

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



PROJE BAŞLIĞI

**Kesirsel Mertebeden Diferansiyel Denklemler Teorisi Yardımıyla Malignant
Tümör Popülasyonların Kararlılık Analizi**

Proje No: FBA-2014-4853

Proje Türü
Normal Araştırma Projesi

SONUÇ RAPORU

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

Araştırmacının Adı Soyadı
Prof. Dr. Ahmet Şahin
Yrd. Doç. Dr. Fatma Berna Benli
Dr. Bahatdin Daşbaşı
Sümeyye Aksoy
Özgür Keskin

Haziran 2016

KAYSERİ

TEŞEKKÜR

Proje kodu FBA-2014-4853 ve proje başlığı “*Kesirsel Mertebeden Diferansiyel Denklemler Teorisi Yardımıyla Malignant Tümör Popülasyonların Kararlılık Analizi*” olan bu çalışmada başarılı bir grup çalışması neticesinde çok güzel yayınlar çıkartan ve proje sorumluluğunu en iyi şekilde gösteren değerli meslektaşlarım Prof.Dr. Ahmet Şahin, Yrd. Doç. Dr. Fatma Berna Benli, Dr. Bahatdin Daşbaşı ve öğrencilerimiz Sümeyye Atasoy ile Özgür Keskin’e teşekkür ederim.

Bu proje çalışması süresince manevi desteklerinden dolayı BAP Koordinatörü değerli hocam Prof.Dr. Adem Kalınlı’ya ve Erciyes Üniversitesi’nin Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü’ne sunduğu maddi kaynaklardan dolayı proje ekibi olarak teşekkür ederiz.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
1. GİRİŞ/ AMAÇ VE KAPSAM	7
2. GENEL BİLGİLER	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
4. BELİRLİ BİR YOĞUNLUĞA SAHİP GBM TÜMÖRÜNÜN MODELİNİN TASARIMI VE KARARLILIK ANALİZİ	15
5. ERKEN TEŞHİS AŞAMASINDA GB TÜMÖRÜNÜN MODEL TASARIMI VE KARARLILIK ANALİZİ	24
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	33
7. KAYNAKLAR	34

ÖZET

Bu çalışmada, GB ve GBM beyin tümörünün popülasyonları kesirsel diferansiyel denklem ve denklem sistemi şeklinde tasarlanmış, ve bu modellerin belirli popülasyon yoğunluğu için kararlılık analizi yapılmıştır.

Tümör popülasyonun ilaç etkisinde yok olması aşamasını incelemek için denkleme ve denklem sisteme Allee fonksiyonu eklenmiştir. Simülasyon çalışmaları Allee etkisine sahip olmayan modelin pozitif bir denge noktası civarında kararlılık gösterirken, Allee etkisine sahip olanın sıfır denge noktasına asimptotik kararlı bir davranış gösterdiğini vermiştir.

Anahtar Kelimeler: Kararlılık Analizi; Allee fonksiyonu; Kesirsel Mertebeden Diferansiyel Denklem/ Denklem Sistemi, Varlık ve Teklik

ABSTRACT

In this study, we construct the brain tumors GB and GBM by using the fractional order differential equation / differential system tools and investigated the stability cases of these equations.

For the extinction phenomena of the tumors, we embed Allee functions to the equations/ systems. Simulation studies have shown the equations without Allee effect gave a stability around the positive equilibrium point, while equations with Allee effect have shown an asymptotic behavior to the extinction equilibrium point.

Key Words: Stability Analysis; Allee functions; Fractional Order Differential Equation / Differential Systems, Existence and Uniqueness

1. GİRİŞ/ AMAÇ VE KAPSAM

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]. Başta monoklonal kökenli bir tümör olarak tespit edilen GBM, zaman içerisinde farklı büyüme oranına ve ilaca karşı dirençli popülasyonlar üretmektedir. Bu durum ise tedavi süreci için müthiş bir engel teşkil etmektedir [2-5]. Matematiksel modelleme yaklaşımları, tümörlerin tedavi sürecinde laboratuvar çalışmalarını destekleyici farklı bakış açıları sunması nedeniyle büyük önem arz etmiş ve birçok araştırmada yer almıştır [6-16]. Bu düşünce doğrultusunda, model oluşturma çalışmaları incelendiğinde, tümör yoğunluğundaki (veya yoğunluklarındaki) artış ile ilaç etkisi gibi problemlerde diferansiyel denklemin (veya diferansiyel denklem sistemlerin) dikkate alındığı görülmüştür. Fakat, 1982 yılında Busenberg ve Cooke, sürekli ve ayrık zaman göz önüne alınacak şekilde hibrit denklemlere (veya sistemlere) odaklanılmasını sağlamışlardır [17]. Bu düşünceye göre, örtüşen jenerasyonlar (overlapping generation) için süreklilik (diferansiyel denklem) arz eden bir durum mevcut iken çevresel olayların etkinliği sürekli olmayabilir. Bu yaklaşımı GBM tümörü için uyarladığımızda, hassas tümör hücreleri belirli bir yoğunluğa ulaştıktan sonra dirençli tümör hücreleri üretmekte ve böylece model oluştururken tümörün evreleri dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte, ilaç tedavisi de belirli zaman aralıklarında uygulanmaktadır ve böylece ilacın tümöre etkinliği de süreklilik arz etmemektedir. Bu ve benzeri faktörler, parçalı sürekli argümanlar gibi hibrit sistemlere odaklanılmasına yol açmıştır [18-23]. Bununla birlikte, kesirsel mertebeden diferansiyel denklemlerin adi diferansiyel denklemlere kıyasla biyolojik olayları açıklamada daha gerçekçi sonuçlar verdiği çalışmalarda görülmüştür. Adi diferansiyel denklemlerle yapılan modellemeler, kesirsel mertebeden diferansiyel denklem veya sistemlere uyarlandığında biyolojik yapılar ile daha belirgin uyumluluğa rastlanmıştır [24-30].

