T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

Tümör popülasyonunda tümör ve vücudun direnç sisteminin iç çekişmesinin matematiksel modellenmesi, kararlılık analizi ve yapay zeka teknikleri kullanılarak değerlendirilmesi

Proje No: FBA-11-3597

Normal Araştırma Projesi (NAP)

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Prof. Dr. İlhan ÖZTÜRK
Fen Fakültesi/ Matematik Bölümü

Araştırmacının Adı Soyadı

Prof. Dr. Adem Kalınlı
KMYO/ BİLGİSAYAR TEKNOLOJİLERİ

Yrd. Doç. Dr. Fatma Bozkurt
Eğitim Fakültesi/ İlköğretim Bölümü

Mayıs 2014

KAYSERİ

TEŞEKKÜRLER

Proje kodu FBA-11-3597 ve proje başlığı "*Tümör popülasyonunda tümör ve vücudun direnç sisteminin iç çekişmesinin matematiksel modellenmesi, kararlılık analizi ve yapay zeka teknikleri kullanılarak değerlendirilmesi*" olan bu çalışmada başarılı bir grup çalışması neticesinde çok güzel yayınlar çıkartan ve proje sorumluluğunu en iyi şekilde gösteren değerli meslektaşlarım Prof. Dr. Adem Kalınlı ve Yrd. Doç. Dr. Fatma Bozkurt'a teşekkür ederim.

Bu proje çalışması süresince Erciyes Üniversitesi'nin Bilimsel Araştırma Projeleri Koorinatörlüğü'ne sunduğu maddi kaynaklardan dolayı proje ekibi olarak teşekkür ederiz.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
1. GİRİŞ	7
2. GBM TÜMÖRÜNÜN KARARLILIK ANALİZİ	10
3. GECİKMELİ ZAMANA GÖRE GBM TÜMÖRÜNÜN KARARLILIK ANALİZİ	27
4. GBM-IS İÇ ÇEKİŞMESİNİN MATEMATİKSEL MODELLEMESİ VE KARARLILIK ANALİZİ	45
KAYNAKLAR	54

ÖZET

Malignant tümör ve normal hücrelerin popülasyonları arasındaki çekişmeden oluşan dinamik sistem hem matematikçilerin hem de tıp, biyoloji gibi diğer bilimlerin ilgisini çeken önemli bir konu olmuştur. Çünkü bu tür iç çekişmeli popülasyon yapılarında bir değişimin gözlenmemesi (tümörün uyku hali) veya düşük popülasyon yoğunlukları için tümör hücresinin büyümesinin engellenmesi hatta gerilemesi olumlu bir klinik vaka olarak kabul edilmektedir.

Bu proje kapsamında tümör-insan vücudu direnç sisteminin iç çekişmesinden oluşan popülasyon modelleri üzerinde çalışılmıştır. Bu süreçte, laboratuar verileri ve mevcut literatür çalışmaları dikkate alınarak modeller oluşturulmuştur. Göz önüne alınan tümör-direnç sisteminin iç çekişmesinin tümörün düşük yoğunlukta olması halindeki yapısı ve davranışı ayrıca incelenmiştir. Böylece erken teşhis aşamasında tümörün popülasyonunun seyri dikkate alınmıştır.

Bu çalışmada, ortaya konacak modellerin laboratuar verileri ile uyumluluklarının ve dolayısıyla başarım performanslarının artırılması amacıyla model parametrelerinin muhtelif yapay zeka yöntemleri ile optimize edilmesi hususu da araştırılmıştır.

ABSTRACT

Dynamical system that consists of contention between malignant tumor and normal cells populations has become an important issue that attracts the attention of both mathematicians and other sciences such as medicine and biology.Because the absence of chance in such population structure with internal strife (tumor dormancy) or the inhibiting the growth of tumor cells for low population densities is recognized as a positive clinical cases.

Within this project, population models that consist of internal strife of tumor-human body resistance system have been studied.In this process, by taking into account laboratory data and available literature studies, models have been formed.When tumors have low density, structure and behaviour of internal strife of tumor-resistance system considered here has been also investigated.So,in the early detection stage,the course of tumor populations have been taken into consideration.

In this study,it has been also investigated the optimization of model parameters with the current artificial intelligence methods in order to increase achievement performances and compatibility with laboratory data of models to be produced.

1. GİRİŞ

Malignant tümör ve vücudun direnç sistemi arasındaki çekişmeden oluşan dinamik sistem hem matematikçilerin hem de tıp, biyoloji gibi diğer bilimlerin ilgisini çeken önemli bir konu olmuştur. Çünkü bu tür iç çekişmeli popülasyon yapılarında bir değişimin gözlenmemesi (tümörün uyku hali) veya düşük popülasyon yoğunlukları için tümör hücresinin büyümesinin engellenmesi hatta gerilemesi olumlu bir klinik vaka olarak kabul edilmektedir. Bu anlamda aslında analiz edilen durum, insan vücudunda meydana gelen muazzam direniş ve bu direnişten vücudun tek başına galip gelememesidir.

Yapılan incelemelerde tek türün davranışında lojistik diferansiyel ve fark denklemlerden faydalanıldığı, özellikle tümör hücresinin modellenmesinde Gompertz modelinin temel alındığı ve tümör ile vücudun direnç sistemi söz konusu olduğunda Lotka-Volterra modelinin esas alındığı görülmüştür. Bu çalışmada, öncelikle tümörün iki farklı popülasyon yapısı göstermesi halindeki davranışını incelenmiştir. Daha sonra alt-popülasyon yapısı gösteren tümör hücresi ile birlikte vücudun tepkisini içeren modelleme üzerinde durulmuştur. Konu ile ilgili olarak Almanya'da Neurobilim ve Tıp Enstitüsü ile gerekli görüşmeler yapılmış ve beyin tümörünün yayılımı ile ilgili ortak çalışma yapılması kararı verilmiştir. Bu düşünce doğrultusunda söz konusu birimlerle işbirliği yapılarak tümör büyümesi hakkında veriler temin edilmiş, bu verilerle oluşturulan model değerlendirilip elde edilen modelde optimum parametrik değerler yapay zeka teknikleri ile belirlenmeye çalışılmıştır.

Çalışma takviminin ilk altı ayında Jülich Araştırma Merkezi'ne gidilmiştir. Prof. Dr. K. Langen ile yapılan görüşmelerde alt popülasyon gösteren GBM tümörü ile ilgili bilgi alışverişi sağlanmıştır. Oluşturulacak matematiksel modeller ile GBM tümör büyümesinin mukayeselerinin sağlıklı gerçekleşmesi için FET-PET ölçümünden faydalanılarak 25 hasta için yapılmış düzenli tümör büyümesi ölçümlerinin verileri araştırma grubumuza verilmiştir. Bununla birlikte bu süreç içinde tıp ve biyoloji dergilerinde söz konusu tümör ile ilgili literatürler taraması yapılmıştır [38-42].

Glioblastoma multiforme (GBM), beyin tümörleri içerisinde ölümlere neden olan en tehlikeli kanser türüdür. GBM tedavisi için tipik bir yaklaşım, cerrahi müdahaleden sonra kemoterapi ve radyoterapiye baş vurulmasıdır [1]. Monoklonal kökenli tek bir tümör içinde ise, her biri farklı büyüme oranları ve tedavi duyarlılıklarına sahip birden fazla alt popülasyonlar

gelişebilmektedir. Bunlar içerisinde ilaca dirençli tümör hücreleri bu tedavi sürecinde müthiş bir engel teşkil etmektedir. [2-5].

Matematiksel modelleme yaklaşımları beyin tümörlerinin tedavi sürecinde laboratuar çalışmalarını destekleyici farklı bakış açıları sunması nedeniyle büyük önem arz etmiş ve bir çok araştırmada yer almıştır [6-16].

Tümör popülasyon çalışmaları içinde en iyi bilinen model Gompertz modelidir. Burada

$$V = V_0 \exp\left(\frac{A}{B}(1 - \exp(-Bt))\right), \tag{1.1}$$

olmak üzere V tümör yoğunluğunu, V_0, t=0 anındaki başlangıç yoğunluğunu, A ve B parametreleri ve t de zamanı tarif etmektedir [8].

Panetta [7] iki alt popülasyona sahip bir model geliştirmiştir:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \big(r_1 - d_1(t)\big)x \\ \frac{dy}{dt} = b_1 d_1(t)x + \big(r_2 - d_2(t)\big)y \end{cases} \tag{1.2}$$

olmak üzere x duyarlı (sensitive) hücrelerin popülasyonunu, y dirençli (resistant) hücrelerin popülasyonunu, r_1 ve r_2 a sırasıyla büyüme oranlarını, d_1 ve d_2 parametreleri de her bir ilacın türe olan etkisini vermektedir.

Birkhead ve arkadaşları [8] benzer bir çalışmada, devirli (çoğalma) ve bekleme (uyku hali) tümör hücrelerinden oluşan modelleme çalışması yapmıştır. Bu modelin Panetta'nın modelinden fark, duyarlı hücrelerden dirençli hücrelere dönüşüm mevcut iken devirli ve bekleme halindeki tümörler arasında dönüşümlerin karşılıklı olmasıdır.

Ayrık zaman dikkate alınarak tek türden oluşan popülasyonların modellenmesi May [21], May ve Oester'de [22] görülmektedir. Burada K popülasyonun taşıma kapasitesi, r de büyüme oranı olmak üzere

$$\frac{\mathrm{dx(t)}}{\mathrm{dt}} = \mathrm{rx(t)}\left\{1 - \frac{\mathrm{x([\![t]\!])}}{\mathrm{K}}\right\}, \tag{1.3}$$

diferensiyel denklemi göz önüne alınmış ve elde edilen fark denklem çözümünün global davranışları incelenmiştir. Yıllar boyunca bu düşünceden hareketle parametrelere bağlı olarak belirli lojistik denklemler oluşturulmuş ve bu denklemlerin çözümlerinin davranışları incelenmiştir. N(t) popülasyon yoğunluğu, r, a ve b pozitif reel sayılar ve $t \in (0,\infty)$ olmak üzere bir türün popülasyon modeli

$$\frac{dN(t)}{dt} = rN(t)\{1 - aN(t) - bN([\![t]\!])\}, \quad (1.4)$$

diferensiyel denklemi şeklinde temsil edilmiş ve (1.4) denklemin pozitif çözümlerinin global davranışını incelenmiştir [23]. (1.5) denkleminin genel hali [24]'te ayrıntılı şekilde dikkate alınmıştır.

[17]'de $t \geq 0$, α, β_0, β_1 ve r pozitif reel sayılar olmak üzere

$$\frac{dx(t)}{dt} = rx(t)\left(1 - \alpha x(t) - \beta_0 x([\![t]\!]) - \beta_1 x([\![t-1]\!])\right) \quad (1.5)$$

ve [20]'de $\alpha, \beta_0, \beta_1, \gamma_1, \gamma_1$ ve r pozitif reel sayılar, $t \in [0, \infty)$ olmak üzere

$$\frac{dx(t)}{dt} = x(t)\left\{r\left(1 - \alpha x(t) - \beta_0 x([\![t]\!]) - \beta_1 x([\![t-1]\!])\right) + \gamma_1 x([\![t]\!]) + \gamma_2 x([\![t-1]\!])\right\} \quad (1.6)$$

lojistik denklemlerin çözümlerinin yerel ve global davranışları incelenmiştir.

1931 yılında popülasyon modelleri için önemli bir araştırma Allee'nin düşük yoğunluktaki popülasyonlarda popülasyon oranının azalması ile 'Allee etkisi'nin oluştuğunu göstermesi idi [24]. Lojistik modeller, yoğunluğun artmasıyla birim büyüme oranının monoton azaldığını kabul ederken Allee etkili popülasyonlarda yoğunluğun artması ile birim büyüme oranında artış, bir maksimum değere ulaşma ve daha sonra azalmanın olduğu tespit edilmiştir [25]. Bir çok teorik ve laboratuvar çalışmaları küçük popülasyonlarda Allee etkisinin önemi üzerinde durmuştur (bakınız [26-35]).

Biyolojik sonuçlar, Alle fonksiyonunun aşağıdaki şekilde tanımlanmasına yol açmıştır:

a) Eğer N=0, bu taktirde a(N)=0,

b) $N \in (0, \infty)$ için $a'(N) > 0$,

c) $\lim_{N\to\infty} a(N) = 1$ [36].

Allee etkisini dikkate alan bir önemli çalışma [37]'da görülmektedir. Burada,

$$N_{t+1} = F(N_t, N_{t-1}) \quad (1.7)$$

olmak üzere genel bir popülasyon modeli dikkate alınmış, Allee etkili ile Allee etkisiz olmak üzere pozitif denge noktasının yerel kararlılığı incelenmiş ve simulayonlarla Allee etkisinin önemi görsel vurgulanmıştır.

2. GBM TÜMÖRÜNÜN KARARLILIK ANALİZİ

Bu kısımda, duyarlı ve dirençli hücrelerden oluşmak üzere iki alt popülasyona sahip GBM tümör modelinin tasarlanması amaçlanmıştır. Bu model

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = px(t) + r_1x(t)\big(R_1 - \alpha_1x(t) - \alpha_2x(\llbracket t \rrbracket)\big) - \gamma_1x(t)y(\llbracket t \rrbracket) - d_1x(t)x(\llbracket t \rrbracket) \\ \frac{dy}{dt} = r_2y(t)\big(R_2 - \beta_1y(t) - \beta_2y(\llbracket t \rrbracket)\big) + \gamma_1x(\llbracket t \rrbracket)y(t) - d_2y(t)y(\llbracket t \rrbracket) \end{cases} \quad (2.1)$$

şeklinde olup, $t \geq 0$ zaman, R_1, R_2 $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2, \gamma_1, p, d_1, d_2, r_1$ ve r_2 parametreleri pozitif reel sayılardır. Biyolojik olarak, p parametresi hassas hücrelerin popülasyon katsayısını, $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$ ve β_2 parametreleri de farklı popülasyonun lojistik denklemlerinin parametreleridir. γ_1 parametresi duyarlı hücreden dirençli hücreye geçiş oranını verirken, d_1 ve d_2 de ilacın her iki hücreye yaptığı etkiyi gösteren parametrelerdir. R_1 ve R_2 parametreleri ise sırasıyla duyarlı ve dirençli tümör hücrelerinin taşıma kapasitesidir.

Bu modelden elde edilen sonuçlar Jülich Araştırma Merkezi'nden alınan veriler ile test edilmiştir. Burada amacımız, oluşturulan modelin tedavi süreçleri esnasında elde edilen veriler ile ilgili tutarlılığını irdelemek ve tümör yoğunluğuna göre oluşturulan Allee fonksiyonun dahil edilmesi ile elde edilen sonuçlarla alınan verilerin tutarlılığını incelemektir. $t \in [n, n+1)$ aralığı üzerinde (2.1) diferensiyel denklem sistemi

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} - \{p + r_1R_1 - (\alpha_2r_1 + d_1)x(n) - \gamma_1y(n)\}x(t) = -\alpha_1r_1\big(x(t)\big)^2 \\ \frac{dy}{dt} - \{r_2R_2 - \big(\beta_2r_2 + d_2\big)y(n) + \gamma_1x(n)\}y(t) = -\beta_1r_2\big(y(t)\big)^2 \end{cases} \quad (2.2)$$

şeklinde yazılabilir. $t \to n+1$ ve $n = 0,1,2,\ldots$ için (2.2) denklem sisteminin çözümleri

$$p + r_1R_1 - \alpha_2r_1x(n) - \gamma_1y(n) - d_1x(n) \neq 0 \quad (2.3)$$

ve

$$r_2R_2 - \beta_2r_2y(n) + \gamma_1x(n) - d_2y(n) \neq 0 \quad (2.4)$$

olmak üzere

$$\begin{cases} x(n+1) = \dfrac{x(n)\cdot\{p+r_1R_1-(\alpha_2r_1+d_1)x(n)-\gamma_1y(n)\}}{\{p+r_1R_1-(\alpha_2r_1+d_1+\alpha_1r_1)x(n)-\gamma_1y(n)\}\cdot\exp(-\{p+r_1R_1-(\alpha_2r_1+d_1)x(n)-\gamma_1y(n)\})+\alpha_1r_1x(n)} \\ y(n+1) = \dfrac{y(n)\cdot\{r_2R_2-(\beta_2r_2+d_2)y(n)+\gamma_1x(n)\}}{\{r_2R_2-(\beta_2r_2+d_2+\beta_1r_2)y(n)+\gamma_1x(n)\}\cdot\exp(-\{r_2R_2-(\beta_2r_2+d_2)y(n)+\gamma_1x(n)\})+\beta_1r_2y(n)} \end{cases} \quad (2.5)$$

dır. (2.1) denklem sisteminin çözümleri global davranış hakkında herhangi bir bilgi vermediğinden (2.5) çözümü fark denklem sistemi olarak dikkate alınarak sistemin çözümü ayrıntılı incelenecektir. (2.5) denklem sisteminin denge noktaları (2.1) denklem sistemi ile aynı olup

$$r_2 > \frac{(p+r_1R_1)\gamma_1}{R_2(d_1+(\alpha_1+\alpha_2)r_1)} \quad (2.6)$$

olmak üzere (2.5) denklem sisteminin pozitif denge noktası

$$\mu = (\bar{x},\bar{y}) = \left(\frac{(p+r_1R_1)(d_2+\beta_1r_2+\beta_2r_2)+r_2R_2\gamma_1}{(d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)(d_2+\beta_2r_2+\beta_1r_2)+\gamma_1^2}, \frac{r_2R_2(d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)-(p+r_1R_1)\gamma_1}{(d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)(d_2+\beta_2r_2+\beta_1r_2)+\gamma_1^2}\right) \quad (2.7)$$

dir. (2.5) sisteminin μ noktası civarında lineerleştirilmesi ile

$$\begin{cases} a_{11} = \dfrac{(d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)\exp\left(-\left\{\frac{2(p+r_1R_1)\gamma_1^2+\alpha_1r_1(p+r_1R_1)(d_2+\beta_2r_2+\beta_1r_2)-r_2R_2\gamma_1(2d_1+2\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)}{(d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)(d_2+\beta_2r_2+\beta_1r_2)+\gamma_1^2}\right\}\right)-(d_1+\alpha_2r_1)}{\alpha_1r_1} \\ a_{12} = \dfrac{\gamma_1\left(\exp\left(-\left\{\frac{2(p+r_1R_1)\gamma_1^2+\alpha_1r_1(p+r_1R_1)(d_2+\beta_2r_2+\beta_1r_2)-r_2R_2\gamma_1(2d_1+2\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)}{(d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)(d_2+\beta_2r_2+\beta_1r_2)+\gamma_1^2}\right\}\right)-1\right)}{\alpha_1r_1} \\ a_{21} = \dfrac{\gamma_1\left(1-\exp\left(-\left\{\frac{2r_2R_2\gamma_1^2+r_2R_2(d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)\beta_1r_2+(p+r_1R_1)\gamma_1(2d_2+2\beta_2r_2+\beta_1r_2)}{(d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)(d_2+\beta_2r_2+\beta_1r_2)+\gamma_1^2}\right\}\right)\right)}{\beta_1r_2} \\ a_{22} = \dfrac{(d_2+\beta_2r_2+\beta_1r_2)\exp\left(-\left\{\frac{2r_2R_2\gamma_1^2+r_2R_2(d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)\beta_1r_2+(p+r_1R_1)\gamma_1(2d_2+2\beta_2r_2+\beta_1r_2)}{(d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)(d_2+\beta_2r_2+\beta_1r_2)+\gamma_1^2}\right\}\right)-(d_2+\beta_2r_2)}{\beta_1r_2} \end{cases} \quad (2.8)$$

olmak üzere

$$\lambda^2 - (a_{11}+a_{22})\lambda + (a_{11}a_{22}-a_{12}a_{21}) = 0. \quad (2.9)$$

karakteristik denklemi elde edilir.

$$A = \frac{2(p+r_1R_1)\gamma_1^2+\alpha_1r_1(p+r_1R_1)(d_2+\beta_2r_2+\beta_1r_2)-r_2R_2\gamma_1(2d_1+2\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)}{(d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)(d_2+\beta_2r_2+\beta_1r_2)+\gamma_1^2}$$

ve

$$B = \frac{2r_2R_2\gamma_1^2+r_2R_2(d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)\beta_1r_2+(p+r_1R_1)\gamma_1(2d_2+2\beta_2r_2+\beta_1r_2)}{(d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)(d_2+\beta_2r_2+\beta_1r_2)+\gamma_1^2}$$

olmak üzere aşağıdaki teorem verilmiştir.

