

تعیین دوز داروی شیمی درمانی در بیماری سرطان با استفاده از کنترل کننده فازی

نوع-۲

شبنم سالم^{۱*}، سید حمید محمودیان^۲، خوشنام شجاعی ارانی^۳^{۱،۲،۳} دانشکده برق، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف آباد

خلاصه

با توجه به وجود عوارض جانبی زیاد در استفاده از داروهای شیمی درمانی تعیین بهینه این دارو ها می تواند در کاهش این عوارض نقش بسزایی داشته باشد. در این مقاله با تعریف دو شاخص مقایسه ای جدید در جهت مقایسه رفتاری بین دو کنترل کننده فازی نوع-۱ و نوع-۲ پرداخته می شود. بدین منظور با در نظر گرفتن میزان خطای موجود در شمارش سلولهای سرطانی، به ارائه یک مدل فازی بهینه شده با الگوریتم ژنتیک پرداخته می شود. نتایج بیانگر برتری نسبی فازی نوع-۲ در مقایسه با نوع-۱ هستند.

کلمات کلیدی: دوز دارو، کنترل کننده فازی نوع-۲ فاصله ای^۲، نامعینی، اثر عدم قطعیت^۳

۱. مقدمه

سرطان یکی از خطرناکترین بیماری ها است که هر ساله منجر به مرگ عده زیادی در سراسر جهان می شود. اگر چه شیوه های درمانی جدیدی از جمله ژن درمانی^۴ و ایمنی درمانی^۵ در سالهای اخیر توسط پزشکان ارائه شده اند، اما همچنان این روشها در هاله ای از ابهامند. در درمان سرطان بسته به تشخیص پزشک از جراحی، شیمی درمانی^۶، پرتودرمانی^۷ یا هورمون درمانی^۸ استفاده می شود. شیمی درمانی همچنان از موثرترین روشهای درمان در این زمینه است که عوارض جانبی زیادی از جمله مقاومت به درمان و مسمومیت دارویی در بردارد [1]. از این رو دوز داروی شیمی

* Email: Shabnam.salem@gmail.com

² Interval type -2 Fuzzy Controller³ Footprint of Uncertainty⁴ Genetherapy⁵ Immunotherapy⁶ Chemotherapy⁷ Radiation⁸ Hormone therapy

درمانی باید به دقت تنظیم گردد تا کمترین آسیب رسانی به بافت‌های سالم و بیشترین اثر بخشی روی سلول‌های سرطانی حاصل شود [2]. بدین منظور تئوری کنترل حلقه بسته را می‌توان برای بهینه‌سازی دوز درمان بکار برد. روش‌های مختلفی برای مدل‌سازی رشد سلول‌های سالم و سرطانی معرفی شده‌اند. بعضی از این مدل‌ها بر اساس اتوماتای سلولی¹ [3-4] و برخی بر اساس معادلات دیفرانسیل با مشتقات جزئی² و اتوماتای سلولی [5-6] معرفی می‌شوند.

مدل‌های ریاضی و تئوری کنترل برای ارتقا کیفیت درمان و یافتن روش‌های سیستماتیک برای تعیین دوز داروی تزریقی به کار گرفته می‌شوند. در اولین تلاش‌ها در این زمینه سوان³ از یک مدل رشد منطقی برای بهینه‌سازی دوز داروی تزریقی شده استفاده کرد [7]. پس از آن مارتین⁴ از کنترل بهینه برای تعیین دوز مناسب دارو برای بیماران استفاده کرد [8]. مدل‌های مقایسه‌ای بر اساس پاسخ سیستم ایمنی و درمان دارویی شامل سلول‌های تومور، سلول‌های ایمنی سلول‌های میزبان و اثر متقابل دارویی، توسط پیلیس⁵ ارائه شد که از تئوری کنترل بهینه برای یافتن دوز بهینه داروهای شیمی درمانی استفاده کرد [9]. شبکه‌های عصبی توسط فلورز⁶ در پژوهشی برای یافتن دوز بهینه دارو بر اساس خطی سازی فیدبک به کار گرفته شد [10]. حداکثر سازی تعداد سلول‌های موثر و تمرکز اینترلوکین- γ ⁷ در بهینه‌سازی داروی تزریقی شده توسط بردن⁸ در نظر گرفته شد [11]. تئوری پایداری لیاپانوف بر یک سیستم حلقه بسته کنترلی توسط غفاری به منظور ارتقا سیستم به ناحیه‌ای با سلول‌های تومور کمتر، اعمال شد [12]. منطق فازی برای بهینه‌سازی دوز دارو توسط خالوزاده به کار گرفته شد [13]، که در آن از مدل رشد سلولی گامپرتزین⁹ برای بهینه‌سازی یک تابع هزینه¹⁰ هزینه¹¹ که همزمان تعداد سلول‌های سالم و سرطانی را همزمان مد نظر قرار می‌داد، استفاده شد. اخیراً مدل چند وجهی¹¹ وستمن¹² [1] توسط بهمنی و خالوزاده استفاده شد [15]. در این مدل یک مدل چند وجهی به منظور تشریح مقاومت دارویی بسط داده شده و دو قید بر میزان فعال داروهای شیمی درمانی جهت جلوگیری از مقاومت به دارو و مسمومیت دارویی اعمال شده است. الگوریتم ژنتیک تغییر یافته برای بهینه‌سازی دوز داروی بیماران استفاده شده است. در این مقاله فازی نوع-2 فاصله‌ای TSK جهت کنترل داروی تزریقی به بیمار با مدل ریاضی ارائه شده در [14]، به کار گرفته شده است. الگوریتم ژنتیک برای مینیمم کردن یک تابع هزینه که ترکیبی از تعداد سلول‌های سرطانی و سلول‌های سالم است، استفاده شده است.