Diğer taraftan, düşük yoğunluktaki popülasyonlar için 1931 yılında Allee tarafından tespit edilen ve Allee fonksiyonu olarak bilinen bir çalışma dikkat çekmiştir. Buna göre, lojistik denklem yapısına sahip matematiksel modellemeler, popülasyonun düşük yoğunlukta olması halinde gerçek veriler ile tutarsızlığa sahip olmuştur. Allee fonksiyonunun modele uyarlanmasıyla popülasyonun düşük yoğunluğa sahip olduğu durumlarda da modelden elde edilen sonuçlar ile veriler arasında uyumluluk elde edilmiştir [31-37].

Glioblastoma Multiforme (GBM), beyin tümörleri içerisinde ölümlere neden olan en tehlikeli kanser türüdür ve bu tümör türü dört evrede değerlendirilir. Birinci evre için cerrahi müdahaleler genelde olumlu sonuçlar verirken, diğer evrelerde cerrahi müdahaleye ek olarak kemoterapi ve radyoterapiye ihtiyaç duyulmaktadır. Genel olarak, başlangıç evresinde monoklonal olarak görülen bu beyin tümörü ilerleyen evrelerde farklı büyüme oranlarına sahip alt popülasyonlar üretmektedir. GBM’de farklı dirençlere sahip tümör popülasyonlarına rastlanması olayı, uygulanacak ilacın da tümörde farklı etkiye sahip olacağı anlamını taşımaktadır. Bu sebeple, multi-klonal yapılu tümör türlerinin tedavi süreci başka disiplinlerin de dahil olması gerektiği bir problem ve çözüm arayışı olmuştur.

Son 20 yılda tümör popülasyonu ile ilgili bir çok dinamik modelleme çalışmaları yapılmıştır. Monoklonal tümör hücresinin yoğunluğu için lojistik diferansiyel denklemler dikkate alınırken, tümör ve IS ile iç çekişmeli model çalışmalarında Lotka-Volterra modelinin esas alındığı görülmüştür [38-53].

Biyolojik modeller oluşturulurken, bunların jenerasyonları örtüşen veya örtüşmeyen popülasyonlar olup olmadıklarına göre tasarlandığı görülmektedir. Buna göre, bir popülasyonun jenerasyonları örtüşmüyor ise fark denklemlerden faydalanılırken, örtüşüyor ise diferansiyel denklemler göz önüne alınmıştır. Ancak, kesirsel mertebeden diferansiyel denklemlerin adi diferansiyel denklemlere kıyasla biyolojik olayları açıklamada daha gerçekçi sonuçlar verdiği çalışmalarda görülmüştür. Adi diferansiyel denklemlerle yapılan modellemeler, kesirsel mertebeden diferansiyel denklem veya sistemlere uyarlandığında biyolojik yapılar ile daha belirgin uyumluluğa rastlanmıştır [18-30].

Bu düşünceler doğrultuda, GBM tümörünün gelişim süreci ve tedavi aşamaları gözden geçirilerek modeli kurulacaktır. Modelde önce iç çekişme olmaksızın bir sistem inşa edilecek ve GBM ile ilgili gelişim verileri dikkate alınarak tutarlılığı kontrol edilecektir. Daha sonra bu model geliştirilerek ve GBM-IS için yeniden düzenlenecektir. Tümörün düşük yoğunlukta olması hali (erken teşhis) için yeni bir model tasarlanacaktır. Buna göre, düşük yoğunlukta ve IS (immune system) ile bir iç çekişmenin olmadığı model önce oluşturulacak ve kararlılık analizi yapılacaktır. Daha sonra düşük yoğunlukta ve IS ile iç çekişmeye sahip model inşa edilecek ve kararlılık analizinde bulunulacaktır

Anılan çalışma 24 ay sürmüŒ olup, aŒağıdaki Œekilde bir çalışma takvimi izlenmiŒtir;

1. Laboratuar verileri incelenecek ve buna göre GB ile GBM tümörü modellenecektir.
2. GBM'in yoğunluk analizi yapılacak ve hangi yoğunluk aralığına sahip olması durumunda Allee fonksiyonunu içeren modelin kullanılacağı, hangi yoğunluk aralığında ise Allee fonksiyonunu içermeyen modelin dikkate alınacağı tespit edilecektir (Erken teŒhis ve belirli bir yoğunluğa sahip tümör yoğunluğu için ayrı model kullanılacaktır).
3. Modellerin kararlılık analizleri yapılacaktır (yerel ve global kararlılık).
4. Uygulanan ilacın etkisi ile tümör büyümesi arasında iliŒki tespit edilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

Matematiksel modelleme yaklaşımları tümörlerin tedavi sürecinde laboratuvar çalışmalarını destekleyici farklı bakış açıları sunması nedeniyle büyük önem arz etmiş ve birçok araştırmada yer almıştır [6-16].