Teorem 2.1. (2.5) fark denklem sisteminin denge noktası $(\bar{x},\bar{y})$ olmak üzere (2.6) koşulu mevcut olsun. Eğer $\alpha_2 > \alpha_1$ ve $\gamma_1 < \sqrt{\frac{\alpha_1r_1\beta_1r_2}{(1-\exp(-\{A\}))(1-\exp(-\{B\}))}}$ olacak şekilde

$$\ln\left(\frac{d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1}{d_1+\alpha_2r_1}\right) < A < \ln\left(\frac{d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1}{d_1+\alpha_2r_1-\alpha_1r_1}\right)$$

ve

$$B < \ln\left(\frac{d_2+\beta_2r_2+\beta_1r_2}{d_2+\beta_2r_2}\right)$$

ise, bu taktirde (2.5) sisteminin pozitif denge noktası yerel asimptotik kararlıdır.

İspat. Lineerleştirilmiş Kararlılık Teoremi'nden

$$|a_{11}+a_{22}| < 1+a_{11}a_{22}-a_{12}a_{21} < 2 \tag{2.10}$$

koşulu

a) $|a_{11}+a_{22}| < 1+a_{11}a_{22}-a_{12}a_{21}$

b) $1+a_{11}a_{22}-a_{12}a_{21} < 2$

durumlarına göre incelenecektir.

$$A = \frac{2(p+r_1R_1)\gamma_1^2+\alpha_1r_1(p+r_1R_1)(d_2+\beta_2r_2+\beta_1r_2)-r_2R_2\gamma_1(2d_1+2\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)}{(d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)(d_2+\beta_2r_2+\beta_1r_2)+\gamma_1^2} > 0 \tag{2.11}$$

ve

$$B = \frac{2r_2R_2\gamma_1^2+r_2R_2(d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)\beta_1r_2+(p+r_1R_1)\gamma_1(2d_2+2\beta_2r_2+\beta_1r_2)}{(d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)(d_2+\beta_2r_2+\beta_1r_2)+\gamma_1^2} > 0 \tag{2.12}$$

olmak üzere (b)'den

$$\left((d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)\exp(-\{A\})-(d_1+\alpha_2r_1)\right)\left((d_2+\beta_2r_2+\beta_1r_2)\exp(-\{B\})-\left(d_2+\beta_2r_2\right)\right)$$

$$< \alpha_1 r_1 \beta_1 r_2 + \left(\gamma_1\right)^2 (\exp(-\{A\}) - 1)\left(1 - \exp(-\{B\})\right) \quad (2.13)$$

yazılabilir. (2.13)'ten

$$\left(d_2 + \beta_2 r_2 + \beta_1 r_2\right)\exp(-\{B\}) - \left(d_2 + \beta_2 r_2\right) > 0 \quad (2.14)$$

ve

$$(d_1 + \alpha_2 r_1 + \alpha_1 r_1)\exp(-\{A\}) - (d_1 + \alpha_2 r_1) < 0 \quad (2.15)$$

olacak şekilde

$$A > \ln\left(\frac{d_1+\alpha_2 r_1+\alpha_1 r_1}{d_1+\alpha_2 r_1}\right) \quad (2.16)$$

ve

$$\ln\left(\frac{d_2+\beta_2 r_2+\beta_1 r_2}{d_2+\beta_2 r_2}\right) > B \quad (2.17)$$

yazılsın. Bu durumda

$$\gamma_1 < \sqrt{\frac{\alpha_1 r_1 \beta_1 r_2}{(1-\exp(-\{A\}))(1-\exp(-\{B\}))}} \quad (2.18)$$

olması halinde (b) sağlanır. (a)'dan

$$-\alpha_1 r_1 \beta_1 r_2 - \left((d_1 + \alpha_2 r_1 + \alpha_1 r_1)\exp(-\{A\}) - (d_1 + \alpha_2 r_1)\right)$$
$$\left(\left(d_2 + \beta_2 r_2 + \beta_1 r_2\right)\exp(-\{B\}) - \left(d_2 + \beta_2 r_2\right)\right) + \left(\gamma_1\right)^2 (\exp(-\{A\}) - 1)\left(1 - \exp(-\{B\})\right)$$
$$< \left((d_1 + \alpha_2 r_1 + \alpha_1 r_1)\exp(-\{A\}) - (d_1 + \alpha_2 r_1)\right)\beta_1 r_2 + \left(\left(d_2 + \beta_2 r_2 + \beta_1 r_2\right)\exp(-\{B\}) -$$
$$d2+\beta 2r2\alpha 1r1$$

eşitsizliği göz önüne alınacaktır. Bu durumda $\alpha_2 > \alpha_1$ olmak üzere

$$-\left((d_1 + \alpha_2 r_1 + \alpha_1 r_1)\exp(-\{A\}) - (d_1 + \alpha_2 r_1)\right) < \alpha_1 r_1 \quad (2.19)$$

ve

$$-\alpha_1 r_1 \beta_1 r_2 < \left((d_1 + \alpha_2 r_1 + \alpha_1 r_1)\exp(-\{A\}) - (d_1 + \alpha_2 r_1)\right)\beta_1 r_2 \qquad (2.20)$$

eşitsizliklerinden

$$A < \ln\left(\frac{d_1+\alpha_2 r_1+\alpha_1 r_1}{d_1+\alpha_2 r_1-\alpha_1 r_1}\right) \qquad (2.21)$$

elde edilir. Yine (a)'dan

$$\left((d_1 + \alpha_2 r_1 + \alpha_1 r_1)\exp(-\{A\}) - (d_1 + \alpha_2 r_1)\right)\beta_1 r_2 + \left(\left(d_2 + \beta_2 r_2 + \beta_1 r_2\right)\exp(-\{B\}) - d2+\beta 2r2\alpha 1r1\right.$$

$$< \alpha_1 r_1 \beta_1 r_2 + \left((d_1 + \alpha_2 r_1 + \alpha_1 r_1)\exp(-\{A\}) - (d_1 + \alpha_2 r_1)\right)$$

$$\left(\left(d_2 + \beta_2 r_2 + \beta_1 r_2\right)\exp(-\{B\}) - \left(d_2 + \beta_2 r_2\right)\right) - \left(\gamma_1\right)^2(\exp(-\{A\}) - 1)\left(1 - \exp(-\{B\})\right)$$

yazılabilir.

$$\left((d_1 + \alpha_2 r_1 + \alpha_1 r_1)\exp(-\{A\}) - (d_1 + \alpha_2 r_1)\right)\beta_1 r_2$$

$$< \left((d_1 + \alpha_2 r_1 + \alpha_1 r_1)\exp(-\{A\}) - (d_1 + \alpha_2 r_1)\right)\left(\left(d_2 + \beta_2 r_2 + \beta_1 r_2\right)\exp(-\{B\}) - d2+\beta 2r2\right.$$

ve

$$\left(\left(d_2 + \beta_2 r_2 + \beta_1 r_2\right)\exp(-\{B\}) - \left(d_2 + \beta_2 r_2\right)\right) < \beta_1 r_2$$

eşitsizlikleri (2.12) ve (2.15)'ten dolayı her zaman sağlanır. (2.16) ve (2.21)'den

$$\ln\left(\frac{d_1+\alpha_2 r_1+\alpha_1 r_1}{d_1+\alpha_2 r_1-\alpha_1 r_1}\right) > A > \ln\left(\frac{d_1+\alpha_2 r_1+\alpha_1 r_1}{d_1+\alpha_2 r_1}\right)$$

olduğu açıktır. Bu teoremin ispatını tamamlar.

Teorem 2.2. Yerel asimptotik kararlılık şartlarının mevcut olduğu kabul edilsin. Üstelik

$$0 < p + r_1 R_1 - (\alpha_2 r_1 + d_1 + \alpha_1 r_1)x(n) - \gamma_1 y(n) < ln\left(\frac{2\bar{x}-x(n)}{x(n)}\right)$$

ve

$$0 < r_2R_2 + \gamma_1 x(n) - \left(\beta_1 r_2 + \beta_2 r_2 + d_2\right)y(n) < ln\left(\frac{2\bar{y}-y(n)}{y(n)}\right)$$

mevcut olsun. Eğer n=0,1,2,… için

$$x(n) < 2\bar{x} \quad \text{ve} \quad y(n) < 2\bar{y} \tag{2.22}$$

ise, bu taktirde (2.5) denklem sisteminin pozitif denge noktası global asimptotik kararlıdır.

İspat. $\mu = (\bar{x}, \bar{y})$, (2.4) denklem sisteminin denge noktası olmak üzere n=0,1,2,… için

$$V(n) = (X(n) - \mu)^2 \tag{2.23}$$

olacak şekilde uygun bir Lyapunov fonksiyonu seçilmiş olsun. Fark kavramının bu fonksiyona uygulanması ile

$$\Delta V_1 = (x(n+1) - x(n))(x(n+1) + x(n) - 2\bar{x}) \tag{2.24}$$

ve

$$\Delta V_2 = (y(n+1) - y(n))(y(n+1) + y(n) - 2\bar{y}) \tag{2.25}$$

yazılabilir. Hipotezden

$$0 < p + r_1R_1 - (\alpha_2 r_1 + d_1 + \alpha_1 r_1)x(n) - \gamma_1 y(n) < ln\left(\frac{2\bar{x}-x(n)}{x(n)}\right) \tag{2.26}$$

olduğundan

$$x(n+1) - x(n) > 0 \tag{2.27}$$

elde edilir. Diğer taraftan,

$$x(n) < 2\bar{x} \tag{2.28}$$

olması halinde

$$x(n+1) + x(n) - 2\bar{x} < 0 \tag{2.29}$$

eşitsizliği sağlanacaktır. Bu ise $\Delta V_1 < 0$ sonucunu verir.
Benzer şekilde

$$0 < r_2R_2 + \gamma_1 x(n) - \left(\beta_1 r_2 + \beta_2 r_2 + d_2\right)y(n) < ln\left(\frac{2\bar{y}-y(n)}{y(n)}\right) \tag{2.30}$$

ve

$$y(n) < 2\bar{y} \tag{2.31}$$

olması halinde $\Delta V_2 < 0$ olacaktır.

Teorem 2.3 $\{(x(n), y(n))\}_{n=0}^{\infty}$ dizisi (2.5) denklem sisteminin pozitif çözümü olsun. n=0,1,… için

$$\alpha_1 r_1 x(n) < p + r_1R_1 - (\alpha_2 r_1 + d_1)x(n) - \gamma_1 y(n) \tag{2.32}$$

ve

$$\beta_1 r_2 y(n) < r_2R_2 + \gamma_1 x(n) - \left(\beta_2 r_2 + d_2\right)y(n) \tag{2.33}$$

alınsın. Bu durumda (2.5) denklem sisteminin bütün pozitif çözümleri için

$$x(n) \in \left(0, \frac{p+r_1R_1}{\alpha_1 r_1}\right) \quad \text{ve} \quad y(n) \in \left(0, \frac{\alpha_1 R_2 r_1 r_2 + \gamma_1(p+r_1R_1)}{\alpha_1\beta_1 r_1 r_2}\right)$$

dir.

İspat n=0,1,… için $\alpha_1 r_1 x(n) < p + r_1R_1 - (\alpha_2 r_1 + d_1)x(n) - \gamma_1 y(n)$ alınsın. Bu durumda

$$p + r_1R_1 - (\alpha_2 r_1 + d_1)x(n) - \gamma_1 y(n) < p + r_1R_1 \tag{2.34}$$

ve

$$-\left(p + r_1R_1 - (\alpha_2 r_1 + d_1)x(n) - \gamma_1 y(n)\right) > -(p + r_1R_1)$$

eşitsizliğinden

$$e^{-\left(p+r_1R_1-(\alpha_2 r_1+d_1)x(n)-\gamma_1 y(n)\right)} > e^{-(p+r_1R_1)} \tag{2.35}$$

olacağından

$$x(n+1) < \frac{x(n)(p+r_1R_1)}{\{p+r_1R_1-(\alpha_2r_1+d_1)x(n)-\gamma_1y(n)\}\cdot e^{-(p+r_1R_1)}+\alpha_1r_1x(n)\left(1-e^{-(p+r_1R_1)}\right)} \tag{2.36}$$

yazılabilir. Üstelik,

$$\alpha_1r_1x(n) < p + r_1R_1 - (\alpha_2r_1 + d_1)x(n) - \gamma_1y(n)$$

olduğundan

$$\frac{1}{p+r_1R_1-(\alpha_2r_1+d_1)x(n)-\gamma_1y(n)} < \frac{1}{\alpha_1r_1x(n)} \tag{2.37}$$

dır. (2.37) eşitsizliği (2.36)'da yerine yazılırsa

$$x(n+1) < \frac{x(n)\cdot(p+r_1R_1)}{\alpha_1r_1x(n)\cdot e^{-(p+r_1R_1)}+\alpha_1r_1x(n)\left(1-e^{-(p+r_1R_1)}\right)} = \frac{p+r_1R_1}{\alpha_1r_1} \tag{2.38}$$

elde edilir. Diğer taraftan, $\beta_1r_2y(n) < r_2R_2 + \gamma_1x(n) - (\beta_2r_2 + d_2)y(n)$ olduğundan

$$r_2R_2 + \gamma_1x(n) - (\beta_2r_2 + d_2)y(n) < r_2R_2 + \gamma_1x(n) \tag{2.39}$$

ve

$$\frac{1}{r_2R_2+\gamma_1x(n)-(\beta_2r_2+d_2)y(n)} < \frac{1}{\beta_1r_2y(n)} \tag{2.40}$$

yazılabilir. (2.39) ve (2.40) birlikte dikkate alınırsa

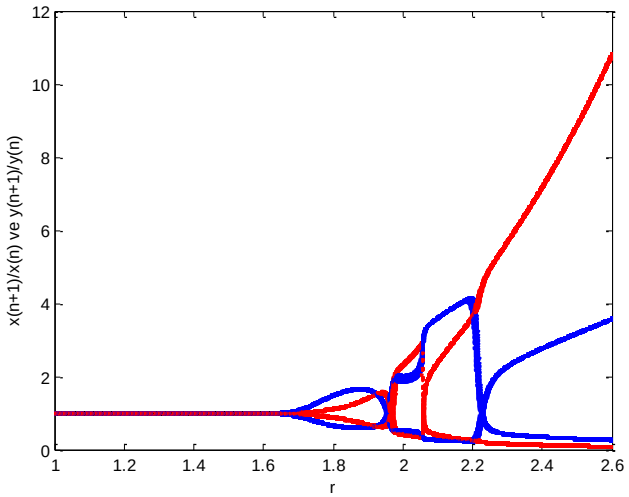
$$y(n+1) < \frac{r_2R_2+\gamma_1x(n)}{\beta_1r_2} < \frac{\alpha_1R_2r_1r_2+\gamma_1(p+r_1R_1)}{\alpha_1\beta_1r_1r_2} \tag{2.41}$$

elde edilir.

