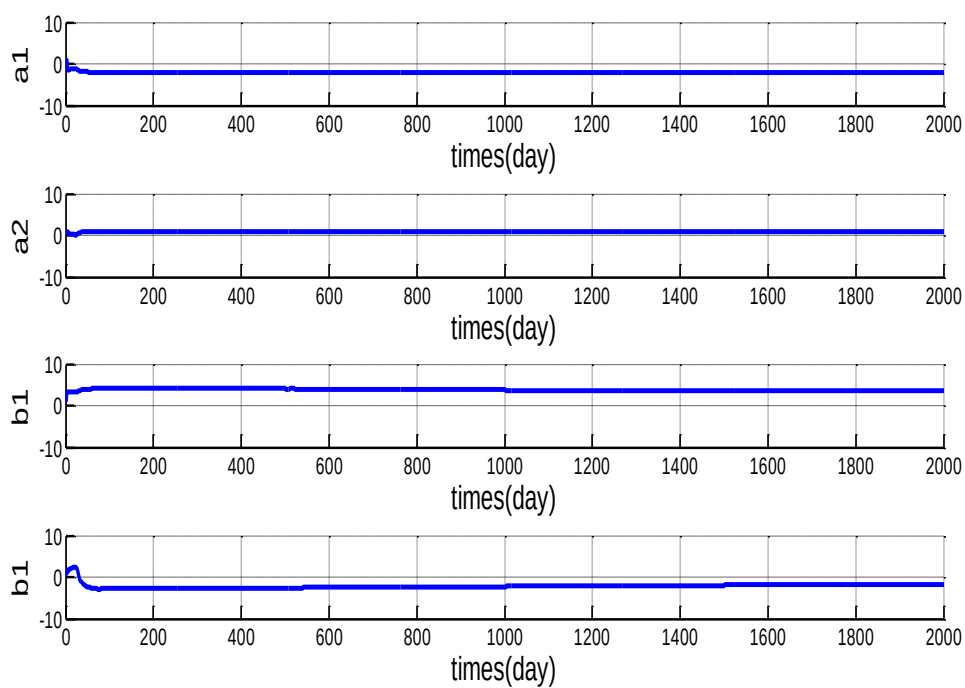
شکل (۶-۳): رسم U_c و خروجی y بر حسب تعداد روزهای سیستم غیر خطی (شکل خط چین شده خروجی را نشان می‌دهد).

در این پایان‌نامه هدف رسیدن به ۱۰۰۰ سلول سالم است، با در نظر گرفتن این موضوع تنظیم انجام شده است. شکل بالا نشان می‌دهد که با این طراحی، نهایتاً تعداد سلول‌های سالم ۷۱۲ سلول شده است. در شکل زیر ورودی بین صفر و یک مشاهده می‌شود و از این بازه خارج نشده است.



شکل (۷-۳): ورودی u سیستم غیرخطی (تأثیر دارو)

تخمین بردار پارامترها را نیز در شکل زیر می بینیم.



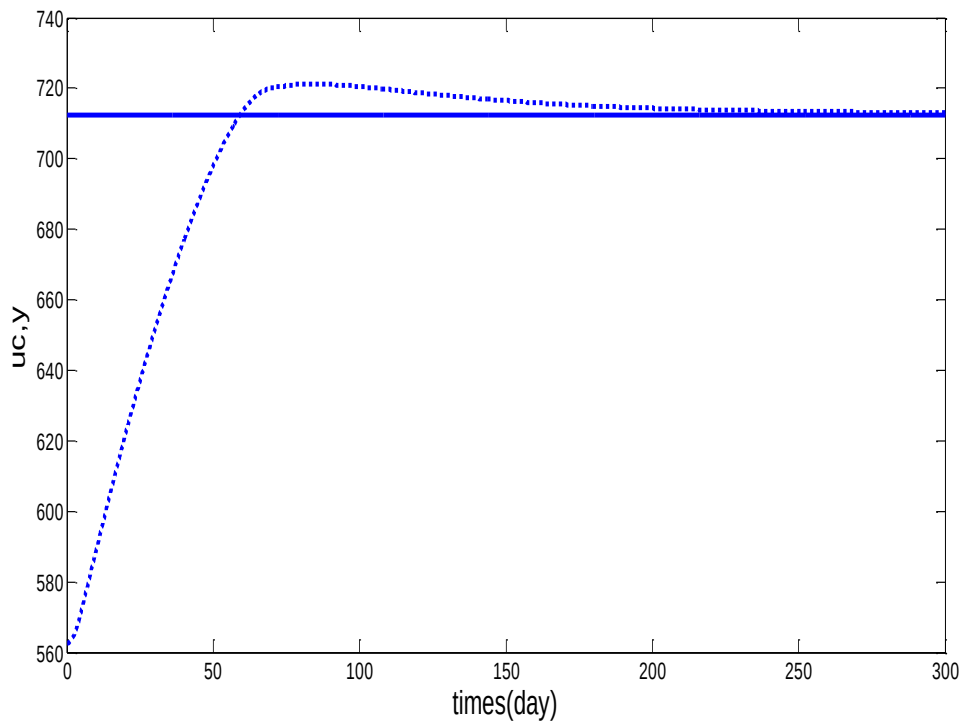
شکل (۸-۳): تخمین پارامترهای موجود در بردار θ

در شکل بالا کاملاً واضح است که پارامترها به مقدار ثابتی میل می کنند که این مقادیر ثابت در زیر

آورده شده است:

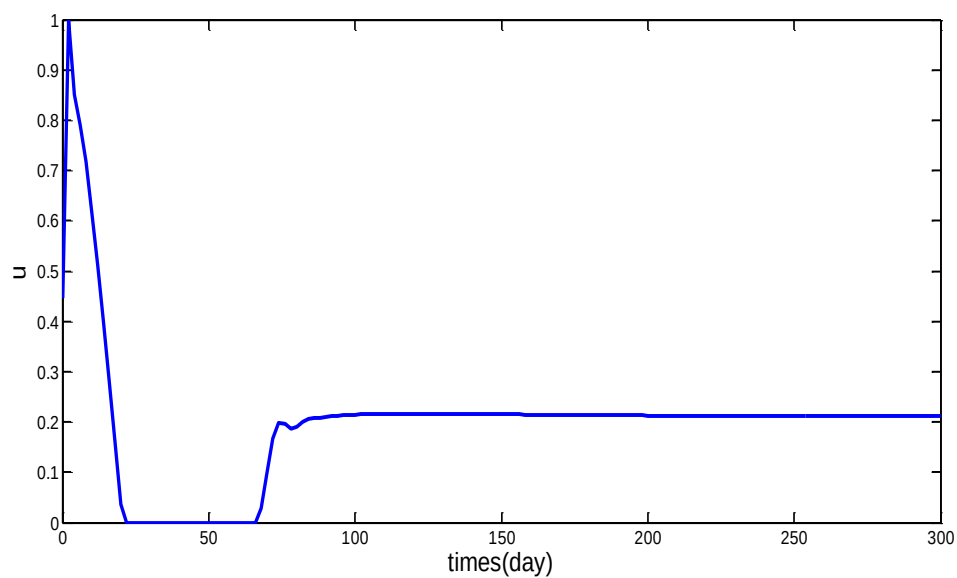
$$\begin{cases} a_1 = -1.976 \\ a_2 = 0.9788 \\ b_0 = 3.444 \\ b_1 = -1.328 \end{cases} \quad (76-3)$$

حال در انتها u_c طوری تعیین می‌شود که خروجی، زیاد شدن سلول‌های سالم را بخوبی نشان دهد:



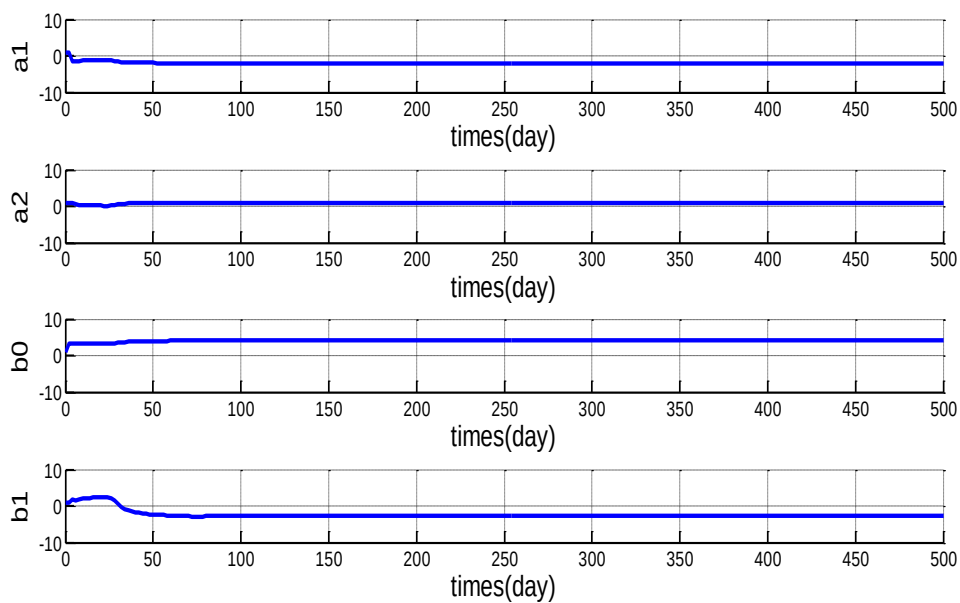
شکل (۹-۳): رسم u_c و خروجی y بر حسب تعداد روزها (شکل خط‌چین شده خروجی را نشان می‌دهد).

همان‌طور که در شکل (۶-۳) واضح است، سیستم کند عمل می‌کند و بعد از گذشت تقریباً ۶۰۰ روز خود را از ۵۶۲,۵ سلول به ۷۱۲ سلول می‌رساند که این میزان سلول برای بهبود بیمار کافی نمی‌باشد پس باید روشی بیان شود که تعداد سلول‌های سالم در بدن بیمار به ۱۰۰۰ عدد در هر میلی‌متر مکعب برسد تا شرایط بهبود فراهم شود. ورودی یعنی تأثیر دارو در زیر مشاهده می‌شود.



شکل (۳-۱۰): ورودی u سیستم (تأثیر دارو)

پارامترهای تخمین زده شده در این قسمت به شکل (۳-۸) بسیار نزدیک شده است.



شکل (۳-۱۱): تخمین پارامترهای موجود در بردار θ

و در نهایت این پارامترها به مقادیر زیر میل می کنند.

$$\begin{cases} a_1 = -1.988 \\ a_2 = 0.9903 \\ b_0 = 4.036 \\ b_1 = -2.74 \end{cases} \quad (77-3)$$

در اینجا با کمک رگولاتور خودتنظیم تعداد سلول‌های سالم افزایش یافته ولی این روش به علت اینکه نتوانست تعداد سلول‌ها را برای ما به ۱۰۰۰ سلول برساند، روش مطلوبی نیست.

فصل چهارم

تعیین تأثیر دارو با کمک کنترل کننده فازی تطبیقی
مقاوم

۴-۱ شرح مختصری از فازی تطبیقی

کنترل فازی تطبیقی یکی از روش‌های قدرتمند در کنترل سیستم‌ها است. فازی تطبیقی از نظر ساختار پایه و اصول و همچنین ابزارهای ریاضی مورد استفاده در تحلیل و طراحی مشابه کنترل تطبیقی است، اما از جهت‌هایی هم با کنترل تطبیقی متفاوت است. یکی از عمده‌ترین تفاوت‌ها در دانش دینامیک‌های سیستم و استراتژی‌های کنترل است که می‌تواند با کنترل فازی تطبیقی ترکیب شود ولی چنین دانشی در سیستم‌های تطبیقی کلاسیک در نظر گرفته نمی‌شود [۲۹].

کنترل فازی تطبیقی به سه دسته عمده تقسیم می‌شود:

(۱) کنترل فازی تطبیقی غیرمستقیم: در این کنترل از تقریب سیستم استفاده می‌شود و متکی بر دانش سیستم است چراکه کنترل فازی شامل تعدادی سیستم‌های فازی می‌شود که این سیستم‌های فازی از روی دانش سیستمی ساخته می‌شود.

(۲) کنترل فازی تطبیقی مستقیم: این کنترل مبتنی بر دانش کنترل است بدین معنی که کنترل-کننده فازی تنها یک سیستم فازی می‌باشد که از دانش کنترلی ساخته می‌شود.

(۳) کنترل فازی تطبیقی مستقیم / غیرمستقیم: این کنترل شامل یک بخش مبتنی بر دانش سیستم و یک بخش مبتنی بر دانش کنترل است، به عبارت دیگر کنترل کننده فازی یک متوسط وزن‌دار شده از کنترل کننده‌های فازی تطبیقی مستقیم و غیرمستقیم می‌باشد.

در این پایان‌نامه ما از کنترل فازی تطبیقی غیرمستقیم استفاده کرده‌ایم [۲۹].