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

$$V = V_0 \exp\left(\frac{A}{B}(1 - \exp(-Bt))\right), \quad (2.1)$$

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

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

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = (r_1 - d_1(t))x \\ \frac{dy}{dt} = b_1 d_1(t)x + (r_2 - d_2(t))y \end{cases} \quad (2.2)$$

olmak üzere x duyarlı (sensitive) hücrelerin popülasyonunu, y dirençli (resistant) hücrelerin popülasyonunu, r_1 ve r_2 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 modellemeyi incelemişlerdir. Bu modelin Panetta'nın modelinden farkı, 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 [37], May ve Oester'de [38] görülmektedir. Burada K popülasyonun taşıma kapasitesi, r de büyüme oranı olmak üzere

$$\frac{dx(t)}{dt} = rx(t) \left\{ 1 - \frac{x(t)}{K} \right\}, \quad (2.3)$$

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

$$\frac{dN(t)}{dt} = rN(t)\{1 - aN(t) - bN(\lfloor t \rfloor)\}, \quad (2.4)$$

diferensiyel denklemi şeklinde temsil edilmiş ve (2.4) denkleminin pozitif çözümlerinin global davranışını incelenmiştir [23].

Benzer şekilde [18]'de $t \geq 0$, α , β_0 , β_1 ve r pozitif reel sayılar olmak üzere

$$\frac{dx(t)}{dt} = rx(t)(1 - \alpha x(t) - \beta_0 x(\lfloor t \rfloor) - \beta_1 x(\lfloor t - 1 \rfloor)) \quad (2.5)$$

ve [21]'de α , β_0 , β_1 , γ_1 , γ_2 ve r pozitif reel sayılar, $t \in [0, \infty)$ olmak üzere

$$\frac{dx(t)}{dt} = x(t)\{r(1 - \alpha x(t) - \beta_0 x(\lfloor t \rfloor) - \beta_1 x(\lfloor t - 1 \rfloor)) + \gamma_1 x(\lfloor t \rfloor) + \gamma_2 x(\lfloor t - 1 \rfloor)\} \quad (2.6)$$

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. 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. Bir çok teorik ve laboratuvar çalışmaları küçük popülasyonlarda Allee etkisinin önemi üzerinde durmuştur [31-36]. Biyolojik sonuçlar, Allee 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) $\lim_{N \rightarrow \infty} a(N) = 1$ [37].

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

$$N_{t+1} = F(N_t, N_{t-1}) \quad (2.7)$$

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

[54]'de $M(t)$ tümör hücresinin yoğunluğu, $N(t)$ savaşı (avlayan) hücreler ve $Z(t)$ de beklemede, dinlenme halindeki hücreler olmak üzere

$$\begin{cases} \frac{dM(t)}{dt} = q + rM(t) \left(1 - \frac{M(t)}{k_1}\right) - \alpha M(t)N(t) \\ \frac{dN(t)}{dt} = \beta N(t)Z(t) - d_1 N(t) \\ \frac{dZ(t)}{dt} = sZ(t) \left(1 - \frac{Z(t)}{k_2}\right) - \beta N(t)Z(t) - d_2 Z(t) \end{cases} \quad (2.8)$$

şeklinde bir popülasyon modeli oluşturulmuştur. Burada r tümör hücresinin popülasyon oranı, q normal hücrenin malignan hücreye dönüşmesinin oranı, α avcı hücreler ile tümör hücreleri arasındaki ilişki, β dinlenme halindeki hücrelerin avcı hücrelere dönüşmesi, d_1 avcı hücrelerin doğal ölümü, s dinlenen hücrelerin popülasyon oranı, k_1 tümör hücrelerinin maksimum taşıma kapasitesi, k_2 dinlenen hücrelerin maksimum taşıma kapasitesidir.

Benzer tümör- IS iç çekişmeli modeller [55-60]'de görülmektedir.

Bu proje çalışmasında, özel olarak GBM beyin tümörü üzerinde durulacaktır. Monoklonal bir kökene sahip olan GBM'in zaman içerisinde multiklonal bir yapı göstermesi daha öncede analizlerimiz sonucu belirttiğimiz üzere tedavi sürecini güçleştiren bir durumdur. Bununla birlikte, tümör yoğunluğuna, hastanın vücut direnci ve tedavi süreci ile ilgili kademeli bir çalışmanın şimdiye kadar yer almamış olması da bu çalışmanın özgün bir araştırma olacağına da göstergesi olmuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

a) Planlanan çalışmanın verimli olması için disiplinler arası çalışmalar yapan merkezler ve üniversiteler ile işbirliği içinde olmak gerekir. Bu anlamda Dubai’de Neurospinal Hospital’dan tümör vakaları ile ilgi veriler temin edilmelidir. Bununla birlikte Fransa’da bulunan University of La Rochelle’deki araştırma merkezi önem taşımaktadır. Yurtdışında bulunan ve bio-matematik alanında çalışmaları bulunan Prof.Dr. Mokhtar Kirane, Doç. Dr. Mohammed Hajji ve Doç.Dr. Mohammed Al’Refai söz konusu proje çalışmasına ilgi duymakta ve çalışma sürecini yakinen takip edecekleri için karşılıklı bilgi alışverişinde bulunulacaktır.

