

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



**Av-Avcı Modellerinin Kesirsel Mertebeden Diferansiyel Denklemler
Yardımla Kararlılık Analizi**

Proje No: FYL-2014-5131

Proje Türü
Yüksek Lisans Tez Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Doç. Dr. Fatma Bozkurt
Eğitim Fakültesi/ İlköğretim Bölümü

Araştırmacılar:
Yrd. Doç. Dr. Fatma Berna Benli
Eğitim Fakültesi/ İlköğretim Bölümü

YL Hilal Birdal
Fen Bilimleri Enstitüsü/ Matematik

Ocak 2013

KAYSERİ

TEŞEKKÜRLER

“Av-Avcı Modellerinin Kesirsel Mertebeden Diferansiyel Denklemler Yardımıyla Kararlılık Analizi” isimli tezin ve yüksek lisans projesinin araştırma sürecinde başarılı sonuçlar elde etmemizi sağlayan Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi’ne teşekkür ederiz. Bu çalışma FYL-2014-5131 proje kodu ile BAP birimi tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
	7
1. GİRİŞ	
2. MONOKLONAL BEYİN TÜMÖRÜNÜN YOĞUNLUĞA BAĞLI ANALİZİ	9
3. KESİRSEL MERTEBEDEN GBM TÜMÖRÜNÜN MATEMATİKSEL MODELİ VE KARARLILIK ANALİZİ	19
4.KAYNAKLAR	
	32

ÖZET

Son 20 yılda tümör popülasyon dinamik modelleri ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar, malignant-normal hücre sisteminden oluşan iç çekişmeli bir dinamik modelleme oluşturarak bu biyolojik olayı farklı yaklaşımlarla ayrıntılı olarak incelemeye almışlardır. Bir çok çalışmada malignant ve normal hücre arasındaki iç çekişme, Lotka-Volterra sistemleri veya Verhulst (Lojistik) denklemleriyle ifade edilmeye çalışılmıştır.

Kesirsel mertebeden türev ve integraller teorisi uygulamada büyük önem taşımaktadır ve son zamanlarda bütün fen ve mühendislik bilim dallarında çok geniş bir uygulama yeri bulmaktadır.

Bu proje çalışmasında biyolojik olaylar ve bunların kesirsel mertebeden diferansiyel denklem modelleri şeklinde tasarlanmış çalışmaları incelenecektir. Bu sebeple, kesirsel mertebeden diferansiyel denklemlerle ilgili teorik çalışmalar ve bununla birlikte kesirsel mertebeden diferansiyel denklemlerin av-avcı modelleri gibi biyolojik olaylara uyarlamaları analiz edilecektir.

Anahtar Kelimeler: Kesirsel Mertebeden Diferansiyel Denklemler,Global Kararlılık, Lojistik Denklemler, Av-Avcı Modelleri, Popülasyon Dinamiği

ABSTRACT

In the last 20 years many dynamic models about tumors are studied in different fields. The studies are about tumor cells-sensitive cells where an interaction model were designed. The models were constructed by using Lotka-Volterra systems to explain the interaction or by Verhulst (Logistic) equations for monoclonal growths.

Fractional order derivative and integral theories are very important in the application part and have been used in science and engineering.

In this Project we explained some biological phenomena using the tools of fractional order differential equations. Thus, we worked at first about the theoretical studies on fractional order equations and thereafter we created models for monoclonal and populations with multiformes to explain the stability in view of the density.

Key Words: Fractional order differential equations, global stability, logistic equations, pray-predator models, population Dynamics.

1. GİRİŞ

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 anlamda aslında analiz edilen durum, insan vücudunda meydana gelen muazzam direniş ve bu direnişten vücudun tek başına galip gelememesidir.

Tümör büyümesi ile ilgili Lotka-Volterra modelleri, formülasyon olarak basit olmalarına rağmen, kanser gelişimi ile ilgili farklı dinamik yapıları tarif edebilmektedirler. Bunları aşağıdaki şekilde özetleyebiliriz:

- a) Sınırsız büyüme, yani kontrol altına alınamayan tümör büyümesi durumu
- b) Sabit-durum koşulu, yani normal ve malignant hücrelerin popülasyonları bir arada yaşıyor ve yoğunluklarının değişmiyor olması (tümörün uyku hali)
- c) Tümör hücre popülasyonunun yoğunluğunun devirli kesitler göstermesi durumu (tümör kendisini yinelemesi)
- d) Normal hücredeki bağışıklık sisteminden kaynaklanan tepkinin harekete geçmesiyle sabit haldeki tümörün yok edilmeye çalışılması durumu (tümörün gerilemesi).

Bütün bu düşünceler dikkate alınarak bu proje kapsamında tümör-insan vücudu direnç sisteminin iç çekişmesinden oluşan bir popülasyon modeli üzerinde çalışılacak ve aşağıdaki maddeler doğrultusunda incelemelerde bulunulacaktır:

i) Kesirsel mertebeden bir modelin oluşturulması ile göz önüne alınan tümör-direnç sisteminin iç çekişmesinin tümörün düşük yoğunlukta olması halindeki yapısı ve davranışı incelenecektir. Böylece erken teşhis aşamasında tümörün popülasyonunun seyri dikkate alınmış olunacaktır ve bu sebeple, Allee etkisi modellemeye dahil edilerek tümör oluşumunun yeni başladığı bir aşamadaki davranışı incelenmeye çalışılacaktır.

ii) Aslında varılmak istenilen hedef, tümör popülasyonunun stabil tutulması kadar bu tümörün gerilemesi hatta yok olmasıdır. Bu açıdan bakıldığında Allee'in yaptığı çalışmalar önemlidir. Bu çalışmalarda popülasyon yoğunluğunun eşik değerine (threshold) ulaşmasının popülasyonun yok olması için gerekli koşullar olduğu vurgulanmıştır. Bu sebeple, tümör popülasyon yoğunluğu eşik değerini aşıp maksimum değere ulaşmaya yönelirken belirli bir pozitif değerde stabil tutabilmek için gerekli koşullar araştırılacaktır. Tümör popülasyon

yoğunluğu eşik değerine yakın değerlerde seyretmesi halinde eşik değerine ulaşması ve yok olması için gerekli koşullar incelenecektir.

Kesirsel mertebeden türev ve integraller teorisi uygulamada büyük önem taşımaktadır ve son zamanlarda bütün fen ve mühendislik bilim dallarında çok geniş bir uygulama yeri bulmaktadır. Çoğu matematikçi ve diğer disiplinler kesirsel hesaplamalar kullanarak doğa olaylarını modellemeye çalışmaktadır [14-26]. Örneğin, Nigmatullin ve Nelson [27]'deki çalışmalarında kompleks sistemlerde kesirsel kinetik terimleri tanımlamışlardır. Jesus, Machado ve Cunha ise [28]'da botanik elektriksel dirençlerde kesirsel mertebeden dinamikleri analiz etmişlerdir. [29]'deki çalışmada Petrovic, Spasic ve Atanockovis bir insan kök minesini için kesirsel mertebeden bir matematiksel model geliştirmişlerdir.

Aşağıda kesirsel mertebeden integral ve türev tanımı ile belirli özellikleri verilmiştir.

Tanım 1.1. $t > 0$ olmak üzere $f(t)$ fonksiyonunun $\beta \in \mathbb{R}^+$ mertebesinde kesirsel integral

$$I^\beta f(t) = \int_0^t \frac{(t-s)^{\beta-1}}{\Gamma(\beta)} f(s) ds \quad (1.1)$$

şeklinde [1,2].

Tanım 1.2. $t > 0$ olmak üzere $f(t)$ fonksiyonunun $\alpha \in (n-1, n)$ mertebesinde kesirsel türevi

$$D^\alpha f(t) = I^{n-\alpha} D^n f(t), \quad D = \frac{d}{dt} \quad (1.2)$$

dir [14,15].

Kesirsel mertebeden denklemlerin birçok uygulama alanı bulunmaktadır. Bu proje çalışmasında biyolojik olaylar ve bunların kesirsel mertebeden diferansiyel denklem modelleri şeklinde tasarlanmış çalışmaları incelenecektir. Bu sebeple, kesirsel mertebeden diferansiyel denklemlerle ilgili teorik çalışmalar [14-21] ve bununla birlikte kesirsel mertebeden diferansiyel denklemlerin av-avcı modelleri gibi biyolojik olaylara uyarlamaları analiz edilecektir [22-29].

Av-avcı modeli diferansiyel denklem sistemi şeklinde Alfred Lotka ve Vita Volterra tarafından tasarlanmıştır. $t \in \mathbb{R}^+$ olmak üzere (3) denklem sisteminde birinci denklem av popülasyonuna ve ikinci denklem de avcı popülasyonuna karşılık gelmektedir. a , av popülasyonundaki büyüme oranını, c , avcı popülasyonundaki ölüm oranını, b , av-avcı karşılaşmasında av popülasyonundaki oranı ve d 'de av-avcı karşılaşmasında avcı popülasyonundaki oranı ifade eder. Buna göre, $a, b, c, d > 0$ olmak üzere av-avı modeli,

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = ax - bxy \\ \frac{dy}{dt} = -cy + dxy \end{cases} \quad (1.3)$$

şeklindedir [30].