ساختار کلی این مقاله به این فرم است. در قسمت دوم این مقاله مرور مختصری بر چهارچوب ریاضی مدل بیمار و فازی نوع دو فاصله‌ای پرداخته شده است. مدل پیشنهادی سیستم در قسمت سوم مورد بحث قرار گرفته است. نتایج شبیه‌سازی در بخش چهارم ارائه شده و در نهایت فصل آخر به نتیجه‌گیری اختصاص داده شده است.

¹ Cellular Automata

² Partial Differential Equation(PDE)

³ Swan

⁴ Martin

⁵ Pillis

⁶ Floares

⁷ Interleukin-2

⁸ Burden

⁹ Gompertzian Model

¹⁰ Cost Function

¹¹ Compartmental Model

¹² Westman

۲- چهار چوب ریاضی

۱-۲ مدل وستمن برای رشد سلولهای سرطانی

در مدل وستمن هر سلول در سیکل عمر خود ۴ فاز به نامهای $G1$ ، S ، G و M دارد. در فاز $G1$ سنتز پروتئین و ریبونوکلیتیک اسید^۱ فعال است و متعاقباً در فاز S ، دزوکسی ریبونوکلیتیک اسید^۲ ساخته میشود. در فاز $G2$ کروموزوم های بهم تابیده متراکم شده و تقسیم هسته ای و سیتوپلاسمی در فاز M رخ می دهد. در مدل وستمن سلولهای سرطانی بر اساس چرخه سلولی^۳، با توجه به مقاوم بودن یا حساس بودن به دارو به دو دسته P و S تقسیم می شوند. چهار مقیاس P_S و P_R (متعلق به دسته P به ترتیب حساس به دارو و مقاوم به دارو) و C_S و C_R (متعلق به دسته C به ترتیب حساس به دارو و مقاوم به دارو) تعریف میشوند. معادلات دینامیکی (1) تا (5) مدل‌های ریاضی این چهار مقیاس و ارتباط متقابل آنها را تشریح می کند

$$\frac{dP_S(t)}{dt} = \left((1 - \alpha_S - \mu_{P_S C_R} - \mu_{P_S P_R}) P_S(t) + \mu_{P_R P_S} P_R(t) \right) F + \beta_S C_S(t) - \delta_{P_S} P_S(t) + \left(-\mu_{P_S P_R, d} P_S(t) + \beta_{S, d} C_S(t) - K_{p, d} P_S(t) \right) W(drug) \quad (1)$$

$$\frac{dP_R(t)}{dt} = \left((1 - \alpha_R - \mu_{P_R C_S} - \mu_{P_R P_S}) P_R(t) + \mu_{P_S P_R} P_S(t) \right) F + \beta_R C_R(t) - \delta_{P_R} P_R(t) + \left(-\mu_{P_S P_R, d} P_S(t) + \beta_{R, d} C_R(t) - K_{p, d} P_S(t) \right) W(drug) \quad (2)$$

$$\frac{dC_S(t)}{dt} = \left(\alpha_S P_S(t) + \mu_{P_R C_S} P_R(t) \right) F - \beta_S C_S(t) - \delta_{C_S} C_S(t) - (\beta_{S, d} + K_{C, d}) C_S(t) W(drug) \quad (3)$$

$$\frac{dC_R(t)}{dt} = \left(\alpha_R P_R(t) + \mu_{P_S C_R} P_S(t) \right) F - \beta_R C_R(t) - \delta_{C_R} C_R(t) - \beta_{R, d} C_R(t) W(drug) \quad (4)$$

$$F = \lambda \log \left(\frac{K}{P_S(t) + P_R(t) + C_S(t) + C_R(t)} \right) \quad (5)$$