b) Mikrokozmda , yani laboratuvar ortamında yapılmış incelemeler ve hasta verileri irdelenerek GBM tümörü ile ilgili ilk model tasarlanacaktır. Bu model, vücudun direnç sisteminin etkin olmadığı ve belirli bir yoğunluğa sahip GBM tümörü için geçerli olacaktır. Böylece hiçbir müdahale olmadan tümörün doğal büyümesinin ve sadece ilacın etkisi ile kontrol altında tutulmasının modeli inşa edilecektir. Bu model aynı zamanda başka hastalıklara sahip olup da vücudunun direnç sisteminin etkisinin olmayacağı hastalar için uygun bir model olacaktır. Kurulan model, parçalı sabit argümanlı diferansiyel denklem sistemi şeklinde olup kararlılık analizi yapılırken diferansiyel denklemler ve fark denklemler teorisinden faydalanılacaktır. Aynı konu için ayrıca bir kesirsel mertebeden denklem sisteminden oluşan model oluşturulacaktır ve bu model için de kararlılık analizi yapılacaktır. Analiz, pozitif bir kritik noktaya sahip tümör yoğunluğu için yapılacaktır. Elde edilen teorik sonuçlar nümerik çalışmalar ve veriler ile gözden geçirilecektir.

c) Daha sonraki adımda, vücudun direnç sisteminin tümör ile mücadelesini dahil ederek GBM-IS’den oluşan bir iç çekişme model oluşturulacaktır. Burada tümörün hem vücudun direnç sistemi ile hem de ilaç ile mücadelesi mevcut olacaktır. Bu model de hem parçalı sabit argümanlı diferansiyel denklem sistemi şeklinde hem de kesirsel mertebeden denklem sistemi şeklinde modellenecek ve teorik analizi yapılacaktır. Elde edilen sonuç doğrultusunda nümerik çalışmaları yapıp ilacın dozu ile tümör büyümesi arasında ilişki tespit edilecektir. Bu çalışmalar yine hasta verileri ile mukayese edilecektir.

d)Tümörün erken teşhis edilmesi halinde (b) ve (c) de oluşturulan modeller dikkate alınmaz. Bu sebeple GBM tümörünün düşük yoğunluğa sahip olması durumu için model Allee fonksiyonunun dahil edilmesi ile yeniden düzenlenecektir. Bu fonksiyon (b) ve (c) de tasarlanmış olan modellere uygulanacaktır. Böylece, erken teşhis olup ta hem GBM-IS iç çekişmesi olmayan hem de GBM-IS iç çekişmesi olan hasta vakaları için yeni modeller tasarlanacaktır.

4. BELİRLİ BİR YOĞUNLUĞA SAHİP GBM TÜMÖRÜNÜN MODELİNİN TASARIMI VE MATEMATİKSEL ANALİZİ

$x(t)$ hassas tümör hücresinin yoğunluğu ve $y(t)$ dirençli tümör hücresinin yoğunluğu olmak üzere

$$\begin{cases} D^\alpha x(t) = px(t) + r_1 x(t) (R_1 - \widetilde{\beta}_1 x(t)) - \gamma x(t)y(t) - d_1 x(t) \\ D^\alpha y(t) = r_2 y(t)(R_2 - \beta_1 y(t)) + \gamma x(t)y(t) - d_2 y(t) \end{cases} \quad (4.1)$$

kesirsel mertebeden bir denklem sistemi tasarlanmıştır. Burada $p, r_1, r_2, R_1, R_2, \widetilde{\beta}_1, \beta_1, \gamma, d_1$ ve d_2 positive reel sayılar ve $t \in [0,1)$ dir. Oluşturulan sistem, monoklonal (hassas tümör yoğunlu) bir popülasyonda başlayan bir tümör yoğunluğunun belirli bir yoğunluğa eriştikten sonra dirençli tümör hücresini üretmesini ifade etmektedir. Bu çalışmada, negatif olmayan denge noktalarının kararlılık analizi üzerine durulmuştur. İncelenen çalışmada ayrıca başlangıç değer probleminin varlık ve tekliği irdelenmiştir. (3.1) sisteminin sıfır denge noktası kararsız olduğundan, tümör popülasyonunun yok olmasını incelemek için denklem sisteminde belirli düzenlemeler yapılmıştır. Nümerik çalışmalar denklem sistemi hakkında ayrıntılı bilgiler vermiştir.

Öncelikle yapılan teorik çalışmalarda faydalanılan temel tanımlar verilecektir.

Tanım 4.1. $f: R^+ \rightarrow R$ fonksiyonunun $\alpha > 0$ mertebeden kesirsel integrali

$$I_0^\alpha f(x) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^x (x-t)^{\alpha-1} f(t) dt \quad (4.2)$$

şeklindedir [20].

Tanım 4.2. [20] $f: R^+ \rightarrow R$ fonksiyonunun $\alpha \in (n-1, n)$ mertebeden Caputo türevi

$$D^\alpha f(x) = I_0^{n-\alpha} D^n f(x), \quad D = \frac{d}{dt} \quad (4.2)$$

dir.

4.1. Kararlılık Analizi

(4.1) denklem sistemi göz önüne alınsın. Bu sistemin denge noktasını bulmak için

$$\begin{cases} D^\alpha x(t) = 0 \\ D^\alpha y(t) = 0 \end{cases} \quad (4.3)$$

dikkate alınmalıdır. Sisteme $\varepsilon_1(t)$ ve $\varepsilon_2(t)$ ekleyerek denge noktası civarında

$$x(t) - \bar{x} = \varepsilon_1(t) \quad \text{ve} \quad y(t) - \bar{y} = \varepsilon_2(t) \quad (4.4)$$