$t \in \mathbb{R}^+$ olacak şekilde bir adi diferansiyel denklemler şeklinde ifade edilen av-avcı sistemi, günümüzde merteye kavramının biyolojik olaylara kattığı önemden dolayı merteye $\alpha \in (0,1]$ olacak şekilde av-avcı modeli kesirsel mertebeden diferansiyel denklem şeklinde oluşturulmuştur [14]. Bu model

$$\begin{cases} D_*^\alpha x_1(t) = x_1(t)(r - ax_1(t) - bx_2(t)), \\ D_*^\alpha x_2(t) = x_2(t)(-d + cx_1(t)), \end{cases} \quad (1.4)$$

şeklinde olup $t \in (0, T], \alpha \in (0,1]$ ve $x_1(t), x_2(t) \geq 0$ dır. Burada $x_1(t)$, t zamana göre av popülasyon yoğunluğu veya sayısına, $x_2(t)$ ise t zamana göre avcı popülasyon yoğunluğu veya sayısına karşılık gelmektedir. Denklem sisteminde yer alan parametreler ise iç çekişmeyi tarif eden pozitif reel sayılardır.

2. MONOKLONAL BEYİN TÜMÖRÜNÜN YOĞUNLUĞA BAĞLI ANALİZİ

Kanser hastalığı birçok bilim dalının ilgisini çeken bir çalışma sahası olmuştur. Bu bilim dalları içerisinde uygulamalı matematik, kanser popülasyonunun büyümesi, ilacın etkisi ve tedavi süreci gibi olayları analiz eden ve buna göre modeller tasarlayan önemli bir yardımcı alan olmuştur. Bu çalışmalar içerisinde J.L. Gevertz ve S. Torquato [31], ve bununla birlikte J.E. Schmidt et al. [32] önemli katkılara sahiptirler.

Bu çalışmada monoklonal bir beyin tümörünün ilaca karşı yoğunluk analizi yapılmıştır. Tasarlanan model kesirsel mertebeden bir diferansiyel denkleme karşılık gelmektedir. Burada r tümörün büyüme oranı, β popülasyonun taşıma kapasitesi ve γ ilacın popülasyona etkisi olmak üzere denklem

$$D^\alpha x(t) = x(t) \left[\left(r(1 - \beta x(t)) \right) + \gamma x(t) \right] \quad (2.1)$$

şeklinde dir.

Öncelikle, $\alpha \in (0,1]$ olmak üzere

$$D^\alpha x(t) = f(x(t)) = x(t) \left[\left(r(1 - \beta x(t)) \right) + \gamma x(t) \right], \quad t > 0 \text{ ve } x(0) = x_0, \quad (2.2)$$

şeklindeki başlangıç değer problem göz önüne alınsın. Burada (2.2) denkleminin kararlılık analizi yapılacaktır. Denklemin denge noktasına $u(t)$ eklenerek pertürbasyon yapılması, yani $x(t) = \bar{x} + u(t)$ uygulanmasıyla

$$D^\alpha u(t)(t) \cong f'(\bar{x})u(t), \quad t > 0 \text{ ve } u(0) = x_0 - \bar{x} \quad (2.3)$$

elde edilir. (2.2) ve (2.3)'ten

$$D^\alpha u(t) \cong [r - 2\bar{x}(\beta r - \gamma)]u(t), \quad t > 0 \text{ and } u(0) = x_0 - \bar{x} \quad (2.4)$$

yazılır. Kararlılık analizi için öncelikle denklemin denge noktası bulunmalıdır. Yapılan hesaplamalardan (2.2) denklemin denge noktalarının $\bar{x}_1 = 0$ ve $\bar{x}_2 = \frac{r}{r\beta-\gamma}$ ($r > \frac{\gamma}{\beta}$ için) olduğu bulunur. Denge değerlerinin $f'(\bar{x})$ 'deki değerleri

$$f'(\bar{x}_1) = r \text{ ve } f'(\bar{x}_2) = \left[r - 2 \frac{r}{r\beta-\gamma} (\beta r - \gamma) \right] = -r, \quad (2.5)$$

şeklinde elde edilir. Başlangıç değer probleminin çözümleri bu durumda

$$D^\alpha u(t) = f'(\bar{x}_1)u(t) = ru(t), \quad t > 0 \text{ ve } u(0) = x_0 - \bar{x}_1 = x_0 \quad (2.6)$$

ve $r > \frac{\gamma}{\beta}$ olmak üzere

$$D^\alpha u(t) = f'(\bar{x}_2)u(t) = -ru(t), \quad t > 0 \text{ ve } u(0) = x_0 - \frac{r}{r\beta-\gamma}, \quad (2.7)$$

dir. Mittag-Leffler fonksiyonları ise

$$u(t) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{r^n t^{n\alpha}}{\Gamma(n\alpha+1)} u(0) = E_\alpha(rt^\alpha)u(0) \quad (2.8)$$

ve

$$u(t) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-r)^n t^{n\alpha}}{\Gamma(n\alpha+1)} u(0) = E_\alpha(-rt^\alpha)u(0) \quad (2.9)$$

dir.

Matignon'un sonucundan her bir $|\arg(\text{eigen değeri})| > \frac{\alpha\pi}{2}$ ise, bu taktirde $u(t)$ azalan bir fonksiyondur. Bu ise denge noktasının yerel asimptotik kararlı olduğu anlamını taşımaktadır. Diğer bir ifadeyle, eğer eigen değeri negative ise, denge noktası yerel asimptotik kararlıdır, eigen değeri pozitif ise denge noktası kararsızdır.

Bu durumda $\bar{x}_1 = 0$ için $\lambda = f'(\bar{x}_1) = r > 0$ olup $\bar{x}_1$ kararsızdır. $\bar{x}_2 = \frac{r}{r\beta-\gamma}$ denge noktası ise $\lambda = f'(\bar{x}_2) = -r < 0$ olduğundan yerel asimptotik kararlıdır.

$[0, T]$, $T < \infty$ ve $C([0, T])$ ise $[0, T]$ 'de tanımlı sürekli fonksiyonların bir sınıfını gösterebiliriz öyle ki norm

$$\|x\| = \sup_t |e^{-Nt}x(t)|, \quad N > 0, \quad (2.10)$$

şeklinde olup bu da alt-norm $\|x\| = \sup_t |x(t)|$ ifadesine denk olsun. Eğer $t > \sigma \geq 0$ ise, $C([0, T]_\sigma)$ şeklinde yazılsın.

Tanım 2.1. $x(t)$, (2.2) başlangıç değer probleminin bir çözümüdür eğer aşağıdaki şartlar sağlanıyorsa:

- (i) $(t, x(t)) \in A$, $t \in [0, T]$ olmak üzere $A = [0, T] \times B$, $B = \{x \in \mathbb{R}: |x| \leq b\}$
- (ii) $x(t)$, denklemi yani (2.2)'yi sağlar.

Teorem 2.1. (2.2) başlangıç değer probleminin bir tek çözümü vardır öyle ki $x \in C([0, T])$, $x' \in X = \{x \in L_1[0, T], \|x\| = \|e^{-Nt}x(t)\|_{L_1}\}$ dir.

İspat. Kesirsel mertbe teorisinden (2.2) denklemi

$$I^{1-\alpha} \frac{d}{dt} x(t) = x(t) \left[\left(r(1 - \beta x(t)) \right) + \gamma x(t) \right] \quad (2.11)$$

şeklinde yazılabilir. (2.11)'e I^α 'nın uygulanmasıyla

$$x(t) = x_0 + I^\alpha \left(x(t) \left[\left(r(1 - \beta x(t)) \right) + \gamma x(t) \right] \right). \quad (2.12)$$

elde edilir. Operatör $F: C([0, T]) \rightarrow C([0, T])$ şeklinde tanımlanmış olmak üzere

$$Fx(t) = x_0 + I^\alpha (rx(t) - (r\beta - \gamma)x(t)^2) \quad (2.13)$$

olur. Bu durumda $r > \frac{\gamma}{\beta}$ olmak üzere

$$\begin{aligned} e^{-Nt}(Fx - Fy) &= e^{-Nt}I^\alpha \left(r(x(t) - y(t)) - (r\beta - \gamma)(x(t)^2 - y(t)^2) \right) \\ &= e^{-Nt} \int_0^t \frac{(t-s)^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} \left(r(x(s) - y(s)) - (r\beta - \gamma)(x(s)^2 - y(s)^2) \right) ds \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \int_0^t \frac{(t-s)^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} e^{-N(t-s)} (x(s) - y(s)) \left(r - (r\beta - \gamma)(x(s) + y(s)) \right) e^{-Ns} ds \\
&\leq \int_0^t \frac{(t-s)^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} e^{-N(t-s)} (x(s) - y(s)) \left(r + (r\beta - \gamma)(x(s) + y(s)) \right) e^{-Ns} ds \\
&\leq \frac{r+2(r\beta-\gamma)b}{N^\alpha} \|x - y\| \int_0^t \frac{s^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} ds
\end{aligned}$$

elde edilir. Bu ise,

$$\|Fx - Fy\| \leq \frac{r+2(r\beta-\gamma)b}{N^\alpha} \|x - y\| \quad (2.14)$$

sonucunu verir. Eğer $N^\alpha > r + 2(r\beta - \gamma)b$ olacak şekilde bir N pozitif sayısı seçilirse (2.14) ifadesi

$$\|Fx - Fy\| < \|x - y\|$$

şeklinde olur. Böylece, F operatörü bir tek sabit noktaya sahiptir.