پارامترهای مورد استفاده در این مدل در جدول (۱) لیست شده اند. مقادیر اولیه برای معادلات دیفرانسیل فوق $P_S(0) = 1$ و $P_R(0) = C_R(0) = C_S(0) = 0$ اگر $t=0$ را زمان تزریق دارو در نظر بگیریم مقادیر اولیه تغییر می کند. در این پژوهش مقادیر اولیه 600 روز بعد از قرار گرفتن سلولها در فاز اولیه با مقادیر زیر لحاظ شده اند.

$$P_S(0) = 1.4 \times 10^{10} \quad P_R(0) = 60 \quad C_R(0) = 15.5 \quad C_S(0) = 3.7 \times 10^9$$

مقدار دوز دارو در معادلات فوق به وسیله معادله (۶) محاسبه میگردد [15].

$$W(drug) = k(c(t) - \sigma)H(c(t) - \sigma) \quad (6)$$

¹ RNA² DNA³ Life Cycle

که در آن

$$H(x) = \begin{cases} 1; & x > 0 \\ 0; & x \leq 0 \end{cases} \quad (7)$$

و $c(t)$ غلظت دارو است که از معادله (8) به دست می‌آید:

$$\frac{dc(t)}{dt} = u(t) - \gamma c(t) \quad (8)$$

در معادله (8) $\gamma = 0.27$ ثابت مرتبط با نرخ حذف دارو و $u(t)$ نرخ پاسخگویی دارو است که باید در هر سیکل شیمی درمانی از مقدار $2 \text{ Day}^{-1} \text{ ml/mg}$ کمتر باشد.

مقدار نهایی تعداد سلولهای سرطانی از رابطه (9) محاسبه می‌شود:

$$NT_1(t) = P_s(t) + P_r(t) + C_s(t) + C_r(t) \quad (9)$$

جدول ۱- پارامترهای مدل وستمن

پارامتر	پارامتر	پارامتر	پارامتر	پارامتر	پارامتر	پارامتر	پارامتر
$\alpha_s = \alpha_r$	0.2	$\mu_{P_s C_r}$	10^{-11}	β_s	$10^{-10} \text{ Day}^{-1}$	$\beta_{s,d}$	0.5 ml/mg
$\mu_{P_r C_s}$	10^{-11}	$\delta_{P_s} = \delta_{P_r}$	0.0192 Day^{-1}	K	$5 \times 10^{14} \text{ Cells}$	$\mu_{P_s P_r,d}$	$5 \times 10^{-9} \text{ ml/mg}$
$\mu_{P_s P_r}$	10^{-10}	$\delta_{C_s} = \delta_{C_r}$	0.0173 Day^{-1}	λ	0.00396 Day^{-1}	$K_{p,d}$	0.98 ml/mg
$\mu_{P_r P_s}$	10^{-10}	β_r	$10^{-10} \text{ Day}^{-1}$	$\beta_{r,d}$	0.5 ml/mg	$K_{c,d}$	0 ml/mg

۲-۲ مدل گامپرتزین برای رشد سلولهای سالم

مدل رشد سلولی گامپرتزین برای مدلسازی رشد سلولهای سالم با رابطه ذیل در نظر گرفته شده

است [10]:

$$\frac{dx(t)}{dt} = \lambda_x \log\left(\frac{x_\infty}{x(t)}\right) x(t) - k_x c(t) x(t) \quad (10)$$

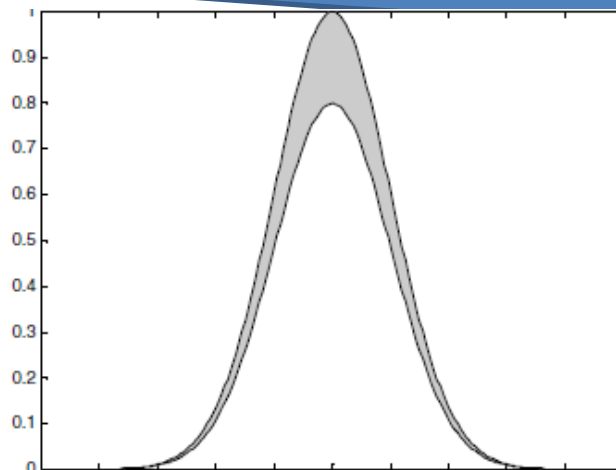
که در آن $x(0) = 10^{12}$ و $\lambda_x = 0.2128 \text{ Day}^{-1}$ و $k_x = 0.78 \text{ Day}^{-1} \text{ ml/mg}$ و $x_\infty = 10^{12}$ و $x(t)$ تعداد سلولهای سالم در زمان t' است.