şeklinde perturbasyon yapılsın. Bu durumda, $f(\bar{x}, \bar{y}) = 0$ ve $g(\bar{x}, \bar{y}) = 0$ olduğundan denge noktası civarındaki lineerleştirilmiş sistem

$$D^\alpha Z = JZ \quad (4.5)$$

dır. Burada $Z = (\varepsilon_1(t), \varepsilon_2(t))$ ve

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f(\bar{x}, \bar{y})}{\partial x} & \frac{\partial f(\bar{x}, \bar{y})}{\partial y} \\ \frac{\partial g(\bar{x}, \bar{y})}{\partial x} & \frac{\partial g(\bar{x}, \bar{y})}{\partial y} \end{pmatrix} \quad (4.6)$$

olup C matrisi J'nin diagonal matrisi olduğundan $B^{-1}JB = C$ özelliği mevcuttur ve

$$C = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 0 & \lambda_2 \end{pmatrix} \quad (4.7)$$

şeklindedir. λ_1 ve λ_2 eigen değerler ve B de j'nin eigen vektörleri olmak üzere

$$\begin{cases} D_*^\alpha \eta_1 = \lambda_1 \eta_1 \\ D_*^\alpha \eta_2 = \lambda_2 \eta_2 \end{cases}, \quad \eta = \begin{bmatrix} \eta_1 \\ \eta_2 \end{bmatrix} \text{ ve } \eta = B^{-1}J \quad (4.8)$$

sisteminin çözümleri Mittag-Leffler fonksiyonları şeklinde ifade edilebilmektedir. Matignon'nun sonucundan [21], $|\arg(\lambda_1)| > \frac{\alpha\pi}{2}$ ve $|\arg(\lambda_2)| > \frac{\alpha\pi}{2}$ ise, bu durumda $\eta_1(t)$ ve $\eta_2(t)$ fonksiyonları azalandır ve dolayısıyla $\varepsilon_1(t)$ ve $\varepsilon_2(t)$ fonksiyonları da azalan olacaktır. Bu durumda (4.8) sisteminin çözümleri $(\varepsilon_1(t), \varepsilon_2(t))$ olmak üzere, eğer bu çözümler artan fonksiyonlar iseler (\bar{x}, \bar{y}) kararsız ve eğer $(\varepsilon_1(t), \varepsilon_2(t))$ azalan ise (\bar{x}, \bar{y}) denge noktası yerel asimptotik kararlıdır.

Bu bilgiler doğrultusunda öncelikle (4.1) denklem sisteminin denge noktalarını bulalım.

Denklem sisteminin denge noktası

$$\mu_1 = (0,0) \text{ ve } \mu_2 = \left(\frac{r_2\beta_1(p+r_1R_1-d_1)-\gamma(r_2R_2-d_2)}{r_1 r_2\beta_1\bar{\beta}_1+\gamma^2}, \frac{\bar{\beta}_1r_1(r_2R_2-d_2)-\gamma(p+r_1R_1-d_1)}{r_1 r_2\beta_1\bar{\beta}_1+\gamma^2} \right) \quad (4.9)$$

elde edilir. Eğer

$$d_1 < p < \frac{\gamma R_2 + d_1 \beta_1}{\beta_1}, \quad r_2 > \frac{d_2}{R_2} \text{ ve } r_1 > \frac{\gamma R_2 + d_1 \beta_1 - p \beta_1}{\beta_1 R_1} \quad (4.10)$$

ise, μ_2 denge noktası pozitifdir.

3.2. Kararlılık Analizi

μ_1 denge noktası civarında $J(\mu_1)$ Jacobien matrisi dikkate alınsın. Buradan, μ_1 denge noktasının kararsız olduğu sonucuna varılır.

Bu durumda her iki tümör popülasyonunun mevcut olduğu kararlılık analizi dikkate alınacaktır. μ_2 denge noktası civarında $J(\mu_2)$ Jacobien matrisinden

$$P(\lambda) = \lambda^2 + A_1\lambda + A_2 \quad (4.12)$$

karakteristik denklemi elde edilir öyle ki

$$A_1 = \frac{(p+r_1R_1-d_1)(r_1 r_2 \beta_1 \widetilde{\beta}_1 + r_2 \beta_1 \gamma) + (r_2 R_2 - d_2)(r_1 r_2 \beta_1 \widetilde{\beta}_1 - r_1 \widetilde{\beta}_1 \gamma)}{r_1 r_2 \beta_1 \widetilde{\beta}_1 + \gamma^2}$$

ve

$$A_2 = \frac{(r_1 r_2 \beta_1 \widetilde{\beta}_1 - \gamma^2)(p+r_1R_1-d_1)(r_2R_2-d_2) + r_2 \beta_1 \gamma (p+r_1R_1-d_1)^2 - r_1 \widetilde{\beta}_1 \gamma (r_2R_2-d_2)^2}{r_1 r_2 \beta_1 \widetilde{\beta}_1 + \gamma^2}$$

dir.