Diğer taraftan, (2.12) bir tek $x \in C([0, T])$ çözüme sahiptir. Şimdi, (2.12)'den

$$\begin{aligned}
\frac{dx}{dt} &= \frac{d}{dt} I^\alpha (rx(t) - (\beta r - \gamma)x(t)^2) \Rightarrow I^{1-\alpha} \frac{dx}{dt} = I^{1-\alpha} \frac{d}{dt} I^\alpha (rx(t) - (\beta r - \gamma)x(t)^2) \\
&\Rightarrow I^{1-\alpha} \frac{dx}{dt} = \frac{d}{dt} I^{1-\alpha} I^\alpha (rx(t) - (\beta r - \gamma)x(t)^2) \\
&\Rightarrow D^\alpha x(t) = \frac{d}{dt} I (rx(t) - (\beta r - \gamma)x(t)^2) \\
&\Rightarrow D^\alpha x(t) = rx(t) - (\beta r - \gamma)x(t)^2
\end{aligned}$$

ve

$$x(0) = x_0 + I^\alpha (x[(r(1 - \beta x)) + \gamma x]) \Big|_{t=0} = x_0$$

elde edilir. (2.12) integral denklemi bu durumda (2.2) başlangıç değer problemine denktir ve böylece teoremin ispatı tamamlanır.

Popülasyonlar ile ilgili bir önemli çalışma Allee [33] tarafından geliştirilmiş olan ve Allee etkisi olarak bilinen çalışmadır. Birim başına taşıma kapasite büyüme oranında, lojistik denklem modellerinde yoğunluğa bağlı azalma görülürken, doğa olaylarında aslında böyle olmadığı ve bu fonksiyonun yoğunluğun artması ile belirli bir maksimum değerine arttığı ve

bu maksimum noktasına ulaştıktan sonra azalma gösterdiği görülmüştür. Laboratuvar çalışmaları ile lojistik denklemlerde belirli yoğunlukta görülen bu uyumsuzluk ile bunu gidermek amacıyla modele bir fonksiyon eklenmesi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Günümüzde Allee fonksiyonu olarak bilinen ve popülasyonun yoğun olmaması durumunda lojistik denklem modeline dahil edilmesi gereken bu fonksiyon aşağıdaki özellikleri sağlamalıdır.

(i) Eğer $N=0$ ise, bu durumda $a(N)=0$

(ii) $N \in (0, \infty)$ için $a'(N) > 0$ dır.

(iii) $\lim_{N \rightarrow \infty} a(N) = 1$; dır.

Bu kısımda, t zamanına göre

$$a(x) = \frac{x(t)}{E_1 + x(t)} \quad (2.15)$$

Allee fonksiyonu lojistik denkleme uygulanacaktır. Burada E_1 Allee katsayısı olarak bilinmektedir. (2.2) denklemini yeniden düzenlenirse, $\gamma = -\delta$ olmak üzere

$$\frac{1}{x(t)} D^\alpha x(t) = \left[\left(r(1 - \beta x(t)) \right) + \gamma x(t) \right] \quad (2.16)$$

şeklinde dir. (2.15)'in (2.16)'ya yazılmasıyla

$$g(x) = a(x(t)) \left[\left(r(1 - \beta x(t)) \right) - \delta x(t) \right] \quad (2.17)$$

fonksiyonunu elde ederiz. g fonksiyonunun x'e göre türevini aldığımızda

$$g'(x) = \frac{-(r\beta + \delta)x^2 - 2E_1(r\beta + \delta)x + E_1r}{(x + E_1)^2} \quad (2.18)$$

olup, (2.18)'in işareti incelenilecektir. Buna göre

$$x \in \left(0, -E_1 + \sqrt{E_1^2 + \frac{E_1r}{r\beta + \delta}} \right) \quad (2.19)$$

aralığında g artan bir fonksiyon iken

$$x \in \left(-E_1 + \sqrt{E_1^2 + \frac{E_1 r}{r\beta + \delta}}, \infty \right) \quad (2.20)$$

bu fonksiyon (2.20) için azalandır. Bu durumda popülasyon yoğunluğunun

$$x < -E_1 + \sqrt{E_1^2 + \frac{E_1 r}{r\beta + \delta}}, \quad (2.21)$$

olması durumunda Allee fonksiyonu modeled kullanılmalıdır.

Şimdi (2.21) koşulu altında (2.22) denklem modelini analiz edelim:

$$D^\alpha x(t) = \frac{(x(t))^2}{E_1 + x(t)} \left[\left(r(1 - \beta x(t)) \right) - \delta x(t) \right] \quad (2.22)$$

Bu denklemin denge noktaları (2.2) denkleminin denge noktaları ile aynıdır. Öncelikle pozitif denge noktası olan $\bar{x}_2 = \frac{r}{r\beta + \delta}$ için kararlılık analizi yapılacaktır.

Teorem 2.2 $\bar{x}_2 = \frac{r}{r\beta + \delta}$, (2.22) denkleminin pozitif denge noktası olsun. Bu durumda pozitif denge noktası yerel asimptotik kararlıdır.

Teorem 2.3. $x(t)$, (2.22) başlangıç değer probleminin bir çözümü olsun öyle ki

$$(t, x(t)) \in [0, T] \times \{x \in \mathbb{R}: |x| \leq a\}$$

dir. Bu durumda, N^α bir pozitif sayı olmak üzere eğer $\{x \in \mathbb{R}: |x| \leq a\}$ için

$$\frac{a(2E_1 r + r a + (E_1 + 2a)a(r\beta + \delta))}{E_1^2} < N^\alpha \quad (2.23)$$

ise, (2.22) denklemi bir tek çözüme sahiptir.

Daha önceki çalışmamızda $\bar{x}_1 = 0$ denge noktasının kararsız olduğunu bulmuştuk. Bir türün yok olması için yapılacak olana çalışmalarda bu durumda bir eşik değerine ihtiyaç duymaktayız. Bu pozitif eşik değerinden küçük olan yoğunluklar için elde edilen şartlar türün yok olması için gerekli şartları vermektedir. Bunun için (2.2) denklemi yeniden düzenlenerek

$$D^\alpha x(t) = x(t) \left[\left(r(1 - \beta x(t)) \right) - \delta x(t) \right] \left(\frac{x(t)}{E_2} - 1 \right), \quad (2.24)$$

şeklini almıştır. E_2 , (2.24) denkleminin Allee eşiğidir.

Aşağıdaki teoremler $\bar{x}_3 = E_2$ eşik değerinin kararlılığı için elde edilen teoremlerdir.

Teorem 2.4 (2.24) denkleminin denge noktası $\bar{x}_3 = E_2$. Eğer $\frac{r}{r\beta + \delta} < E_2 = \bar{x}_3$ ise, bu durumda Allee eşiği yerel asimptotik kararlıdır.

Teorem 2.5 $x(t)$, (2.25) başlangıç değer probleminin çözümü olsun öyle ki

$$(t, x(t)) \in [0, T] \times \{x \in \mathbb{R} : |x| \leq E_2\}$$

olsun. Eğer

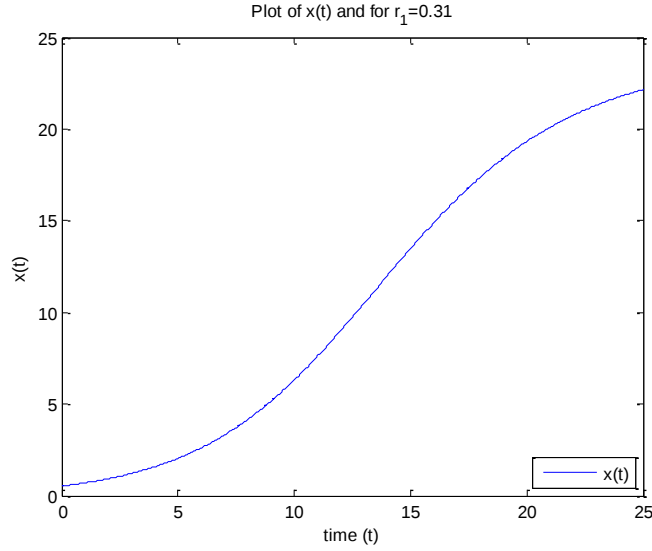
$$\frac{r + (r\beta + \delta)E_2}{M^\alpha} < 1 \quad (2.25)$$

olacak şekilde bir M^α pozitif sayısı varsa, (2.24) denkleminin $\{x \in \mathbb{R} : |x| \leq E_2\}$ 'de bir tek çözümü vardır.

Örnek Bu çalışmada monoklonal beyin tümörünün yoğunluğa bağlı analizi yapılmaktadır. Gevertz ve Torquato'nun (2006) çalışmalarından faydalananarak tümörün taşıma kapasitesi 38 mm olarak belirlenmiştir. Buradan $\beta = \frac{0.00744}{38} = 0.000195789$ alınmıştır. 75 mg'lik ilaç tedavisi için tümöre etkisinin %1.6 olması beklentisi ile $\delta = 0.0125$ dir.