۳-۲ کنترل کننده فازی

سیستم‌ها و کنترل کننده‌های فازی در صنعت و سیستم‌های پزشکی استفاده وسیعی دارند. منطق فازی نوع-۲

توسط زاده معرفی شده و کاربردهای زیادی را در سالهای اخیر به خود اختصاص داده است [۱۶-۱۹]. یک مجموعه فازی

نوع-۲ (\tilde{A}) با تابع عضویت نوع-۲ $\mu_{\tilde{A}}(x, u)$ به فرم زیر تعریف می‌شود:

$\tilde{A} =$ 

$$\{(x, u), \mu_{\tilde{A}}(x, u) \mid \forall x \in X, \forall u \in [0, 1], \mu_{\tilde{A}}(x, u) \in [0, 1]\} \quad (11)$$

FOU ناحیه \longrightarrow

شکل ۱- مجموعه فازی گوسی نوع-۲ فاصله ای [۲۱]

به منظور کاهش حجم محاسبات در مقایسه با مجموعه های فازی نوع-۲ عمومی^۱، در این پژوهش از مدل مجموعه های فازی نوع-۲ فاصله ای (IT2-FS) استفاده شده است [۲۰]. توابع عضویت سیستمهای فازی نوع-۲ فاصله ای (IT2-FLS) شامل ناحیه ای با عنوان ناحیه اثر عدم قطعیت (FOU) می باشند. (شکل ۱)

در مدل فازی نوع-۲ فاصله ای TSK، قانون i ام ($i = 1, 2, \dots, R$) به فرم زیر است:

If x_1 is A_1^i and x_2 is A_2^i and ... x_n is A_n^i then $y_i = a_0^i + a_1^i x_1 + \dots + a_n^i x_n$
 که در این رابطه A_j^i ، j امین ($j = 1, 2, \dots, n$) تابع عضویت، x_j j امین ورودی نوع-۲ فاصله ای و ضرایب خروجی a_k^i ($k = 0, 1, \dots, n$) فاکتورهای IT2 در بازه $[\underline{a}_k^i, \bar{a}_k^i]$ می باشند که برای در نظر گرفتن نامعینی در خروجی تعریف شده اند. خروجی نهایی از رابطه (12) به دست می آید:

¹ General type-2 fuzzy sets

$$Y = \frac{\sum_{i=1}^R y_i \mu_i}{\sum_{i=1}^R \mu_i} \equiv [Y_l, Y_r] \text{ و}$$

$$Y = \frac{Y_l + Y_r}{2} \quad (12)$$

که Y_l و Y_r از رابطه (13) به دست می آید.

$$Y_l = \min_{\forall \mu} Y \frac{\sum_{i=1}^R y_i \mu_i}{\sum_{i=1}^R \mu_i} \quad (13)$$

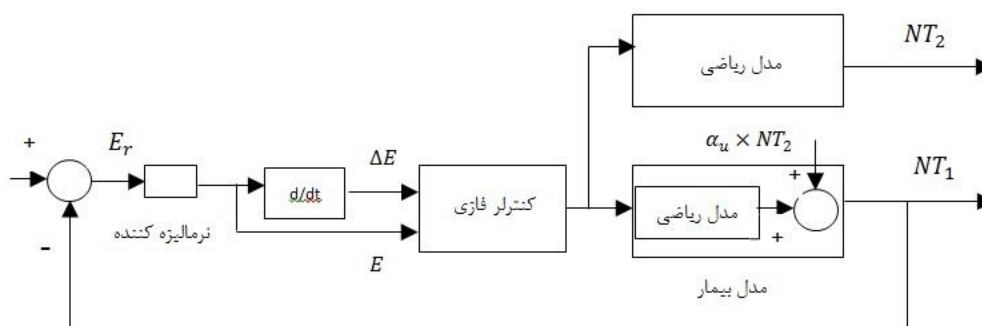
$$Y_r = \max_{\forall \mu} Y \frac{\sum_{i=1}^R y_i \mu_i}{\sum_{i=1}^R \mu_i} \text{ و}$$

در این روابط، محدوده Y_i و μ_i به صورت $Y_i \in [y_i, \bar{y}_i]$ و $\mu_i \in [\underline{\mu}_i, \bar{\mu}_i]$ می باشند. برای محاسبه Y_l و Y_r در رابطه (13) الگوریتم کارنیک - مندل [17] به کار گرفته می شود.