Teorem 4.1. μ_2 , (4.1) denklem sisteminin denge noktası olsun. Burada $d_1 < \sqrt{\frac{r_1 \widetilde{\beta}_1}{r_2 \beta_1}} d_2 < d_2$,

$R_2 > \frac{p+r_1R_1+d_2-d_1}{r_2}$, $r_1 < r_2$ ve $\widetilde{\beta}_1 < \beta_1$ olsun. Eğer

$$\frac{d_2}{R_2} < \frac{\gamma}{\beta_1} < r_2 < \frac{4\gamma}{3\beta_1} \quad \text{ve} \quad \frac{3\gamma}{\widetilde{\beta}_1} < \frac{\gamma R_2 + d_1 \beta_1 - \beta_1 p}{R_1 \beta_1} < r_1 < \frac{\gamma^2}{\widetilde{\beta}_1 (\beta_1 r_2 - \gamma)}$$

ise, bu durumda

$$\frac{R_2 \widetilde{\beta}_1}{3\beta_1} + \frac{d_1 \widetilde{\beta}_1}{3\gamma} > \frac{\widetilde{\beta}_1 (\beta_1 r_2 - \gamma) (\gamma R_2 + d_1 \beta_1)}{\gamma^2 \beta_1} > \frac{\widetilde{\beta}_1 \gamma R_2 (\beta_1 r_2 - \gamma)}{\gamma^2 \beta_1} > R_1 > \sqrt{\frac{r_2 \widetilde{\beta}_1}{r_1 \beta_1}} R_2 > \sqrt{\frac{r_2 d_2^2 \beta_1 \widetilde{\beta}_1}{r_1 \gamma^2}}$$

ve

$$\frac{\widetilde{\beta}_1 (\beta_1 r_2 - \gamma) (\gamma R_2 + d_1 \beta_1) - R_1 \beta_1 \gamma^2}{\beta_1 \widetilde{\beta}_1 (\beta_1 r_2 - \gamma)} < p < \frac{\gamma (\widetilde{\beta}_1 R_2 - 3R_1 \beta_1) + \beta_1 \widetilde{\beta}_1 d_1}{\beta_1 \widetilde{\beta}_1}$$

olmak üzere (4.1) denklem sistemin μ_2 denge noktası yerel asimptotik karardır.

(4.1) denklem sistemi, pozitif başlangıç koşulları altında incelensin. Bu problem

$$D^\alpha U(t) = AU(t) + x(t)BU(t) + y(t)CU(t), \quad t \in (0, T] \text{ ve } U(0) = U_0 \quad (4.13)$$

olmak üzere

$$U(t) = \begin{bmatrix} x(t) \\ y(t) \end{bmatrix}, A = \begin{bmatrix} p - d_1 + r_1 R_1 & 0 \\ 0 & r_2 R_2 - d_2 \end{bmatrix}, B = \begin{bmatrix} -r_1 \widetilde{\beta}_1 & 0 \\ 0 & \gamma \end{bmatrix}, C = \begin{bmatrix} -\gamma & 0 \\ 0 & r_2 \beta_1 \end{bmatrix},$$

$$U(0) = \begin{bmatrix} x(0) \\ y(0) \end{bmatrix}$$

şeklindedir.

Teorem 4.2. (4.13) başlangıç değer probleminin bir tek $U \in C^*[0, T]$ çözümü vardır.,

4.3. Allee etkisi ile GBM tümör yoğunluğunun azalması

(4.1) denklem sistemine Allee eşik değeri eklenerek

$$\begin{cases} D^\alpha x(t) = f(x(t), y(t)) = \left(px(t) + r_1 x(t) (R_1 - \widetilde{\beta}_1 x(t)) - \gamma x(t) y(t) - d_1 x(t) \right) \left(\frac{x(t)}{E_0} - 1 \right) \\ D^\alpha y(t) = g(x(t), y(t)) = \left(r_2 y(t) (R_2 - \beta_1 y(t)) + \gamma x(t) y(t) - d_2 y(t) \right) \left(\frac{y(t)}{E_1} - 1 \right) \end{cases} \quad (4.14)$$

Teorem 4.1. (E_0, E_1) noktası (4.14) denklem sisteminin eşik değeri olsun. Aşağıdaki ifadeler doğrudur.

(i) (E_0, E_1) denge noktası lokal asimptotik kararlıdır ancak ve ancak

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

dır öyle ki $R_1 < \frac{d_2 \widetilde{\beta}_1}{\gamma}$ ve $\frac{(p-d_1)\beta_1}{\gamma} < R_2$ koşulları mevcuttur.

(ii) (E_0, E_1) denge noktası bir eyer noktasıdır ancak ve ancak

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

dır öyle ki $R_1 < \frac{d_2 \widetilde{\beta}_1}{\gamma}$ ve $R_2 < \frac{(p-d_1)\beta_1}{\gamma}$ koşulları mevcuttur.

(iii) (E_0, E_1) denge noktası kararsızdır ancak ve ancak

$$E_0 \in \left(0, \frac{R_1}{\beta_1}\right) \cup \left(\frac{d_2}{\gamma}, \infty\right) \text{ ve } E_1 < \frac{p-d_1}{\gamma} < \frac{R_2}{\beta_1}$$

dır öyle ki $R_1 < \frac{d_2 \bar{\beta}_1}{\gamma}$ ve $R_2 > \frac{(p-d_1)\beta_1}{\gamma}$ koşulları mevcuttur.

Sonuç 4.1. $(x(t), y(t))$ noktası (3.14) denklem sisteminin bir pozitif çözümü olmak üzere $x(t) < E_0$ ve $y(t) < E_1$ ise, bu durumda $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = 0$ ve $\lim_{t \rightarrow \infty} y(t) = 0$ dır.

Örnek (4.1) denklem sisteminin değerleri çoğunlukla kaynakçadaki laboratuvar verilerinden faydalanılmıştır.