Şekil 1'de (2.2) denklemin local davranışı görülmektedir. Burada $x(0) = 510 \text{ mm}^3$ başlangıç koşulu ile tümör yoğunluğunda artan bir davranış gözlenmektedir. Bu durum Gevertz ve

Torquato'nun çalışmalarına göre tümörün 111 günlük olması durumuna tekabül ediyor. Y eksenini Şekil 1'de cm^3 olarak alındı. Bu parametrelerin kullanılmasıyla $\bar{x}_2 = \frac{r}{r\beta + \delta} = 24.6815 \text{ cm}^3$ denge noktası civarında bir yerel asimptotik davranış görülür.

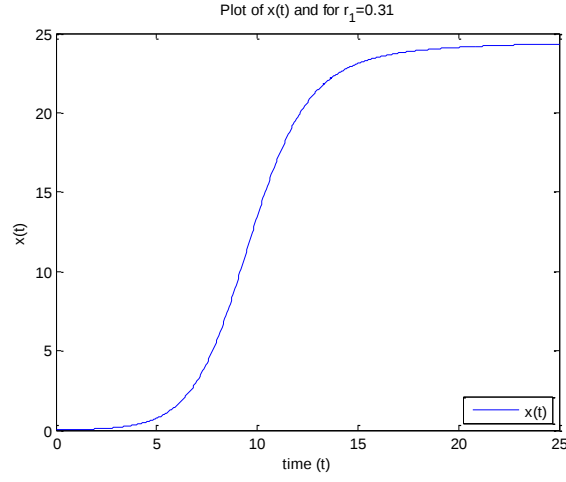


Şekil 1

Şekil 2, (2.22) denkleminin grafiğini göstermektedir. Burada Allee katsayısı $E_1=0.4C$ olarak alınmıştır. Tümör yoğunluğu incelendiğinde

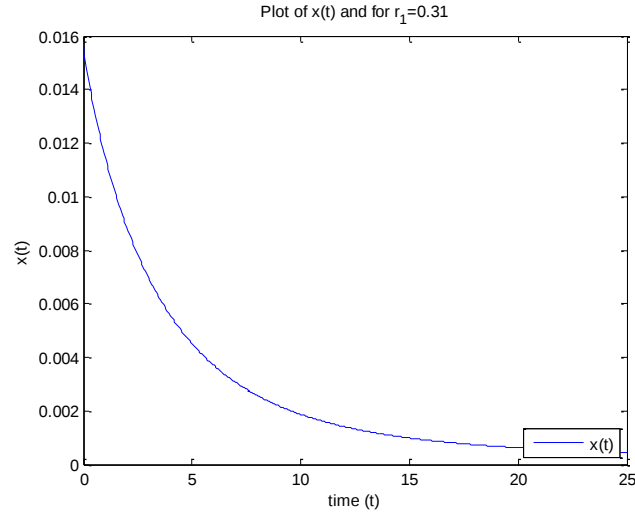
$$x \in \left(0, -0.4 + \sqrt{0.16 + \frac{0.124}{0.01256069}} \right) = (0, 2.7673)$$

aralığı için (2.22) denkleminin kullanılması uygun görülmektedir ve bu da yarıçapı 0.88 mm'den küçük olan tümöre tekabül etmektedir. Bu durum Gevertz ve Torquato'nun çalışmalarına 80 günlük ve yarıçapı 0.72 mm olan tümöre karşılık gelmektedir. Veriler doğrultusunda Şekil 2 elde edilir.



Şekil 2

Son olarak türün yok olması için eşik değeri ve koşulları incelenilecektir. Şekil 3 için $x(t) < E_2 = 0.7 \text{ mm}$ olup bu değer ışığında 20 günlük ve yarıçapı 0.56 mm olan tümör incelenmiştir. Veriler doğrultusunda Şekil 3 elde edilmiş ve türün yok oluşu gözlenmiştir. Bu durumda verilen ilaç miktarı GB tümörünün ancak 20 gün civarı için yeterli olduğu sonucunda ulaşılmıştır.



Şekil 3

3. KESİRSEL MERTEBEDEN GBM BEYİN TÜMÖRÜNÜN MATEMATİKSEL MODELİ VE KARARLILIK ANALİZİ

Bu çalışmada GBM tümörü kesirsel mertebeden diferansiyel denklem olarak modellenmiştir. GBM’de iki tümör popülasyonu dikkate alınacaktır. Bunlardan biri duyarlı tümör hücresi iken diğeri de dirençli tümör hücresidir. Kesirsel mertebeden diferansiyel denklem

$$\begin{cases} D^\alpha x(t) = px(t) + r_1 x(t) (R_1 - \tilde{\beta}_1 x(t)) - \gamma x(t)y(t) - d_1 x(t) \\ D^\alpha y(t) = r_2 y(t) (R_2 - \beta_1 y(t)) + \gamma x(t)y(t) - d_2 y(t) \end{cases} \quad (3.1)$$

şeklinde olup, burada $t \geq 0$, ve parametreler $\tilde{\beta}_1, \beta_1, \gamma, p, d_1, d_2, R_1, R_2, r_1$ ve r_2 pozitif reel sayılardır. Parametrelerin biyolojik anlamları ve değerleri Tablo 1’de örnekler kısmında verilmiştir.

Öncelikle (3.1) sistemi

$$\begin{cases} D^\alpha x(t) = f(x(t), y(t)) = px(t) + r_1 x(t) (R_1 - \tilde{\beta}_1 x(t)) - \gamma x(t)y(t) - d_1 x(t) \\ D^\alpha y(t) = g(x(t), y(t)) = r_2 y(t) (R_2 - \beta_1 y(t)) + \gamma x(t)y(t) - d_2 y(t) \end{cases} \quad (3.2)$$

şeklinde yazılsın. (3.2)’nin denge durumu $(\bar{x}, \bar{y})$ noktasıdır öyle ki

$$\begin{cases} D^\alpha x(t) = 0 \\ D^\alpha y(t) = 0 \end{cases} \quad (3.3)$$

olmalıdır. İlk olarak (3.2) denklem sisteminin denge noktasını bulmalıyız. Bunun için denge noktası pertürbe edilirse, yani $\varepsilon_1(t)$ ve $\varepsilon_2(t)$ pozitif sayılar olmak üzere,

$$x(t) - \bar{x} = \varepsilon_1(t) \text{ ve } y(t) - \bar{y} = \varepsilon_2(t) \quad (3.4)$$

yazılırsa,

$$D^\alpha(\varepsilon_1(t)) \simeq f(\bar{x}, \bar{y}) + \frac{\partial f(\bar{x}, \bar{y})}{\partial x} \varepsilon_1(t) + \frac{\partial f(\bar{x}, \bar{y})}{\partial y} \varepsilon_2(t) \quad (3.5)$$

ve

$$D^\alpha(\varepsilon_2(t)) \simeq g(\bar{x}, \bar{y}) + \frac{\partial g(\bar{x}, \bar{y})}{\partial x} \varepsilon_1(t) + \frac{\partial g(\bar{x}, \bar{y})}{\partial y} \varepsilon_2(t) \quad (3.6)$$

elde edilir. $f(\bar{x}, \bar{y}) = 0$ ve $g(\bar{x}, \bar{y}) = 0$ olmak üzere denge noktasındaki lineerleştirme ile $Z = (\varepsilon_1(t), \varepsilon_2(t))$ olmak üzere

$$D^\alpha Z = JZ \quad (3.7)$$

yazılabilir. Burada denge noktasındaki J Jacobien matris ve $B^{-1}JB = C$ olup C'de

$$C = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 0 & \lambda_2 \end{bmatrix}, \quad (3.8)$$

şeklindeki J'nin diagonal matrisidir. λ_1 ve λ_2 eigen değerler ve B'de J'nin eigen vektörüdür. Böylece, $\eta = \begin{bmatrix} \eta_1 \\ \eta_2 \end{bmatrix}$ ve $\eta = B^{-1}Z$ olmak üzere

$$\begin{cases} D_*^\alpha \eta_1 = \lambda_1 \eta_1 \\ D_*^\alpha \eta_2 = \lambda_2 \eta_2 \end{cases} \quad (3.9)$$

olup çözümlerin Mittag-Leffler functionları şeklindeki ifadeleri

$$\eta_1(t) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(\lambda_1)^n t^{n\alpha}}{\Gamma(n\alpha+1)} \eta_1(0) = E_\alpha(\lambda_1 t^\alpha) \eta_1(0)$$

ve

$$\eta_2(t) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(\lambda_2)^n t^{n\alpha}}{\Gamma(n\alpha+1)} \eta_2(0) = E_\alpha(\lambda_2 t^\alpha) \eta_2(0)$$

dir. Matignon'un sonucundan, eğer $|\arg(\lambda_1)| > \frac{\alpha\pi}{2}$ ve $|\arg(\lambda_2)| > \frac{\alpha\pi}{2}$ ise, bu taktirde $\eta_1(t)$ ve $\eta_2(t)$ azalandır ve böylece $\varepsilon_1(t)$ ile $\varepsilon_2(t)$ azalan olacaktır. (3.7)'nin $(\varepsilon_1(t), \varepsilon_2(t))$

çözümü mevcut olsun. Eğer (3.7) artan ise, bu taktirde $(\bar{x}, \bar{y})$ kararsızdır. Eğer $(\varepsilon_1(t), \varepsilon_2(t))$ azalan ise, bu durumda $(\bar{x}, \bar{y})$ denge noktası yerel asimptotik kararlıdır.