در معادلات فوق $\bar{\mu}_i = \min(\bar{A}_1^i(x_1), \bar{A}_2^i(x_2), \dots, \bar{A}_n^i(x_n))$ و $\underline{\mu}_i = \min(\underline{A}_1^i(x_1), \underline{A}_2^i(x_2), \dots, \underline{A}_n^i(x_n))$ هستند که $\underline{A}_j^i(x_j)$ و $\bar{A}_j^i(x_j)$ حداقل و حداکثر محدوده FOU تابع عضویت j ام در قانون i ام مدل IT2-TSK می باشند.

۳- مدل پیشنهادی

شکل ۲ مدل پیشنهادی کنترل کننده فازی برای تعیین دوز داروی شیمی درمانی را نشان می دهد.



شکل ۲- ساختار مدل پیشنهادی

کنترلر فازی پیشنهادی دارای دو ورودی به شرح زیر است:

۱- خطای نرمالیزه شده (E) در محدوده $-1 \leq E \leq 0$ و مطابق رابطه زیر:

$$E = \frac{10^4 - E_r}{10^{12} - 10^4}$$

نکته: از آنجاییکه تعداد سلولهای سرطانی همواره بیش از تعداد مرجع (10^4) است، خطا مقداری منفی خواهد بود.

$$-2 \text{ تغییرات خطا } (\Delta E) \text{ در محدوده } -0.5 \leq \Delta E \leq 0.5 .$$

در این صورت قوانین فازی به شکل زیر فرموله می شوند :

$$\text{if } E \text{ is } A_e^i \text{ and } \Delta E \text{ is } A_{\Delta e}^i \text{ then } D_d^i = a_0^i + a_1^i E + a_2^i \Delta E$$

که در آن D_d^i میزان داروی تزریقی ناشی از قانون i ام، A_e^i و $A_{\Delta e}^i$ توابع عضویت دو ورودی خطا و تغییرات خطا به فرم گوسی و a_j^i ضریب خروجی بخش تالی^۱ قوانین هستند. در این مقاله بازه شیمی درمانی به صورت ۱۴، ۲۱ و ۲۸ روزه در نظر گرفته شده بنابراین محاسبه خطا و تغییرات خطا در ابتدای روزهای ۱۵، ۲۲ و ۲۹ انجام می شود. این دو ورودی توسط ۵ مجموعه فازی گوسی^۲ با نامهای VL، L، M، H و VH فازی سازی شده اند. در شکل (۳) این توابع برای ورودی های هر دو کنترل کننده نوع-۱ و نوع-۲ نشان داده شده است.

با توجه به عدم قطعیت در تخمین تعداد سلولهای سرطانی شمارش شده، در سیستم پیشنهادی فرض شده است که خروجی مدل بیمار از جمع خروجی مدل ریاضی با یک فاکتور نامعین تصادفی (α_u) ایجاد گردیده است به نحوی که:

$$NT_1 = (1 + \alpha_u) \times NT_2, \quad \alpha_u \in [-0.5, 0.5]$$

در این رابطه همان طور که در شکل (۲) مشخص است، NT_1 و NT_2 به ترتیب تعداد سلولهای سرطانی ناشی از مدل بیمار و مدل ریاضی می باشند.

در این مقاله جهت تعیین پارامترهای نامعلوم سیستم فازی (مرکز و واریانس توابع گوسی در بخش مقدم قانون^۳ و ضرایب خروجی (a_j^i) در بخش تالی) از الگوریتم ژنتیک و در راستای مینیمم کردن تابع هزینه رابطه (14) استفاده شده است.