۴-۲ طراحی کنترل کننده فازی به منظور طراحی فازی تطبیقی غیرمستقیم

فرض کنید یک سیستم غیرخطی مرتبه n -ام که توسط معادلات دیفرانسیل زیر بیان شود:

$$\begin{cases} \dot{x}^{(n)} = f(X) + g(X)u \\ y = x \end{cases} \quad (4-1)$$

که f و g توابع نامعلوم و $u \in R$ و $y \in R$ به ترتیب ورودی - خروجی سیستم می‌باشند. اگر بردار حالت سیستم و بردار سیگنال‌های مطلوب به صورت زیر باشند:

$$X = [x, \dot{x}, \dots, x^{(n-1)}] \quad (۲-۴)$$

$$X_d = [x_d, \dot{x}_d, \dots, x_d^{(n-1)}] \quad (۳-۴)$$

اگر مدل سیستم معلوم باشد، آنگاه قانون کنترل u را چنان انتخاب می‌نمائیم که بردار X بردار سیگنال‌های مطلوب X_d را دنبال کند. بنابراین اگر فرض کنیم مدل سیستم معلوم باشد، قانون کنترل پیشنهادی به صورت زیر خواهد بود:

$$x_d^{(n)} + k_1(x_d^{(n-1)} - x^{(n-1)}) + \dots + k_n(x_d - x) = f(X) + g(X)u \quad (۴-۴)$$

رابطه فوق را می‌توان بصورت زیر نوشت:

$$(x_d^{(n)} - x^{(n)}) + k_1(x_d^{(n-1)} - x^{(n-1)}) + \dots + k_n(x_d - x) = 0 \quad (۵-۴)$$

در صورتیکه:

$$e = x_d - x \quad (۶-۴)$$

آنگاه:

$$\Rightarrow e^{(n)} + k_1 e^{(n-1)} + \dots + k_n e = 0 \quad (۷-۴)$$

رابطه (۷-۴) معادله دینامیکی خطا است که با انتخاب مناسب $k_1, \dots, k_n > 0$ در این رابطه، ریشه‌ها در سمت چپ محور موهومی قرار می‌گیرند و چندجمله‌ای (۷-۴) هرویتز خواهد بود، در نتیجه خطا e و مشتقاتش به سمت صفر میل می‌کنند.

$$e \rightarrow 0 \quad \text{as} \quad t \rightarrow \infty \quad (۸-۴)$$

$$X_d - X \rightarrow 0 \quad \text{as} \quad t \rightarrow \infty \quad (۹-۴)$$

رابطه (۸-۴) بیان می‌کند که بردار X بردار سیگنال مطلوب X_d را دنبال می‌کند. اگر مدل سیستم معلوم نبود باید مدل سیستم تقریب زده شود بنابراین در قانون کنترل پیشنهادی f و g معلوم نیست و باید تخمین زده شود و با جایگذاری آن در رابطه (۴-۴)، خواهیم داشت:

$$x_d^{(n)} + k_1(x_d^{(n-1)} - x^{(n-1)}) + \dots + k_n(x_d - x) = \hat{f}(X) + \hat{g}(X)u \quad (۱۰-۴)$$

در نتیجه قانون کنترل به فرم زیر خواهد بود.

$$u = \frac{x_d^{(n)} + k_1(x_d^{(n-1)} - x^{(n-1)}) + \dots + k_n(x_d - x) - \hat{f}(X)}{\hat{g}(X)} \quad (11-4)$$

و نهایتاً سیستم حلقه بسته بصورت زیر نوشته می شود.

$$\begin{aligned} & (x_d^{(n)} - x^{(n)}) + k_1(x_d^{(n-1)} - x^{(n-1)}) + \dots + k_n(x_d - x) = (\hat{f}(X) - f(X)) + \\ & (\hat{g}(X) - g(X))u \end{aligned} \quad (12-4)$$

هرچه تخمین بهتری از مدل داشته باشیم آنگاه کنترل بهتری خواهیم داشت که منجر به صفر شدن

طرف دوم رابطه (12-4) می شود و با انتخاب k های مناسب ریشه ها در نیمه چپ صفحه مختلط قرار

می گیرند، در نتیجه مانند رابطه (7-4)، X به X_d میل می کند [29].

۳-۴ طراحی کنترل کننده فازی تطبیقی غیرمستقیم برای مدل ویروس نقص ایمنی

۱-۱-۱ تعریف مسئله:

فرض می کنیم مدل (2-5) با پارامترهای (2-12) برای سیستم HIV-1 به فرم رابطه (4-1) نوشته شود:

$$\begin{cases} \dot{T} = s - dT - \beta TV \\ \dot{T}^* = \beta TV - \mu T^* \\ \dot{V} = (1-u)kT^* - cV \end{cases}$$

$$\Rightarrow \begin{bmatrix} \dot{T} \\ \dot{T}^* \\ \dot{V} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} s - dT - \beta TV \\ \beta TV - \mu T^* \\ kT^* - cV \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ -kT^* \end{bmatrix} u \quad (13-4)$$

که در آن:

$$\dot{x} = \begin{bmatrix} \dot{T} \\ \dot{T}^* \\ \dot{V} \end{bmatrix} \quad (14-4)$$

$$f(X) = \begin{bmatrix} s - dT - \beta TV \\ \beta TV - \mu T^* \\ kT^* - cV \end{bmatrix} \quad (۱۵-۴)$$

$$g(X) = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ -kT^* \end{bmatrix} \quad (۱۶-۴)$$

برای اینکه سیستم فوق به فرم سیستم (۱-۴) دربیاید، باید بررسی کرد که آیا سیستم (۱۳-۴) قابل تبدیل به فرم (۱-۴) است؟

۱-۳-۴ شرایط خطی سازی ورودی - حالت

سیستم غیرخطی (۱۳-۴) با $f(X)$ و $g(X)$ میدان‌های برداری هموار است که قابل خطی سازی تک ورودی است اگر و فقط اگر ناحیه Ω چنان وجود داشته باشد که شرایط زیر برقرار باشد:

(۱) میدان‌های برداری $\{g, ad_f g, \dots, ad_{f^{n-1}} g\}$ در Ω مستقل خطی باشند.

(۲) مجموعه $\{g, ad_f g, \dots, ad_{f^{n-2}} g\}$ در Ω پیچشی باشد [۳۰].

برای خطی سازی ورودی - حالت با توجه روابط (۱۳-۴)، (۱۴-۴)، (۱۵-۴) و (۱۶-۴) داریم:

$$ad_{f^0} g = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ -kT^* \end{bmatrix} = g \quad (۱۷-۴)$$

$$ad_f g = \begin{bmatrix} \beta cTV - \beta kTT^* \\ -\beta cTV + \beta kTT^* \\ k\mu T^* - k\beta TV \end{bmatrix} = F_1 \quad (۱۸-۴)$$

$$ad_{f^2} g = \begin{bmatrix} \beta(csV - ksT^* - c^2TV - \beta cT^2V + \beta kT^2T^* - \beta kT^2V + ckTT^* + k\mu TT^*) \\ -\beta(csV - ksT^* - c^2TV - \beta cT^2V + \beta kT^2V - cdTV + ckTT^* + dkTT^* + c\mu TV) \\ \beta(cV - kT^*)(dT - s + \beta TV) + \beta kT(cV - kT^*) - \beta kT(T^*\mu - \beta TV) \end{bmatrix} \quad (۱۹-۴)$$

$$= F_2$$

ماتریس کنترل پذیری به صورت زیر است:

$$\begin{bmatrix} g & ad_f g & ad_{f^2} g \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} g & F_1 & F_2 \end{bmatrix} \quad (20-4)$$

چون دترمینان ماتریس کنترل پذیری مخالف صفر می باشد پس شرط کنترل پذیری را دارد. در نتیجه $\{g, ad_f g, ad_{f^2} g\}$ مستقل خطی می باشد پس قابلیت خطی سازی فیدبکی را دارد.

از طرفی مجموعه $\{g, ad_f g\}$ پیچشی است چرا که براکت لی این دوتای این مجموعه را می توان به صورت بستگی خطی این بردارها نوشت $([g \quad ad_f g] = [g \quad F_1])$.

در نتیجه چون طبق توضیحات فوق شرایط خطی سازی پس خورد وجود دارد بنابراین رابطه (۴-۱۳) قابل خطی سازی ورودی - حالت می باشد.

۴-۳-۲ خطی سازی ورودی - حالت سیستم ویروس نقص ایمنی

برای خطی سازی باید روابط زیر برقرار شود [۳۱]:

$$L_g z_1 = L_{ad_f g} z_1 = \dots = L_{ad_{f^{n-2}} g} z_1 = 0 \quad (21-4)$$

$$L_{ad_{f^{n-1}} g} z_1 \neq 0 \quad (22-4)$$

با توجه به روابط (۴-۲۱) و (۴-۲۲) و از آنجا که در سیستم ویروس نقص ایمنی، $n=3$ می باشد، داریم:

$$L_g z_1 = L_{ad_f g} z_1 = 0 \quad (23-4)$$

$$L_{ad_{f^2} g} z_1 \neq 0 \quad (24-4)$$

حال با در نظر گرفتن پارامترهای (۲-۱۲) و شرایط اولیه (۲-۱۴)، فرض های زیر را خواهیم داشت:

$$\frac{\partial z_1}{\partial T} = \frac{\partial z_1}{\partial T^*} \quad (25-4)$$

$$\frac{\partial z_1}{\partial V} = 0 \quad (26-4)$$

با توجه به دو رابطه ی فوق، z_1 به صورت زیر انتخاب می شود:

$$z_1 = T + T^* - T_{eq} - T_{eq}^* \quad (27-4)$$

حال z_2 از روی z_1 به صورت زیر محاسبه می شود:

$$z_2 = \nabla z_1 f = (s - dT - \beta TV) + (\beta TV - \mu T^*) = s - dT - \mu T^*$$

$$z_2 = s - dT - \mu T^* \quad (28-4)$$

نهایتاً z_3 از روی z_2 به صورت زیر بدست می آید:

$$z_3 = \nabla z_2 f = -d(s - dT - \beta TV) - \mu(\beta TV - \mu T^*) = -sd + d^2 T + d\beta TV - \mu\beta TV + \mu^2 T^*$$

$$\Rightarrow z_3 = -sd + d^2 T + d\beta TV - \mu\beta TV + \mu^2 T^* \quad (29-4)$$

در ادامه به محاسبه نقطه تعادل در سیستم همراه شده می پردازیم.

طبق شرایط اولیه (۲-۴) و پارامترهای (۲-۱۲) برای z_1, z_2, z_3 داریم:

$$z_{1eq} = T_{eq} + T_{eq}^* - T_{eq} - T_{eq}^* = 0$$

$$z_{2eq} = s - dT_{eq} - \mu T_{eq}^*$$

$$z_{3eq} = -sd + d^2 T_{eq} + d\beta T_{eq} V_{eq} - \mu\beta T_{eq} V_{eq} + \mu^2 T_{eq}^* = 0$$

$$z_{eq} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (30-4)$$

در نتیجه طبق محاسبات بالا، لزوم وجود نقطه تعادل (۳۰-۴) اثبات شد.

در گام بعدی باید T^*, T و V برحسب z_1, z_2, z_3 محاسبه شود، بدین منظور ابتدا از روابط (۴-۴)

(۲۷) و (۲۸-۴) استفاده می شود:

$$\begin{cases} z_1 = T + T^* - T_{eq} - T_{eq}^* \\ z_2 = s - dT - \mu T^* \end{cases} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \begin{cases} \mu z_1 = \mu T + \mu T^* - \mu T_{eq} - \mu T_{eq}^* \\ z_2 = s - dT - \mu T^* \end{cases}$$

$$\Rightarrow \mu z_1 + z_2 = s + (\mu - d)T - \mu T_{eq} - \mu T_{eq}^*$$

$$\Rightarrow T = \frac{z_2 + \mu z_1 - s + \mu(T_{eq} + T_{eq}^*)}{(\mu - d)} \quad (31-4)$$

از طرفی با جایگذاری رابطه (۳۱-۴) در رابطه (۲۷-۴) داریم:

$$z_1 = T + T^* - T_{eq} - T_{eq}^*$$

$$\Rightarrow T^* = z_1 - \frac{z_2 + \mu z_1 - s + \mu(T_{eq} + T_{eq}^*)}{(\mu - d)} + (T_{eq} + T_{eq}^*) \Rightarrow T^* = z_1 - T + T_{eq} + T_{eq}^*$$

$$\Rightarrow T^* = \frac{z_1(\mu - d) - z_2 + \mu z_1 - s + \mu(T_{eq} + T_{eq}^*) + (\mu - d)(T_{eq} + T_{eq}^*)}{(\mu - d)}$$

$$\Rightarrow T^* = \frac{-z_1 d - z_2 - \mu z_1 + s - d(T_{eq} + T_{eq}^*)}{(\mu - d)} \quad (32-4)$$

با جایگذاری روابط (31-4) و (32-4) در رابطه‌ی (29-2) داریم:

$$z_3 = -sd + d^2 T + d \beta T V + \mu \beta T V + \mu^2 T^*$$

$$\Rightarrow z_3 = -sd + d^2 \left(\frac{z_2 + \mu z_1 - s + \mu(T_{eq} + T_{eq}^*)}{(\mu - d)} \right) + \beta \left(\frac{z_2 + \mu z_1 - s + \mu(T_{eq} + T_{eq}^*)}{(\mu - d)} \right) V + \mu^2 \left(\frac{-z_1 d - z_2 - \mu z_1 + s - d(T_{eq} + T_{eq}^*)}{(\mu - d)} \right)$$

$$\Rightarrow z_3(\mu - d) = -sd(\mu - d) + d^2(z_2 + \mu z_1 - s + \mu(T_{eq} + T_{eq}^*)) +$$

$$\beta(z_2 + \mu z_1 - s + \mu(T_{eq} + T_{eq}^*))V$$

$$+ \mu^2(-z_1 d - z_2 - \mu z_1 + s - d(T_{eq} + T_{eq}^*))$$

$$V = \frac{z_3(\mu - d) + sd(\mu - d)}{\beta(z_2 + \mu z_1 - s + \mu(T_{eq} + T_{eq}^*))} +$$

$$\frac{-d^2(z_2 + \mu z_1 - s + \mu(T_{eq} + T_{eq}^*)) + \mu^2(-z_1 d - z_2 - \mu z_1 + s - d(T_{eq} + T_{eq}^*))}{\beta(z_2 + \mu z_1 - s + \mu(T_{eq} + T_{eq}^*))} \quad (33-4)$$

در ادامه به بررسی درستی روابط (27-4)، (28-4) و (29-4) برای z_1, z_2, z_3 می‌پردازیم:

طبق رابطه (27-4) داریم:

$$z_1 = T + T^* - T_{eq} - T_{eq}^*$$

با مشتق گرفتن از رابطه فوق داریم:

$$\dot{z}_1 = \dot{T} + \dot{T}^*$$

با جایگذاری $\dot{T}$ و $\dot{T}^*$ از رابطه (۵-۲) در رابطه بالا خواهیم داشت:

$$\dot{z}_1 = (s - d\dot{T} - \beta TV) + (\beta TV - \mu \dot{T}^*) = s - d\dot{T} - \mu \dot{T}^* \quad (۳۴-۴)$$

از مقایسه روابط (۳۴-۴) و (۲۸-۴) به این نتیجه خواهیم رسید:

$$\dot{z}_1 = z_2 \quad (۳۵-۴)$$

به همین صورت برای رابطه (۲۷-۴) خواهیم داشت:

$$z_2 = s - d\dot{T} - \mu \dot{T}^*$$

با مشتق گرفتن از رابطه بالا داریم:

$$\dot{z}_2 = -d\ddot{T} - \mu \ddot{T}^*$$

با جایگذاری $\dot{T}$ و $\dot{T}^*$ از رابطه (۵-۲) در این رابطه، خواهیم داشت:

$$\dot{z}_2 = -d(s - d\dot{T} - \beta TV) - \mu(\beta TV - \mu \dot{T}^*) \quad (۳۶-۴)$$