Şimdi (3.2)'nin denge noktasını bulalım. Hesaplamalar sonucunda

$$\mu_1 = (0,0) \text{ ve } \mu_2 = \left(\frac{r_2\beta_1(p+r_1R_1-d_1)-\gamma(r_2R_2-d_2)}{r_1r_2\beta_1\widetilde{\beta}_1+\gamma^2}, \frac{\widetilde{\beta}_1r_1(r_2R_2-d_2)+\gamma(p+r_1R_1-d_1)}{r_1r_2\beta_1\widetilde{\beta}_1+\gamma^2} \right), \quad (3.10)$$

olduğu bulunur. Ayrıca $d_1 < p$ olmak üzere

$$r_1 > \frac{\gamma R_2}{R_1\beta_1} \quad \text{ve} \quad r_2 > \frac{d_2}{R_2}, \quad (3.11)$$

olması halinde μ_2 pozitif denge noktasıdır.

(3.2) sisteminin $J(\mu_1)$ Jakobien matrisi için

$$J(\mu_1) = \begin{pmatrix} p + r_1R_1 - d_1 & 0 \\ 0 & r_2R_2 - d_2 \end{pmatrix} \quad (3.12)$$

yazılabilir. Bu durumda $d_1 < p$ ve (3.11)'den μ_1 kararsızdır.

Şimdi pozitif denge noktası olan μ_2 noktası için Jakobien matrisini inceleyelim.

$$J(\mu_2) = \begin{pmatrix} p + r_1R_1 - d_1 - 2r_1\widetilde{\beta}_1\bar{x} - \gamma\bar{y} & -\gamma\bar{x} \\ \gamma\bar{y} & r_2R_2 - d_2 - 2r_2\beta_1\bar{y} + \gamma\bar{x} \end{pmatrix} \quad (3.13)$$

olup lineerleştirilmiş sistemin karakteristik denklemi

$$P(\lambda) = \lambda^2 + A_1\lambda + A_2 = 0 \quad (3.14)$$

şeklinde elde edilir. Burada

$$A_1 = \frac{(p+r_1R_1-d_1)(r_1r_2\beta_1\widetilde{\beta}_1+r_2\beta_1\gamma)+(r_2R_2-d_2)(r_1r_2\beta_1\widetilde{\beta}_1-r_1\widetilde{\beta}_1\gamma)}{r_1r_2\beta_1\widetilde{\beta}_1+\gamma^2}$$

ve

$$A_2 = \frac{(r_1 r_2 \beta_1 \widetilde{\beta}_1 - \gamma^2)(p + r_1 R_1 - d_1)(r_2 R_2 - d_2) + r_2 \beta_1 \gamma (p + r_1 R_1 - d_1)^2 - r_1 \widetilde{\beta}_1 \gamma (r_2 R_2 - d_2)^2}{r_1 r_2 \beta_1 \widetilde{\beta}_1 + \gamma^2}$$

dir.

Teorem 3.1. μ_2 , (3.1) denklem sisteminin pozitif denge noktası olsun. Kabul edelim ki

$\gamma < \sqrt{r_1 r_2 \beta_1 \widetilde{\beta}_1}$, $d_2 < d_1 < \sqrt{\frac{r_1 \widetilde{\beta}_1}{r_2 \beta_1}} d_2 < \sqrt{\frac{r_1 \widetilde{\beta}_1}{r_2 \beta_1}} (r_2 R_2 - r_1 R_1)$ ve $\frac{R_1}{R_2} < \frac{r_2}{r_1} < \frac{\widetilde{\beta}_1}{\beta_1}$ şartları sağlansın. Eğer

$$\frac{d_2}{R_2} < \frac{\gamma}{\beta_1} < r_2 < \frac{4\gamma}{3\beta_1} \quad (3.15)$$

ve

$$\frac{3\gamma}{\beta_1} < \frac{\gamma R_2}{R_1 \beta_1} < r_1 < \frac{\gamma^2}{\widetilde{\beta}_1 (\beta_1 r_2 - \gamma)} \quad (3.16)$$

ise, bu taktirde

$$\frac{\widetilde{\beta}_1 R_2}{3\beta_1} > R_1 > \frac{\widetilde{\beta}_1 R_2 (\beta_1 r_2 - \gamma)}{\gamma \beta_1} > \sqrt{\frac{r_2 \widetilde{\beta}_1}{r_1 \beta_1}} R_2 > \sqrt{\frac{r_2 d_2^2 \beta_1 \widetilde{\beta}_1}{r_1 \gamma^2}},$$

$r_1 > \frac{\beta_1 r_2 \gamma^2}{\widetilde{\beta}_1 (\beta_1 r_2 - \gamma)^2}$ ve $d_1 < p < r_2 R_2 - r_1 R_1 + d_1 - d_2$ olmak üzere (2.13)'ün kökleri reel ve negatiftir. Bu durumda μ_2 yerel asimptotik kararlıdır.

İspat. Kabul edelim ki $\frac{\gamma}{\beta_1} < r_2 < \frac{4\gamma}{3\beta_1}$ ve $\frac{3\gamma}{\beta_1} < r_1 < \frac{\gamma^2}{\widetilde{\beta}_1 (\beta_1 r_2 - \gamma)}$ olsun. Üstelik, eğer

$R_2 > \frac{p + r_1 R_1 + d_2 - d_1}{r_2}$ ise, bu taktirde $\Delta = A_1^2 - 4A_2 > 0$ dir. Bu durumda (3.14) iki reel ve negative köke sahip olur. Bu koşullar altında Routh-Hurwitz Kriteri kullanılabilir. $A_1 > 0$ olduğu kolayca görülebilir. Böylece, sadece $A_2 > 0$ olduğu ispatlanmalıdır. Öncelikle,

$$\sqrt{r_2 \beta_1 \gamma} (p + r_1 R_1 - d_1) - \sqrt{r_1 \widetilde{\beta}_1 \gamma} (r_2 R_2 - d_2) > 0, \quad (3.17)$$

eşitsizliğinden $d_1 < \sqrt{\frac{r_1 \beta_1}{r_2 \beta_1}} d_2$, $R_1 > \sqrt{\frac{r_2 \beta_1}{r_1 \beta_1}} R_2$ ve $\gamma < \sqrt{r_1 r_2 \beta_1 \tilde{\beta}_1}$ elde edilir. Bu ise A_2 'nin pozitif olduğunu verir. (3.11)'den (3.15) ve (3.16) elde edilir öyle ki

$$\frac{\tilde{\beta}_1 R_2}{3\beta_1} > R_1 > \frac{\tilde{\beta}_1 R_2 (\beta_1 r_2 - \gamma)}{\gamma \beta_1} > \sqrt{\frac{r_2 \beta_1}{r_1 \beta_1}} R_2 > \sqrt{\frac{r_2 d_2^2 \beta_1 \tilde{\beta}_1}{r_1 \gamma^2}},$$

$r_1 > \frac{\beta_1 r_2 \gamma^2}{\tilde{\beta}_1 (\beta_1 r_2 - \gamma)^2}$ ve $d_1 < p < r_2 R_2 - r_1 R_1 + d_1 - d_2$ koşulları mevcut olmalıdır. Bu ise teoremin ispatını tamamlar.

(3.1) denklem sistemini $x(t)|_{t=0} = x(0) > 0$ ve $y(t)|_{t=0} = y(0) > 0$ başlangıç koşulları ile göz önüne alalım. Başlangıç değer problemi

$$D^\alpha U(t) = AU(t) + x(t)B U(t) + y(t)C U(t), \quad t \in (0, T] \quad \text{ve} \quad U(0) = U_0 \quad (3.18)$$

şeklinde olup, burada

$$U(t) = \begin{bmatrix} x(t) \\ y(t) \end{bmatrix}, U(0) = \begin{bmatrix} x(0) \\ y(0) \end{bmatrix}, A = \begin{bmatrix} p - d_1 + r_1 R_1 & 0 \\ 0 & r_2 R_2 - d_2 \end{bmatrix}, B = \begin{bmatrix} -r_1 \tilde{\beta}_1 & 0 \\ 0 & \gamma \end{bmatrix}$$

$$\text{ve } C = \begin{bmatrix} -\gamma & 0 \\ 0 & r_2 \beta_1 \end{bmatrix} \text{ dir.}$$

Tanım 3.1. $C^*[0, T]$, $U(t)$ sütun vektörlerinin sürekli bir sınıfı olsun öyle ki bu vektörlerin bileşenleri $x, y \in C[0, T]$ de $[0, T]$ aralığındaki sürekli fonksiyonların bir sınıfını temsil etsin. $U \in C^*[0, T]$ 'nin normu $\|U\| = \sup_t |e^{-Nt} x(t)| + \sup_t |e^{-Nt} y(t)|$ şeklinde tanımlanmaktadır. Eğer $t > \sigma \geq 0$ ise, bu taktirde $C^*([0, T]_\sigma)$ ve $C([0, T]_\sigma)$ dir.

Tanım 3.2. $U \in C^*[0, T]$, (3.18) başlangıç değer problemin bir çözümü olsun eğer aşağıdaki şartlar sağlanıyorsa.

(i) $(t, U(t)) \in D$, $t \in [0, T]$ olmak üzere $D = [0, T] \times \mathcal{B}$,

$$\mathcal{B} = \{(x, y) \in R_+^2 \mid |x| \leq a, |y| \leq b\}.$$

(ii) $U(t)$, (3.18) denklem sistemini sağlar.