$$J = w_1 \log(J_1) + w_2 \log(J_2) \quad (14)$$

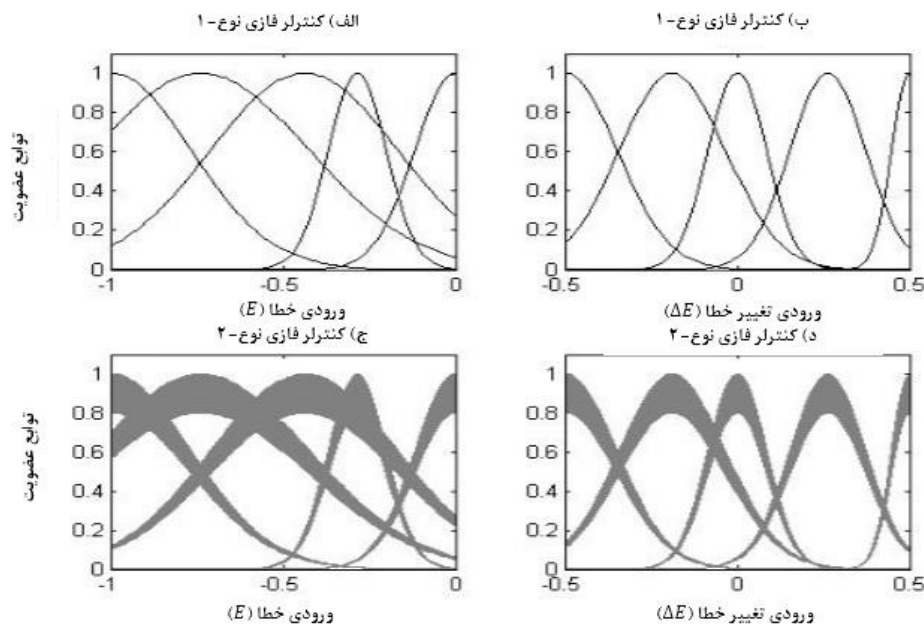
که در این رابطه $J_2 = \int (x(t) - 10^{12})^2 dt$ و $J_1 = \int (NT_1 - 10^4)^2 dt$ تعداد سلولهای سالم در زمان t' مطابق رابطه (۱۰)، 10^{12} تعداد مطلوب سلولهای سالم و 10^4 تعداد مطلوب سلولهای سرطانی، هستند. (نکته: به منظور نزدیک کردن مقادیر J_1 و J_2 به یکدیگر، در این رابطه از توابع لگاریتمی استفاده شده است). فاکتورهای وزنی^۴ w_1 و w_2 توسط پزشک مطابق با شرایط بیمار به نحوی تعیین می گردند که رابطه $w_1 + w_2 = 1$ صادق باشد. در این مقاله $w_1 = 0.95$ و $w_2 = 0.05$ در نظر گرفته شده است. تعداد متغیرهای نامعلوم تعیین شده توسط الگوریتم ژنتیک برابر با ۹۰ پارامتر می باشد که شامل ۷۵ پارامتر در قسمت تالی قواعد و ۱۵ پارامتر (میانگین و واریانس) در قسمت مقدم است.

¹ Consequent Part

² Gaussian

³ Antecedent Part

⁴ Weighting Factor



شکل ۳- توابع عضویت برای ورودی خطا (الف و ج) و تغییرات خطا (ب و د)

۴- نتایج شبیه سازی

مدل پیشنهاد شده در شکل ۲ با دو سیستم فازی نوع-۱ و نوع-۲ بررسی گردید. پارامترها و مجموعه های فازی انتخاب شده در نوع-۲ مشابه نوع-۱ انتخاب گردیده اند و مقدار FOU برای مجموعه های فازی و ضرایب خروجی در قواعد به صورت رابطه زیر گردیده اند.

$$\underline{A}_j^i(x_j) = (0.8) \times \bar{A}_j^i(x_j) \quad a_{\bar{k}}^i \in [\bar{a}_{\bar{k}}^i \times (0.8), \bar{a}_{\bar{k}}^i], (\bar{k} = 1, \dots, n)$$

که $\bar{a}_{\bar{k}}^i$ و $\bar{A}_j^i(x_j)$ به ترتیب مجموعه های فازی و ضرایب خروجی انتخاب شده در فازی نوع-۱ می باشند. توابع عضویت متغیرهای دو سیستم فازی نوع-۱ و نوع-۲ در شکل (۳) نشان داده شده اند. تعداد سلولهای سرطانی و سالم خروجی کنترل کننده فازی نوع-۱ در شکل (۴) برای سه بازه زمانی شیمی درمانی (۲۸ و ۲۱،۱۴ روز) نشان داده شده اند. در این شکل خروجی مدل ریاضی به همراه خروجی مدل بیمار (با در نظر گرفتن خطا در شمارش سلولهای سرطانی) نشان داده شده است.

در جدول (۲) کارایی دو کنترل کننده فازی نوع-۱ و نوع-۲ با دو مقیاس تعریف شده S_D (جمع مقدار دوز داروی شیمی درمانی تزریق شده در ۸۴ روز) و R_{TN} (نرخ تعداد سلولهای سرطانی به تعداد سلولهای سالم) (مطابق رابطه (۱۵)) با یکدیگر مقایسه شده اند.