از مقایسه رابطه (۳۶-۴) با رابطه (۲۹-۴) خواهیم داشت:

$$\dot{z}_2 = z_3 \quad (۳۷-۴)$$

درنهایت به طور مشابه برای رابطه (۲۹-۴) داریم:

$$z_3 = -sd + d^2\ddot{T} + d\beta TV - \mu\beta TV + \mu^2\ddot{T}^*$$

$$\dot{z}_3 = d^2\ddot{T} + d\beta\dot{TV} + d\beta\dot{TV} - \mu\beta\dot{TV} - \mu\beta\dot{TV} + \mu^2\ddot{T}^*$$

به طور مشابه با جایگذاری $\dot{T}$ و $\dot{T}^*$ و V خواهیم داشت:

$$z_3 = (d^2 + d\beta V - \mu\beta V)(s - d\dot{T} - \beta TV) + (d\beta T - \mu\beta T)(kT^* - cV - kT^*u) + \mu^2(\beta TV - \mu \dot{T}^*)$$

$$\Rightarrow \dot{z}_3 = (sd^2 - d^3T - 2d^2\beta TV + ds\beta V - d\beta^2TV^2 + d\beta kTT^* - d\beta cTV - \mu s\beta V + \mu\beta dVT + \mu\beta^2TV^2 - \mu\beta kTT^* + \mu\beta cTV + \mu^2\beta TV - \mu^3T^*) + (-d\beta kTT^* + \mu\beta kTT^*)u \quad (۳۸-۴)$$

اگر در رابطه (۳۸-۴) دقیق شویم، مشاهده خواهیم کرد که تمام جملات این رابطه برحسب $\dot{T}^*$ و $\dot{T}$

و V و u می باشد با توجه به روابط (۳۱-۴)، (۳۲-۴) و (۳۳-۴) رابطه ی (۳۸-۴) برحسب z_2, z_1 و z_0

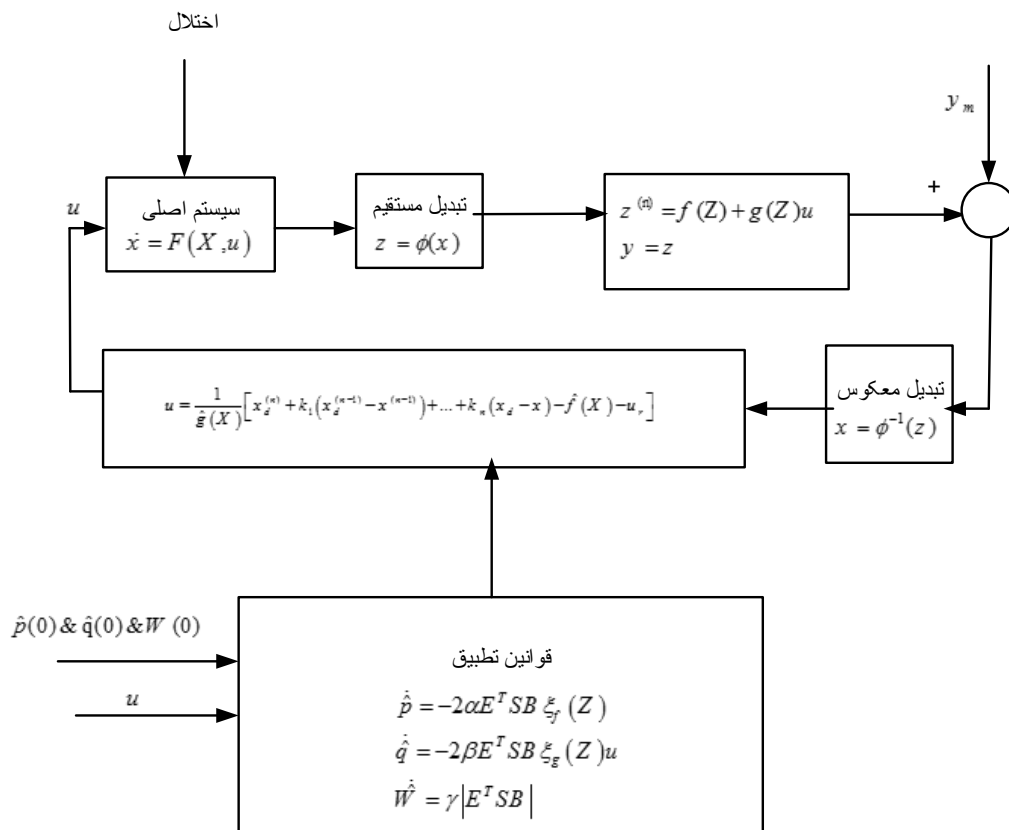
Z_3 می‌باشد درواقع به بیان دیگر داریم:

$$\dot{z}_3 = f(Z) + g(Z)u \quad (4-39)$$

که در آن:

$$Z = \begin{bmatrix} z_1 \\ z_2 \\ z_3 \end{bmatrix} \quad (4-40)$$

حال برای این مدل همراه شده، فازی تطبیقی طراحی می‌شود و در نهایت قانون کنترل بدست آمده را به سیستم اصلی اعمال خواهیم کرد.



شکل (۴-۱): بلوک دیاگرام روش فازی تطبیقی بکاررفته در این پایان‌نامه

۴-۳-۳ طراحی کنترل‌کننده فازی تطبیقی مقاوم برای مدل و بروس نقص ایمنی

در این مبحث ابتدا به طراحی کنترل‌کننده فازی می‌پردازیم، سپس به بیان قانون کنترل و شرایط پایداری و بیان قوانین تطبیق می‌پردازیم. ابتدا مدل همراه شده به صورت زیر معرفی می‌شود،

سپس با توجه به روابط (۳۵-۴)، (۳۷-۴) و (۳۹-۴) داریم:

$$\Rightarrow \begin{cases} \dot{z}_1 = z_2 \\ \dot{z}_2 = z_3 \\ \dot{z}_3 = f(Z) + g(Z)u + d(t) \end{cases}$$

درواقع داریم:

$$\Rightarrow \begin{cases} \dot{z}_1 = z_2 \\ \dot{z}_2 = z_3 \\ \ddot{z}_1 = f(Z) + g(Z)u + d(t) \end{cases}$$

و درنهایت مدل همراه شده‌ی سیستم (۵-۲) به صورت زیر است:

$$\ddot{z} = f(Z) + g(Z)u + d(t) \quad (۴۱-۴)$$

که در آن $d(t)$ اختلال می باشد و بردار حالت به صورت زیر است:

$$Z = \begin{bmatrix} z \\ \dot{z} \\ \ddot{z} \end{bmatrix} \quad (۴۲-۴)$$

بنابراین با توجه به روابط (۴۱-۴) و (۱۰-۴) برای قانون کنترل داریم:

$$\ddot{z}_d + k_1(\ddot{z}_d - \ddot{z}) + k_2(\dot{z}_d - \dot{z}) + k_3(z_d - z) = \hat{f}(Z) + \hat{g}(Z)u - u_r \quad (۴۳-۴)$$

$$\Rightarrow u = \frac{\ddot{z}_d + k_1(\ddot{z}_d - \ddot{z}) + k_2(\dot{z}_d - \dot{z}) + k_3(z_d - z) - \hat{f}(Z) - u_r}{\hat{g}(Z)} \quad (۴۴-۴)$$

که در آن

$$u_r = \hat{W} \operatorname{sgn}(E^T S B) \quad (۴۵-۴)$$

باکم کردن رابطه‌ی (۴۱-۴) از (۴۳-۴)، برای حلقه بسته داریم:

$$\ddot{e} + k_1\dot{e} + k_2e = (\hat{f}(Z) - f(Z)) + (\hat{g}(Z) - g(Z))u + d(t) - u_r \quad (۴۶-۴)$$

اگر دو سیستم $\hat{f}(Z)$ و $\hat{g}(Z)$ به خوبی طراحی شوند، به این معنا که $\hat{f}(Z)$ به $f(Z)$ و

$\hat{g}(Z)$ به $g(Z)$ تبدیل شود آنگاه طرف دوم معادله فوق صفر خواهد شد، درنتیجه داریم:

$$\ddot{e} + k_1 \ddot{e} + k_2 \dot{e} + k_3 e = 0 \quad (47-4)$$

اگر k_1, k_2 و k_3 مثبت و مناسب انتخاب شوند، e و مشتقات آن به صفر میل خواهد کرد:

$$z_d - z \rightarrow 0 \quad \text{as} \quad t \rightarrow \infty \quad (48-4)$$

به عبارت دیگر

$$z_d \rightarrow z \quad (49-4)$$

توابع f و g را به صورت فازی تخمین می‌زنیم و در رابطه (46-4) جایگذاری می‌کنیم:

$$\hat{f}(Z) = \hat{p}^T \xi_f(Z) \quad (50-4)$$

$$\hat{g}(Z) = \hat{q}^T \xi_g(Z) \quad (51-4)$$

$$\Rightarrow \ddot{e} + k_1 \ddot{e} + k_2 \dot{e} + k_3 e = (\hat{p}^T - p^T) \xi_f(Z) + (\hat{q}^T - q^T) \xi_g(Z) u + d(t) - u_r \quad (52-4)$$

در صورتیکه

$$p^* = \arg \min_{p \in \Omega_p} \sup_{X \in R^n} \|f(X) - \hat{f}(X|p)\| \quad (53-4)$$

$$q^* = \arg \min_{q \in \Omega_q} \sup_{X \in R^n} \|g(X) - \hat{g}(X|q)\| \quad (54-4)$$

اگر در رابطه فوق $\tilde{p}$ و $\tilde{q}$ و W به صورت زیر تعریف شوند:

$$\begin{cases} \tilde{p} = \hat{p} - p^* \\ \tilde{q} = \hat{q} - q^* \\ W = (p^{*T} - p^T) \xi_f(Z) + (q^{*T} - q^T) \xi_g(Z) u + d(t) \end{cases} \quad (55-4)$$

که W حداقل خطای تقریب است.

آنگاه داریم:

$$\Rightarrow \ddot{e} + k_1 \ddot{e} + k_2 \dot{e} + k_3 e = \tilde{p}^T \xi_f(Z) + \tilde{q}^T \xi_g(Z) u + W - u_r \quad (56-4)$$

۴-۳-۴ تشکیل معادلات حالت بر حسب خطا

$$\begin{cases} \dot{e}_1 = e_2 \\ \dot{e}_2 = e_3 \\ \dot{e}_3 = -k_1 e_3 - k_2 e_2 - k_3 e_1 + \tilde{p}^T \xi_f(Z) + \tilde{q}^T \xi_g(Z) u + W - u_r \end{cases} \quad (۵۷-۴)$$

حال رابطه ی (۵۷-۴) را به فرم ماتریسی بازنویسی می کنیم:

$$\dot{E} = AE + B \left(\tilde{p}^T \xi_f(Z) + \tilde{q}^T \xi_g(Z) u + W - u_r \right) \quad (۵۸-۴)$$

که در این رابطه A و B به صورت زیر تعریف می گردند:

$$A = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ -k_3 & -k_2 & -k_1 \end{bmatrix} \quad (۵۹-۴)$$

$$B = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} \quad (۶۰-۴)$$

۵-۳-۴ تابع لیاپانوف منتخب

برای اثبات پایداری تابع لیاپانوف زیر را پیشنهاد می دهیم:

$$V = \frac{1}{2} E^T S E + \frac{1}{2\alpha} (\hat{p}^T - p^{*T}) (\hat{p} - p^*) + \frac{1}{2\beta} (\hat{q}^T - q^{*T}) (\hat{q} - q^*) + \frac{1}{2\gamma} \tilde{W}^2 \quad (۶۱-۴)$$

که در آن

$$\begin{cases} \tilde{W} = \hat{W} - W_m \\ |\tilde{W}| \leq W_m \end{cases} \quad (۶۲-۴)$$

و W_m ثابت نامعلوم می باشد.

از آنجاکه $V > 0$ و $V(0) = 0$ است، اگر $\dot{V} < 0$ باشد در نتیجه $E \rightarrow 0$. برای این منظور ابتدا از تابع لیاپانوف نسبت به زمان مشتق می گیریم:

$$\dot{V} = \frac{1}{2} \dot{E}^T S E + \frac{1}{2} E^T S \dot{E} + \frac{1}{2\alpha} (\dot{\hat{p}}^T) (\hat{p} - p^*) + \frac{1}{2\alpha} (\hat{p}^T - p^{*T}) (\dot{\hat{p}}) + \frac{1}{2\beta} (\dot{\hat{q}}^T) (\hat{q} - q^*) + \frac{1}{2\beta} (\hat{q}^T - q^{*T}) (\dot{\hat{q}}) + \frac{2}{2\gamma} \tilde{W} \dot{W} \quad (۴-۶۲)$$

$$\Rightarrow \dot{V} = \frac{1}{2} \dot{E}^T S E + \frac{1}{2} E^T S \dot{E} + \frac{1}{\alpha} (\hat{p}^T - p^{*T}) (\dot{\hat{p}}) + \frac{1}{\beta} (\hat{q}^T - q^{*T}) (\dot{\hat{q}}) + \frac{1}{\gamma} \tilde{W} \dot{W} \quad (۴-۶۳)$$

با فرض:

$$A^T S + S A = -Q \quad (۴-۶۴)$$

(که در آن Q مثبت معین متقارن است).