Teorem 3.2. (3.1) başlangıç değeri probleminin bir tek $U \in C^*[0, T]$ çözümü vardır.

Proof. İlk olarak

$$I^{1-\alpha} \frac{d}{dt} U(t) = AU(t) + x(t)B U(t) + y(t)C U(t) \quad (3.19)$$

yazılsın. Bu ifadenin I^α ile operasyona tabi tutulmasıyla

$$U(t) = U(0) + I^\alpha (AU(t) + x(t)B U(t) + y(t)C U(t)) \quad (3.20)$$

elde edilir. Şimdi $F: C^*[0, T] \rightarrow C^*[0, T]$ tanımlansın ve

$$FU(t) = U(0) + I^\alpha (AU(t) + x(t)B U(t) + y(t)C U(t)) \quad (3.21)$$

şeklinde yazılsın. Bu durumda

$$\begin{aligned} & e^{-Nt} \|FU - FV\| \\ &= e^{-Nt} I^\alpha \left(A(U(t) - V(t)) + x(t)B(U(t) - V(t)) + y(t)C(U(t) - V(t)) \right) \\ &\leq \int_0^t \frac{(t-s)^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} e^{-N(t-s)} (U(s) - V(s)) e^{-Ns} (A + aB + bC) ds \\ &\leq \frac{(A+aB+bC)}{N^\alpha} \|U - V\| \int_0^t \frac{(s)^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} e^{-N(s)} ds \end{aligned}$$

dır. Buradan $\|FU - FV\| \leq \frac{(A+aB+bC)}{N^\alpha} \|U - V\|$ elde edilir. Bir N pozitif sayısı seçilsin öyle ki $N^\alpha > A + aB + bC$ olsun. Bu durumda $\|FU - FV\| \leq \|U - V\|$ elde edilir ve (3.21) şeklinde tanımlanan F operatörü bir tek sabit noktaya sahip olur. Diğer taraftan, (3.20) bir tek $U \in C^*[0, T]$ çözümüne sahip olsun. (3.3)'ten

$$\begin{aligned} U(t) &= U(0) + \left\{ \frac{t^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} (AU(0) + x(0)B U(0) + y(0)C U(0)) \right\} \\ &\quad + I^{\alpha+1} (AU'(t) + x'(t)B U(t) + x(t)B U'(t) + y'(t)C U(t) + y(t)C U'(t)) \end{aligned} \quad (3.22)$$

ve

$$\begin{aligned}
\frac{dU(t)}{dt} &= \left\{ \frac{t^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} (AU(0) + x(0)B U(0) + y(0)C U(0)) \right\} \\
&\quad + I^\alpha (AU'(t) + x'(t)B U(t) + x(t)B U'(t) + y'(t)C U(t) + y(t)C U'(t)) \\
\Rightarrow e^{-Nt} \frac{dU(t)}{dt} &= e^{-Nt} \left[\left\{ \frac{t^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} (AU(0) + x(0)B U(0) + y(0)C U(0)) \right\} \right. \\
&\quad \left. + I^\alpha (AU'(t) + x'(t)B U(t) + x(t)B U'(t) + y'(t)C U(t) + y(t)C U'(t)) \right]
\end{aligned}$$

elde edilir. Buradan $U' \in C^*([0, T]_\sigma)$ dir. Ayrıca, (3.20)'den

$$\begin{aligned}
\frac{dU(t)}{dt} &= \frac{d}{dt} I^\alpha (AU(t) + x(t)B U(t) + y(t)C U(t)) \\
\Rightarrow I^{1-\alpha} \frac{dU(t)}{dt} &= I^{1-\alpha} \frac{d}{dt} I^\alpha (AU(t) + x(t)B U(t) + y(t)C U(t)) \\
\Rightarrow D^\alpha U(t) &= AU(t) + x(t)B U(t) + y(t)C U(t)
\end{aligned}$$

ve $U(0) = U_0 + I^\alpha (AU(t) + x(t)B U(t) + y(t)C U(t))|_{t=0} = U_0$ elde edilir. Sonuç olarak (3.20) ifadesi (3.18) başlangıç değer problemine denktir.

Bu kısımda tümör hücrelerinin yok olması için gerekli çalışmalara yoğunlaşacağız. (0,0) denge noktası kararsız olduğundan system yeniden düzenlenmeli ve Allee eşik değeri katılarak analiz edilmelidir.

Şimdi (3.1) denklem sistemine Allee eşik fonksiyonları eklenmiştir:

$$\begin{cases} D^\alpha x(t) = f(x(t), y(t)) = \left(px(t) + r_1 x(t) (R_1 - \tilde{\beta}_1 x(t)) - \gamma x(t)y(t) - d_1 x(t) \right) \left(\frac{x(t)}{E_0} - 1 \right) \\ D^\alpha y(t) = g(x(t), y(t)) = \left(r_2 y(t) (R_2 - \beta_1 y(t)) + \gamma x(t)y(t) - d_2 y(t) \right) \left(\frac{y(t)}{E_1} - 1 \right), \end{cases} \quad (3.23)$$

Burada $t > 0$ ve $(x(0), y(0)) = (x_0, y_0)$ dir. (E_0, E_1) noktası Allee eşiğini göstermektedir. Bunun anlamı, eğer tümör yoğunluğu eşik değerinden küçük ise, bu koşullar altında tür yok olacaktır. (E_0, E_1) noktasındaki Jakobien matrisi

$$J((E_0, E_1)) = \begin{pmatrix} (p - d_1 - \gamma E_1) + r_1 (R_1 - \tilde{\beta}_1 E_0) & 0 \\ 0 & (r_2 R_2 - d_2 + \gamma E_0) - r_2 \beta_1 E_1 \end{pmatrix}, \quad (3.24)$$

olup lineerleştirilmiş sistemin karakteristik denklemi

$$P(\lambda) = \left(\lambda - (p - d_1 - \gamma E_1) - r_1(R_1 - \widetilde{\beta}_1 E_0) \right) \left(\lambda - (-d_2 + \gamma E_0) - r_2(R_2 - \beta_1 E_1) \right) = 0 \quad (3.25)$$

dir.

Teorem 3.3. (E_0, E_1) , (3.23) sisteminin eşik değeri olsun. Bu durumda aşağıdakiler doğrudur.

(i) (E_0, E_1) yerel asimptotik kararlıdır ancak ve ancak $R_1 < \frac{\widetilde{\beta}_1 d_2}{\gamma}$ ve $\frac{(p-d_1)\beta_1}{\gamma} < R_2$ için

$$\frac{R_1}{\widetilde{\beta}_1} < E_0 < \frac{d_2}{\gamma} \quad \text{ve} \quad \frac{p-d_1}{\gamma} < \frac{R_2}{\beta_1} < E_1, \quad (3.26)$$

dır.

(ii) (E_0, E_1) bir denge noktasıdır ancak ve ancak $R_1 < \frac{\widetilde{\beta}_1 d_2}{\gamma}$ ve $R_2 < \frac{(p-d_1)\beta_1}{\gamma}$ için

$$E_0 < \frac{R_1}{\widetilde{\beta}_1} < \frac{d_2}{\gamma} \quad \text{and} \quad \frac{R_2}{\beta_1} < E_1 < \frac{p-d_1}{\gamma}, \quad (3.27)$$

dir.

(iii) (E_0, E_1) kararsızdır ancak ve ancak $R_1 < \frac{\widetilde{\beta}_1 d_2}{\gamma}$ ve $\frac{(p-d_1)\beta_1}{\gamma} < R_2$ için

$$E_0 \in \left(0, \frac{R_1}{\widetilde{\beta}_1} \right) \cup \left(\frac{d_2}{\gamma}, \infty \right) \quad \text{and} \quad E_1 < \frac{p-d_1}{\gamma} < \frac{R_2}{\beta_1}, \quad (3.28)$$

dir.

İspat. Teoremin ispatı okuyucuya bırakılmıştır.

Teorem 3.4. (3.23) sistemi $\mathcal{B}^* = \{(x, y) \in R_+^2 \mid |x| \leq E_0, |y| \leq E_1\}$ 'de bir tek çözüme sahiptir eğer

$$\frac{(3r_1\widetilde{\beta}_1 E_0 + p + R_1 r_1 + 3\gamma E_1 - d_1)}{N^\alpha} < 1 \quad (3.29)$$

ve

$$\frac{(3r_2\beta_1E_1+R_2r_2+3\gamma E_0-d_2)}{M^\alpha} < 1 \quad (3.30)$$

şartları sağlanıyorsa.