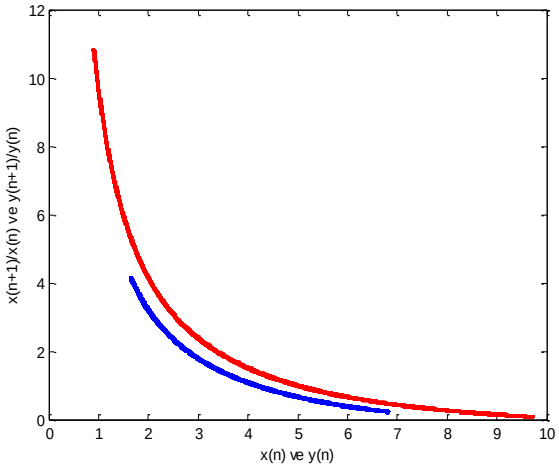
Örnek 1. Beyin Tümöründe hücre analizi sonucunda elde edilmiş verilerden hareketle (bakınız [9]) p=0.192, hassas hücrede belirli oranda mutasyonun başladığı yoğunluk miktarı $R_1 = 0.42 * 38$ negrotik bölge ve hassas hücrenin tamamının taşıma kapasitesi , $R_2 = 0.11 * 38$ dirençli hücrenin taşıma kapasitesidir. Hassas hücreden dirençli hücreye mutasyon aralığı $[10^{-5}, 10^{-2}]$ olup burada $\gamma_1 = 0.01$ alınmıştır.[9]'da dirençli hücre popülasyonunda

$\beta_1 = 0.05$ ve $\beta_2 = 0.2$ alınıp simülasyon çalışmaları dikkate alındığı için bu çalışmada da aynı parametreler kullanılmıştır. Hassas hücrelerin popülasyon oranları yaklaşık olarak $[0.5,0.95]$aralığında olması sebebiyle burada $\alpha_1 = 0.561$ ve $\alpha_2 = 0.581$ alınmıştır. $d_1 = 0.001$ hassas hücrenin terapi esnasındaki ölüm oranını verirken ve $d_2 = 0.0001$ de dirençli hücrenin ölüm oranını vermektedir. Her iki hücre ayrı popülasyon oranlarına sahip olup $r = r_1$ ve $(1.05) * r = r_2$ dir.

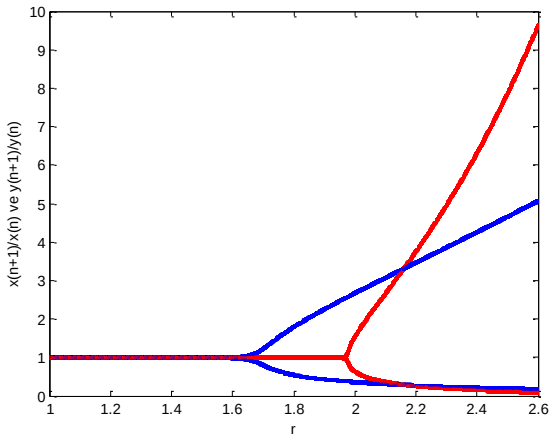
Buna göre başlangıçta hassas hücreler mevcut iken belirtilen özellikteki bir beyin tümörünün zamanla hassas hücreyi kapsaması ve yayılması beklenir. Şekil 1 ve Şekil 2'de mavi renkteki popülasyon hassas hücrelerin popülasyonunu gösterirken kırmızı renkteki popülasyon dirençli hücreyi vermektedir. Şekil 3 ve Şekil 4'te $\gamma_1 = 0.00001$ seçilmiştir.



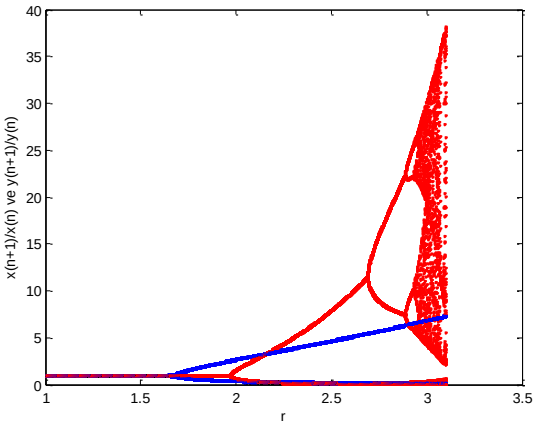
Şekil 1



Şekil 2



Şekil 3



Şekil 4

Kısım 2'de dikkate alınan modelde yoğunluğun en düşük seviyede olduğu anda birim büyüme oranının en yüksek değere sahip olduğu ve yoğunluğun artması ile de monoton azaldığı görülmektedir. Bu durumda, her iki popülasyon için

$$a_1\big(x([\![t]\!])\big) = \frac{x([\![t]\!])}{l_1 + x([\![t]\!])} \quad \text{ve} \quad a_2\big(y([\![t]\!])\big) = \frac{y([\![t]\!])}{l_1 + y([\![t]\!])} \tag{2.42}$$

olmak üzere Allee fonksiyonları denklem sistemine dahil edilecektir. Bu Allee fonksiyonlarının dahil edilmesi ile beklenen sonuç, yoğunluğun artması ile önce birim büyüme oranında monoton artış, maksimum değere ulaşması ve daha sonra da monoton olarak azalmasıdır. Bunun anlamı, belirli bir yoğunluğa kadar (maksimum değere ulaşıncaya kadar) Allee fonksiyonu barındırmayan modellemelerin biyolojik gerçeklerle uyuşmadığı, fakat söz konusu maksimum yoğunluk değerinin ulaşılması ile de Allee fonksiyonu içeren bir modellemenin bu fonksiyonu içermeyen bir modelleme ile dikkate değer bir farklılığa sahip olmayacağıdır.

(2.1) denklem sistemi tekrar göz önüne alınsın. Buna göre,

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = a_1(x)\left(px(t) + r_1x(t)\big(R_1 - \alpha_1x(t) - \alpha_2x([\![t]\!])\big) - \gamma_1x(t)y([\![t]\!]) - d_1x(t)x([\![t]\!])\right) \\ \frac{dy}{dt} = a_2(y)\left(r_2y(t)\left(R_2 - \beta_1y(t) - \beta_2y([\![t]\!])\right) + \gamma_1x([\![t]\!])y(t) - d_2y(t)y([\![t]\!])\right) \end{cases} \tag{2.43}$$

olmak üzere

$$\frac{1}{x}\frac{dx}{dt} = f(x,y) = a_1(x)\big(p + r_1(R_1 - (\alpha_1 + \alpha_2)x) - \gamma_1y - d_1x\big) \tag{2.44}$$

ve

$$\frac{1}{y}\frac{dy}{dt} = g(x,y) = a_2(y)\big(r_2\big(R_2 - \big(\beta_1 + \beta_2\big)y\big) + \gamma_1x - d_2y\big) \tag{2.45}$$

dikkate alınsın. Bu durumda $(x,y) = \left(0, \frac{p + r_1R_1}{\gamma_1}\right)$ noktasının bir yerel maksimum noktasıdır. Buna göre hassas tümör hücresinin tamamı dirençli hücreye dönüşüp $\frac{p + r_1R_1}{\gamma_1}$ yoğunluğuna sahip olması ile tümör yoğunluğunda bir maksimuma ulaşılır. Dikkat edilirse söz konusu maksimum değerde ilaç tedavisine bağlı parametreye raslanmamaktadır (d_1 parametresi). Bu sebepten dolayı, $\frac{p + r_1R_1}{\gamma_1}$ yoğunluğundan sonra tümörün birim büyüme oranında görülen

monoton olarak azalma, hastanın ölmüş olma ihtimalini vermektedir. Modelin kuruluş yapısından dolayı (2.45)'in ekstremum noktası aranmayacaktır.

$t \in [n, n+1)$ aralığı üzerinde (2.43) diferensiyel denklem sistemi

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} - a_1(x(n))\{p + r_1R_1 - \alpha_2 r_1 x(n) - \gamma_1 y(n) - d_1 x(n)\}x(t) = -\alpha_1 r_1 a_1(x(n))(x(t))^2 \\ \frac{dy}{dt} - a_2(y(n))\{r_2R_2 - \beta_2 r_2 y(n) + \gamma_1 x(n) - d_2 y(n)\}y(t) = -\beta_1 r_2 a_2(y(n))(y(t)).^2 \end{cases} \tag{2.46}$$

şeklinde yazılabilir. $t \to n+1$ ve $n = 0,1,2,\ldots$ için (2.46) denklem sisteminin çözümleri

$$p + r_1R_1 - (\alpha_2 r_1 + d_1)x(n) - \gamma_1 y(n) \neq 0 \tag{2.47}$$

ve

$$r_2R_2 - (\beta_2 r_2 + d_2)y(n) + \gamma_1 x(n) \neq 0 \tag{3.48}$$

olmak üzere

$$\begin{cases} x(n+1) = \frac{x(n)\cdot\{p+r_1R_1-(\alpha_2 r_1+d_1)x(n)-\gamma_1 y(n)\}}{\{p+r_1R_1-(\alpha_2 r_1+d_1+\alpha_1 r_1)x(n)-\gamma_1 y(n)\}\cdot\exp(-a_1(x(n))\{p+r_1R_1-(\alpha_2 r_1+d_1)x(n)-\gamma_1 y(n)\})+\alpha_1 r_1 x(n)} \\ y(n+1) = \frac{y(n)\cdot\{r_2R_2-(\beta_2 r_2+d_2)y(n)+\gamma_1 x(n)\}}{\{r_2R_2-(\beta_2 r_2+d_2+\beta_1 r_2)y(n)+\gamma_1 x(n)\}\cdot\exp(-a_2(y(n))\{r_2R_2-(\beta_2 r_2+d_2)y(n)+\gamma_1 x(n)\})+\beta_1 r_2 y(n)} \end{cases} \tag{2.49}$$

dır. (2.49) fark denklem sisteminin pozitif denge noktası (2.5) denklem sistemi ile aynı olup burada (2.6) koşulu geçerlidir.

Teorem 2.4. (2.49) fark denklem sisteminin denge noktası $(\bar{x}, \bar{y})$ olmak üzere (2.6) koşulu mevcut olsun. Eğer $\alpha_2 > \alpha_1$ ve $\gamma_1 < \sqrt{\frac{\alpha_1 r_1 \beta_1 r_2}{(1-\exp(-\{A\}))(1-\exp(-\{B\}))}}$ olacak şekilde

$$\ln\left(\frac{d_1+\alpha_2 r_1+\alpha_1 r_1}{d_1+\alpha_2 r_1}\right)^{\frac{1}{a_1(\bar{x})}} < A < ln\left(\frac{d_1+\alpha_2 r_1+\alpha_1 r_1}{d_1+\alpha_2 r_1-\alpha_1 r_1}\right)^{\frac{1}{a_1(\bar{x})}}$$

ve

$$B < \ln\left(\frac{d_2+\beta_2 r_2+\beta_1 r_2}{d_2+\beta_2 r_2}\right)^{\frac{1}{a_2(\bar{y})}}$$

ise, bu taktirde (2.5) sisteminin pozitif denge noktası yerel asimptotik kararlıdır.

Teorem 2.5. Yerel asimptotik kararlılık şartlarının mevcut olduğu kabul edilsin. Üstelik

$$0 < p + r_1 R_1 - (\alpha_2 r_1 + d_1 + \alpha_1 r_1)x(n) - \gamma_1 y(n) < ln\left(\frac{2\bar{x}-x(n)}{x(n)}\right)$$

ve

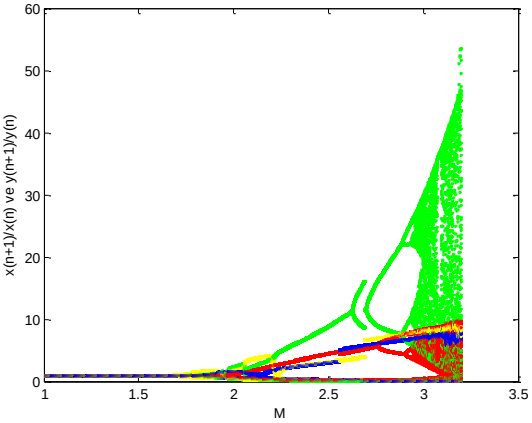
$$0 < r_2 R_2 - \beta_2 r_2 y(n-1) + \gamma_1 x(n) - (\beta_1 r_2 + d_2)y(n) < ln\left(\frac{2\bar{y}-y(n)}{y(n)}\right)$$

mevcut olsun. Eğer n=0,1,2,… için

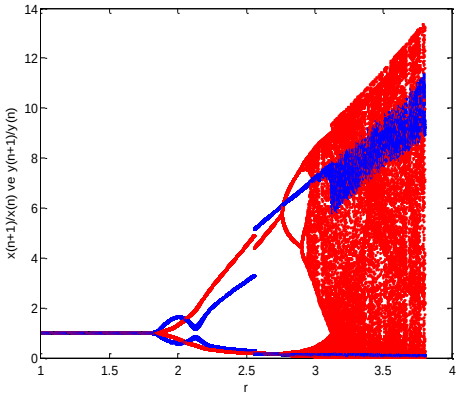
$$x(n) < 2\bar{x} \quad \text{ve} \quad y(n) < 2\bar{y}$$

ise, bu taktirde (2.49) denklem sisteminin pozitif denge noktası global asimptotik kararlıdır.

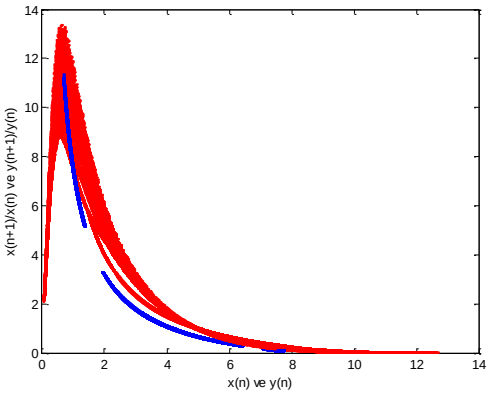
Örnek 2 Bu örnekte Örnek 1'de parametreler için seçilen değerler alınmış, Allee katsayısı $l_1 = l_2 = 0.3$ olarak belirlenmiştir. $\gamma_1 = 0.01$ olmak üzere Şekil 5'te sarı renk, (2.5) fark denklem sistemindeki hassas tümör hücresini, yeşil renk de dirençli hücreyi gösterirken mavi renk (3.7) denklem sistemindeki hassas hücreyi ve kırmızı renk de dirençli tümör hücreyi temsil etmektedir. Şekil 6 ve Şekil 7'de Allee fonksiyonu uygulanmış (2.49) denklem sistemindeki tümör hücre davranışı görülür. Burada kırmızı renk dirençli hücreyi gösterirken mavi renk de hassas hücreyi vermektedir. [9]'da laboratuar verilerinden hareketle yapılmış olan simülasyonda $\gamma_1 = 0.01$ olması halinde dirençli hücrenin belirli bir popülasyon oranına ulaştıktan sonra hassas hücreyi kapsayacağı belirtilmektedir. Şekil 8'de $\gamma_1 = 0.00001$ alınmıştır. [9]'daki verilere göre kitle hassas hücrelerden oluşacak, ancak dirençli hücrenin popülasyon oranının belirli bir orana ulaşması ile hassas hücrenin dış çeperinde dirençli hücre yoğunluklarına rastlanacaktır.



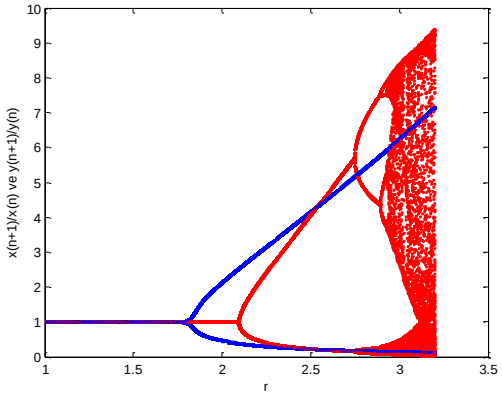
Şekil 5



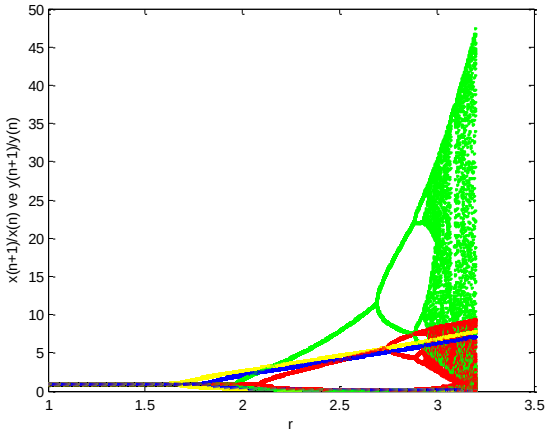
Şekil 6



Şekil 7



Şekil 8



Şekil 9

Kısım 2'de (2.5) fark denklem sisteminin yerel ve global kararlılık analizi sırasıyla Teorem 2.1 ve Teorem 2.2'de incelenmiştir. Teorem 2.3'te ise (2.5) denklem sisteminin pozitif çözümlerinin sınırlılığı ispatlanmıştır. Bu sonuçlardan sonra [9]'daki verilerden hareketle her iki tümör popülasyonu ile ilgili bilgiler modellemede dikkate alınmıştır. Buna göre, p=0.192 yoğunluğuna ulaşıldığında bu tip tümörlerde mutasyon eğilimi gözlenmektedir. $R_1 = 0.42 * 38$ negrotik bölge ve hassas hücrenin tamamının taşıma kapasitesi, $R_2 = 0.11 * 38$ dirençli hücrenin taşıma kapasitesidir. Burada hassas hücreden dirençli hücreye mutasyon aralığı $[10^{-5}, 10^{-2}]$ olup örneklerde $\gamma_1 = 0.01$ ve $\gamma_1 = 0.00001$ için simulasyonlar yapılmıştır.[9]'da dirençli hücre popülasyonunda $\beta_1 = 0.05$ ve $\beta_2 = 0.2$ belirtildiği için bu çalışmada da aynı parametreler kullanılmıştır. Hassas hücrelerin popülasyon oranları yaklaşık olarak $[0.5,0.95]$ aralığında olup kemoterapi ve radyoterapi sonucunda her iki hücrenin ölüm

oranı sırasıyla d_1(hassas tümör hücresi için) ve d_2 (dirençli tümör hücresi için) olarak belirlenmiştir.

Buna göre, belirtilen aralıklara uygun olacak şekilde $\alpha_1 = 0.561, \alpha_2 = 0.581, d_1 = 0.001$ ve $d_2 = 0.0001$ olmak üzere mutasyon oranı $\gamma_1 = 0.01$ olarak seçilmesi halinde dirençli tümör hücrelerinin hassas tümör hücrelerini kapsayacağı ve $\gamma_1 = 0.00001$ olması durumunda ise önce hassas hücre popülasyonuna rastlanırken, dirençli tümörün popülasyon oranının artması ile hassas hücresin dış çeperinde artık dirençli tümör popülasyonuna rastlanacağı [9]'da vurgulanmıştır. Bu çalışmada bu durum örneklerle teyit edilmiştir. Burada $r = r_1$ ve $(1.05) * r = r_2$ olarak alınmıştır.