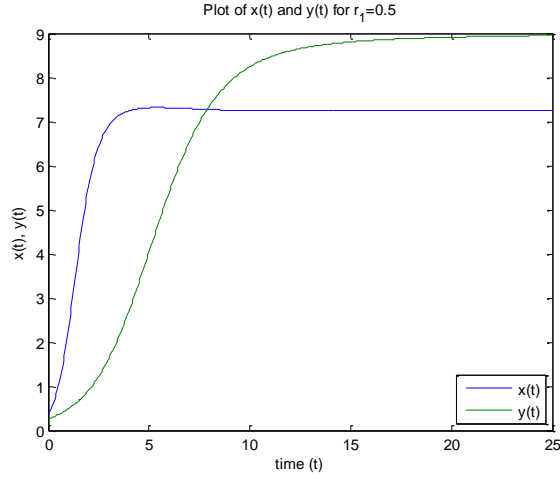
p	Duyarlı hücrenin dönüşüm yoğunluğu	0.192
R_1	Duyarlı tümör hücresinin ve negrotik bölgenin taşıma kapasitesi	$0.42 * 38^{2/3} = 4.704$
R_2	Dirençli tümör hücresinin taşıma kapasitesi	$0.11 * 38^{2/3} = 1.232$
γ	Duyarlı hücreden dirençli hücreye değişim oranı	$\gamma \in [10^{-5}, 10^{-2}]$
$\bar{\beta}_1$	Duyarlı tümör hücresinin lojistik popülasyon oranı	$\bar{\beta}_1 \in [0.5, 0.95]$
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 (4.1) denklem sistemi için parametreler ve değerleri

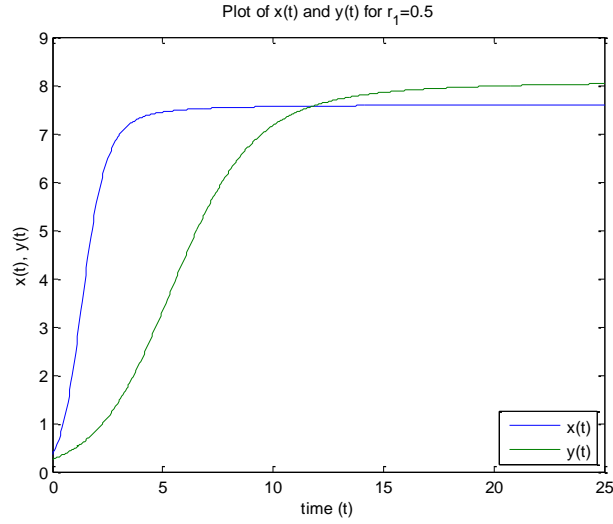
Şekil 1’de (4.1) denklem sistemindeki duyarlı ve dirençli tümör popülasyonunun davranışı görülmektedir. Burada $\beta_1 = 0.05$, $\bar{\beta}_1 = 0.51$, $\gamma = 0.01$ ve başlangıç koşulları $x(0) = 0.35$ ve $y(0) = 0.25$ dır. Teorem 4.1 ve Teorem 4.2’de pozitif denge noktasının global davranışı incelenmiştir.

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

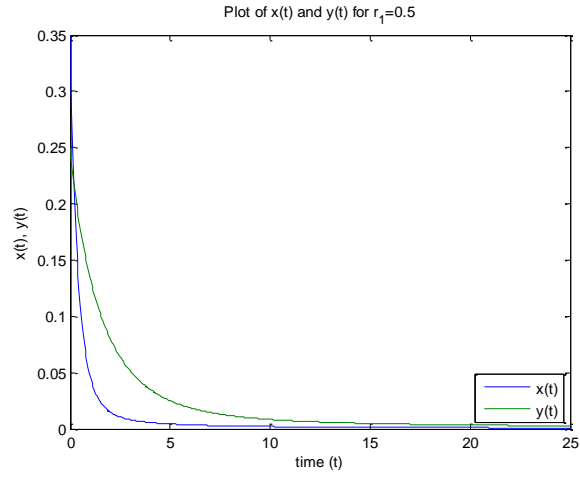
görülmüştür. Her iki grafik de Teorem'in koşullarını kanıtlamıştır. Sistemin eşik değeri $(E_0, E_1) = (9.5, 25)$ olarak belirlenmiştir. Başlangıç koşulları $x(0) = 10$ ve $y(0) = 25$ olmak üzere asimptotik davranış gözlemlenmiştir. Son olarak Şekil 5 ve Şekil 6'da mutasyon katsayısı $\gamma = 0.01$ ve $\gamma = 0.00001$ olmak üzere bifurcation diagramı çizilmiştir.