Proof. $H \in C^*[0, T]$, (3.23) başlangıç değer probleminin bir çözümü olsun öyle ki $(t, H(t)) \in K$, $t \in [0, T]$, $K = [0, T] \times \mathcal{B}^*$ ve $\mathcal{B}^* = \{(x, y) \in R_+^2 \mid |x| \leq E_0, |y| \leq E_1\}$ dir. (3.23) modeli

$$\begin{cases} I^{1-\alpha} \frac{dx(t)}{dt} = \left(px(t) + r_1x(t) \left(R_1 - \tilde{\beta}_1x(t) \right) - \gamma x(t)y(t) - d_1x(t) \right) \left(\frac{x(t)}{E_0} - 1 \right) \\ I^{1-\alpha} \frac{dy(t)}{dt} = \left(r_2y(t) \left(R_2 - \beta_1y(t) \right) + \gamma x(t)y(t) - d_2y(t) \right) \left(\frac{y(t)}{E_1} - 1 \right) \end{cases} \quad (3.31)$$

şeklinde yazılabilir. Denklem sistemine I^α uygulanırsa,

$$\begin{cases} x(t) - x_0 = I^\alpha \left[\left(px(t) + r_1x(t) \left(R_1 - \tilde{\beta}_1x(t) \right) - \gamma x(t)y(t) - d_1x(t) \right) \left(\frac{x(t)}{E_0} - 1 \right) \right] \\ y(t) - y_0 = I^\alpha \left[\left(r_2y(t) \left(R_2 - \beta_1y(t) \right) + \gamma x(t)y(t) - d_2y(t) \right) \left(\frac{y(t)}{E_1} - 1 \right) \right] \end{cases} \quad (3.32)$$

elde edilir. Bir $F: C[0, T] \rightarrow C[0, T]$ operatörü tanımlansın öyle ki

$$\begin{cases} x(t) = x_0 + I^\alpha \left[\left(px(t) + r_1x(t) \left(R_1 - \tilde{\beta}_1x(t) \right) - \gamma x(t)y(t) - d_1x(t) \right) \left(\frac{x(t)}{E_0} - 1 \right) \right] \\ y(t) = y_0 + I^\alpha \left[\left(r_2y(t) \left(R_2 - \beta_1y(t) \right) + \gamma x(t)y(t) - d_2y(t) \right) \left(\frac{y(t)}{E_1} - 1 \right) \right] \end{cases} \quad (3.33)$$

elde edilsin. Buradan

$$\begin{aligned} Fx(t) - F\tilde{x}(t) &= I^\alpha \left[\left(\frac{p+R_1r_1-\gamma y(t)-d_1}{E_0} + r_1\tilde{\beta}_1 \right) (x^2(t) - \tilde{x}^2(t)) \right. \\ &\quad \left. + (-p + \gamma y(t) + d_1 - R_1r_1)(x(t) - \tilde{x}(t)) - \frac{r_1\tilde{\beta}_1}{E_0} (x^3(t) - \tilde{x}^3(t)) \right] \\ &= I^\alpha (x(t) - \tilde{x}(t)) \left[\left(\frac{p+R_1r_1-\gamma y(t)-d_1}{E_0} + r_1\tilde{\beta}_1 \right) (x(t) + \tilde{x}(t)) + (-p + \gamma y(t) + d_1 - R_1r_1) \right. \\ &\quad \left. - \frac{r_1\tilde{\beta}_1}{E_0} (x^2(t) + \tilde{x}^2(t) + x(t)\tilde{x}(t)) \right] \end{aligned}$$

dır. Böylece,

$$\begin{aligned}
e^{-Nt}(Fx(t) - F\tilde{x}(t)) &= e^{-Nt}I^\alpha(x(t) - \tilde{x}(t)) \left[\left(\frac{p+R_1r_1-\gamma y(t)-d_1}{E_0} + r_1\tilde{\beta}_1 \right) (x(t) + \tilde{x}(t)) \right. \\
&\quad \left. + (-p + \gamma y(t) + d_1 - R_1r_1) - \frac{r_1\tilde{\beta}_1}{E_0} (x^2(t) + \tilde{x}^2(t) + x(t)\tilde{x}(t)) \right] \\
&\leq \int_0^t \frac{(t-s)^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} e^{-N(t-s)} (x(s) - \tilde{x}(s)) \left[\left(\frac{p+R_1r_1-\gamma y(s)-d_1}{E_0} + r_1\tilde{\beta}_1 \right) (x(s) + \tilde{x}(s)) \right. \\
&\quad \left. + (-p + \gamma y(s) + d_1 - R_1r_1) - \frac{r_1\tilde{\beta}_1}{E_0} (x(s) - \tilde{x}(s))^2 - \frac{r_1\tilde{\beta}_1}{E_0} x(s)\tilde{x}(s) \right] e^{-Ns} ds
\end{aligned}$$

elde edilir ve

$$\begin{aligned}
\|Fx(t) - F\tilde{x}(t)\| &\leq \left(\left(\frac{p+R_1r_1+\gamma E_1-d_1}{E_0} + r_1\tilde{\beta}_1 \right) 2E_0 + (-p + \gamma E_1 + d_1 - R_1r_1) + r_1\tilde{\beta}_1 E_0 \right) \\
&\quad \times \|x(t) - \tilde{x}(t)\| \int_0^t \frac{(s)^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} e^{-Ns} ds \\
&\leq \frac{(3r_1\tilde{\beta}_1 E_0 + p + R_1r_1 + 3\gamma E_1 - d_1)}{N^\alpha} \times \|x(t) - \tilde{x}(t)\|
\end{aligned}$$

dir. Eğer

$$\frac{(3r_1\tilde{\beta}_1 E_0 + p + R_1r_1 + 3\gamma E_1 - d_1)}{N^\alpha} < 1,$$

olacak şekilde bir N pozitif sayısı varsa, bu taktirde $\|Fx(t) - F\tilde{x}(t)\| < \|x(t) - \tilde{x}(t)\|$ dir.

Benzer şekilde

$$\|Fy(t) - F\tilde{y}(t)\| \leq \frac{(3r_2\beta_1 E_1 + R_2r_2 + 3\gamma E_0 - d_2)}{M^\alpha} \|y(t) - \tilde{y}(t)\|$$

elde edilir. Eğer bir M pozitif sayısı uygulanırsa $\|Fy(t) - F\tilde{y}(t)\| < \|y(t) - \tilde{y}(t)\|$ sonucuna ulaşılır.

Sonuç 3.1. Eğer her $t>0$ için $x(t) < E_0$ ve $y(t) < E_1$ ise, bu durumda $(x(t), y(t))$, (3.23) denklem sisteminin çözümü olmak üzere $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = 0$ ve $\lim_{t \rightarrow \infty} y(t) = 0$ dir.

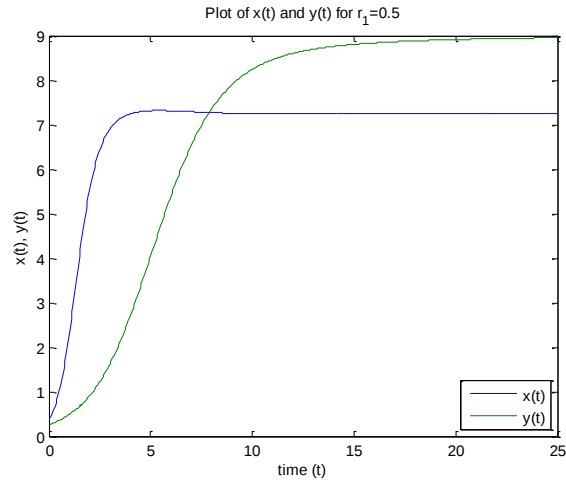
Örnek (3.1) denklem sisteminin değerleri çoğunlukla kaynakçadaki laboratuvar verilerinden faydalanılmıştır.

p	Duyarlı hücrenin dönüşüm yoğunluğu	0.192
R_1	Duyarlı tümör hücresinin ve negrotik bölgenin taşıma kapasitesi	$0.42 * 38^{2/3} = 4.704$
R_2	Dirençli tümör hücresinin taşıma kapasitesi	$0.11 * 38^{2/3} = 1.232$
γ	Duyarlı hücreden dirençli hücreye değişim oranı	$\gamma \in [10^{-5}, 10^{-2}]$
$\widetilde{\beta}_1$	Duyarlı tümör hücresinin lojistik popülasyon oranı	$\widetilde{\beta}_1 \in [0.5, 0.95]$
β_1	Dirençli tümör hücresinin lojistik popülasyon oranı	$\beta_1 \in [0.05, 0.2]$
d_1	Duyarlı tümör hücresine ilacın etkisi	0.1
d_2	Dirençli tümör hücresine ilacın etkisi	0.001

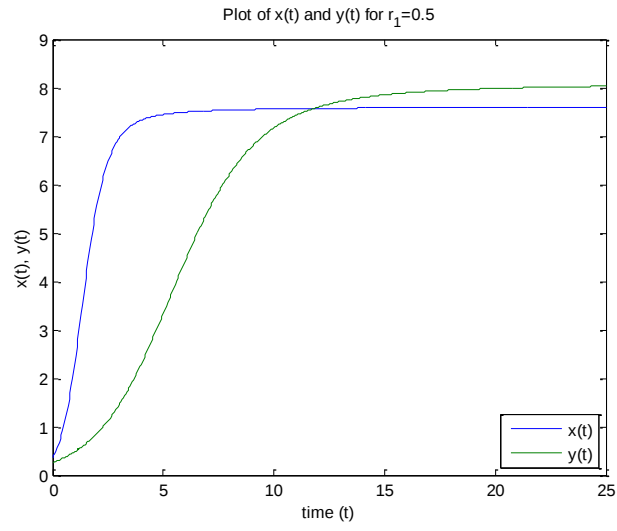
Tablo 1 (3.1) denklem sistemi için parametreler ve değerleri

Şekil 1’de (3.1) denklem sisemindeki duyarlı ve dirençli tümör popülasyonunun davranışı görülmektedir. Burada $\beta_1 = 0.05$, $\widetilde{\beta}_1 = 0.51$, $\gamma = 0.01$ ve başlangıç koşulları $x(0) = 0.35$ ve $y(0) = 0.25$ dır. Teorem 3.1 ve Teorem 3.2’de pozitif denge noktasının global davranışı incelenmiştir.