$\gamma_1 = 0.00001$ için $d_2 = 0.01d_1$ ve $(1.05) * r_1 = r_2$ olmak üzere

$$A = \frac{2(0.192+15.96r)10^{-10}+0.561r(0.192+15.96r)(0.01d_1+0.2625r)-0.00004389r(2d_1+1.723r)}{(d_1+1.142r)(0.01d_1+0.2625r)+10^{-10}}$$

ve

$$B = \frac{2\cdot(1.05)\cdot(38\cdot0.11)\cdot10^{-10}r+0.2304225r^2(d_1+1.142r)+(0.192+15.96r)10^{-5}(0.02d_1+0.4725r)}{(d_1+1.142r)(0.01d_1+0.4725r)+10^{-10}}$$

yazılabilir. Teorem 2.1'den, eğer tümör popülasyonları ve ilaca bağlı olarak tümör hücrelerinin ölüm oranları arasında

$$\ln\left(\frac{d_1+1.142r}{d_1+0.581r}\right) < A < \ln\left(\frac{d_1+1.142r}{d_1+0.02r}\right)$$

ve

$$B < \ln\left(\frac{0.01d_1+0.4725r}{0.01d_1+0.21r}\right)$$

bağıntıları mevcut ise, bu taktirde (2.5) sisteminin pozitif denge noktasının yerel asimptotik kararlı olması beklenmektedir. Jülich Araştırma Merkezinin (Almanya) 25 hastaya uyguladığı tedavi süreçleri hakkında alınan raporlardan hareketle cerrahi müdahaleden sonraki ilk üç hafta için yaklaşık 75 mg (yeniden oluşan tümör yoğunluğu ve hastanın vücut hacmi dikkate alınarak), dördüncü haftadan sonra ise 150-200 mg temozolomide uygulanmıştır.

$d_1 = 0.0125$ olmak üzere r=1.5 için

$$1.95192 = \ln\left(\frac{d_1+1.142r}{d_1+0.581r}\right) < A = 4.635439 \not< \ln\left(\frac{d_1+1.142r}{d_1+0.02r}\right) = 4.06$$

ve

$$0.73154 = \mathrm{B} < \ln\left(\frac{0.01\mathrm{d}_1 + 0.4725\mathrm{r}}{0.01\mathrm{d}_1 + 0.21\mathrm{r}}\right) = 2.1645$$

şeklinde bulunur. Bu durumda Teorem 2.1'e göre yerel kararlılık şartı sağlanmamıştır ve r=1 civarında olması durumunda yerel kararlılıktan söz edilebilir. Fakat Teorem 2.4'ün dikkate alınması durumunda r=1.5 için

$$2.5375 \cong \ln\left(\frac{\mathrm{d}_1 + 1.142\mathrm{r}}{\mathrm{d}_1 + 0.581\mathrm{r}}\right) < A = 4.635439 < ln\left(\frac{\mathrm{d}_1 + 1.142\mathrm{r}}{\mathrm{d}_1 + 0.02\mathrm{r}}\right)^{\frac{1}{\mathrm{a}_1(\bar{\mathrm{x}})}} \cong 5.278$$

ve

$$0.73154 = \mathrm{B} < \ln\left(\frac{0.01\mathrm{d}_1 + 0.4725\mathrm{r}}{0.01\mathrm{d}_1 + 0.21\mathrm{r}}\right)^{\frac{1}{\mathrm{a}_1(\bar{\mathrm{y}})}} = 2.8138$$

elde edilir.

Literatür taramaları ve Jülich Araştırma Merkezi'nden alınan veriler doğrultusunda oluşturulan model teorik incelenmiş, verilerle mukayeseleri yapılmış ve aşağıda adı geçen sempozyumlarda sunulmuştur.

1. 24. Ulusal Matematik Sempozyumu, Heterojen Yapılı Beyin Tümörlerin Matematiksel Modellenmesi ve Kararlılık Analizi, 2011-Bursa.

2. 10. Matematik Sempozyumu, İki farklı büyüme oranına sahip alt popülasyonlar kapsayan beyin tümörünün (GBM) matematiksel modellenmesi, İstanbul-2011.

Bu çalışma, Kuwait Journal of Science dergisinde kabul edilmiş ve 2015 yılında basılacaktır;

1. F. Bozkurt and I. Ozturk, A Population Model of Two-Strains Tumors with Piecewise Constant Arguments, Kuwait Journal of Science, accept.

3. GECİKMELİ ZAMANA GÖRE GBM TÜMÖRÜNÜN KARARLILIK ANALİZİ

Bu çalışmada duyarlı ve dirençli hücrelerden oluşmak üzere iki alt popülasyona sahip GBM tümör modelinin oluşturulması amaçlanmıştır. Bu model

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = px(t) + r_1x(t)\big(R_1 - \alpha_1x(t) - \alpha_2x([\![t-1]\!])\big) - \gamma_1x(t)y([\![t-1]\!]) - d_1x(t)x([\![t]\!]) \\ \frac{dy}{dt} = r_2y(t)\left(R_2 - \beta_1y(t) - \beta_2y([\![t-1]\!])\right) + \gamma_1x([\![t]\!])y(t) - d_2y(t)y([\![t]\!]) \end{cases} \quad (3.1)$$

şeklinde olup $t \geq 0$ zaman, R_1, R_2 $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2, \gamma_1, p, d_1, d_2, r_1$ ve r_2 parametreleri pozitif reel sayılardır. Biyolojik olarak, p parametresi hassas hücrelerin popülasyon katsayısını, $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$ ve β_2 parametreleri de farklı popülasyonun lojistik denklemlerinin parametreleridir. γ_1 parametresi duyarlı hücreden dirençli hücreye geçiş oranını verirken, d_1 ve d_2 de ilacın her iki hücreye yaptığı etkiyi gösteren parametrelerdir. R_1 ve R_2 parametreleri ise sırasıyla duyarlı ve dirençli tümör hücrelerinin taşıma kapasitesidir.

Bu modelden elde edilen sonuçlar, Jülich Araştırma Merkezi'nden alınan veriler ile test edilmektedir. Burada amaç;

1. Oluşturulan modelin tedavi süreçleri esnasında elde edilen veriler ile ilgili tutarlılığını irdelemek,
2. Tümör yoğunluk yapısına göre yapılan modellemenin revize edilerek Allee fonksiyonun dahil edilmesi ile elde edilen sonuçlarla alınan verilerin tutarlılığını incelemektir.

$t \in [n, n+1)$ aralığı üzerinde (3.1) diferensiyel denklem sistemi

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} - \{p + r_1R_1 - \alpha_2r_1x(n-1) - \gamma_1y(n-1) - d_1x(n)\}x(t) = -\alpha_1r_1\big(x(t)\big)^2 \\ \frac{dy}{dt} - \{r_2R_2 - \beta_2r_2y(n-1) + \gamma_1x(n) - d_2y(n)\}y(t) = -\beta_1r_2\big(y(t)\big).^2 \end{cases} \quad (3.2)$$

şeklinde yazılabilir. $t \to n+1$ ve $n = 0,1,2,\ldots$ için (3.2) denklem sisteminin çözümleri

$$p + r_1R_1 - \alpha_2r_1x(n-1) - \gamma_1y(n-1) - d_1x(n) \neq 0 \quad (3.3)$$

ve

$$r_2R_2 - \beta_2r_2y(n-1) + \gamma_1x(n) - d_2y(n) \neq 0 \quad (3.4)$$

olmak üzere

$$\begin{cases} x(n+1) = \dfrac{x(n)\cdot\{p+r_1R_1-\alpha_2r_1x(n-1)-\gamma_1y(n-1)-d_1x(n)\}}{\{p+r_1R_1-\alpha_2r_1x(n-1)-\gamma_1y(n-1)-(\alpha_1r_1+d_1)x(n)\}\cdot\exp(-\{p+r_1R_1-\alpha_2r_1x(n-1)-\gamma_1y(n-1)-d_1x(n)\})+\alpha_1r_1x(n)} \\ y(n+1) = \dfrac{y(n)\cdot\{r_2R_2-\beta_2r_2y(n-1)+\gamma_1x(n)-d_2y(n)\}}{\{r_2R_2-\beta_2r_2y(n-1)+\gamma_1x(n)-(\beta_1r_2+d_2)y(n)\}\cdot\exp(-\{r_2R_2-\beta_2r_2y(n-1)+\gamma_1x(n)-d_2y(n)\})+\beta_1r_2y(n)} \end{cases} \tag{3.5}$$

dır. (3.1) denklem sisteminin çözümleri global davranış hakkında herhangi bir bilgi vermediğinden, (3.5) çözümü fark denklem sistemi olarak dikkate alınarak sistemin çözümü ayrıntılı incelenecektir. (3.5) denklem sisteminin denge noktaları (3.1) denklem sistemi ile aynı olup

$$r_2 > \frac{(p+r_1R_1)\gamma_1}{R_2(d_1+(\alpha_1+\alpha_2)r_1)} \tag{3.6}$$

olmak üzere (3.5) denklem sisteminin pozitif denge noktası

$$\mu = (\bar{x},\bar{y}) = \left(\frac{(p+r_1R_1)(d_2+\beta_1r_2+\beta_2r_2)+r_2R_2\gamma_1}{(d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)(d_2+\beta_2r_2+\beta_1r_2)+\gamma_1^2}, \frac{r_2R_2(d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)-(p+r_1R_1)\gamma_1}{(d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)(d_2+\beta_2r_2+\beta_1r_2)+\gamma_1^2}\right) \tag{3.7}$$

dir. (3.5) sisteminin μ noktası civarında lineerleştirilmesinde Merkez Manifold Teoremi'nin dikkate alınması ile

$$a_{11} = \frac{(d_1+\alpha_1r_1)\exp\left(-\left\{\frac{2(p+r_1R_1)\gamma_1^2+\alpha_1r_1(p+r_1R_1)(d_2+\beta_2r_2+\beta_1r_2)-r_2R_2\gamma_1(2d_1+2\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)}{(d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)(d_2+\beta_2r_2+\beta_1r_2)+\gamma_1^2}\right\}\right)-d_1}{\alpha_1r_1} \tag{3.8}$$

ve

$$a_{33} = \frac{(\beta_1r_2+d_2)\exp\left(-\left\{\frac{2r_2R_2\gamma_1^2+r_2R_2(d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)\beta_1r_2+(p+r_1R_1)\gamma_1(2d_2+2\beta_2r_2+\beta_1r_2)}{(d_1+\alpha_2r_1+\alpha_1r_1)(d_2+\beta_2r_2+\beta_1r_2)+\gamma_1^2}\right\}\right)-d_2}{\beta_1r_2} \tag{3.9}$$

olmak üzere

$$\lambda^2-(a_{11}+a_{33})\lambda-(-a_{11}a_{33}) = 0 \tag{3.10}$$

karakteristik denkleminin sağlandığı bir alt bölge bulunur.

$$A = \frac{2(p+r_1R_1)\gamma_1^2+\alpha_1 r_1(p+r_1R_1)(d_2+\beta_2 r_2+\beta_1 r_2)-r_2R_2\gamma_1(2d_1+2\alpha_2 r_1+\alpha_1 r_1)}{(d_1+\alpha_2 r_1+\alpha_1 r_1)(d_2+\beta_2 r_2+\beta_1 r_2)+\gamma_1^2} > 0 \qquad (3.11)$$

ve

$$B = \frac{2r_2R_2\gamma_1^2+r_2R_2(d_1+\alpha_2 r_1+\alpha_1 r_1)\beta_1 r_2+(p+r_1R_1)\gamma_1(2d_2+2\beta_2 r_2+\beta_1 r_2)}{(d_1+\alpha_2 r_1+\alpha_1 r_1)(d_2+\beta_2 r_2+\beta_1 r_2)+\gamma_1^2} > 0 \qquad (3.12)$$

olmak üzere aşağıdaki teorem verilebilir.

Teorem 3.1. (3.5) fark denklem sisteminin denge noktası $(\bar{x},\bar{y})$ ve $r_1 < \frac{d_1}{\alpha_1}$ olsun. Eğer

$$\ln\left(\frac{d_1+\alpha_1 r_1}{d_1}\right) < A < \ln\left(\frac{d_1+\alpha_1 r_1}{d_1-\alpha_1 r_1}\right) \qquad (3.13)$$

ve

$$B < ln\left(\frac{d_2+\beta_1 r_2}{d_2}\right) \qquad (3.14)$$

ise, bu taktirde (3.5) sisteminin pozitif denge noktası yerel asimptotik kararlıdır.

İspat: Lineerleştirilmiş Kararlılık Teoreminden

$$|a_{11}+a_{33}| < 1+a_{11}a_{33} < 2 \qquad (3.15)$$

koşulu

$a)\ |a_{11}+a_{33}| < 1+a_{11}a_{33}$

b) $1+a_{11}a_{33} < 2$

olmak üzere iki durumda dikkate alınacaktır. (b)'den

$$\left((d_1+\alpha_1 r_1)\exp(-A)-d_1\right)\left(\left(\beta_1 r_2+d_2\right)\exp(-B)-d_2\right) < \alpha_1 r_1\,\beta_1 r_2 \qquad (3.16)$$

yazılabilir. (3.11) ve (3.12) mevcut olmak üzere

$$(d_1+\alpha_1 r_1)\exp(-A)-d_1 < 0 \qquad (3.17)$$

ve

$$\left(\beta_1 r_2 + d_2\right)\exp(-B) - d_2 > 0 \tag{3.18}$$

olacak şekilde

$$A > \ln\left(\frac{d_1+\alpha_1 r_1}{d_1}\right) \tag{3.19}$$

ve

$$B < \ln\left(\frac{d_2+\beta_1 r_2}{d_2}\right) \tag{3.20}$$

yazılsın. Bu durumda (b) sağlanacaktır. (a)'dan

$$\begin{aligned}&\left((d_1 + \alpha_1 r_1)\exp(-A) - d_1\right)\beta_1 r_2 + \left(\left(\beta_1 r_2 + d_2\right)\exp(-B) - d_2\right)\alpha_1 r_1 < \alpha_1 r_1 \beta_1 r_2 \\ &+\left((d_1 + \alpha_1 r_1)\exp(-A) - d_1\right)\left(\left(\beta_1 r_2 + d_2\right)\exp(-B) - d_2\right)\end{aligned} \tag{3.21}$$

olacaktır. (3.21) dikkate alındığında

$$\begin{aligned}&\left((d_1 + \alpha_1 r_1)\exp(-A) - d_1\right)\beta_1 r_2 < \left((d_1 + \alpha_1 r_1)\exp(-A) - d_1\right) \\ &\qquad\left(\left(\beta_1 r_2 + d_2\right)\exp(-B) - d_2\right)\end{aligned} \tag{3.22}$$

ve

$$\left(\left(\beta_1 r_2 + d_2\right)\exp(-B) - d_2\right)\alpha_1 r_1 < \alpha_1 r_1 \beta_1 r_2 \tag{3.23}$$

eşitsizliklerinin her zaman mevcut olduğu görülür. Diğer taraftan, (a)'dan

$$\begin{aligned}&\left((d_1 + \alpha_1 r_1)\exp(-A) - d_1\right)\beta_1 r_2 + \left(\left(\beta_1 r_2 + d_2\right)\exp(-B) - d_2\right)\alpha_1 r_1 \\ &> -\alpha_1 r_1 \beta_1 r_2 \ -\left((d_1 + \alpha_1 r_1)\exp(-A) - d_1\right)\left(\left(\beta_1 r_2 + d_2\right)\exp(-B) - d_2\right)\end{aligned} \tag{3.24}$$

olduğu göz önüne alındığında $r_1 < \frac{d_1}{\alpha_1}$ olduğundan,

$$\left((d_1 + \alpha_1 r_1)\exp(-A) - d_1\right)\beta_1 r_2 > -\alpha_1 r_1 \beta_1 r_2 \tag{3.25}$$

ve

$$\left(\left(\beta_1 r_2 + d_2\right)\exp(-B) - d_2\right)\alpha_1 r_1$$
$$> -\left((d_1 + \alpha_1 r_1)\exp(-A) - d_1\right)\left(\left(\beta_1 r_2 + d_2\right)\exp(-B) - d_2\right) \quad (3.26)$$

eşitsizlikleri

$$A < ln\left(\frac{d_1+\alpha_1 r_1}{d_1-\alpha_1 r_1}\right) \quad (3.27)$$

olması durumunda sağlanır. Diğer taraftan (3.19) ve (3.27)'den

$$\ln\left(\frac{d_1+\alpha_1 r_1}{d_1}\right) < A < ln\left(\frac{d_1+\alpha_1 r_1}{d_1-\alpha_1 r_1}\right) \quad (3.28)$$

elde edilir. Bu da ispatı tamamlar.

Teorem 3.2. Yerel asimptotik kararlılık şartlarının mevcut olduğu kabul edilsin. Üstelik

$$0 < p + r_1 R_1 - \alpha_2 r_1 x(n-1) - \gamma_1 y(n-1) - (\alpha_1 r_1 + d_1)x(n) < ln\left(\frac{2\bar{x}-x(n)}{x(n)}\right)$$

ve

$$0 < r_2 R_2 - \beta_2 r_2 y(n-1) + \gamma_1 x(n) - \left(\beta_1 r_2 + d_2\right)y(n) < \ln\left(\frac{2\bar{y}-y(n)}{y(n)}\right)$$

mevcut olsun. Eğer n=0,1,2,… için

$$x(n) < 2\bar{x} \quad \text{ve} \quad y(n) < 2\bar{y} \quad (3.29)$$

ise, bu taktirde (3.5) denklem sisteminin pozitif denge noktası global asimptotik kararlıdır.