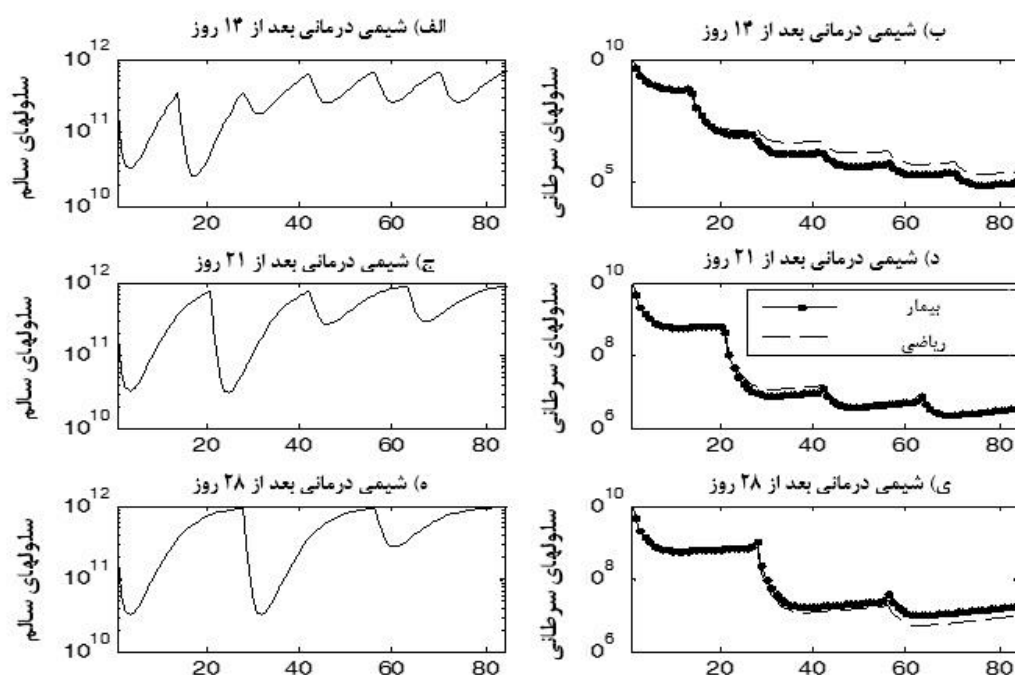
$$R_{TN} = \frac{NT_1(t=84)}{x(t=84)} \quad (15)$$

$NT_1(t=84)$ تعداد سلولهای سرطانی و $x(t=84)$ تعداد سلولهای سالم در روز آخر شیمی درمانی است. از آنجا که α_u یک فاکتور تصادفی است برای هر دو نوع کنترل کننده شبیه سازی ۳۰ مرتبه انجام شده و میانگین نتایج در جدول (۲) نشان داده شده است. نتایج بیانگر تفاوت بین کنترل کننده فازی نوع-۲ در برابر کنترل کننده فازی نوع-۱

می‌باشد. در این جدول مشاهده می‌گردد که در هر سه بازه زمانی شیمی درمانی مقدار R_{TN} برای مدل فازی نوع-۲ کمتر و دوز داروی تجویز شده S_D بیشتر می‌باشد.

جدول ۲- نتایج شبیه سازی در روز آخر شیمی درمانی (روز ۸۴)

روز	دوره شیمی درمانی ۱۴ روزه		دوره شیمی درمانی ۲۱ روزه		دوره شیمی درمانی ۲۸ روزه		
84	IT1	IT2	IT1	IT2	IT1	IT2	
S_D	7.1634	7.5357	5.6135	5.8045	4.8302	4.9230	$\times 1$
R_{TN}	1.887	1.0325	20.676	13.532	72.787	58.463	$\times 10^{-7}$
NT_1	0.12956	0.067512	1.8781	1.2140	7.1042	5.6901	$\times 10^6$
x	6.8644	6.5385	9.0836	8.9713	9.7610	9.7334	$\times 10^{11}$



شکل ۴- تعداد سلولهای سرطانی (ب،د،ی) (نمایش تفاوت مدل بیمار و مدل ریاضی) و تعداد سلولهای سالم (الف،ج،ه) برای دوره ۲۸، ۲۱، ۱۴ روزه شیمی درمانی

۵- نتیجه گیری

در این مقاله به مقایسه دو مدل فازی نوع-۱ و نوع-۲ جهت تعیین دوز داروی شیمی درمانی پرداخته شده است. با در نظر گرفتن این مسئله که شمارش تعداد سلولهای سرطانی همواره دارای نامعینی است، به میزان حداکثر ۵۰٪