نهایتاً می توان رابطه (۴-۶۳) را بصورت زیر نوشت:

$$\begin{aligned} \dot{V} &= -\frac{1}{2} E^T Q E + E^T S B (\tilde{p}^T \xi_f(Z) + \tilde{q}^T \xi_g(Z) u + \tilde{W} - u_r) + \\ \Rightarrow & \frac{1}{\alpha} (\hat{p}^T - p^{*T}) (\dot{\hat{p}}) + \frac{1}{\beta} (\hat{q}^T - q^{*T}) (\dot{\hat{q}}) + \frac{1}{\gamma} \tilde{W} \dot{W} \end{aligned} \quad (۴-۶۵)$$

رابطه فوق را می توان با جایگذاری $\tilde{p}^T$ و $\tilde{q}^T$ بصورت زیر ساده نمود:

$$\begin{aligned} \dot{V} = & -\frac{1}{2}E^TQE + E^TSBW + \left(E^TSB\xi_f(Z) + \frac{1}{\alpha}\dot{\hat{p}}\right)(\hat{p}^T - p^{*T}) + \\ & \left(E^TSB\xi_g(Z)u + \frac{1}{\beta}\dot{\hat{q}}\right)(\hat{q}^T - q^{*T}) - E^TSBu_r + \frac{1}{\gamma}\tilde{W}\dot{\hat{W}} \end{aligned} \quad (۶۶-۴)$$

نهایتاً با توجه به روابط (۴۵-۴) ، (۶۱-۴) و (۶۶-۴) داریم:

$$\begin{aligned} \dot{V} \leq & -\frac{1}{2}E^TQE + \left(E^TSB\xi_f(Z) + \frac{1}{\alpha}\dot{\hat{p}}\right)(\hat{p}^T - p^{*T}) + \\ & \left(E^TSB\xi_g(Z)u + \frac{1}{\beta}\dot{\hat{q}}\right)(\hat{q}^T - q^{*T}) + |E^TSB|W_m \\ & - |E^TSB|\hat{W} + \frac{1}{\gamma}\tilde{W}\dot{\hat{W}} \end{aligned} \quad (۶۷-۴)$$

$$\begin{aligned} \leq & -\frac{1}{2}E^TQE + \left(E^TSB\xi_f(Z) + \frac{1}{\alpha}\dot{\hat{p}}\right)(\hat{p}^T - p^{*T}) + \\ & \left(E^TSB\xi_g(Z)u + \frac{1}{\beta}\dot{\hat{q}}\right)(\hat{q}^T - q^{*T}) - |E^TSB|\tilde{W} + \frac{1}{\gamma}\tilde{W}\dot{\hat{W}} \end{aligned}$$

$$\dot{V} \leq -\frac{1}{2}E^TQE \quad (۶۸-۴)$$

بنابراین $\dot{V}$ منفی نیمه معین است، با مشتق‌گیری از V می‌توان نشان داد که $\ddot{V}$ محدود است،

بنابراین با توجه به لم باربالات

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \dot{V} = 0 \quad (۶۹-۴)$$

و نهایتاً داریم:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} E = 0 \quad (۷۰-۴)$$

برای حداقل نمودن خطای ردیابی E و خطای پارامترها و یا به‌طور معادل جهت حداقل سازی V ، قواعد تطبیق به‌صورت زیر انتخاب می‌شود

$$E^TSB\xi_f(Z) + \frac{1}{\alpha}\dot{\hat{p}} = 0 \quad (۷۱-۴)$$

$$E^TSB\xi_g(Z)u + \frac{1}{\beta}\dot{\hat{q}} = 0 \quad (۷۲-۴)$$

$$\frac{1}{\gamma} \dot{\hat{W}} - |E^T SB| = 0 \quad (۷۳-۴)$$

با فرض صفر بودن سه رابطه فوق:

$$\dot{V} \leq -\frac{1}{2} E^T Q E \quad (۷۴-۴)$$

بنابراین با توجه به رابطه بالا، $\dot{V} \leq 0$ می‌باشد.

برای محاسبه رابطه (۶۴-۴) ابتدا k_1 تا k_3 را طوری تعیین می‌شود که A هرگز باشد یعنی تمام ریشه‌ها در سمت چپ محور موهومی باشند، بعد از محاسبه A، نوبت به محاسبه S از رابطه (۶۴-۴) می‌رسد که بعد از محاسبه آن، قوانین تطبیق را به صورت زیر می‌باشد:

$$\dot{\hat{p}} = -\alpha E^T S B \xi_f(Z) \quad (۷۵-۴)$$

$$\dot{\hat{q}} = -2\alpha E^T S B \xi_g(Z) u \quad (۷۶-۴)$$

$$\dot{\hat{W}} = \gamma |E^T S B| \quad (۷۷-۴)$$

توجه کنید که در قوانین تطبیق α ، β و γ مقادیر مثبت می‌باشند که توسط طراح انتخاب می‌شوند.

در عمل برای جلوگیری از نوسانات ناخواسته^۱ از تابع اشباع (sat) به جای (sign) استفاده می‌شود.

$$\text{sat}\left(\frac{x}{\varphi}\right) = \begin{cases} 1 & x > \varphi \\ \frac{x}{\varphi} & -\varphi < x < \varphi \\ -1 & x < -\varphi \end{cases} \quad (۷۸-۴)$$

$\xi(Z)$ هم به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$\xi(Z) = \frac{\prod_{i=1}^n \mu_{A_i^{l_i}}(Z_i)}{\sum_{l=1}^m \prod_{i=1}^n \mu_{A_i^{l_i}}(Z_i)} \quad (۷۹-۴)$$

در نهایت با $\dot{V} < 0$ خواهیم داشت:

^۱ Chattering

$$E \rightarrow 0 \quad (۸۰-۴)$$

در نهایت این روش را با یک روش غیرخطی (فیدبک خروجی) مقایسه شده است [۳۲]. در این روش از یک خطی سازی جزئی با بهره گیری از ابزارهای ریاضی مشتق لی و براکت لی به صورت زیر استفاده شده است:

$$y = h(x) = T - T_0 \quad (۸۱-۴)$$

$$\begin{cases} L_g h(x) = 0 \\ L_g L_f h(x) = L_g (s - dT - \beta TV) = \beta T k T^* \neq 0 \end{cases} \quad (۸۲-۴)$$

در این قسمت درجه نسبی ۲ است زیرا:

$$\dot{y} = \dot{T} = s - dT - \beta TV \Rightarrow \ddot{y} = -\beta TV \quad (۸۳-۴)$$

بنابراین خطی سازی بصورت زیر است:

$$z = \begin{bmatrix} z_1 \\ z_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} h(x) \\ L_f h(x) \end{bmatrix} \quad (۸۴-۴)$$

که در آن قانون کنترل به صورت زیر تعریف می شود:

$$u = \frac{v - L_f^2 h(x)}{L_g L_f h(x)} \quad (۸۵-۴)$$

حال با فرض:

$$T^* = \varphi \quad (۸۶-۴)$$

برای سیستم (۵-۲) داریم:

$$\begin{bmatrix} \dot{z}_1 \\ \dot{z}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ c_1 & c_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} z_1 \\ z_2 \end{bmatrix} \quad (۸۷-۴)$$

که در آن

$$\dot{z}_2 = v = c_1 z_1 + c_2 z_2 \quad (۸۸-۴)$$

و برای رابطه (۷۷-۴) داریم:

$$\dot{\phi} = \beta T v - \mu \phi = \beta(z_1 + T_0) \left[\frac{z_2 - s + d(z_1 + T_0)}{-\beta(z_1 + T_0)} \right] \quad (۸۹-۴)$$

ℓ_1 و C_2 پارامترهای ثابتی هستند که تنظیم می‌شوند و پایداری رابطه را در $z_1 = z_2 = 0$ تضمین

می‌کنند که در این مورد

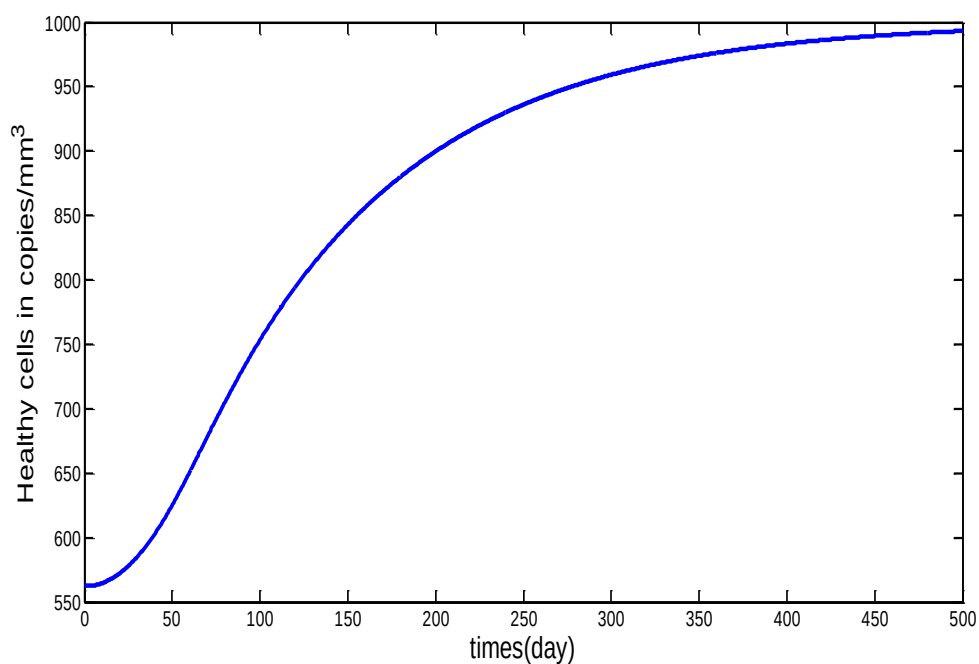
$$\dot{\phi}_{z_1=z_2=0} = -\mu \phi \quad (۹۰-۴)$$

۴-۴ نتایج شبیه‌سازی

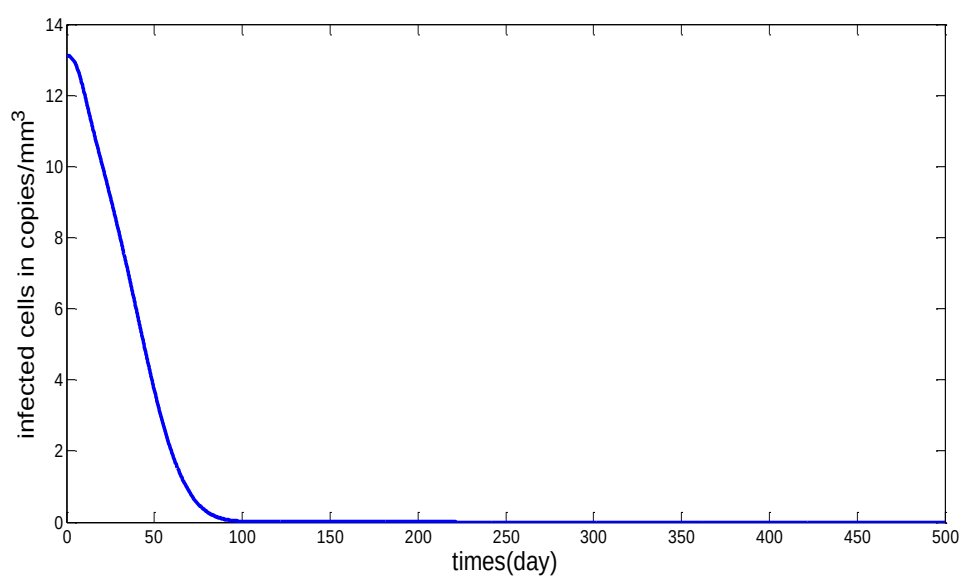
به‌منظور طراحی به این صورت عمل می‌شود که ابتدا سیستم اصلی با تبدیلات بدست آمده به فرم همراه

درمی‌آید سپس قانون کنترل طراحی می‌شود نهایتاً با کمک تبدیلات معکوس به سیستم اصلی اعمال

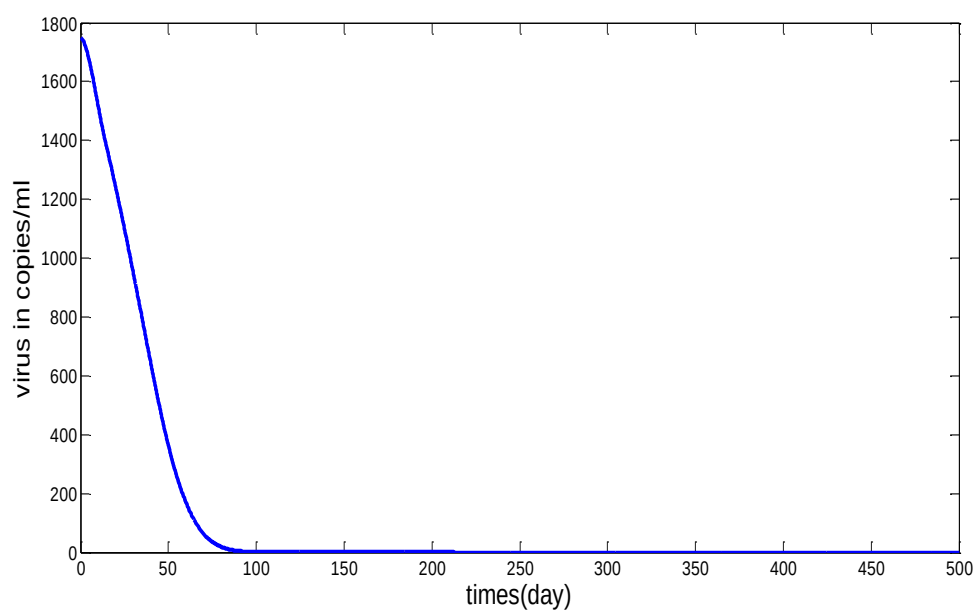
می‌شود که نتایج زیر را ارائه می‌دهد:



الف) جمعیت سلول‌های سالم در خون



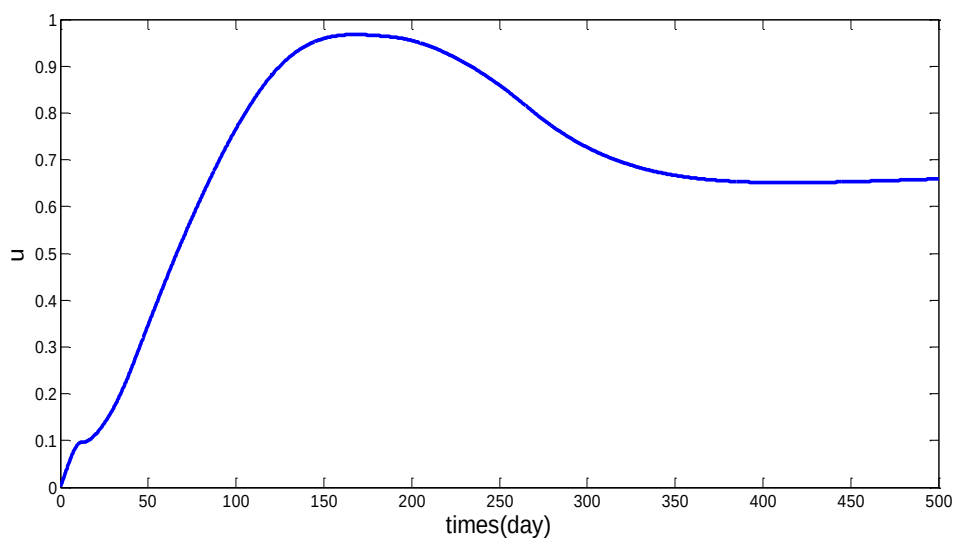
ب) جمعیت سلول‌های آلوده در خون



ج) جمعیت ویروس‌های آزاد در خون

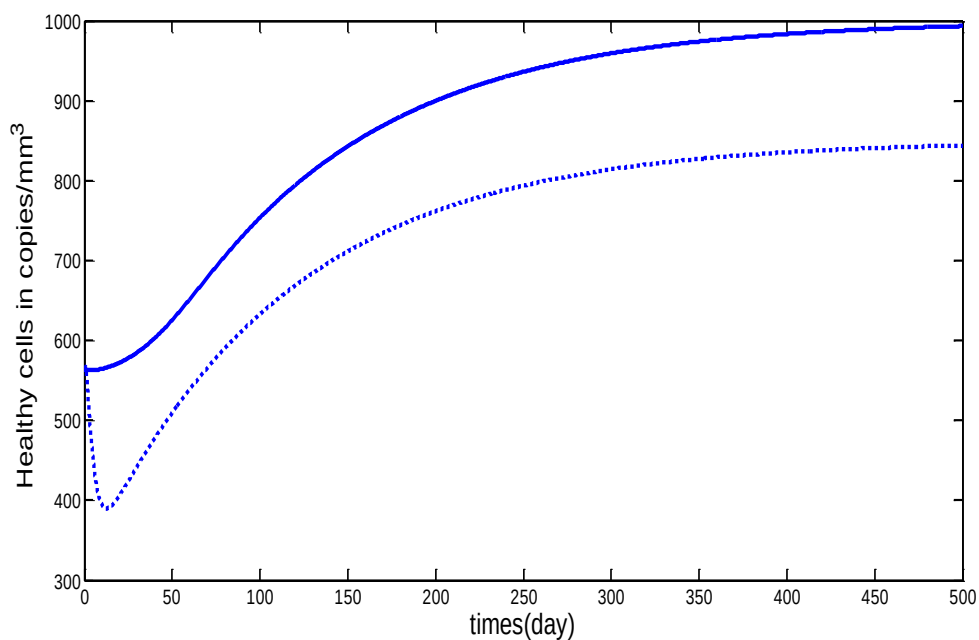
شکل (۴-۲): مشاهده‌ی تأثیر دارو بر سلول‌های سالم و آلوده و ویروس‌ها با استفاده از کنترل‌کننده فازی تطبیقی مقاوم در این طراحی برخلاف روش STR تعداد سلول‌های سالم به ۱۰۰۰ سلول که تعداد سلول‌های موجود در خون فرد سالم است، رسیده درحالی‌که در روش STR این تعداد سلول‌ها به ۷۱۲ سلول رسیده است. در این طراحی همچنین تعداد سلول‌های آلوده و ویروس‌ها را به صفر رسانده‌ایم. u هم که پارامتر تأثیر

دارو است و بین صفر و یک می باشد که به صورت زیر بدست آمده:



شکل (۳-۴): قانون کنترل بدست آمده با کمک فازای تطبیقی مقاوم (پارامتر تأثیر دارو)

در زیر جمعیت سلول های سالم در روش فازای تطبیقی مقاوم انجام شده در این پایان نامه با روش غیرخطی بیان شده در بالا مقایسه شده است [۳۲].

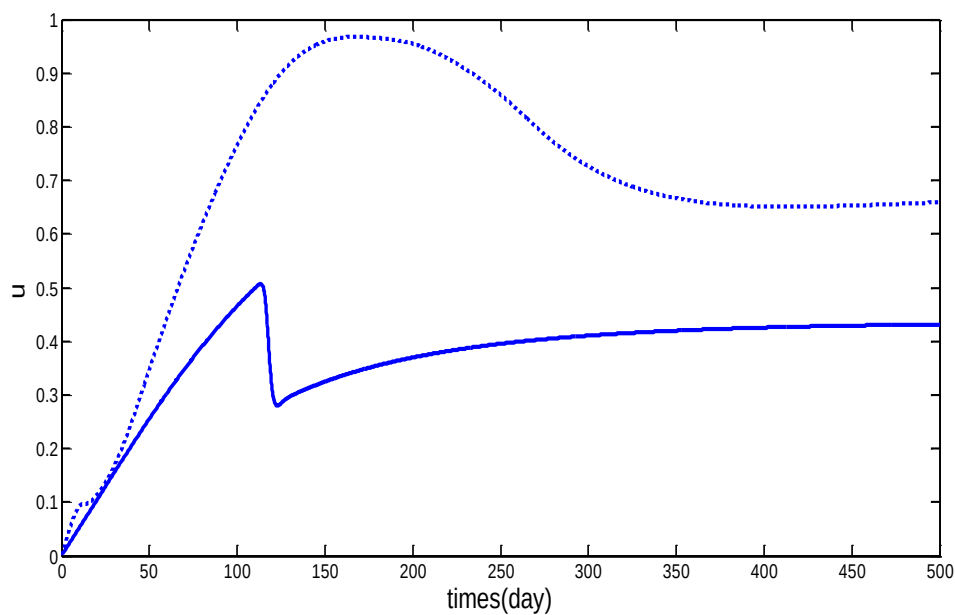


شکل (۴-۴): مقایسه جمعیت سلول های سالم در روش فازای تطبیقی مقاوم در این پایان نامه با روش بیان شده در [۳۲].

شکل خط چین شده روش فازای تطبیقی مقاوم در این پایان نامه را نشان می دهد.

در نتیجه با این مقایسه متوجه می شویم که این روش در درمان بسیار موفق بوده است. در زیر تأثیر دارو

در دو روش نشان داده شده است:



شکل (۴-۵): مقایسه تأثیر دارو در روش فازی تطبیقی مقاوم در این پایان نامه با روش بیان شده در [۳۲]. شکل خط چین

شده روش فازی تطبیقی مقاوم در این پایان نامه را نشان می دهد.

فصل پنجم

تعیین دوز دارو

۵-۱ درمان ویروس نقص ایمنی

۵-۱-۱ درمان ضد رتروویروس^۱ عفونت نقص ایمنی

درمان ضد رتروویروس نوع اصلی درمان ایدز می باشد که البته شفا بخش نیست، اما از بیمار شدن فرد برای سال ها جلوگیری می کند. درمان شامل داروهایی است که روزانه و تا آخر عمر مصرف می شود. ویروس نقص ایمنی یک ویروس است و همانند سایر ویروس ها وقتی که وارد سلولی در بدن می شود، کپی های جدیدی از خود می سازند که به وسیله آن ها دیگر سلول ها را آلوده می کند و اگر جلوی آن گرفته شود میلیون ها سلول را در مدت کوتاهی آلوده می کند [۳۷-۳۳]. درمان ضد رتروویروس ها شامل داروهایی است که هدف آن ها، آهسته کردن تکثیر و تولید ویروس نقص ایمنی در بدن می باشد [۳۸].

۵-۱-۲ درمان ترکیبی ویروس نقص ایمنی

برای اینکه درمان ضد رتروویروس برای مدت طولانی مؤثر باشد، نیاز است که چند داروی ضد رتروویروس را همزمان تجویز کرد که به عنوان درمان ترکیبی شناخته می شود. هایلای اکتیو آنتی رتروویروس تراپی^۲ به معنی درمان ضد رتروویروس با فعالیت بالا می باشد که برای توصیف ترکیب سه داروی ضد ویروس نقص ایمنی یا بیشتر از سه دارو بکار می رود. به طور کلی توصیه می شود که حداقل سه داروی ضد رتروویروس استفاده شود، چرا که اگر از یک دارو استفاده شود به مرور زمان عملکرد خود را از دست می دهد. ویروس نقص ایمنی به داروی موجود در بدن واکنش نشان می دهد و تغییر می کند و دارو دیگر، بر روی ویروس نقص ایمنی مؤثر نخواهد بود و در نتیجه ویروس ها مجدداً شروع به تکثیر می کنند به عبارت دیگر ویروس به دارو مقاوم می شود. اگر دو یا چند داروی ضد ویروس باهم مصرف شوند به مقدار قابل توجهی، میزان مقاومت دارویی را کاهش می دهد [۳۳].

۵-۱-۳ اسامی داروهای ضد رتروویروس

^۱ Retrovirus

^۲ Highly Active Anti Retroviral Treapy or HARRT

در حال حاضر ۳۰ داروی ضد رتروویروس تأیید شده در انگلستان وجود دارد تعداد زیادی داروی دیگر در دست مطالعه است. معمولاً هر داروی ضد رتروویروس ۳ نام دارند:

- گاهی داروها بر اساس نوع تحقیق یا نام شیمیایی خوانده می شوند مثلاً ای - زد - تی^۱
- نام دوم دارو، نام متداول برای تمام داروها با ساختار شیمیایی مشابه است مثلاً AZT با نام Zidovudine (ZDV) هم شناخته می شود.
- نام سوم، نام تجاری دارو است که توسط شرکت داروساز گذاشته می شود [۳۲ و ۳۳].

۴-۱-۵ تعیین زمان شروع دارو

در فصل اول زمان شروع دارو را به تفصیل بیان شد. روش علمی درمان در کلینیک های ایران، به این صورت است که درمان پس از شناسایی بیماران با روش درمان تأخیری^۲ و با استفاده از ترکیب سه دارویی انجام می گیرد به عبارت دیگر همان زمانی که به نقطه تعادل و $R_0 = 1.78$ می رسیم و باید درمان سه دارویی را آغاز می کنیم [۳۸].

۵-۱-۵ مدل فارماکوکنتیک

داروها به طور متداول با یک دوز ثابتی در یک زمان ثابت تجویز می شوند. فرض کنید که دارو هنگامی که در بدن پخش می شود به طور آنی و کامل بر طبق یک مدل جذب می شود و به این معنا که دارو بر طبق یک مدل مرتبه اول در بدن پخش می شود. میزان از دست دادن دارو در بدن به صورت زیر است:

$$\dot{X} = -KX \quad \text{for } n\tau < t < (n+1)\tau \quad (1-5)$$

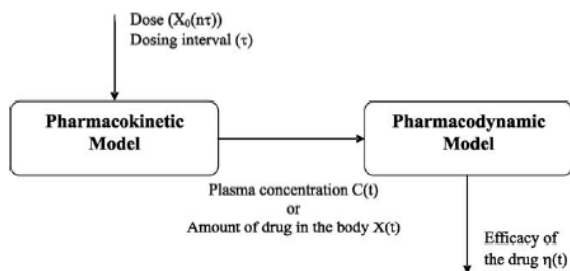
X مقدار دارو در بدن در زمان t و K مقدار ثابتی است که سرعت اتلاف دارو در بدن را نشان می دهد. علامت منفی در رابطه (۱-۵) نشان می دهد که دارو بین دو دوز، در بدن تلف شده است. K به حذف نیمه عمر دارو با $t_{1/2} = \ln 2 / K$ در خلال هر روز وابسته است، بنابراین شرایط اولیه به صورت زیر است:

$$X(n\tau^+) = X(n\tau^-) + X_0(n\tau) \quad (2-5)$$

^۱ AZT

^۲ late treapy

در این رابطه $X_0(n\tau)$ دوز تعیین شده در زمان $n\tau$ است. این ساده ترین مدل فارماکوکنتیک است.



شکل (۵-۱): شرح فارماکوکنتیک و فارماکودینامیک با غلظت پلاسما $C(t)$ و مقدار دارو در بدن $X(t)$ و تأثیر دارو $\eta(t)$. [۳۸].

هنگامی که دوز $X_0(n\tau)$ بافاصله زمانی τ تزریق می شود، آنگاه در بدن پخش می شود. مقدار داروی موجود در بدن $X(t)$ است که دارای غلظت پلاسمای $C(t)$ است و در بدن پخش می شود و باعث می شود که تأثیر $\eta(t)$ در افزایش سلول های سالم و کاهش سلول های آلوده و ویروس ها آشکار شود [۳۹ و ۴۰].

۵-۱-۶ مدل فارمودینامیک

در فصل اول توضیح دادیم که توابع غیرخطی گوناگونی به طور تجربی در منحنی پاسخ - غلظت به کار برده شده است. در زیر یک معادله برای تأثیر دارو با توجه به غلظت دارو آورده شده است [۴۰].

$$\eta(t) = \eta_{\max} \frac{C(t)^\gamma}{C(t)^\gamma + 1/Q} \quad (۳-۵)$$

در معادله ی بالا، $\eta(t)$ تأثیر غلظت $C(t)$ است، $\eta_{\max}$ بیشترین واکنش و یا به عبارتی بیشترین تأثیر دارو است و در نهایت Q و S هم پارامترهای ثابتی هستند. در این پایان نامه $\gamma = 1$ ، $\eta_{\max} = 1$ و $1/Q = C_{50}$ در نظر می گیریم [۴۰]. C_{50} غلظتی است که اثر دارو را به ۵۰٪ کاهش می دهد. در مدل فارماکوکنتیک، بدن نماینده ی از یک قسمت با حجم V_d است. مقدار دارو در بدن در زمان t توسط تکثیر غلظت پلاسمای $C(t)$ در حجم V_d به صورت زیر محاسبه می شود:

$$X_{50} = C_{50} V_d \quad (۴-۵)$$

$$X(t) = C(t)V_d \quad (5-5)$$

که با این فرض‌ها، پارامتر تأثیر دارو به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$\eta(t) = \frac{X(t)}{X(t) + X_{50}} \quad (6-5)$$

مدل‌های (5-1) و (5-6) در درمان با داروی زد - دی - وی^۱ در آزمایشگاه‌های واقعی تست شده‌اند. هدف درمان با داروی زد - دی - وی با ۶۰۰ میلی گرم در هرروز یعنی $\tau = 1$ و در مقابل ۳۰۰ میلی گرم از همان دارو و دو بار در روز یعنی $\tau = 0.5$ است. دسترسی به پارامترهای فارماکوکنتیک و فارماکودینامیک در ویوو^۲ بیان شده است، پارامترهای ویوو در مرجع [۴۱] داده شده است.

در این پایان نامه $K = 0.35h^{-1}$ و $C_{50} = 0.8mg/l$ و حجم معمول برای توزیع زد - دی - وی در بدن $V_d = 1.6/kg$ فرض شده است [۴۲].