İspat. $\mu = (\bar{x}, \bar{y})$, (3.5) denklem sisteminin denge noktası olmak üzere n=0,1,2,… için

$$V(n) = (X(n) - \mu)^2 \quad (3.30)$$

olacak şekilde uygun bir Lyapunov fonksiyonu seçilmiş olsun. Fark kavramının bu fonksiyona uygulanması ile

$$\Delta V_1 = (x(n+1) - x(n))(x(n+1) + x(n) - 2\bar{x}) \quad (3.31)$$

ve

$$\Delta V_2 = (y(n+1) - y(n))(y(n+1) + y(n) - 2\bar{y}) \tag{3.32}$$

yazılabilir. (3.31)'den

$$p + r_1 R_1 - \alpha_2 r_1 x(n-1) - \gamma_1 y(n-1) - (\alpha_1 r_1 + d_1)x(n) > 0 \tag{3.33}$$

olmak üzere

$$x(n+1) - x(n) > 0 \tag{3.34}$$

yazılabilir. Diğer taraftan,

$$p + r_1 R_1 - \alpha_2 r_1 x(n-1) - \gamma_1 y(n-1) - (\alpha_1 r_1 + d_1)x(n) < ln\left(\frac{2\bar{x} - x(n)}{x(n)}\right) \tag{3.35}$$

ve

$$x(n) < 2\bar{x} \tag{3.36}$$

olması halinde

$$x(n+1) + x(n) - 2\bar{x} < 0 \tag{3.37}$$

eşitsizliği sağlanacaktır. Bu ise $\Delta V_1 < 0$ sonucunu verir. Benzer şekilde

$$0 < r_2 R_2 - \beta_2 r_2 y(n-1) + \gamma_1 x(n) - \left(\beta_1 r_2 + d_2\right)y(n) < \ln\left(\frac{2\bar{y} - y(n)}{y(n)}\right) \tag{3.38}$$

mevcut olsun. Eğer n=0,1,2,… için

$$y(n) < 2\bar{y} \tag{3.39}$$

ise, bu taktirde $\Delta V_2 < 0$ olacaktır. Böylece ispat tamamlanmış olur.

Teorem 3.3 $\{(x(n), y(n))\}_{n=0}^{\infty}$ dizisi, (3.5) denklem sisteminin pozitif çözümü olsun. n=0,1,… için

$$\alpha_1 r_1 x(n) < p + r_1 R_1 - \alpha_2 r_1 x(n-1) - \gamma_1 y(n-1) - d_1 x(n) \tag{3.40}$$

ve

$$\beta_1 r_2 y(n) < r_2 R_2 - \beta_2 r_2 y(n-1) + \gamma_1 x(n) - d_2 y(n) \tag{3.41}$$

alınsın. Bu durumda (3.5) denklem sisteminin bütün pozitif çözümleri için

$$x(n) \in \left(0, \frac{p+r_1 R_1}{\alpha_1 r_1}\right) \quad \text{ve} \quad y(n) \in \left(0, \frac{\alpha_1 R_2 r_1 r_2 + \gamma_1 (p+r_1 R_1)}{\alpha_1 \beta_1 r_1 r_2}\right)$$

dir.

İspat n=0,1,… için $\alpha_1 r_1 x(n) < p + r_1 R_1 - \alpha_2 r_1 x(n-1) - \gamma_1 y(n-1) - d_1 x(n)$ alınsın. Bu durumda

$$p + r_1 R_1 - \alpha_2 r_1 x(n-1) - \gamma_1 y(n-1) - d_1 x(n) < p + r_1 R_1 \tag{3.42}$$

ve

$$-\left(p + r_1 R_1 - \alpha_2 r_1 x(n-1) - \gamma_1 y(n-1) - d_1 x(n)\right) > -(p + r_1 R_1)$$

eşitsizliğinden

$$e^{-\left(p+r_1 R_1 - \alpha_2 r_1 x(n-1) - \gamma_1 y(n-1) - d_1 x(n)\right)} > e^{-(p+r_1 R_1)} \tag{3.43}$$

olacağından

$$x(n+1) < \frac{x(n)(p+r_1 R_1)}{\{p+r_1 R_1 - \alpha_2 r_1 x(n-1) - \gamma_1 y(n-1) - d_1 x(n)\} \cdot e^{-(p+r_1 R_1)} + \alpha_1 r_1 x(n)\left(1 - e^{-(p+r_1 R_1)}\right)} \tag{3.44}$$

yazılabilir. Üstelik,

$$\alpha_1 r_1 x(n) < p + r_1 R_1 - \alpha_2 r_1 x(n-1) - \gamma_1 y(n-1) - d_1 x(n)$$

olduğundan

$$\frac{1}{p+r_1 R_1 - \alpha_2 r_1 x(n-1) - \gamma_1 y(n-1) - d_1 x(n)} < \frac{1}{\alpha_1 r_1 x(n)} \tag{3.45}$$

dır. (3.44) eşitsizliği (3.45)'te yerine yazılırsa

$$x(n+1) < \frac{x(n)\cdot(p+r_1 R_1)}{\alpha_1 r_1 x(n)\cdot e^{-(p+r_1 R_1)} + \alpha_1 r_1 x(n)\left(1-e^{-(p+r_1 R_1)}\right)} = \frac{p+r_1 R_1}{\alpha_1 r_1} \tag{3.46}$$

elde edilir. Diğer taraftan,

$$\beta_1 r_2 y(n) < r_2 R_2 - \beta_2 r_2 y(n-1) + \gamma_1 x(n) - d_2 y(n)$$

olduğundan

$$r_2 R_2 - \beta_2 r_2 y(n-1) + \gamma_1 x(n) - d_2 y(n) < r_2 R_2 + \gamma_1 x(n) \tag{3.47}$$

ve

$$\frac{1}{r_2 R_2 - \beta_2 r_2 y(n-1) + \gamma_1 x(n) - d_2 y(n)} < \frac{1}{\beta_1 r_2 y(n)} \tag{3.48}$$

yazılabilir. (3.47) ve (3.48) birlikte dikkate alınırsa

$$y(n+1) < \frac{r_2 R_2 + \gamma_1 x(n)}{\beta_1 r_2} < \frac{\alpha_1 R_2 r_1 r_2 + \gamma_1 (p + r_1 R_1)}{\alpha_1 \beta_1 r_1 r_2} \tag{3.49}$$

elde edilir.

Teorem 3.4. (3.5) denklem sisteminin çözümleri $\{(x(n), y(n))\}_{n=0}^{\infty}$ şeklinde olmak üzere $\alpha_1 > \alpha_2$, $\beta_1 > \beta_2$ ve $p + r_1R_1 > \gamma_1\delta$ şartları sağlandığında

$$\dots, \left(\frac{(p+r_1R_1-\gamma_1\delta)d_1}{(\alpha_2r_1+d_1)(\alpha_1r_1+d_1-\alpha_2r_1)}, \frac{d_2r_2R_2}{\beta_2r_2(\beta_1r_2+d_2-\beta_2r_2)} + \frac{\left((p+r_1R_1)-\gamma_1\delta\right)d_1d_2\gamma_1}{(\alpha_2r_1+d_1)(\alpha_1r_1+d_1-\alpha_2r_1)\beta_2r_2(\beta_1r_2+d_2-\beta_2r_2)} \right),$$

$$\left(\frac{(p+r_1R_1-\gamma_1\delta)d_1}{(\alpha_2r_1+d_1)(\alpha_1r_1+d_1-\alpha_2r_1)}, \frac{r_2R_2(\beta_1r_2-\beta_2r_2)}{\beta_2r_2(\beta_1r_2+d_2-\beta_2r_2)} + \frac{\left((p+r_1R_1)-\gamma_1\delta\right)d_1\gamma_1}{(\alpha_2r_1+d_1)(\alpha_1r_1+d_1-\alpha_2r_1)\beta_2r_2(\beta_1r_2+d_2-\beta_2r_2)} \right),$$

$$\left(\frac{(p+r_1R_1-\gamma_1\delta)(\alpha_1r_1-\alpha_2r_1)}{(\alpha_2r_1+d_1)(\alpha_1r_1+d_1-\alpha_2r_1)}, \frac{d_2r_2R_2}{\beta_2r_2(\beta_1r_2+d_2-\beta_2r_2)} + \frac{(p+r_1R_1-\gamma_1\delta)(\alpha_1r_1-\alpha_2r_1)d_2\gamma_1}{(\alpha_2r_1+d_1)(\alpha_1r_1+d_1-\alpha_2r_1)\beta_2r_2(\beta_1r_2+d_2-\beta_2r_2)} \right),$$

$$\left(\frac{(p+r_1R_1-\gamma_1\delta)(\alpha_1r_1-\alpha_2r_1)}{(\alpha_2r_1+d_1)(\alpha_1r_1+d_1-\alpha_2r_1)}, \frac{r_2R_2(\beta_1r_2-\beta_2r_2)}{\beta_2r_2(\beta_1r_2+d_2-\beta_2r_2)} + \frac{(p+r_1R_1-\gamma_1\delta)(\alpha_1r_1-\alpha_2r_1)\gamma_1(\beta_1r_2-\beta_2r_2)}{(\alpha_2r_1+d_1)(\alpha_1r_1+d_1-\alpha_2r_1)\beta_2r_2(\beta_1r_2+d_2-\beta_2r_2)} \right), \dots$$

olacak şekilde periyodik çözümler mevcuttur.

İspat. Kabul edelim ki (3.5) sisteminin birinci denklemin $\varphi \neq \sigma$ olmak üzere $\dots, \varphi, \sigma, \varphi, \sigma, \dots$ olacak şekilde ve ikinci denklemin de $\delta \neq \theta$ olmak üzere $\dots, \delta, \theta, \delta, \theta, \dots$ çözümleri mevcut olsun. Bu durumda

$$\begin{cases} \varphi = \dfrac{\sigma\cdot\{p+r_1R_1-\alpha_2r_1\varphi-\gamma_1\delta-d_1\sigma\}}{\{p+r_1R_1-\alpha_2r_1\varphi-\gamma_1\delta-(\alpha_1r_1+d_1)\sigma\}\cdot\exp(-\{p+r_1R_1-\alpha_2r_1\varphi-\gamma_1\delta-d_1\sigma\})+\alpha_1r_1\sigma} \\ \sigma = \dfrac{\varphi\cdot\{p+r_1R_1-\alpha_2r_1\sigma-\gamma_1\delta-d_1\varphi\}}{\{p+r_1R_1-\alpha_2r_1\sigma-\gamma_1\delta-(\alpha_1r_1+d_1)\varphi\}\cdot\exp(-\{p+r_1R_1-\alpha_2r_1\sigma-\gamma_1\delta-d_1\varphi\})+\alpha_1r_1\varphi} \end{cases} \tag{3.50}$$

denklem sisteminden

$$\sigma\cdot\{p+r_1R_1-\alpha_2r_1\varphi-\gamma_1\delta-d_1\sigma\}-\{p+r_1R_1-\alpha_2r_1\varphi-\gamma_1\delta-(\alpha_1r_1+d_1)\sigma\}$$
$$\cdot\exp(-\{p+r_1R_1-\alpha_2r_1\varphi-\gamma_1\delta-d_1\sigma\})\varphi=\varphi\cdot\{p+r_1R_1-\alpha_2r_1\sigma-\gamma_1\delta-d_1\varphi\}$$
$$-\{p+r_1R_1-\alpha_2r_1\sigma-\gamma_1\delta-(\alpha_1r_1+d_1)\varphi\}\cdot\exp(-\{p+r_1R_1-\alpha_2r_1\sigma-\gamma_1\delta-d_1\varphi\})\sigma \tag{3.51}$$

yazılabilir.

$$p+r_1R_1-\alpha_2r_1\sigma-\gamma_1\delta-d_1\varphi\neq 0 \quad \text{ve} \quad p+r_1R_1-\alpha_2r_1\varphi-\gamma_1\delta-d_1\sigma\neq 0 \tag{3.52}$$

olması gerektiğinden (3.51)'den

$$\varphi=\frac{(p+r_1R_1)-\gamma_1\delta}{\alpha_2r_1+d_1}-\sigma \tag{3.53}$$

elde edilir. $\alpha_1 > \alpha_2$ ve $p + r_1R_1 > \gamma_1\delta$ olmak üzere (2.53) ifadesi (2.50) sisteminde birinci denklemde yerine yazılırsa

$$\sigma = \frac{\left((p+r_1R_1)-\gamma_1\delta\right)d_1}{(\alpha_2r_1+d_1)(\alpha_1r_1+d_1-\alpha_2r_1)} \tag{3.54}$$

bulunur. (3.53) ve (3.54)'den

$$\varphi = \frac{\left((p+r_1R_1)-\gamma_1\delta\right)(\alpha_1r_1-\alpha_2r_1)}{(\alpha_2r_1+d_1)(\alpha_1r_1+d_1-\alpha_2r_1)} \tag{3.55}$$

elde edilir. Böylece (3.50) denklem sisteminin

$$\dots, \frac{\left((p+r_1R_1)-\gamma_1\delta\right)d_1}{(\alpha_2r_1+d_1)(\alpha_1r_1+d_1-\alpha_2r_1)}, \frac{\left((p+r_1R_1)-\gamma_1\delta\right)(\alpha_1r_1-\alpha_2r_1)}{(\alpha_2r_1+d_1)(\alpha_1r_1+d_1-\alpha_2r_1)},$$
$$\frac{\left((p+r_1R_1)-\gamma_1\delta\right)d_1}{(\alpha_2r_1+d_1)(\alpha_1r_1+d_1-\alpha_2r_1)}, \frac{\left((p+r_1R_1)-\gamma_1\delta\right)(\alpha_1r_1-\alpha_2r_1)}{(\alpha_2r_1+d_1)(\alpha_1r_1+d_1-\alpha_2r_1)}, \dots$$

şeklinde periyod 2 çözümleri bulunmuş olur. Diğer taraftan, (3.54) için

$$\begin{cases} \theta = \frac{\delta\cdot\{r_2R_2-\beta_2r_2\theta+\gamma_1\sigma-d_2\delta\}}{\{r_2R_2-\beta_2r_2\theta+\gamma_1\sigma-(\beta_1r_2+d_2)\delta\}\cdot\exp(-\{r_2R_2-\beta_2r_2\theta+\gamma_1\sigma-d_2\delta\})+\beta_1r_2\delta} \\ \delta = \frac{\theta\cdot\{r_2R_2-\beta_2r_2\delta+\gamma_1\sigma-d_2\theta\}}{\{r_2R_2-\beta_2r_2\delta+\gamma_1\sigma-(\beta_1r_2+d_2)\theta\}\cdot\exp(-\{r_2R_2-\beta_2r_2\delta+\gamma_1\sigma-d_2\theta\})+\beta_1r_2\theta} \end{cases} \tag{3.56}$$

olacağından

$$\theta = \frac{r_2R_2+\gamma_1\sigma}{\beta_2r_2} - \delta \tag{3.57}$$

bulunur. $\beta_1 > \beta_2$ (3.57) ifadesi (3.56) denklem sisteminde yerine yazılırsa

$$\delta = \frac{d_2(r_2R_2+\gamma_1\sigma)}{\beta_2r_2(\beta_1r_2+d_2-\beta_2r_2)} \tag{3.58}$$

elde edilir. (3.57) ve (3.58) birlikte dikkate alınırsa

$$\theta = \frac{(r_2R_2+\gamma_1\sigma)(\beta_1r_2-\beta_2r_2)}{\beta_2r_2(\beta_1r_2+d_2-\beta_2r_2)} \tag{3.59}$$

yazılır. (3.54)'den (3.56) denklem sisteminin

$$\cdots, \frac{d_2r_2R_2}{\beta_2r_2(\beta_1r_2+d_2-\beta_2r_2)} + \frac{\big((p+r_1R_1)-\gamma_1\delta\big)d_1d_2\gamma_1}{(\alpha_2r_1+d_1)(\alpha_1r_1+d_1-\alpha_2r_1)\beta_2r_2(\beta_1r_2+d_2-\beta_2r_2)},$$

$$\frac{r_2R_2(\beta_1r_2-\beta_2r_2)}{\beta_2r_2(\beta_1r_2+d_2-\beta_2r_2)} + \frac{\big((p+r_1R_1)-\gamma_1\delta\big)d_1\gamma_1}{(\alpha_2r_1+d_1)(\alpha_1r_1+d_1-\alpha_2r_1)\beta_2r_2(\beta_1r_2+d_2-\beta_2r_2)},$$

$$\frac{d_2r_2R_2}{\beta_2r_2(\beta_1r_2+d_2-\beta_2r_2)} + \frac{\big((p+r_1R_1)-\gamma_1\delta\big)d_1d_2\gamma_1}{(\alpha_2r_1+d_1)(\alpha_1r_1+d_1-\alpha_2r_1)\beta_2r_2(\beta_1r_2+d_2-\beta_2r_2)}, \cdots$$

şeklinde periyod 2 çözümleri vardır. Benzer şekilde (3.55) için

$$\cdots, \frac{d_2r_2R_2}{\beta_2r_2(\beta_1r_2+d_2-\beta_2r_2)} + \frac{(p+r_1R_1-\gamma_1\delta)(\alpha_1r_1-\alpha_2r_1)d_2\gamma_1}{(\alpha_2r_1+d_1)(\alpha_1r_1+d_1-\alpha_2r_1)\beta_2r_2(\beta_1r_2+d_2-\beta_2r_2)},$$

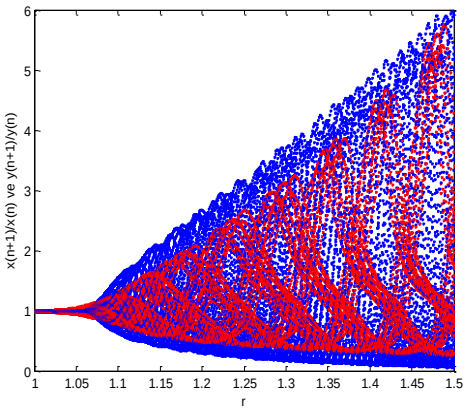
$$\frac{r_2R_2(\beta_1r_2-\beta_2r_2)}{\beta_2r_2(\beta_1r_2+d_2-\beta_2r_2)} + \frac{(p+r_1R_1-\gamma_1\delta)(\alpha_1r_1-\alpha_2r_1)\gamma_1(\beta_1r_2-\beta_2r_2)}{(\alpha_2r_1+d_1)(\alpha_1r_1+d_1-\alpha_2r_1)\beta_2r_2(\beta_1r_2+d_2-\beta_2r_2)},$$

$$\frac{d_2r_2R_2}{\beta_2r_2(\beta_1r_2+d_2-\beta_2r_2)} + \frac{(p+r_1R_1-\gamma_1\delta)(\alpha_1r_1-\alpha_2r_1)d_2\gamma_1}{(\alpha_2r_1+d_1)(\alpha_1r_1+d_1-\alpha_2r_1)\beta_2r_2(\beta_1r_2+d_2-\beta_2r_2)}, \cdots$$

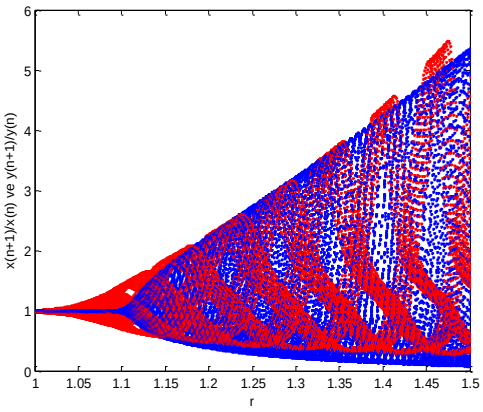
bulunur.