انحراف از مدل ریاضی به عنوان میزان نامعینی برای مدل بیمار در نظر گرفته شده و با تعریف دو شاخص جدید نتایج با یکدیگر مقایسه گردیدند. با بررسی این شاخص‌ها مشخص گردید که کنترل کننده فازی نوع-۲ در کاهش تعداد سلولهای سرطانی عملکرد بهتری نسبت به فازی نوع-۱ داشته است. در این مقاله جهت بهینه سازی مدل‌های پیشنهادی از الگوریتم ژنتیک و به دلیل ماهیت غیر خطی مدل، از سیستم‌های فازی مدل TSK استفاده گردیده است. در آینده می‌توان به بررسی مدل‌های فازی نوع-۲ تطبیقی جهت کنترل دوز دارو با توجه به وجود نامعینی‌ها در سیستم پرداخت.

۶- مراجع

1. Westman, J.J. and Fabijonas, B.R. et al. (2002), "Probabilistic Rate Compartment Cancer Model: Alternate Versus Traditional Chemotherapy Scheduling," Lecture Notes in Control and Information Sciences, Springer-Verlag, New York, PP 491-506.
2. Murray, J.M. (1990), "Optimal control for a cancer chemotherapy problem with general growth and loss functions," Mathematical Biosciences 98, PP 273-287.
3. Kansal, A.R. et al. (2000), "Simulated brain tumor growth dynamics using a three-dimensional cellular automaton," Journal of Theoretical Biology, PP 367-382.
4. Kansal, A.R. et al. (2000), "Cellular automaton of idealized brain tumor growth dynamics," Biosystems 55 (1_3) PP 119-127.
5. Anders, A.R.A on. and M.A.J. (1998), "Chaplain, Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis," Bulletin of Mathematical Biology 60(5), PP 857_899.
6. Enderling, H. and Anderson, A.R.A. (2006), "Mathematical modelling of radiotherapy strategies for early breast cancer," Journal of Theoretical Biology 241 (1), PP 158_171.
7. Swan, G. (1986), "Cancer chemotherapy: Optimal control using the Verhulst-Pearl equation," Bulletin of mathematical biology 48 , PP 381-404.
8. Martin, R. (1992), "Optimal control drug scheduling of cancer chemotherapy," Automatica 28, PP 1113-1123.
9. De Pillis, L. (2001), "Radunskaya A., A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach," Computational and Mathematical Methods in Medicine 3, PP 79-100.
10. Floares, A. et al. (2003), "Adaptive neural networks control of drug dosage regimens in cancer chemotherapy," IEEE, PP 154-159
11. Burden T.N, et al. (2004), "Optimal control applied to immunotherapy," Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B4, PP 135-146.
12. Ghaffari, A. and Nasserifar, N. (2009), "Mathematical modeling and lyapunov-based drug administration in cancer chemotherapy," Journal of Electrical & Electronic Engineering 5, PP 151-158.
13. Khaloozadeh, H. and Miri, F. (2008), "Optimal Fuzzy Dosage Programming for Patients Suffering from Breast Cancer in Stage IIB," IEEE Conference CIBEC08.
14. Batmani, Y. and Khaloozadeh, H. (2013), "Optimal drug regimens in cancer chemotherapy: A multi-objective approach," Computers in Biology and Medicine 43 , PP 2089-2095
15. Zadeh, L.A. (1975), "The concept of a linguistic variable and its approximate reasoning," Inf. Sci, PP 199-249.
1۷. Karnik, N. and Mendel, J. (1999), "Type-2 fuzzy logic systems," IEEE Trans. Fuzzy Syst, vol. 7, no. 6, PP 643-658.
1۷. Coupland, S. and John, R. (2007), "Geometric type-1 and type-2 fuzzy logic systems," IEEE Trans. Fuzzy Syst., vol. 15, no. 1, PP 3-15.
1۸. Wagner, Ch. and Hagrass, H. (2010), "Toward general type-2 fuzzy logic systems based on z sliceS." IEEE Trans. Fuzzy Syst., vol. 18, no. 4, PP 637-660.

۱۹. Mendel, J. and Liu, F. and Zhai, D. (2009), "α plane representation for type-2 fuzzy sets: Theory and applications," IEEE Trans. Fuzzy Syst., vol. 17, no. 5, PP 1189–1207.
۲۰. Mendel, M. and John, R. and Liu, F. (2006), "Interval type-2 fuzzy logic systems made simple," IEEE Trans. Fuzzy Syst., vol. 14, no. 6, PP 808–821.
۲۱. Castillo, O. and Mellin, P. (2008), "Type 2 Fuzzy Logic: Theory and Applications," Springer. Studies in Fuzziness and Soft Computing. Vol. 223, PP 33.