۵-۲ محاسبه دوز دارو

ترکیب مدل‌های فارماکولوژیک (5-1) و (5-6) به طور ساده در محاسبه‌ی دوز واقعی بکار می‌رود.

۵-۲-۱ متالوژی

این روش به طور کامل در مرجع [۴۳] شرح داده شده است و به طور خلاصه در اینجا بیان می‌شود. این روش شامل دو گام زیر است:

گام اول: قانون کنترل پیوسته توسط راهبردهایی مانند تطبیقی و فازی تطبیقی مقاوم برای مدل سیستم ویروس نقص ایمنی باهدف افزایش سلول‌های سالم و کاهش سلول‌های آلوده و ویروس‌ها بدست می‌آید. گام دوم: دوزهای گسسته که برابر با قانون کنترل پیوسته محاسبه شده است و بر مبنای محاسبات بدست خواهد آمد. در زیر دو گام بالا را به طور کامل و با جزئیات بیان می‌کنیم:

^۱ ZDV

^۲ VIVO

سیگنال کنترل $u(t)$ را که در فصل‌های سوم و چهارم بدست آوردیم و تصاویر آن در شکل‌های (۳-۱۱) و (۴-۲) نمایش داده شده است را می‌بینید و فرض می‌کنید بیمار تحت درمان با زد - دی - وی است، بنابراین اثر مطلوب دارو $\eta^*(t)$ یعنی $\eta^*(t) = u(t)$ است. از معادله (۵-۶) می‌توان $X^*(t)$ مقدار داروی مطلوب در بدن، در زمان t را بدست آوریم.

$$X^*(t) = X_{50} \frac{\eta^*(t)}{1 - \eta^*(t)} \quad (۵-۷)$$

در اینجا فاصله دوزهای وارد شده به بدن τ و مقدار کل داروی مطلوب در بدن $\int_{n\tau}^{(n+1)\tau} X^*(t) dt$ است. بر طبق این رابطه مقدار کل دارو در بدن در آغاز هر وقفه‌ی دوز، در مدت یک روز $X_0(n\tau)$ است و مطابق روابط زیر محاسبه می‌شود:

$$\int_{n\tau}^{(n+1)\tau} X_0(n\tau) e^{-K(t-n\tau)} dt = \int_{n\tau}^{(n+1)\tau} X^*(t) dt \quad (۵-۸)$$

$$X_0(n\tau) = \frac{K}{1 - e^{-K\tau}} \int_{n\tau}^{(n+1)\tau} X^*(t) dt \quad (۵-۹)$$

بنابراین مقدار داروی واقعی توزیع شده در بدن $X(t)$ است که واکنش سیستم (۵-۲) به پالس‌های متوالی $X_0(n\tau)$ است. تأثیر واقعی $\eta(t)$ به واسطه معادله (۵-۶) محاسبه شده است.

این نشان می‌دهد که این روش و محاسبات دوز دارو کاملاً صحیح و قابل اعمال به چند بیمار است. اگر از داروهای ترکیبی دیگر غیر از زد - دی - وی هم استفاده کنیم آنگاه مدل (۵-۶) توسط مقدار وزن هر دارو در بدن و بر اساس توان هر عامل بدست خواهد آمد:

$$\eta(t) = \frac{\sum_{i=1}^p w_i x_i(t)}{\sum_{i=1}^p w_i x_i(t) + \sum_{i=1}^p w_i x_{50_i}} \quad (۵-۱۰)$$

و تأثیر کل داروها به صورت زیر است:

$$\eta^*(t) = \frac{\sum_{i=1}^p w_i x_i^*(t)}{\sum_{i=1}^p w_i x_i^*(t) + \sum_{i=1}^p w_i x_{50_i}} \quad (۵-۱۱)$$

و بر این اساس $X_i^*(t)$ ارزیابی می‌شود و (p-1) تا معادله مستقل به فرم زیر

$$f(x_1^*(t), \dots, x_i^*(t), \dots, x_p^*(t)) = 0 \quad (12-5)$$

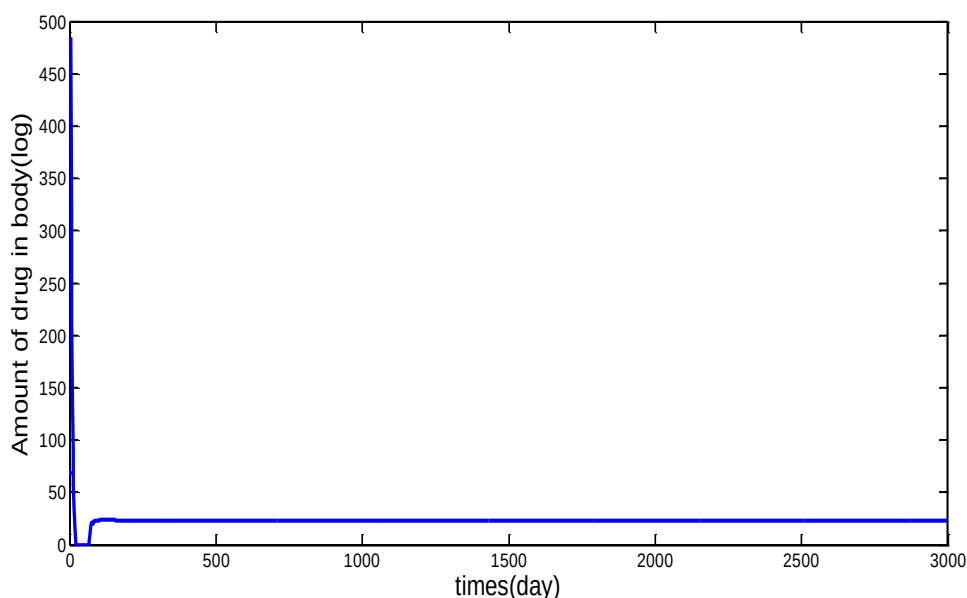
لازم داریم.

این معادلات مربوط به اثر متقابل بین توزیع داروهاست. نتایج شبیه‌سازی زد - دی - وی به ازای $\tau=1$ و $\tau=0.5$ در زیر آمده است.

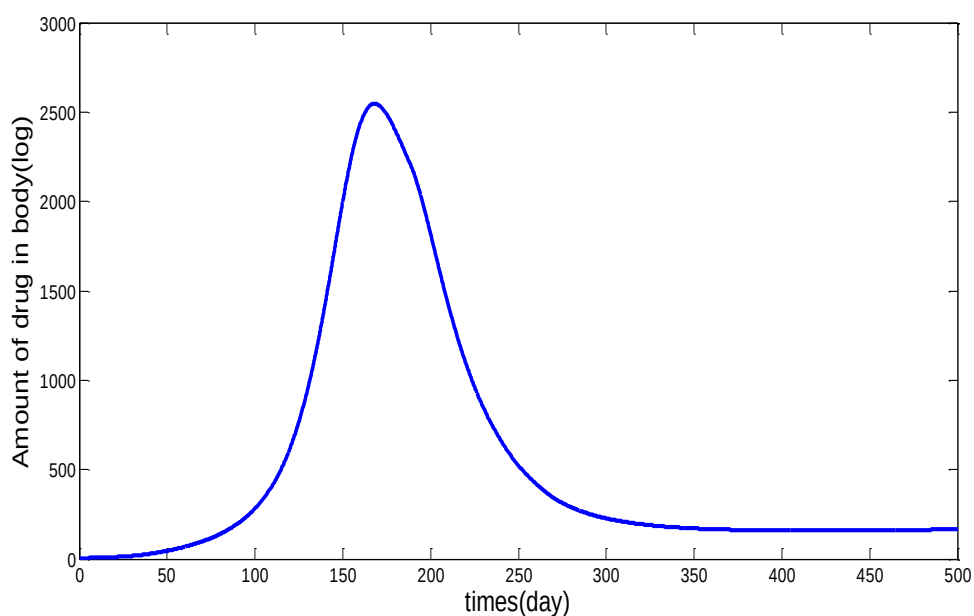
این نتایج با نتیجه‌هایی که در آزمایش‌های واقعی بدست آمده همسانی دارد و همچنین این نتایج نشان می‌دهد که مدل‌های (۲-۵) و (۶-۵) و مقادیر پارامترهای دارویی در شبیه‌سازی صحیح هستند.

۳-۵ نتایج شبیه‌سازی

ابتدا با بهره‌گیری از سیگنال کنترل $u(t)$ را که در فصل‌های سوم و چهارم بدست آمده و نتایج آن در شکل‌های (۱۱-۳) و (۲-۴) نمایش داده شده است، مقدار داروی مطلوب در بدن به صورت زیر بدست می‌آید:



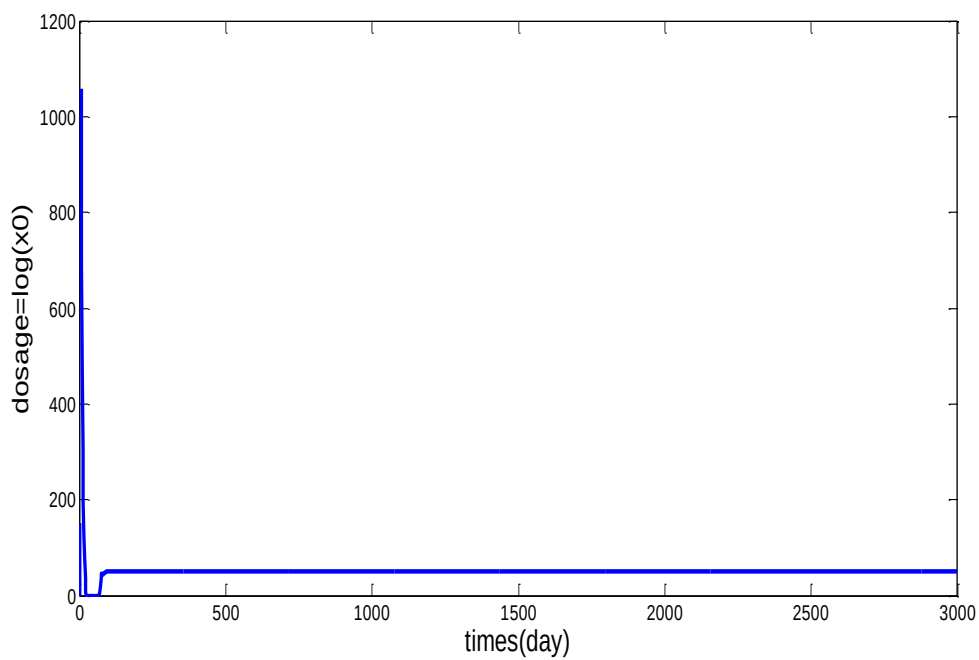
الف) مقدار داروی موجود در بدن در روش رگولاتور خودتنظیم



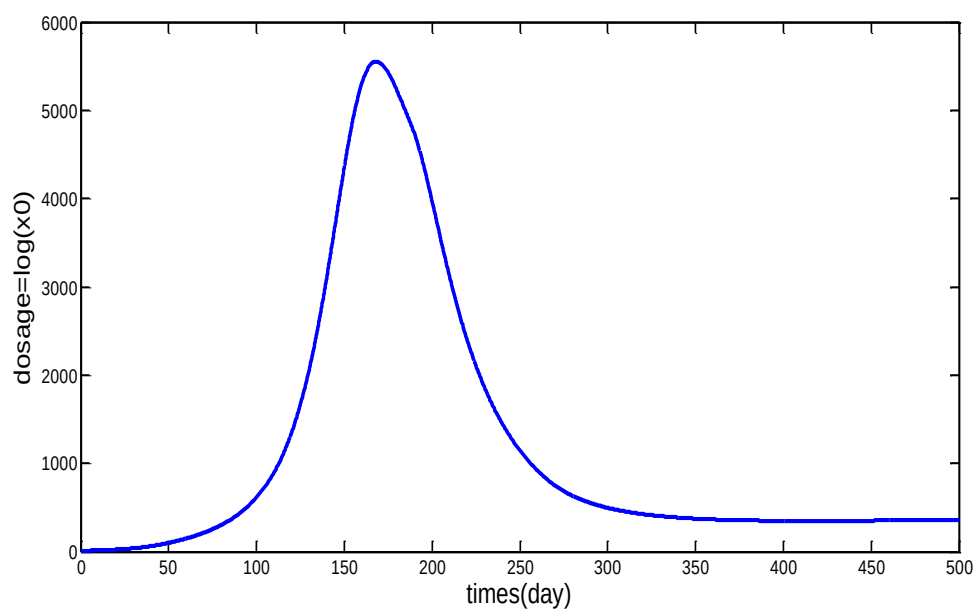
ب) مقدار داروی موجود در بدن در روش فازی تطبیقی مقاوم

شکل (۵-۲): مقدار داروی موجود در بدن

با فرض اینکه فاصله‌ی دوزهای وارد شده در بدن τ باشد و با توجه به مقدار کل داروی مطلوب در بدن، مقدار کل دارو در بدن که در آغاز هر وقفه‌ی دوز، تهیه شده است در مدت یک روز به صورت زیر می باشد:

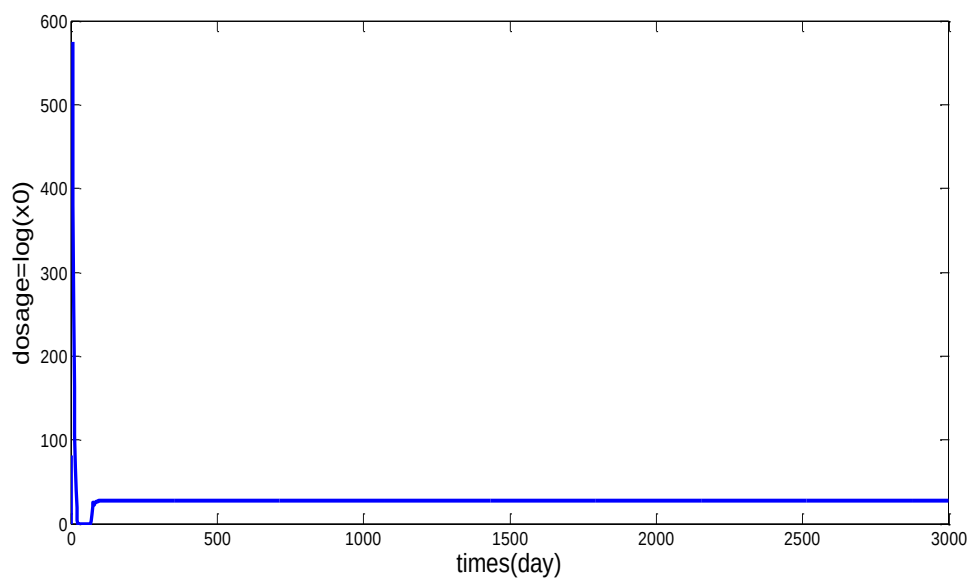


الف) مقدار دوز دارو در روش رگولاتور خودتنظیم به ازای $\tau=0.5$

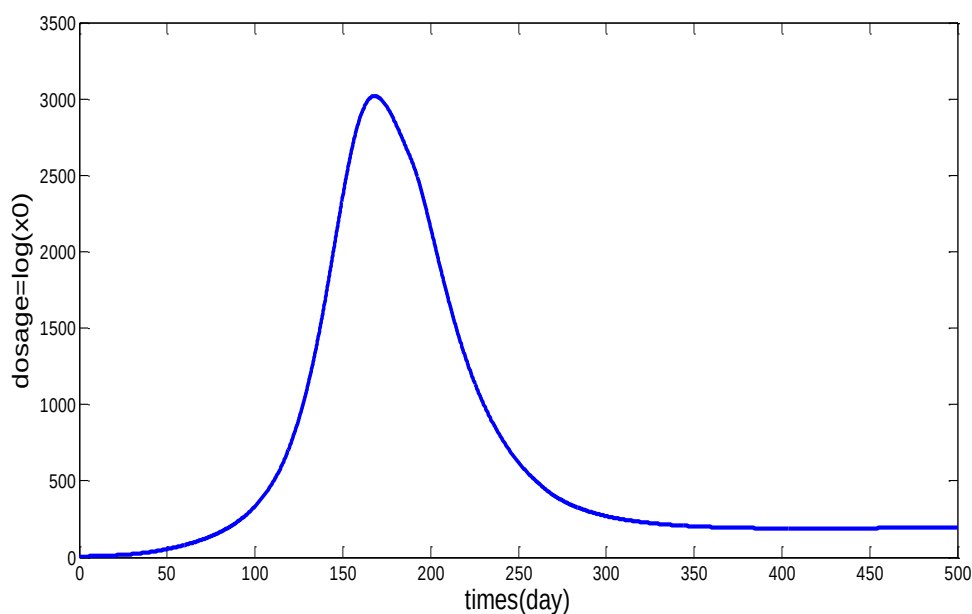


ب) مقدار دوز دارو در روش فازی تطبیقی مقاوم به ازای $\tau=0.5$

شکل (۳-۵): تعیین دوز دارو با فرض مصرف دو بار در روز از دارو، یعنی ۳۰۰ میلی گرم ($\tau=0.5$)



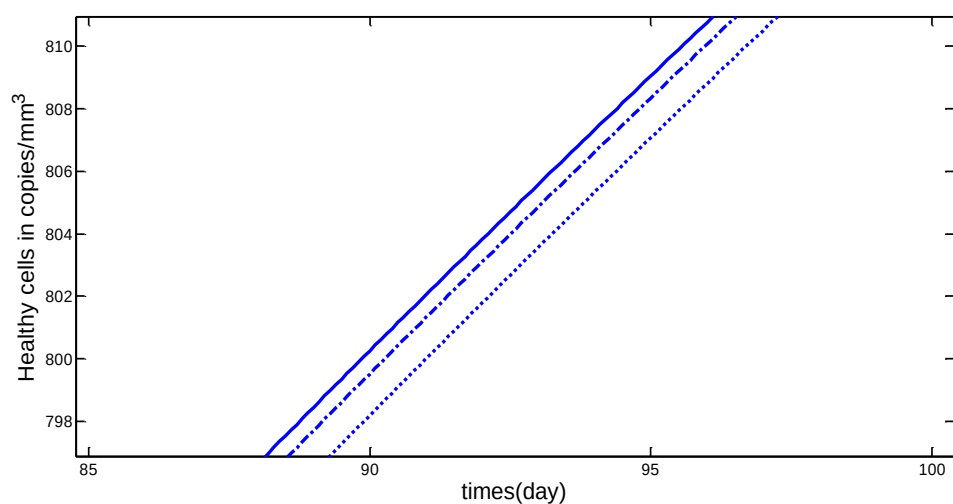
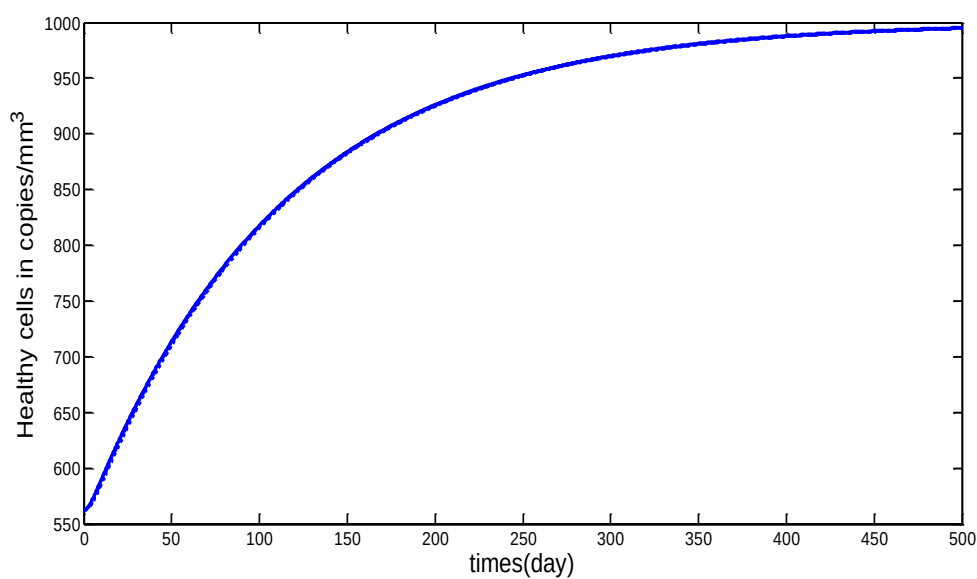
الف) مقدار دوز دارو در روش رگولاتور خودتنظیم به ازای $\tau=1$



ب) مقدار دوز دارو در روش فازی تطبیقی مقاوم به ازای $\tau=1$

شکل (۴-۵): تعیین دوز دارو با فرض مصرف یکبار در روز، یعنی ۶۰۰ میلی گرم ($\tau=1$)

هدف بعدی مقایسه فعالیت ویروس در درمان با ZDV، ۶۰۰ میلی گرم در هرروز یعنی $\tau=1$ ، در مقابل ۳۰۰ میلی گرم و دو بار در روز یعنی $\tau=2$ است. بدین منظور با انتخاب روش فازی تطبیقی مقاوم به عنوان روش مناسب، فعالیت ویروس ها را بررسی خواهیم کرد (با فرض $X_{50}=C_{50}V_d=1.288\text{mg/kg}$) در نهایت دوز دارو محاسبه شده را به بیمار اعمال خواهیم کرد. در نتیجه مقدار سلول های سالم به ازای $\tau=1$ و $\tau=0.5$ و $\tau=0.3$ بررسی شده است، برای سلول های سالم به ازای این سه τ داریم:



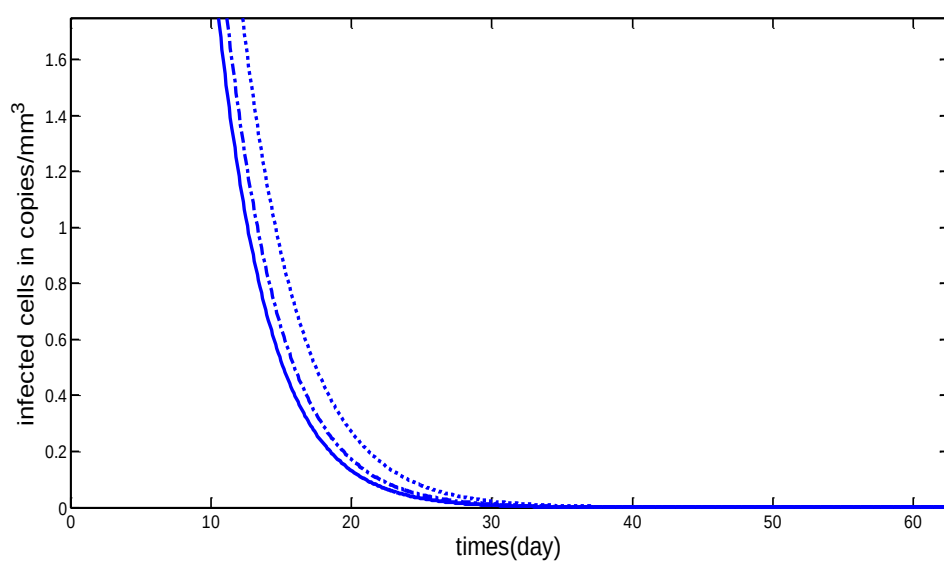
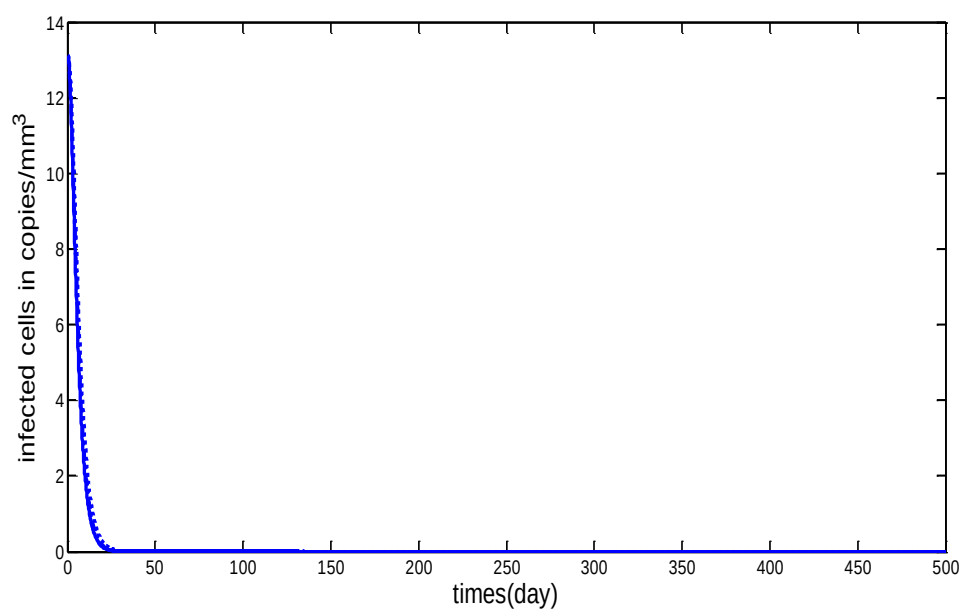
شکل (۵-۵): مشاهده سلول‌های سالم بعد از مصرف‌های متفاوت دارو (τ های متفاوت) که در پائین بزرگنمایی را به

ازای $\tau=1$ با نقطه‌چین و $\tau=0.5$ با خط‌چین - نقطه و به ازای $\tau=0.3$ با خط توپر می‌بینید.

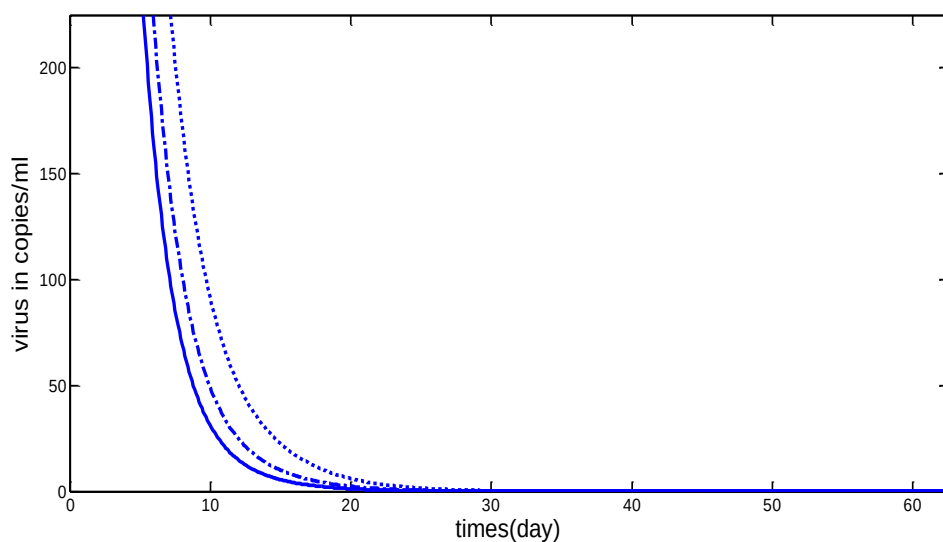
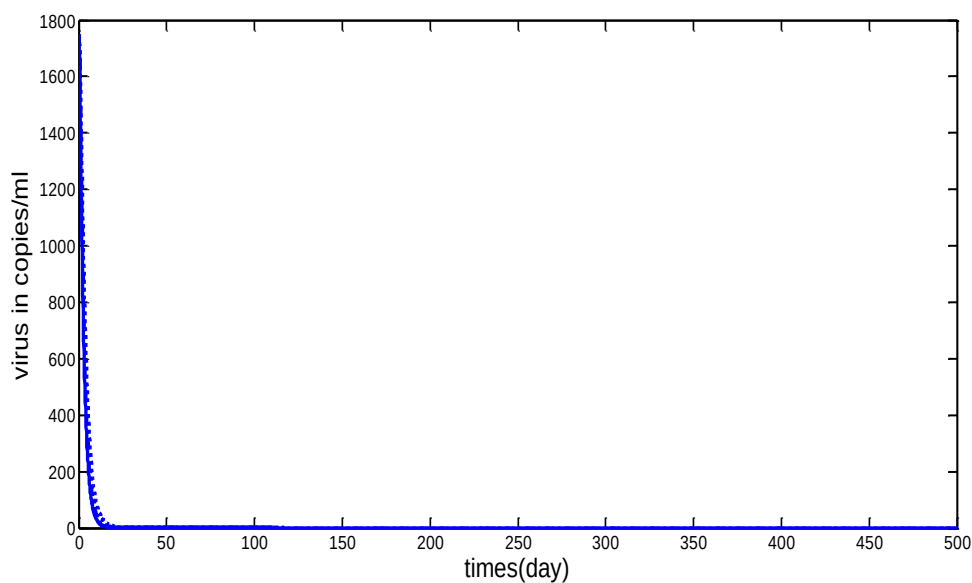
با دقت شدن در شکل (۵-۵) مشاهده خواهیم کرد هرچه τ کوچک‌تر شود یعنی همان مقدار دارو

در دفعات بیشتری مصرف شود، تولید سلول‌های سالم بیشتر خواهد بود که این مطلوب‌تر است.