Örnek 1. Beyin Tümöründe hücre analizi sonucunda elde edilmiş verilerden hareketle (bakınız [9]) p=0.192, hassas hücrede belirli oranda mutasyonun başladığı yoğunluk miktarı $R_1 = 0.42 * 38$ negrotik bölge ve hassas hücrenin tamamının taşıma kapasitesi , $R_2 = 0.11 * 38$ dirençli hücrenin taşıma kapasitesidir. Hassas hücreden dirençli hücreye mutasyon aralığı $[10^{-5}, 10^{-2}]$ olup burada $\gamma_1 = 0.01$ alınmıştır. [9]'da dirençli hücre popülasyonunda $\beta_1 = 0.05$ ve $\beta_2 = 0.2$ alınıp simülasyon çalışmaları dikkate alındığı için bu çalışmada da aynı parametreler kullanılmıştır. Hassas hücrelerin popülasyon oranları yaklaşık olarak $[0.5,\ 0.95]$aralığında olması sebebiyle burada $\alpha_1 = 0.51$ ve $\alpha_2 = 0.555$ alınmıştır. $d_1 = 0.001$ hassas hücrenin terapi esnasındaki ölüm oranını verirken ve $d_2 = 0.0001$ de dirençli hücrenin ölüm oranını vermektedir. Her iki hücre ayrı popülasyon oranlarına sahip olup $r = r_1$ ve $(1.05) * r = r_2$ dir.

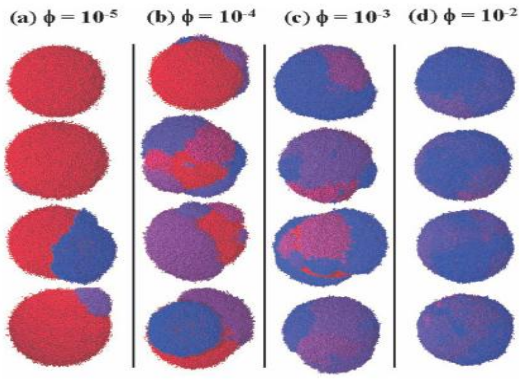
Buna göre, $\gamma_1 = 0.01$ için başlangıçta hassas hücreler mevcut iken dirençli tümör hücrelerin zamanla hassas hücreyi kapsaması ve yayılması beklenir. Şekil 1'de mavi renkli grafik dirençli hücrenin popülasyonunu verirken kırmızı renkli grafik de hassas hücrenin popülasyonunu göstermektedir. Yapılan çalışmalar $\gamma_1 = 0.00001$ olması halinde hassas hücrenin dirençli hücreyi kapsayacağını veya dirençli hücrenin popülasyon oranına göre hassas hücrenin belirli bölgelerinde dirençli tümör hücrelerinin ortaya çıkacağı vurgulanmaktadır. Şekil 2'de hassas hücrenin belirli bir popülasyon aralığında dirençli hücreyi kapsadığı ve dirençli hücrenin popülasyon oranının artması ile de dirençli hücre popülasyonunun hassas hücre popülasyonunun yüzeyinde kısmen ortaya çıkacağı görülmektedir.



Şekil 1



Şekil 2



Şekil 3 [9]'da incelenilen hassas ve dirençli hücrelerin davranışları. Burada ϕ mutasyon katsayısıdır

Bölüm 3'te dikkate alınan modelde yoğunluğun en düşük seviyede olduğu anda birim büyüme oranının en yüksek değere sahip olduğu ve yoğunluğun artması ile de monoton azaldığı görülmektedir. Bu durumda, her iki popülasyon için

$$a_1\big(x(\llbracket t\rrbracket)\big)=\frac{x(\llbracket t\rrbracket)}{l_1+x(\llbracket t\rrbracket)} \quad \text{ve} \quad a_2\big(y(\llbracket t\rrbracket)\big)=\frac{y(\llbracket t\rrbracket)}{l_1+y(\llbracket t\rrbracket)} \tag{3.60}$$

olmak üzere Allee fonksiyonları denklem sistemine dahil edilecektir. Bu Allee fonksiyonlarının dahil edilmesi ile beklenen sonuç, yoğunluğun artması ile önce birim büyüme oranında monoton artışı, maksimum değere ulaşması ve daha sonra da monoton olarak azalmasıdır. Bunun anlamı, belirli bir yoğunluğa kadar (maksimum değere ulaşıncaya kadar) Allee etkisi olmayan fonksiyonu barındırmayan modellemelerin biyolojik gerçeklerle uyuşmadığı, fakat söz konusu maksimum yoğunluk değerine ulaşılması ile de Allee fonksiyonu içeren bir modellemenin bu fonksiyonu içermeyen bir modelleme ile dikkate değer bir farklılığa sahip olmayacağıdır.

(3.1) denklem sistemi tekrar göz önüne alınsın. Buna göre,

$$\begin{cases}\frac{dx}{dt}=a_1(x)\Big(px(t)+r_1x(t)\big(R_1-\alpha_1x(t)-\alpha_2x(\llbracket t-1\rrbracket)\big)-\gamma_1x(t)y(\llbracket t-1\rrbracket)-d_1x(t)x(\llbracket t\rrbracket)\Big)\\ \frac{dy}{dt}=a_2(y)\Big(r_2y(t)\Big(R_2-\beta_1y(t)-\beta_2y(\llbracket t-1\rrbracket)\Big)+\gamma_1x(\llbracket t\rrbracket)y(t)-d_2y(t)y(\llbracket t\rrbracket)\Big)\end{cases} \tag{3.61}$$

olmak üzere

$$\frac{1}{x}\frac{dx}{dt}=f(x,y)=a_1(x)\big(p+r_1(R_1-(\alpha_1+\alpha_2)x)-\gamma_1y-d_1x\big) \tag{3.62}$$

ve

$$\frac{1}{y}\frac{dy}{dt}=g(x,y)=a_2(y)\big(r_2\big(R_2-\big(\beta_1+\beta_2\big)y\big)+\gamma_1x-d_2y\big) \tag{3.63}$$

olsun. Bu durumda $(x,y)=\left(0,\frac{p+r_1R_1}{\gamma_1}\right)$ noktasının bir yerel maksimum noktasıdır. Buna göre hassas tümör hücresinin tamamı dirençli hücreye dönüşüp $\frac{p+r_1R_1}{\gamma_1}$ yoğunluğuna sahip

olması ile tümör yoğunluğunda bir maksimuma ulaşılır. Modelin kuruluş yapısından dolayı (3.63)'te ekstremum nokta aranmayacaktır.

$t \in [n, n+1)$ alındığında (3.61) diferensiyel denklem sistemi

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} - a_1(x(n))\{p + r_1R_1 - \alpha_2 r_1 x(n-1) - \gamma_1 y(n-1) - d_1 x(n)\}x(t) = -\alpha_1 r_1 a_1(x(n))(x(t))^2 \\ \frac{dy}{dt} - a_2(y(n))\{r_2R_2 - \beta_2 r_2 y(n-1) + \gamma_1 x(n) - d_2 y(n)\}y(t) = -\beta_1 r_2 a_2(y(n))(y(t)).^2 \end{cases} \tag{3.64}$$

şeklinde yazılabilir. $t \to n+1$ ve $n = 0,1,2,\ldots$ için (3.64) denklem sisteminin çözümleri

$$p + r_1R_1 - (\alpha_2 r_1 + d_1)x(n) - \gamma_1 y(n) \neq 0 \tag{3.65}$$

ve

$$r_2R_2 - (\beta_2 r_2 + d_2)y(n) + \gamma_1 x(n) \neq 0 \tag{3.66}$$

olmak üzere

$$\begin{cases} x(n+1) = \frac{x(n)\cdot\{p+r_1R_1-\alpha_2 r_1 x(n-1)-\gamma_1 y(n-1)-d_1 x(n)\}}{\{p+r_1R_1-\alpha_2 r_1 x(n-1)-\gamma_1 y(n-1)-(\alpha_1 r_1+d_1)x(n)\}\cdot\exp(-a_1(x(n))\{p+r_1R_1-\alpha_2 r_1 x(n-1)-\gamma_1 y(n-1)-d_1 x(n)\})+\alpha_1 r_1 x(n)} \\ y(n+1) = \frac{y(n)\cdot\{r_2R_2-\beta_2 r_2 y(n-1)+\gamma_1 x(n)-d_2 y(n)\}}{\{r_2R_2-\beta_2 r_2 y(n-1)+\gamma_1 x(n)-(\beta_1 r_2+d_2)y(n)\}\cdot\exp(-a_2(y(n))\{r_2R_2-\beta_2 r_2 y(n-1)+\gamma_1 x(n)-d_2 y(n)\})+\beta_1 r_2 y(n)} \end{cases} \tag{3.67}$$

şeklinde bulunur. (3.67) fark denklem sisteminin pozitif denge noktası (3.5) denklem sistemi ile aynıdır ve (3.5) koşulu geçerlidir. Bu durumda aşağıdaki teoremler verilebilir.

Teorem 3.5. (3.67) fark denklem sisteminin denge noktası $(\bar{x}, \bar{y})$ olmak üzere $r_1 < \frac{d_1}{\alpha_1}$ olsun. Eğer

$$\ln\left(\frac{d_1+\alpha_1 r_1}{d_1}\right)^{\frac{1}{a_1(\bar{x})}} < A < \ln\left(\frac{d_1+\alpha_1 r_1}{d_1-\alpha_1 r_1}\right)^{\frac{1}{a_1(\bar{x})}} \tag{3.68}$$

ve

$$B < ln\left(\frac{d_2+\beta_1 r_2}{d_2}\right)^{\frac{1}{a_1(\bar{y})}} \tag{3.69}$$

ise, bu taktirde (3.67) sisteminin pozitif denge noktası yerel asimptotik kararlıdır.

Teorem 3.6. Yerel asimptotik kararlılık şartlarının mevcut olduğu kabul edilsin. Ayrıca

$$0 < p + r_1R_1 - \alpha_2 r_1 x(n-1) - \gamma_1 y(n-1) - (\alpha_1 r_1 + d_1)x(n) < ln\left(\frac{2\bar{x}-x(n)}{x(n)}\right)$$

ve

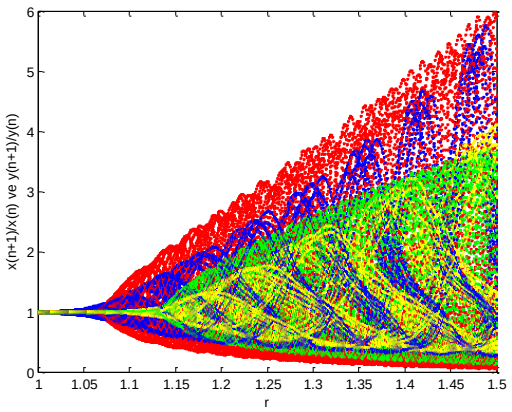
$$0 < r_2R_2 - \beta_2 r_2 y(n-1) + \gamma_1 x(n) - (\beta_1 r_2 + d_2)y(n) < \ln\left(\frac{2\bar{y}-y(n)}{y(n)}\right)$$

mevcut olsun. Eğer n=0,1,2,… için

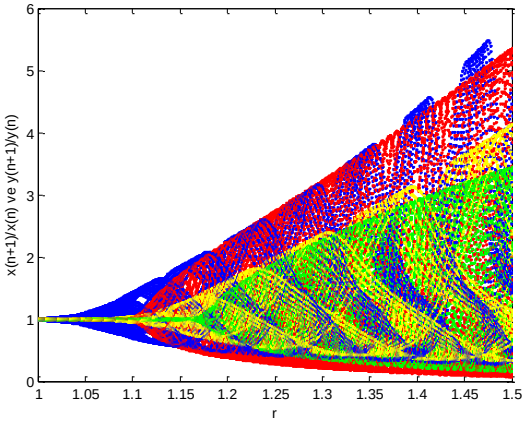
$$x(n) < 2\bar{x} \quad \text{ve} \quad y(n) < 2\bar{y} \tag{3.70}$$

ise, bu taktirde (3.61) denklem sisteminin pozitif denge noktası global asimptotik kararlıdır.

Örnek 2 Bu örnekte, Örnek 1'de parametreler için seçilen değerler alınmış, Allee katsayısı $l_1 = l_2 = 0.3$ olarak belirlenmiştir. $\gamma_1 = 0.01$ olmak üzere Şekil 4'te mavi renkli grafik, (3.5) fark denklem sistemindeki duyarlı tümör hücresini, kırmızı renkli grafik de dirençli hücreyi gösterirken sarı renkli grafik (3.67) denklem sistemindeki duyarlı hücreyi ve yeşil renkli grafik de dirençli tümör hücreyi temsil etmektedir. Şekil 5'te $\gamma_1 = 0.00001$ olması durumunda (3.5) ve (3.67) denklem sistemlerinin çözümleri göz önüne alınmıştır. [9]'da laboratuar verilerinden hareketle yapılmış olan simulasyonda $\gamma_1 = 0.01$ olması halinde dirençli hücrenin belirli bir popülasyon oranına ulaştıktan sonra hassas hücreyi kapsayacağı belirtilmektedir (Şekil 3). [9]'daki verilere göre $\gamma_1 = 0.00001$ için kitle hassas hücrelerden oluşacak, ancak dirençli hücrenin popülasyon oranının belirli bir orana ulaşması ile hassas hücrenin dış çeperinde dirençli hücre yoğunluklarına rastlanacaktır.



Şekil 4



Şekil 5

Bölüm 3'te (3.5) fark denklem sisteminin yerel ve global kararlılık analizi sırasıyla Teorem 3.1 ve Teorem 3.2'de incelenmiştir. Teorem 3.3'te ise (3.5) denklem sisteminin pozitif çözümlerinin sınırlılığı ispatlanmıştır. Bu sonuçlardan sonra [9]'daki verilerden hareketle her iki tümör popülasyonu ile ilgili bilgiler modellemede dikkate alınmıştır. Buna göre, p=0.192 yoğunluğuna ulaşıldığında bu tip tümörlerde mutasyon eğilimi gözlenmektedir. $R_1 = 0.42 * 38$ negrotik bölge ve hassas hücrenin tamamının taşıma kapasitesi, $R_2 = 0.11 * 38$ dirençli hücrenin taşıma kapasitesidir. Burada hassas hücreden dirençli hücreye mutasyon aralığı $[10^{-5},\ 10^{-2}]$ olup örneklerde $\gamma_1 = 0.01$ ve $\gamma_1 = 0.00001$ için simulasyonlar yapılmıştır.[9]'da dirençli hücre popülasyonunda $\beta_1 = 0.05$ ve $\beta_2 = 0.2$ belirtildiği için bu çalışmada da aynı parametreler kullanılmıştır. Hassas hücrelerin popülasyon oranları yaklaşık olarak $[0.5,\ 0.95]$ aralığında olup kemoterapi ve radyoterapi sonucunda her iki hücrenin ölüm oranı sırasıyla d_1(hassas tümör hücresi için) ve d_2 (dirençli tümör hücresi için) olarak belirlenmiştir.

Buna göre, belirtilen aralıklara uygun olacak şekilde $\alpha_1 = 0.51, \alpha_2 = 0.555, d_1 = 0.001$ ve $d_2 = 0.00001$ olmak üzere mutasyon oranı $\gamma_1 = 0.01$ olarak seçilmesi halinde dirençli tümör hücrelerinin hassas tümör hücrelerini kapsayacağı ve $\gamma_1 = 0.00001$ olması durumunda ise önce hassas hücre popülasyonuna rastlanırken, dirençli tümörün popülasyon oranının artması ile hassas hücresin dış çeperinde artık dirençli tümör popülasyonuna rastlanacağı [9]'da vurgulanmıştır. Bu çalışmada bu durum örneklerle teyit edilmiştir. Burada $r = r_1$ ve $(1.05) * r = r_2$ olarak alınmıştır.