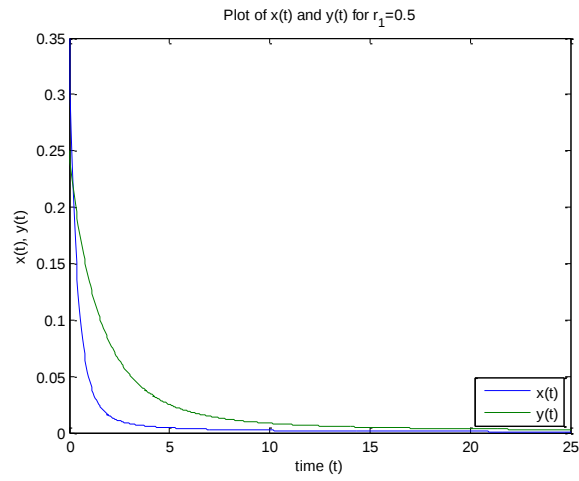
Şekil 2’de duyarlı tümör hücresinden dirençli tümör hücresine değişim katsayısı $\gamma = 0.00001$ olarak alınmıştır. Şekil 3 ve Şekil 4’te başlangıç koşullar $x(0) = 0.35$ ve $y(0) = 0.25$, değişim katsayısı ise sırasıyla $\gamma = 0.01$ ve $\gamma = 0.00001$ olmak üzere türün yok oluşu görülmüştür. Her iki grafik de Teorem’in koşullarını kanıtlamıştır. Sistemin eşik değeri $(E_0, E_1) = (9.5, 25)$ olarak belirlenmiştir. Başlangıç koşulları $x(0) = 10$ ve $y(0) = 25$ olmak üzere aimptotik davranış gözlemlenmiştir. Son olarak Şekil 5 ve Şekil 6’da mutasyon katsayısı $\gamma = 0.01$ ve $\gamma = 0.00001$ olmak üzere bifurcation diagramı çizilmiştir.



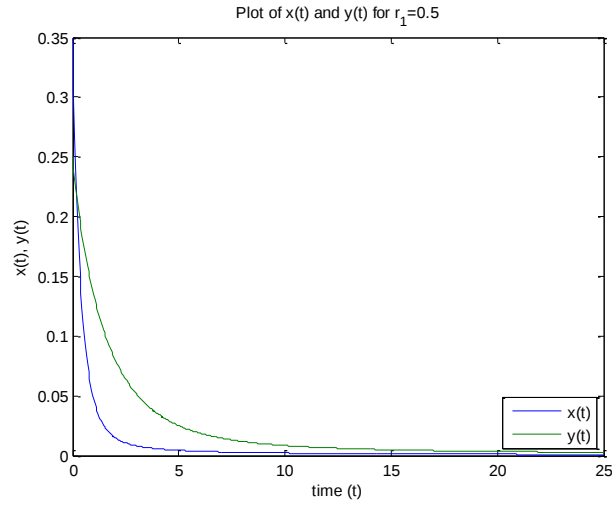
Şekil 1



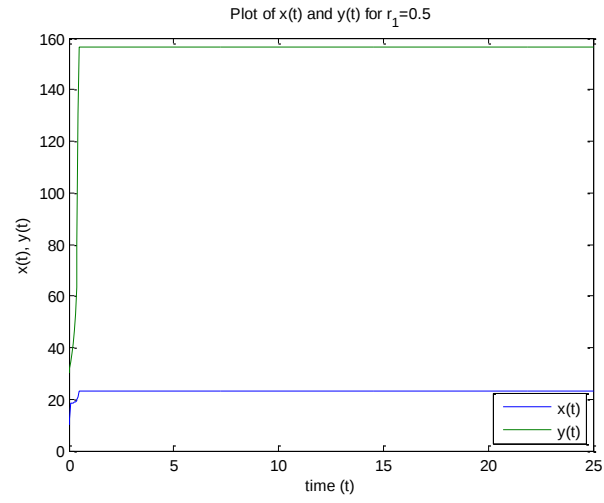
Şekil 2



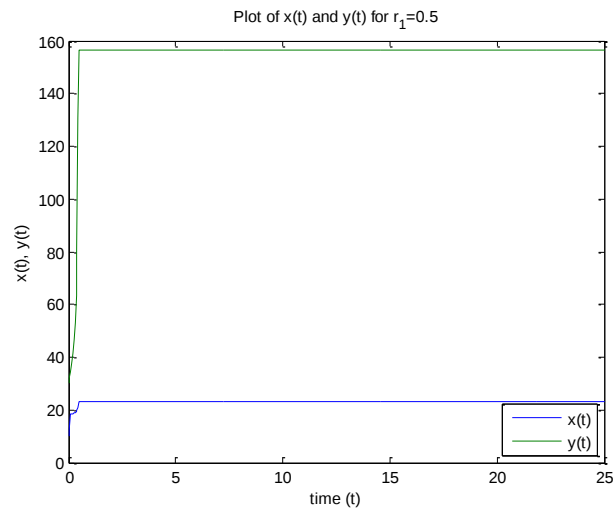
Şekil 3



Şekil 4



Şekil 5



Şekil 6

4.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: Implications 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] E. Ahmed, A.M.A. El-Sayed, H.A.A. El-Saka, On some Routh-Hurwitz conditions for fractional order differential equations and their applications in Lorenz, Rössler, Chua and Chen systems, Phys. Lett. A, 358 (1) (2006), 1-4.

- [15] E.Ahmed, A.M.A. El-Sayed, H.A.A.El-Saka, Equilibrium points, stability and Numerical solutions of fractional-order predator-prey and rabies models, *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 325 (2007), 542-553.
- [16] E. Ahmed, A.M.A. El-Sayed, E.M. El-Mesiry, H.A.A. El-Saka, Numerical solution for fractional replicator equation, *IJMPC*, 16 (7) (2005), 1-9.
- [17] K. Diethelm, N.J.Ford, A.D.Freed, A predictor-corrector approach the Numerical solution of fractional differential equations, *Nonlinear Dynam.*, 29(2002), 3-22.
- [18] K. Diethelm, A.Freed, On the solution of nonlinear farctional order differential equations used in the modeling of viscoplasticity, in: F. Keil, W. Mackens, H. Voss, J. Werther (Eds.), *Scientific Computing in Chemical Engineering II- Computational Fluid Dynamics, Reaction Engineering, and Molecular Properties*, Springer, Heidelberg, 1999, pp. 217-224.
- [19] A.M.A. El-Sayed, Fractional differential-difference equations, *J. Fract. Calc.*, 10(1996) 101-106.
- [20] A.M.A. El-Sayed, Nonlinear functional differential equations of arbitrary orders, *Nonlinear Anal.*, 33(2) (1998), 181-186.
- [21] R. Gorenflo, F. Mainardi, Fractional Calculus: Integral and differential equations of fractional order, in: A. Carpinteri, F. Mainardi (Eds), *Fractals and Fractional Calculus in Continuum Mechanics*, Springer, Wien, 1997, pp. 223-276.
- [22] I. Podlubny, *Fractional Differential Equations*, Academic Press, 1999.
- [23] A.S. Perelson , D.E. Kirschner, R. De Boer, Dynamics of HIV infection of $CD4^+$ T-cells, *Mathematical Bioscience*, 114 (1993), 81-125.
- [24] R.V.Culshaw, S. Ruan, A delay-differential equation model of $CD4^+$ T-cells, *Mathematical Bioscience*, 165 (2000), 27-39.
- [25] A.S. Perelson, P.W. Nelson, Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo, *SIAM Review*, 41(1993), 3-44.
- [26] D.E. Kirschner, Using mathematics to understand HIV immune dynamics, *Notices of the American Mathematical Society*, 43(1996), 191-202.
- [27]R.R. Nigmatullin, S.O.Nelson, Recognition of the “fractional” kinetics in complex systems:Dielectric properties of fresh fruits and vegetables from 0.01 to 1.8 GHz, *Signal Processing*, 86 (2006), 2744-2759.
- [28]I.S. Jesus, J.A.T. Machado, J.B. Cunha, Fractional electrical impedances in botanical elements, *Journal of Vibration and Control*, 14 (2008), 1389-1402.

- [29] L.M. Petrovic, D.T. Spasic, T.M. Atanackovic, On a mathematical model of a human root dentin, *Dental Materials*, 21(2005), 125-128.
- [30] Linda J.S. Allen, *An Introduction to Mathematical Biology*, Pearson Prentice Hall, New York, 2007.
- [31] J.L. Gevertz, S. Torquato, *Modeling* the effects of vasculature evolution on early brain tumor growth, *Journal of Theoretical Biology*, 243 (2006), 517-531.
- [32] J. E. Schmitz, A.R. Kansal and S. Torquato, A cellular Automaton of Brain Tumor Treatment and Resistance, *J. of Theoret. Med.*, 4(4)(2002), 223-239.
- [33] W.C., Allee, 1931. *Animal Aggregations: A Study in General Sociology*. University of Chicago Press, Chicago, IL.