برای مشاهده سلول‌های آلوده هم داریم:



شکل (۵-۶): مشاهده سلول‌های آلوده بعد از مصرف‌های متفاوت دارو (τ های متفاوت) که در پائین بزرگنمایی را به ازای $\tau=1$ با نقطه چین و $\tau=0.5$ با خط چین - نقطه و به ازای $\tau=0.3$ با خط توپر می‌بینید.
در نهایت برای بررسی ویروس‌ها داریم:



شکل (۵-۷): مشاهده ویروس بعد از مصرف‌های متفاوت دارو (τ های متفاوت) که در پائین بزرگنمایی را به ازای $\tau=1$ با نقطه چین و $\tau=0.5$ با خط چین - نقطه و به ازای $\tau=0.3$ با خط توپر می‌بینید.

در نتیجه با مشاهدات بالا با این نتیجه خواهیم رسید که درمان با زد - دی - وی ، ۳۰۰ میلی گرم یعنی دو بار در روز یعنی ($\tau=0.5$) در مقابل ۶۰۰ میلی گرم یعنی یکبار در روز ($\tau=1$) بهتر می‌باشد و همچنین درمان با زد - دی - وی ، ۲۰۰ میلی گرم یعنی سه بار در روز ($\tau=0.3$) در مقابل ۳۰۰ میلی گرم یعنی دو بار در روز ($\tau=0.5$) نتیجه بهتری به دنبال خواهد داشت.

فصل ششم

نتیجه‌گیری و کارهای آتی

۱-۶ نتیجه گیری

در این پایان نامه از دو روش برای طراحی استفاده شده است. در روش اول قانون کنترل تطبیقی از نوع رگولاتور خود تنظیم ارائه شده است که با طراحی این کنترل کننده تعداد سلول های سالم به ۷۱۲ سلول می رسد ولی در روش دوم یعنی استفاده از کنترل کننده فازی تطبیقی مقاوم تعداد سلول های سالم به ۱۰۰۰ سلول رسیده است همچنین استفاده از این قانون کنترل باعث از بین رفتن سلول های آلوده و ویروس ها در بدن بیمار می شود. از طرفی این روش توانایی غلبه بر اختلال و دینامیک مدل نشده را دارا می باشد. عدم فروجهش در سلول های سالم وعدم فراجاهش در سلول های آلوده و ویروس ها، در زمان های طولانی نشان دهنده ی موفقیت در درمان می باشد. در ادامه با کمک معادلات مربوط به تعیین دوز دارو، مقدار دارو موجود در بدن بعد از هر وقفه مصرف تعیین شده است. نهایتاً با مقایسه شبیه سازی های تعداد مصرف دارو در یک روز به این نتیجه خواهیم رسید که هرچه تعداد دفعات مصرف دارو در یک روز بیشتر باشد نتیجه بهتری از درمان خواهیم گرفت و با این کار از مصرف دارو با دوز بالا به صورت یک دفعه جلوگیری می شود با این کار اثر نامطلوب دارو بر سلول های دیگر نیز کاهش می یابد. لازم بذکر است که این نتایج با نتیجه هایی که در آزمایش های واقعی بدست آمده همسانی دارد.

۲-۶ پیشنهادها

در این پایان نامه از یک مدل مرتبه ۳، جهت درمان با داروهای ترکیبی استفاده و دوز دارو برای این مدل با بهره گیری از رگولاتور خود تنظیم و کنترل کننده فازی تطبیقی تعیین کردیم که منجر به افزایش سلول های سالم و کاهش سلول های آلوده و ویروس ها در بدن شد. در اینجا برای بررسی بیشتر و واقعی تر استفاده از مدل مرتبه بالاتر را پیشنهاد می دهیم که با بهره گیری از این مدل جمعیت ماکروفاژهای سالم و آلوده را هم در نظر خواهیم گرفت که درواقع با استفاده از این مدل ریاضی HIV-1 به مدل واقعی نزدیک تر خواهیم بود و همچنین می توان از یک کنترل ضربه ای به منظور ماهیت درمان استفاده نمود تا نتیجه گیری به واقعیت نزدیک تر باشد.

در این پایان نامه فرض شده است که تعداد سلول های سالم تنها در مغز استخوان ساخته می شوند و خودشان قابل تکثیر نیستند که این مطلب واقعیت ندارد ولی یک تخمین خوب است، در این جا پیشنهاد می شود تکثیر سلول های سالم در نظر گرفته شود تا مدل به واقعیت نزدیک تر شود.

مراجع

- [1] M. Lipman, T. Gluck, and M. Johnson, "An atlas of differential diagnosis in HIV disease," ser. The Encyclopedia of visual medicine series. Parthenon Pub. Group, (1995).
- [2] UNAIDS, "UNAIDS Report on the global AIDS epidemic," UNAIDS, Tech. Rep., (2010).
- [3] H. Zarei, A. Vahidian Kamyad, S. Effati, "An Adaptive Memetic Algorithm With Dynamic population Management For Designing HIV Multidrug Therapies," International Journal of Computational Sciences, pp 133-140, (2011).
- [4] F. J. Palella, K. M. Delaney, A. C. Moorman, M.O. Loveless, J. Fuhrer, G. A. Satten, D. J. Aschman, and S. D. Holmberg, "Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection," New England Journal of Medicine, vol. 338, no. 13, pp. 853-860, (1998).
- [5] D. Kirschner, "Using Mathematics to Understand HIV Immune Dynamics," Notices of the AMS, vol. 43, no. 2, pp. 191-202, February (1996).
- [6] C. Hermann and J. Rockstroh, "HIV 2010," Medizin Fokus Verlag, (2010).
- [7] M S. Ciupe, B. L. Bivort, D. M. Bortz and P. W. Nelson, "Estimating kinetic parameters from HIV primary infection data through eyes of three different mathematical models," Math.Biosci. 200, pp. 1-27, (2006).
- [8] M. A. Nowak and S. Bonhoeffer, "Scientific correspondence," Science, vol. 375, pp. 193, (1995).
- [9] B. Andrade Costa, J. M. Lemos, "Nonlinear feedback control of a HIV-1 infection model," 19th Mediterranean Conference on Control and Automation Aquis Corfu Holiday Palace, Corfu, Greece, pp. 20-23, June (2011).
- [10] R. Mirzadeh, A. Zare, "Fuzzy logic controls designed based on Genetic Algorithms for a Model of Disease HIV," 3rd Iranian Conference on Electrical and Electronics Engineering ,ICEEE,(2011).
- [11] P.S. Rivadeneira and C.H. Moog, "Impulsive control of single-input nonlinear systems with application to HIV dynamics," Mathematics and Computation 2188462–8474, (2012).

- [12] M. Baraño and J.M. Lemos, "Nonlinear control of HIV-1 infection with a singular perturbation model," *Biomedical Signal Processing and Control* 2,248–257, (2007).
- [13] R. Zurakowski, M. J. Messina, S. E. Tuna and A. R. Tee1, "HIV treatment scheduling via robust nonlinear model predictive control," 5th Asian Control Conference, (2004).
- [14] V. Yadav, S.N. Balakrishnan, "Optimal Impulse Control of Systems with Control Constraints," *Proceedings of the American Control Conference*, (2006).
- [15] M. A. Melgarejo, C.A. Peña-Reyes and E. Sanchez, "A Genetic-Fuzzy System Approach To Control a Model of the HIV Infection Dynamics," *IEEE International Conference on Fuzzy Systems* (2006).
- [16] Y. Ding, S. Member, IEEE, Z. Wang, Senior Member, IEEE, and Haiping Ye, "Optimal Control of a Fractional-Order HIV-Immune System With Memory," *IEEE Transection on control systems thecnology* VOL. 20, NO. 3, MAY (2012).
- [17] S. Ivanchenko, W. J. Godinez, M. Lampe, H. Krausslich, R. Eils, K. Rohr, C. Breauchle, B. Mouller, and D. C. Lamb, "Dynamics of HIV-1 Assembly and Release", *PLoS Pathog*, vol. 5, no. 11, pp. e1000652, November (2009).
- [18] J. M. Bailey and W. M. Haddad, "Drug dosing control in clinical pharmacology," *Control Systems, IEEE*, vol. 25, no. 2, pp. 35- 51, April (2005).
- [19] J. Pinheiro, J. M. Lemos, and S. Vinga, "Nonlinear MPC of HIV-1 infection with periodic inputs," in *50th IEEE Conference on Decision and Control and European Control Conference*, to be held in Orlando, FL, USA, December(2011).
- [20] V. Costanza, P. S. Rivadeneira, F. L. Biafore, and C. E. D'Attellis, "A closed-loop approach to antiretroviral therapies for HIV infection," *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 4, no. 2, pp. 139-148, April (2009).
- [21] P. W. Nelson and A. S. Perelson, "Mathematical analysis of delay differential equation models of HIV-1 infection," *Mathematical biosciences*, vol. 179, no. 1, pp. 73-94, (2002).
- [22] I. K. Craig, X. Xia, and J. W. Venter, "Introducing HIV/AIDS Education Into the Electrical Engineering Curriculum at the University of Pretoria," *IEEE Transactions on Education*, vol. 47, no. 1, pp. 65-73, February (2004).
- [23] I.K Craig and X. Xia, "Can HIV/AIDS be controlled? Applying control engineering concepts outside traditional _elds," *Control Systems, IEEE*, vol. 25,

no. 1, pp. 80-83, February (2005).

- [24] A. Perelson and P. Nelson, "Mathematical Analysis of HIV-1 Dynamics in Vivo," SIAM, vol. 41, no. 1, pp. 3-44, (1999).
- [25] M. Mhaweji, C. Moog, F. Biale, C. Brunet-François, "Control of the HIV infection and drug dosage," Biomedical Signal Processing and Control 5 (1) ,45–52(2010).
- [26] M. Legrand, E. Comets, G. Aymard, R. Tubiana, C. Katlama, B. Diquet, An in vivo pharmacokinetic, "pharmacodynamic model for antiretroviral combination," HIV Clinical trials 4 (3) ,170–183, (2003).
- [27] K.J. Åström, B. Wittenmark. "Adaptive control," (2nded).Addison-Wesley Publishing Company, (2nded). (1995).
- [28] L. Ljung. "System identification: Theory for the user,"(2nded),Prentice Hall PTR,(1999).
- [29] Li-Xin Wang, " Fuzzy systems and control: Design and stability analysis," Englewood cliffs, NJ: Prentice-Hall, (1994).
- [30] J. E. Slotine and W. Li, "Applied Nonlinear Control," New York Prentice Hall, (1991).
- [31] G. Conte, C.H. Moog, A.M. Perdon, "Algebraic Methods for Nonlinear Control Systems," seconded, Springer, London, UK, (2007).
- [32] M. Mhaweji, C.H. Moog, Federico Biale and C. Brunet-François, " Control of the HIV infection and drug dosage," Biomedical Signal Processing and Control 5 ,45–52, (2010).
- [33] J. Alvarez-Ramirez, "Feedback control of the chemotherapy of HIV," International Journal of Bifurcation and Chaos 10 (9), 2207–2219, (2000).
- [34] S. GE, Z. Tian, T. Lee, "Nonlinear control of a dynamic model of HIV-1," IEEE Transactions on Biomedical Engineering 52 (3), 353–361, (2005).
- [35] M. Brandt, G. Chen, " Feedback control of a biodynamical model of HIV-1", IEEE Transactions on Biomedical Engineering 48 (7), 754–759, (2001).
- [36] F. Biale, C. D.Attellis, "Exact linearization and control of an HIV-1 predatorprey model," in: 27th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Shanghai, China, (2005).
- [37] H. Chang, H. Shim, J. Seo, "Control of immune response of HIV infection model by gradual reduction of drug dose," in: 43rd Conference on Decision and Control

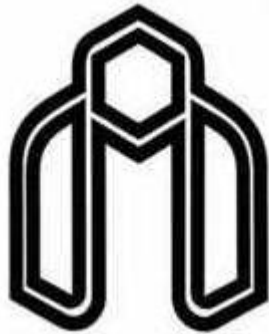
- Atlantis, Paradise Island, Bahamas, (2004).
- [38] M. Rowland, T. Tozer, "Clinical Pharmacokinetics," Lea & Febiger, (1980).
- [39] G. Wagner, "Fundamentals of clinical pharmacokinetics," Drug Intelligence Publication, inc., (1975).
- [40] M. Gilabadi and D. Perrier, "Drugs and the Pharmaceutical Sciences," Pharmacokinetics, vol. 1, Marcel Dekker, 270 Madison Avenue, New York, New York, 10016, (1975).
- [41] HIV pharmacology, available at <http://www.hivpharmacology.com/>.
- [42] M.J. Mhaweji, C.H. Moog, F. Biafore, "Drug dosage control of the HIV infection dynamics," in: Proceedings of JOBIM, Nantes, June, (2009).
- [43] P. Ataiy, S.K. Setaredaran, "Determine the amount of the drug in the treatment of AIDS," Twelfth Iranian Biomedical Engineering Conference-Tabriz, from 25th till 27th Aban,(1384)

Abstract

In this thesis, a third-order model of immunodeficiency virus is presented and the dose is determined with designation the combination therapy effect intreatment. The objective of the control law increases the number of healthy cells in the body of the patient. Therefore two control methods are proposed based on the model and free of model. In the first method, an adaptive control of the type self-tuning regulator is offered, then a nonlinear model is alternative a linear model. In the second method, the nonlinear model is converted to companion form and a robust adaptive fuzzy control law is introduced. Then calculate the dose for the treatment and comparison between how the drug use. Then stability of proposed methods are proved of lyapunof theorem. The simulation results show the good performance of control methods.

Keyword:

Immunodeficiency- T lymphocytes cells- Modeling Immunodeficiency- Adaptive control- Robust adaptive fuzzy control



Sharood University of Technology

Faculty of Electrical & Robotic Engineering

**Adaptive fuzzy control to adjust dosage for treatment
human immunodeficiency virus**

Shima samadzade

Supervisor:

Dr. Ali Akbarzade Kalat

Dr. Mohammad Hadad Zarif

September 2014