$\gamma_1 = 0.00001$ için $d_2 = 0.01 d_1$ ve $(1.05) * r_1 = r_2$ olmak üzere

$$A = \frac{2(0.192+15.96r)10^{-10}+0.51r(0.192+15.96r)(0.01d_1+0.2625r)-0.00004389r(2d_1+1.162r)}{(d_1+1.065r)(0.01d_1+0.2625r)+10^{-10}}$$

ve

$$B = \frac{2\cdot(1.05)\cdot(38\cdot0.11)\cdot10^{-10}r+0.2304225r^2(d_1+1.065r)+(0.192+15.96r)10^{-5}(0.02d_1+0.4725r)}{(d_1+1.065r)(0.01d_1+0.2625r)+10^{-10}}$$

yazılabilir. Teorem 3.1'den, eğer tümör popülasyonları ve ilaca bağlı olarak tümör hücrelerinin ölüm oranları arasında

$$\ln\left(\frac{d_1+0.51r}{d_1}\right) < A < \ln\left(\frac{d_1+0.51r}{d_1-0.51r}\right)$$

ve

$$B < \ln\left(\frac{0.01d_1+0.0525r}{0.01d_1}\right)$$

bağıntıları mevcut ise, bu taktirde (3.5) sisteminin pozitif denge noktasının yerel asimptotik kararlı olması beklenmektedir. Jülich Araştırma Merkezinin (Almanya) 25 hastaya uyguladığı tedavi süreçleri hakkında alınan raporlardan hareketle cerrahi müdahaleden sonraki ilk üç hafta için yaklaşık 75 mg (yeniden oluşan tümör yoğunluğu ve hastanın vücut hacmi dikkate alınarak), dördüncü haftadan sonra ise 150-200 mg temozolomide uygulanmıştır. Verilen ilacın tedavi yaklaşımına göre duyarlı hücreleri %80 ve dirençli hücreleri de %0.8 etki ettiği düşüncesiyle $d_1 = 0.75 * 0.8 = 0.6$ olmak üzere r=1.17 için

$$0.7111051941 = \ln\left(\frac{d_1+0.51r}{d_1}\right) < A = 6.0976665 \not< \ln\left(\frac{d_1+0.51r}{d_1-0.51r}\right) = 5.89340057$$

ve

$$1.00753079 = B < \ln\left(\frac{0.01d_1+0.0525r}{0.01d_1}\right) = 2.4192563$$

şeklinde bulunur. Bu durumda Teorem 3.1'e göre yerel kararlılık şartı sağlanmamıştır. Fakat Teorem 3.5'in dikkate alınması durumunda r=1.17 için

$$0.739549401864 = \ln\left(\frac{d_1 + 0.51r}{d_1}\right)^{\frac{1}{a_1(\bar{x})}} < A = 6.0976665 < ln\left(\frac{d_1 + 0.51r}{d_1 - 0.51r}\right)^{\frac{1}{a_1(\bar{x})}}$$
$$\cong 6.1291365928$$

ve

$$1.00753079 = B < \ln\left(\frac{0.01d_1 + 0.0525r}{0.01d_1}\right)^{\frac{1}{a_1(\bar{y})}} = 2.516026552$$

elde edilir ki bu durumda yerel kararlılık şartı sağlandığı görülmektedir.
Burada eğer Teorem 3.1 dikkate alınmış olsa idi tıbbi açıdan bakıldığında, tümör hücrelerinde kararlı davranışın artık mevcut olmadığına karar verilecek ve sağlıklı hücrelere zarar verecek nitelikte gereğinden fazla ilaç kullanılacaktı. Halbuki, Teorem 3.5 dikkate alındığında halen yerel kararlılığın mevcut olduğu görülmektedir. Bu durumda Jülich Araştırma Merkezinde başlangıçta uygulanan ilaç dozunun modelimizle uygun olduğu görülmektedir. Diğer taraftan Teorem 3.3'ten

$$x(n) \in \left(0, \frac{p+r_1R_1}{\alpha_1 r_1}\right) = (0,31.61588) \quad \text{ve} \quad y(n) \in \left(0, \frac{\alpha_1 R_2 r_1 r_2 + \gamma_1(p+r_1R_1)}{\alpha_1\beta_1 r_1 r_2}\right) = (0,83.60514)$$

elde edilir. Anılan Araştırma Merkezindeki veriler incelendiğinde söz konusu 25 hasta için dirençli tumor popülasyonunun maksimum yoğunluğa ulaştığı değer 74.3, hassas tümör popülasyonunun ulaştığı maksimum değer ise 31.6 olarak bulunmuştur.

Literatür taramaları ve Jülich Araştırma Merkezi'nden alınan veriler doğrultusunda oluşturulan model teorik incelenmiş, verilerle mukayeseleri yapılmış ve aşağıda adı geçen sempozyumda sunulmuştur:

1. 11. Matematik Sempozyumu, GBM Tümörünün matematiksel modellenmesi ve tümör yoğunluğuna bağlı kararlılık analizi, Samsun-2012.

4. GBM-IS İÇ ÇEKİŞMESİNİN MATEMATİKSEL MODELLEMESİ VE KARARLILIK ANALİZİ

Bu çalışmamızda GBM-IS hücrelerinin iç çekişmesi aşağıdaki şekilde tasarlanmıştır;

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = pS(t) + r_1 S(t)\left(K_1 - \alpha_1 S(t) - \alpha_2 S(\llbracket t \rrbracket)\right) - \gamma S(t)R(\llbracket t \rrbracket) - d_1 S(t)S(\llbracket t \rrbracket) - \tau_1 S(t)N(\llbracket t \rrbracket) \\ \frac{dR}{dt} = r_2 R(t)\left(K_2 - \beta_1 R(t) - \beta_2 R(\llbracket t \rrbracket)\right) + \gamma S(\llbracket t \rrbracket)R(t) - d_2 R(t)R(\llbracket t \rrbracket) - \tau_2 R(t)N(\llbracket t \rrbracket) \\ \frac{dN}{dt} = \mu N(t)Z(\llbracket t \rrbracket) - \varepsilon Z(\llbracket t \rrbracket)N(t) - d_3 N(t) \\ \frac{dZ}{dt} = r_3 Z(t)\left(K_3 - \delta_1 Z(t) - \delta_2 Z(\llbracket t \rrbracket)\right) - \mu N(\llbracket t \rrbracket)Z(t) - d_4 Z(t)Z(\llbracket t \rrbracket) + \varepsilon Z(t)N(\llbracket t \rrbracket) \end{cases} \quad (4.1)$$

Burada $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2, \delta_1, \delta_2, \tau_1, \tau_2, \gamma, \mu, \varepsilon,\ p, d_1, d_2, d_4, d_2\ K_1, K_2, K_3, r_1, r_2$ ve r_3 parametreleri pozitif sayılar ve $t \in [0, \infty)$ olmak üzere $\llbracket t \rrbracket$de tam değeri ifade etmektedir. (1.1) denklem sisteminde S(t) ve R(t) sırasıyla duyarlı ve hassas GBM tümörüne karşılık gelmektedir. N(t) ve Z(t) ise vücudun direnç sistemini açıklayan aktif makrofajlar ve makrofajları simgelemektedir. P, duyarlı tümör hücresinin bölünme oranı, K_1 ve K_2 ise hassas (negrotik bölge dahil) ve dirençli tümör hücrelerinin taşıma kapasiteleridir. $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$ ve β_2 parametreleri lojistik denklemleri kurmak için gerek duyulan parametreleri ifade etmektedirler. r_1 ve r_2 sırasıyla duyarlı ve dirençli tümör hücrele popülasyonlarının büyüme oranlarını temsil etmektedir. γ, duyarlı tümör hücresinin dirençli tümör hücresine geçiş oranını vermektedir. d_1 ve d_2 parametreleri ise ilaçtan kaynaklanan tümör hücrelerindeki ölüm oranlarına karşılık gelecektir. μ, makrofajların aktif makrofajlara dönüşümü ifade edecektir. d_3 ve d_4 ise sırasıyla aktif makrofajlar ve makrofajların doğal ölüm oranlarıdır. r_3, makrofaj popülasyonunun büyüme oranı ve δ_1 ile δ_2 parametreleri isemakrpfajlar için lojistik denklem oluşturmak için gerek duyulacak parametrelere karşılık geleceklerdir. K_3, makrofaj popülasyonunun taşıma kapasitesi ve ε ise aktif makrofajlardan makrofajlara dönüşümü ifade edecektir. τ_1 ve τ_2 parametreleri ise aktif makrofajların sırasıyla duyarlı ve dirençli tümör hücrelerini tahrip etme oranını verecektir.

$t \in [n, n+1)$ aralığı üzerinde (4.1) denklem sistemi n=0,1, 2,… ve $t \to n+1$ olmak üzere

$$\begin{cases} S(n+1) = \dfrac{S(n)\left(p+r_1K_1-(\alpha_2r_1+d_1)S(n)-\gamma R(n)-\tau_1N(n)\right)}{\left(p+r_1K_1-\gamma R(n)-(d_1+\alpha_1r_1+\alpha_2r_1)S(n)-\tau_1N(n)\right)e^{-\left(p+r_1K_1-(\alpha_2r_1+d_1)S(n)-\gamma R(n)-\tau_1N(n)\right)}+\alpha_1r_1S(n)} \\ R(n+1) = \dfrac{R(n)\left(r_2K_2-\left(r_2\beta_2+d_2\right)R(n)+\gamma S(n)-\tau_2N(n)\right)}{\left(r_2K_2+\gamma S(n)-\left(d_2+r_2\beta_1+r_2\beta_2\right)R(n)-\tau_2N(n)\right)e^{-\left(r_2K_2-(r_2\beta_2+d_2)R(n)+\gamma S(n)-\tau_2N(n)\right)}+r_2\beta_1R(n)} \\ N(n+1) = N(n)e^{\left((\mu-\varepsilon)Z(n)-d_3\right)} \\ Z(n+1) = \dfrac{Z(n)\left(r_3K_3-(r_3\delta_2+d_4)Z(n)-(\mu-\varepsilon)N(n)\right)}{\left(r_3K_3-(\mu-\varepsilon)N(n)-(d_4+\delta_1r_3+r_3\delta_2)Z(n)\right)e^{-\left(r_3K_3-(r_3\delta_2+d_4)Z(n)-(\mu-\varepsilon)N(n)\right)}+\delta_1r_3Z(n)} \end{cases} \tag{4.2}$$

şeklinde yazılabilir. Burada

$$\begin{cases} p+r_1K_1-(\alpha_2r_1+d_1)S(n)-\gamma R(n)-\tau_1N(n)\neq 0 \\ r_2K_2-\left(r_2\beta_2+d_2\right)R(n)+\gamma S(n)-\tau_2N(n)\neq 0 \\ N(n)\neq 0 \\ r_3K_3-(r_3\delta_2+d_4)Z(n)-(\mu-\varepsilon)N(n)\neq 0 \end{cases} \tag{4.3}$$

dır. (4.1) denklem sisteminin çözümlerinin global davranışlarını incelemek amacıyla (1.1) sisteminin çözümünü ikinci mertebeden bir fark denklemi şeklinde dikkate alarak (2.1) fark denklem sisteminin çözümlerinin davranışları incelenecektir.

Buna göre, öncelikle (4.2) denklem sisteminin denge noktaları bulunmalıdır ki bunlar aynı zamanda (4.1) denklem sisteminin kritik noktalarıdır.

(4.2) denklem sisteminden

$$\begin{aligned} \varphi_1 &= (\overline{S_2}, \overline{R_2}, \overline{N_2}, \overline{Z_2}) \\ &= \left(\frac{(p+r_1K_1-\tau_1\mathcal{B})(d_2+r_2\beta_1+r_2\beta_2)-\gamma(r_2K_2-\tau_2\mathcal{B})}{(d_2+r_2\beta_1+r_2\beta_2)(d_1+\alpha_1r_1+\alpha_2r_1)+\gamma^2}, \frac{\gamma(p+r_1K_1-\tau_1\mathcal{B})+(d_1+\alpha_1r_1+\alpha_2r_1)(r_2K_2-\tau_2\mathcal{B})}{(d_2+r_2\beta_1+r_2\beta_2)(d_1+\alpha_1r_1+\alpha_2r_1)+\gamma^2}, \mathcal{B}, \frac{d_3}{\mu-\varepsilon}\right) \end{aligned} \tag{4.4}$$

elde edilir. Burada $\mathcal{B} = \frac{r_3K_3(\mu-\varepsilon)-(d_4+\delta_1r_3+\delta_2r_3)d_3}{(\mu-\varepsilon)^2}$ ve

$$\gamma < \frac{(p+r_1K_1-\tau_1\mathcal{B})(d_2+r_2\beta_1+r_2\beta_2)}{(r_2K_2-\tau_2\mathcal{B})} \tag{4.5}$$

dır. $\mu > \varepsilon$ ve $K_3 > \frac{(d_4+\delta_1 r_3+\delta_2 r_3)d_3}{r_3(\mu-\varepsilon)}$ olduğunda $\mathcal{B} > 0$ olacaktır. Ayrıca, $p > \frac{r_3 K_3(\mu-\varepsilon)\tau_1-(d_4+\delta_1 r_3+\delta_2 r_3)\tau_1 d_3}{(\mu-\varepsilon)^2}$ olmak üzere $K_2 > \frac{\tau_2 \mathcal{B}}{r_2}$ ve $K_1 > 0 > \frac{\tau_1 \mathcal{B}-p}{r_1}$ ise, bu taktirde φ_1 denge noktası pozitiftir. φ_1 denge noktasının bir biyolojik karşılığı vardır. Bu denge noktası GBM tümörü ile IS vücudün direnç sistemi arasındaki dikkate değer bir iç çekişmeye karşılık gelmektedir. Bu durumda olası risk durumlarını incelemek amacıyla φ_1 denge noktası için önemli bilgi ve koşullar gözden geçirilecektir.

Şimdi

$$\begin{cases} A_1 = p + r_1 K_1 - (\alpha_2 r_1 + d_1)\bar{S} - \gamma\bar{R} - \tau_1\bar{N} \\ B_1 = r_2 K_2 - (r_2\beta_2 + d_2)\bar{R} + \gamma\bar{S} - \tau_2\bar{N} \\ C_1 = (\mu - \varepsilon)\bar{Z} - d_3 \\ D_1 = r_3 K_3 - (r_3\delta_2 + d_4)\bar{Z} - (\mu - \varepsilon)\bar{N}. \end{cases} \tag{4.6}$$

olsun. (4.2) denklem sisteminin φ_1 denge noktası civarında lineerleştirilmesi ile

$$\begin{cases} u_1 = \frac{(d_1+\alpha_1 r_1+\alpha_2 r_1)\exp(-A_1)-(\alpha_2 r_1+d_1)}{\alpha_1 r_1} \\ u_2 = \frac{\gamma(\exp(-A_1)-1)}{\alpha_1 r_1} \\ u_3 = \frac{\tau_1(\exp(-A_1)-1)}{\alpha_1 r_1} \\ u_4 = 0 \end{cases} \quad \begin{cases} v_1 = \frac{\gamma(1-\exp(-B_1))}{\beta_1 r_2} \\ v_2 = \frac{(\beta_1 r_2+r_2\beta_2+d_2)\exp(-B_1)-(r_2\beta_2+d_2)}{\beta_1 r_2} \\ v_3 = \frac{\tau_2(\exp(-B_1)-1)}{\beta_1 r_2} \\ v_4 = 0 \end{cases} \tag{4.7}$$

ve

$$\begin{cases} l_1 = 0 \\ l_2 = 0 \\ l_3 = \exp(C_1) \\ l_4 = (\mu - \varepsilon)\overline{N_1}\exp(C_1) \end{cases} \quad \begin{cases} m_1 = 0 \\ m_2 = 0 \\ m_3 = \frac{(\mu-\varepsilon)(\exp(-D_1)-1)}{\delta_1 r_3} \\ m_4 = \frac{(\delta_1 r_3+r_3\delta_2+d_4)\exp(-D_1)-(r_3\delta_2+d_4)}{\delta_1 r_3} \end{cases} \tag{4.8}$$

olmak üzere (4.2) denklem sisteminin

$$\lambda^4 + \chi_1\lambda^3 + \chi_2\lambda^2 + \chi_3\lambda + \chi_4 = 0 \tag{4.9}$$

karakteristik denklemi elde edilir. Burada

$$\chi_1 = -u_1 - v_2 - l_3 - m_4$$
$$\chi_2 = l_3 m_4 - l_4 m_3 + u_1 l_3 + u_1 m_4 + v_2 l_3 + v_2 m_4 + u_1 v_2 - u_2 v_1$$
$$\chi_3 = -(u_1 + v_2)(l_3 m_4 - l_4 m_3) - (u_1 v_2 - u_2 v_1)(l_3 + m_4)$$
$$\chi_4 = (u_1 v_2 - u_2 v_1)(l_3 m_4 - l_4 m_3)$$

dır.

Teorem 4.1. φ_1, (4.2) denklem sisteminin denge noktası olsun. Ayrıca $r_1 r_2 > \frac{\gamma^2}{\alpha_1 \beta_1}$ koşulunun mevcut olduğu kabul edilsin. Eğer

$$0 < A_1 < \ln\left(\frac{d_1 + \alpha_1 r_1 + \alpha_2 r_1}{d_1 + \alpha_2 r_1}\right), \tag{4.10}$$

$$\ln\left(\frac{2(\beta_1 r_2 + r_2 \beta_2 + d_2)}{\beta_1 r_2 + 2 r_2 \beta_2 + 2 d_2}\right) < B_1 < ln\left(\frac{\beta_1 r_2 + r_2 \beta_2 + d_2}{r_2 \beta_2 + d_2}\right), \tag{4.11}$$

$$C_1 < 0 \tag{4.12}$$

ve

$$0 < D_1 < ln\left(\frac{\delta_1 r_3 + r_3 \delta_2 + d_4}{r_3 \delta_2 + d_4}\right) \tag{4.13}$$

ise, bu taktirde φ_1 denge noktası yerel asimptotik kararlıdır.

İspat. Jury koşulundan (veya Schur-Cohn kriteri, bakınız [20]) eğer

a) $p(1) = 1 + \chi_1 + \chi_2 + \chi_3 + \chi_4 > 0$

b) $(-1)^4 p(-1) = 1 - \chi_1 + \chi_2 - \chi_3 + \chi_4 > 0$

c) $|\chi_4| < 1$

şartları sağlanıyor ise, (4.2) denklem sisteminin pozitif denge noktası yerel asimptotik kararlıdır. (a) ve (b)'den

$$2 + 2\chi_2 + 2\chi_4 > 0 \tag{4.14}$$

yazılabilir. (4.7) ve (4.8)'deki ifadeler (4.14)'te yerine yazılırsa

$$1 + u_1 l_3 + u_1 m_4 + v_2 l_3 + v_2 m_4 + (u_1 v_2 - u_2 v_1) + (u_1 v_2 - u_2 v_1 + 1)(l_3 m_4 - l_4 m_3) > 0 \tag{4.15}$$

elde edilir. Buradan $A_1, B_1 > 0$ olmak üzere

$$0 < A_1 < \ln\left(\frac{d_1 + \alpha_1 r_1 + \alpha_2 r_1}{d_1 + \alpha_2 r_1}\right) \tag{4.16}$$

ve

$$0 < B_1 < ln\left(\frac{\beta_1 r_2 + r_2 \beta_2 + d_2}{r_2 \beta_2 + d_2}\right) \tag{4.17}$$

koşulları için $u_1 v_2 - u_2 v_1 > 0$ bulunur. Ayrıca, eğer

$$0 < D_1 < ln\left(\frac{\delta_1 r_3 + r_3 \delta_2 + d_4}{r_3 \delta_2 + d_4}\right), \tag{4.18}$$

ise, bu taktirde $l_3 m_4 - l_4 m_3 > 0$ dir. Böylece, (4.16)-(4.18) koşulları için

$$1 + u_1 l_3 + u_1 m_4 + v_2 l_3 + v_2 m_4 > 0 \tag{4.19}$$

elde edilir.

(c) şartı dikkate alındığında aslında sadece

$$(u_1 v_2 - u_2 v_1)(l_3 m_4 - l_4 m_3) < 1. \tag{4.20}$$

eşitsizliğinin sağlandığının gösterilmesi gerektiği görülür. (4.20) için

$$l_3 m_4 - l_4 m_3 < 1 \tag{4.21}$$

ve

$$u_1 v_2 - u_2 v_1 < 1 \tag{4.22}$$

eşitsizlikleri dikkate alınsın. Böylece, (4.21)'den $C_1 < 0$ ve $D_1 > 0$ olmak üzere

$$\frac{(\delta_1 r_3 + r_3\delta_2 + d_4) - (\mu-\varepsilon)^2 \mathcal{B}}{(\delta_1 r_3 + r_3\delta_2 + d_4)} < 1 < \exp(D_1) \tag{4.23}$$

bulunur. (4.22)'den ise $r_1 r_2 > \frac{\gamma^2}{\alpha_1 \beta_1}$ ve

$$\ln\left(\frac{2(\beta_1 r_2 + r_2\beta_2 + d_2)}{\beta_1 r_2 + 2r_2\beta_2 + 2d_2}\right) < B_1 \tag{4.24}$$

elde edilir.

(4.17) ve (4.23) birlikte dikkate alındığında

$$\ln\left(\frac{2(\beta_1 r_2 + r_2\beta_2 + d_2)}{\beta_1 r_2 + 2r_2\beta_2 + 2d_2}\right) < B_1 < ln\left(\frac{\beta_1 r_2 + r_2\beta_2 + d_2}{r_2\beta_2 + d_2}\right) \tag{4.25}$$

yazılabilir. Bu da teoremin ispatını tamamlar.

Teorem 4.2 $\{(S(n), R(n), N(n), Z(n))\}_{n=0}^{\infty}$, (4.2) denklem sisteminin bir pozitif çözümü olsun. Ayrıca, n=0,1,… için

$$\begin{cases} \alpha_1 r_1 S(n) < p + r_1 K_1 - (\alpha_2 r_1 + d_1) S(n) - \gamma R(n) - \tau_1 N(n) \\ r_2\beta_1 R(n) < r_2 K_2 - (r_2\beta_2 + d_2) R(n) + \gamma S(n) - \tau_2 N(n) \\ \varepsilon Z(n) + d_3 > \mu Z(n) \\ \delta_1 r_3 Z(n) < r_3 K_3 - (r_3\delta_2 + d_4) Z(n) - \mu N(n) + \varepsilon N(n) \end{cases} \tag{4.26}$$

koşullarının sağlandığı kabul edilsin. Bu durumda aşağıdaki ifadeler doğrudur.

(i) (4.2) denklem sisteminin bütün çözümleri

$$S(n) \in \left(0, \frac{p + r_1 K_1}{\alpha_1 r_1}\right),\ R(n) \in \left(0, \frac{\alpha_1 R_2 r_1 r_2 + \gamma_1 (p + r_1 R_1)}{\alpha_1 \beta_1 r_1 r_2}\right), Z(n) \in \left(0, \frac{r_3 K_3}{\delta_1 r_3}\right) \tag{4.27}$$

ve

$$\mathrm{N(n)} < N(0)\mathrm{e}^{\mathrm{n}\left(\frac{\mu \mathrm{r}_3 \mathrm{K}_3}{\delta_1 \mathrm{r}_3}\right)} \tag{4.28}$$

aralığındadir.

(ii) $\mathrm{S(n)}, \mathrm{R(n)}$ ve $\mathrm{Z(n)}$ çözüm dizileri artarken $\mathrm{N(n)}$ azalacaktır.

İspat. Bu teoremin ispatı okuyucuya bırakılmıştır.

Teorem 4.3. Teorem 4.1'deki koşulların sağlandığı kabul edilsin ve φ_1 noktası (4.2) denklem sisteminin denge noktası olsun. Ayrıca,

$$\begin{cases} \alpha_1 \mathrm{r}_1 \mathrm{S(n)} < p + \mathrm{r}_1 \mathrm{K}_1 - (\alpha_2 \mathrm{r}_1 + \mathrm{d}_1)\mathrm{S(n)} - \gamma \mathrm{R(n)} - \tau_1 \mathrm{N(n)} < ln\left(\frac{2\overline{\mathrm{S}_1} - \mathrm{S(n)}}{\mathrm{S(n)}}\right) \\ \mathrm{r}_2 \beta_1 \mathrm{R(n)} < \mathrm{r}_2 \mathrm{K}_2 - \left(\mathrm{r}_2 \beta_2 + \mathrm{d}_2\right)\mathrm{R(n)} + \gamma \mathrm{S(n)} - \tau_2 \mathrm{N(n)} < ln\left(\frac{2\overline{\mathrm{R}_1} - \mathrm{R(n)}}{\mathrm{R(n)}}\right) \\ \varepsilon \mathrm{Z(n)} + \mathrm{d}_3 > \mu \mathrm{Z(n)} \\ \delta_1 \mathrm{r}_3 \mathrm{Z(n)} < \mathrm{r}_3 \mathrm{K}_3 - (\mathrm{r}_3 \delta_2 + \mathrm{d}_4)\mathrm{Z(n)} - \mu \mathrm{N(n)} + \varepsilon \mathrm{N(n)} \end{cases} \tag{4.29}$$

koşulları mevcut olsun. Eğer

$$\mathrm{S(n)} < 2\overline{\mathrm{S}_1},\ \mathrm{R(n)} < 2\overline{\mathrm{R}_1},\ \mathrm{N(n)} > 2\overline{\mathrm{N}_1} \text{ ve } \mathrm{Z(n)} < 2\overline{\mathrm{Z}_1} \tag{4.30}$$

ise, bu taktirde φ_1 global asimptotik kararlıdır.

İspat.

$$\mathrm{V}_1(\mathrm{n}) = (\mathrm{S(n)} - \overline{\mathrm{S}_1})^2, \mathrm{V}_2(\mathrm{n}) = (\mathrm{R(n)} - \overline{R_1})^2, \mathrm{V}_3(\mathrm{n}) = (\mathrm{N(n)} - \overline{\mathrm{N}_1})^2, \mathrm{V}_4(\mathrm{n}) = (\mathrm{Z(n)} - \overline{\mathrm{Z}_1})^2 \tag{4.31}$$

olacak şekilde n=0, 1, 2, … için $\mathrm{V}_1(\mathrm{n}), \mathrm{V}_2(\mathrm{n}), \mathrm{V}_3(\mathrm{n})$ ve $\mathrm{V}_4(\mathrm{n})$ Lyapunov fonksiyonları tanımlanmış olsun. (4.30)'un çözümleri boyunca değişmi ile

$$\begin{cases} \Delta \mathrm{V}_1(\mathrm{n}) = (\mathrm{S(n+1)} - \mathrm{S(n)})(\mathrm{S(n+1)} + \mathrm{S(n)} - 2\overline{\mathrm{S}_1}) \\ \Delta \mathrm{V}_2(\mathrm{n}) = (\mathrm{R(n+1)} - \mathrm{R(n)})(\mathrm{R(n+1)} + \mathrm{R(n)} - 2\overline{\mathrm{R}_1}) \\ \Delta \mathrm{V}_3(\mathrm{n}) = (\mathrm{N(n+1)} - \mathrm{N(n)})(\mathrm{N(n+1)} + \mathrm{N(n)} - 2\overline{\mathrm{N}_1}) \\ \Delta \mathrm{V}_4(\mathrm{n}) = (\mathrm{Z(n+1)} - \mathrm{Z(n)})(\mathrm{Z(n+1)} + \mathrm{Z(n)} - 2\overline{\mathrm{Z}_1}) \end{cases} \tag{4.32}$$

yazılabilir. Bu durumda (4.5) koşulları ile $S(n), R(n), Z(n)$ fonksiyonları artan ve $N(n)$ fonksiyonu ise azalan fonksiyon olacaktır. Böylece, $S(n+1) > S(n)$, $R(n+1) > R(n)$, $N(n+1) < N(n)$ ve $Z(n+1) > Z(n)$ yazılabilir. O halde $\Delta V_1(n) < 0, \Delta V_2(n) < 0$, $\Delta V_3(n) < 0$ ve $\Delta V_4(n) < 0$ eşitsizliklerini elde etmek için aşağıdaki koşullar göz önüne alınmalıdır;

$$\begin{cases} S(n+1) + S(n) - 2\overline{S_1} < 0 \\ R(n+1) + R(n) - 2\overline{R_1} < 0 \\ N(n+1) + N(n) - 2\overline{N_1} > 0 \\ Z(n+1) + Z(n) - 2\overline{Z_1} < 0. \end{cases} \tag{4.33}$$

Böylece

$$S(n+1) + S(n) - 2\overline{S_1} = \frac{A_1\left(S(n)+(S(n)-2\overline{S_1})e^{-A_1}\right)+\alpha_1 r_1 S(n)\left(1-e^{-A_1}\right)(S(n)-2\overline{S_1})}{(A_1-\alpha_1 r_1 S(n))e^{-A_1}+\alpha_1 r_1 S(n)} < 0,$$

eşitsizliği için

$$S(n) < 2\overline{S_1} \quad \text{ve} \quad A_1 < ln\left(\frac{2\overline{S_1}-S(n)}{S(n)}\right) \tag{4.34}$$

elde edilir. Benzer şekilde

$$R(n) < 2\overline{R_1} \quad \text{and } B_1 < ln\left(\frac{2\overline{R_1}-R(n)}{R(n)}\right) \tag{4.35}$$

ve

$$Z(n) < 2\overline{Z_1} \quad \text{and } D_1 < ln\left(\frac{2\overline{Z_1}-Z(n)}{Z(n)}\right) \tag{4.36}$$

bulunur. Son olarak

$$N(n+1) + N(n) - 2\overline{N_1} = N(n)e^{\left((\mu-\varepsilon)Z(n)-d_3\right)} + N(n) - 2\overline{N_1} > 0 \tag{4.37}$$

eşitsizliğinin sağlanması için

$$N(n) > 2\overline{N_1} \tag{4.38}$$

koşulu elde edilir. Bu da teoremin ispatını tamamlar.

Sempozyum;

1. F. Bozkurt, A Mathematical Model of the Brain Tumor Glioblastoma Multiforme (GBM) and the Immune System (IS) Interaction, International Conference Mathematical Science and Applications, Abu Dhabi University, Arap Emirlikleri, Aralık 2012.

Yayın;

1. F. Bozkurt, A Mathematical Model of the Brain Tumor Gliobalstoma Multiforme (GBM) and the Immune System (IS) Interaction, International Journal of Mathematics and Computation,22 (1) (2014), 47-56. *(Zentralblatt MATH)*

KAYNAKLAR

[1] J. Adam, N. Bellomo, A Survey of Models on Tumor Immune Systems Dynamics, Birkhauser, Boston, 1996.

[2] L. Preziosi, From population Dynamics to modelling the competition between tumors and immune system, Math. Comput. Model. 23 (6),132–152, 2003.

[3] V.A. Kuznetsov, I.A. Makalkin, M.A. Taylor, A.S. Perelson, Nonlinear dynamics of immunogenictumors: parameter estimation and global bifurcation analysis, Bull. Math. Biol. 56 (2),295–321, 1994.

[4] R.A. Gatenby, Models of tumor host interaction as Competing populations: İmplications for tumor biology and treatment, J. Theor. Biol. 176 (1995) 447–455.

[5] S. Michelson, J.T. Leith, A theoretical explanation of concomitant resistance, Bull. Math. Biol. 57 (5), 747–773, 1995.

[6] Z. Bajzer, M. Marusic, S. Vuk-Pavlovic, Conceptual frameworks for mathematical modeling of tumor growth dynamics, Math. Comput. Model. 23 (6),31–46, 1996.

[7] D. Kirschner, J.C. Panetta, Modeling immunotherapy of the tumor–immune interaction, J. Math. Biol. 37, 235–252, 1998.

[8] L.G. de Pillis, A.E. Radunskaya, A mathematical tumor model with immune resistance and drugtherapy: an optimal control approach, J. Theor. Med. 3, 79–100, 2001.

[9] L.G. de Pillis, A.E. Radunskaya, C.L. Wiseman, A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth, CancerRes. 65 (17), 7950–7958, 2005.

[10] R.R. Sarkar, S. Banerjee, Cancer self remission and tumor stability—a stochastic approach, Math. Biosci. 196 (1), 65–81, 2005.

[11] L.G. de Pillis, W. Gu, A.E. Radunskaya, Mixed immunotherapy and chemotherapy oftumors: modeling applications and biological interpretations, J. Theor. Biol. 238 (4), 841–862, 2006.

[12] S. Michelson, J.T. Leith, Autocrine and paracrine growth factors in tumorgrowth: a mathematical model, Bull. Math. Biol. 53 (4), 639–656, 1991.

[13] S. Michelson, J.T. Leith, Growth factors and growth control of heterogeneouscell populations, Bull. Math. Biol. 55 (5) 993–1011, 1993.

[14] S. Michelson, J.T. Leith, Dormancy, regression, andrecurrence: towards a unifying theory of tumorgrowthcontrol, J. Theor. Biol. 169 (4), 327–338, 1994.

[15] S. Michelson, J.T. Leith, Positivefeedbackandangiogenesis in tumorgrowth

control, Bull. Math. Biol. 59 (2), 235–254, 1997.

[16] J.A. Spratt, D. vonFournier, J.S. Spratt, E.E. Weber, Deceleratinggrowthandhuman breastcancer, Cancer 71, 2013–2019, 1992.

[17]M.I. da S. Costa, M.E.M.Meza, Dynamicalstabilization of grazingsystem: An interplayamongplant-waterinteraction, overgrazingand a thresholdmanagementpolicy, Mathematical Biosciences, 204(2) (2006), 250-259.

[18] L. Nie, J. Peng, Z.Teng, L. Hu, Existenceandstability of periodicsolutions of a Lotka-Volterrapredator-prey model withstatedepentimpulsiveeffects, Journal of ComputationalandAppliedMathematics, 224(2) (2009), 544-555.

[19] B. Liu, L. Zhang, Dynamics of a two-speciesLotka-Volterracompetitionsystem in a pollutedenvironmentwithpulsetoxicantinpult, AppliedMathematicsandcomputation, 214 (1) (2009), 155-162.

[20]D. Lacitignola, C. Tebaldi, Effects of ecologicaldifferentiation on Lotka-Volterrasystemsforspecieswithbehavioraladaptationandvariablegrowthrates, Mathematical Biosciences, 194 (1) (2005), 95-123.

[21] H. Guo, L. Chen, Time-limitedpestcontrol of a Lotka-Volterra model withimpulsiveharvest, Nonlinear Analysis: Real World Applşcations, 10(2) (2009), 840-848.

[22] W.C.,Allee, AnimalAggregations: A Study in GeneralSociology. University of Chicago Press, Chicago, IL, 1931.

[23]C. M. Greene, Habitat selection reduces extinction of populations subject to Allee effect, Theoretical Population Biology, 64(2003), 1-10.

[24] A. J. Lotka, Elements of physicalbiology. Williams andWilkins, Baltimore, 1925.

[25]V. Volterra, Animalecology, Chapman R.N. McGraw-Hill, New York, 1931.

[26]R. May, Biologicalpopulationwithnonoverlappinggenerations: stablepoints, stablecyclesandchaos, 186 (1974), 645-647.

[27]Z. Lu and W. Wang, PermanenceandglobalattractivityforLotka-Volterradifferencesystems, mathematicalBiology, 39(3)(1999), 269-282.

[28]Y. Chenand Z. Zhou, StableperiodicsolutionofadiscreteperiodicLotka-Volterracompetitionsystem, Journal of Mathematical Analysis and Applications, 277 (1) (2003), 358-366.

[29]J. Prüss, r. Schnaubelt, R. Zacher, Global asymptoticstability of equilibria in modelsforvirus Dynamics, InstituteforMathematics, Martin-Luther University, 18(2007).

[30] B. Mukhopadhyay, R. Bhattacharyya, Temporalandspatiotemporal

variations in a mathematical model of macrophage-tumorinteraction, Non.Analiysis HybridSystems, (2008), 819–831.

[31] D. Kirschner, J.C. Panetta, Modelingimmunotherapy of thetumor-immune interaction. Journal of Mathematical Biology. Biosci., 37 (1998), 235–252.

[32]R.M. May, Biological populations obeying difference equations: Stable points, stable cycles and chaos, J. Theoret. Biol., 51 (1975), 511-524.

[33] R.M. May and G.F. Oster, Bifurcations and dynamics complexity in simple ecological models, Amer. Nat., 110(1976), 573-599.

[34]K. Gopalsamy and P.Liu, Peristaence and Global Stability in a Population Model, Journal of Mathematical Analysis and Applications, 224(1998), 59-80.

[35]P. Liu and Gopalsamy, Global stability and chaos in a population model with piecewise constant arguments, Applied Mathematics and Computation, 101(1999), 63-88.

[36]J .W.H. So and J.S. Yu, Global stability in a logistic equation with piecewise constant arguments,, Hokkaido Math.J., 24(1995), 269-286.

[37] K. Uesugi, Y. Muroya, E. Ishiwata, On the global attractivity for a logistic equation with piesewise constant arguments, Journal of Mathematical Analysis and Applications, 294(2004), 560-580.

[38] Y. Muroya, Persistenc, contractivity and global stability in a logistic equation with piecewise constant delays, Journal of Mathematical Analysis and Applications,270(2002), 602-635.

[39]J.E. Schmitz, A.R. Kansal, S. Torquato, A cellular automaton model of brain tumor treatment and resistance, Journal of Theoretical Medicine, 4(4) (2002), 223-239.

[40]A.R. Kansal et al., Simulated brain tumor growth dynamics using a three-dimensional cellular automaton, J.Theor. Biol., 203(2000), 367-382.

[41]K.J. Langen, G. Stoffels, O-(2-[^{18}F]Fluorethyl)-L-Tyrosine in the Diagnostics of Brain Tumors, Der Nuklearmediziner, 32(2009), 135-141.

[42]K.J. Langen et al., Diagnostics of Cerebral Gliomas with Radiolabeled Amino Acids, Deutsches Aerzteblatt International, 105(4)(2008), 55-61.