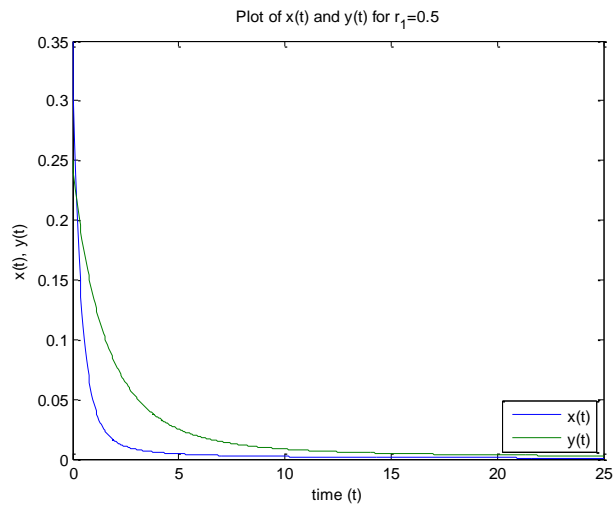
Şekil 1



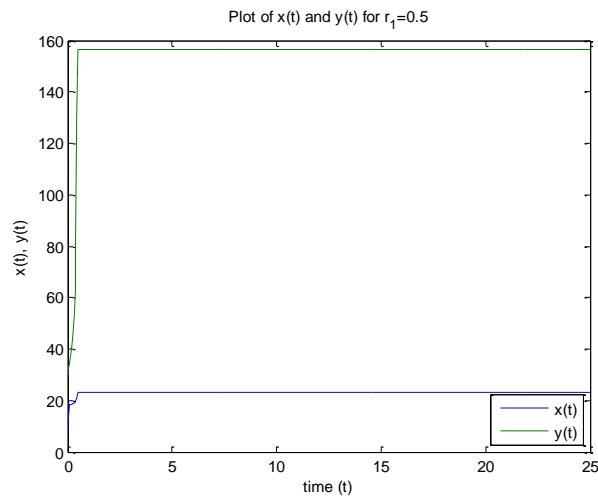
Şekil 2



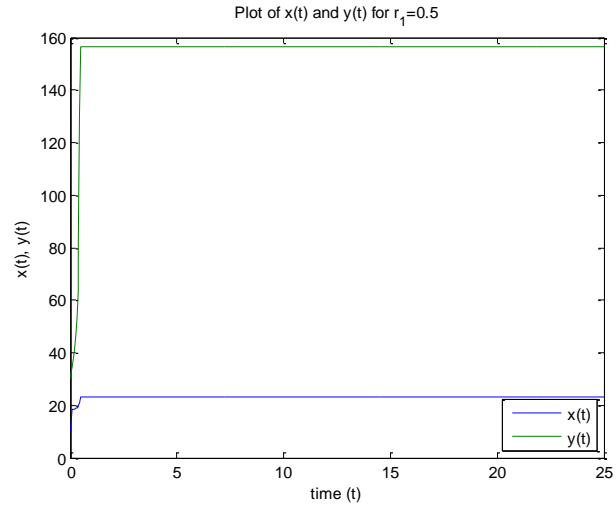
Şekil 3



Şekil 4



Şekil 5



Şekil 6

5. ERKEN TEŞHİS AŞAMASINDA GB TÜMÖRÜNÜN MODELİNİN TASARIMI VE KARARLILIK ANALİZİ

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

$$D^\alpha x(t) = x(t) \left[\left(r(1 - \beta x(t)) \right) + \gamma x(t) \right] \quad (5.1)$$

şeklinindedir.

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

$$D^\alpha x(t) = f(x(t)) = x(t) \left[\left(r(1 - \beta x(t)) \right) + \gamma x(t) \right], \quad t > 0 \text{ ve } x(0) = x_0, \quad (5.2)$$

şeklindeki başlangıç değer problem göz önüne alınsın. Burada (5.2) denkleminin kararlılık analizi yapılacaktır. Denklemin denge noktasına $u(t)$ eklenerek pertürbasyon yapılması, yani $x(t) = \bar{x} + u(t)$ uygulanmasıyla

$$D^\alpha u(t) \cong f'(\bar{x})u(t), \quad t > 0 \text{ ve } u(0) = x_0 - \bar{x} \quad (5.3)$$

elde edilir. (5.2) ve (5.3)'ten

$$D^\alpha u(t) \cong [r - 2\bar{x}(\beta r - \gamma)]u(t), \quad t > 0 \text{ and } u(0) = x_0 - \bar{x} \quad (5.4)$$

yazılır. Kararlılık analizi için öncelikle denklemin denge noktası bulunmalıdır. Yapılan hesaplamalardan (5.2) 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

$$f'(\bar{x}_1) = r \text{ ve } f'(\bar{x}_2) = \left[r - 2 \frac{r}{r\beta - \gamma} (\beta r - \gamma) \right] = -r, \quad (5.5)$$

şeklinde elde edilir. Başlangıç değer probleminin çözümleri bu durumda

$$D^\alpha u(t) = f'(\bar{x}_1)u(t) = ru(t), \quad t > 0 \quad \text{ve} \quad u(0) = x_0 - \bar{x}_1 = x_0 \quad (5.6)$$

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

$$D^\alpha u(t) = f'(\bar{x}_2)u(t) = -ru(t), \quad t > 0 \quad \text{ve} \quad u(0) = x_0 - \frac{r}{r\beta - \gamma}, \quad (5.7)$$

dir. Mittag-Leffler fonksiyonları ise

$$u(t) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{r^n t^{n\alpha}}{\Gamma(n\alpha + 1)} u(0) = E_\alpha(rt^\alpha)u(0) \quad (5.8)$$

ve

$$u(t) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-r)^n t^{n\alpha}}{\Gamma(n\alpha + 1)} u(0) = E_\alpha(-rt^\alpha)u(0) \quad (5.9)$$

dir.

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

$$\|x\| = \sup_t |e^{-Nt} x(t)|, \quad N > 0, \quad (5.10)$$

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 yazılabilir.

Tanım 5.1. $x(t)$, (5.2) 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 (5.2)'yi sağlar.

Teorem 5.1. (5.2) 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 mertebe teorisinden (5.2) denklemi

$$I^{1-\alpha} \frac{d}{dt} x(t) = x(t) \left[(r(1 - \beta x(t))) + \gamma x(t) \right] \quad (5.11)$$

şeklinde yazılabilir. (5.11)'e I^α 'nın uygulanmasıyla

$$x(t) = x_0 + I^\alpha \left(x(t) \left[(r(1 - \beta x(t))) + \gamma x(t) \right] \right). \quad (5.12)$$

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

$$Fx(t) = x_0 + I^\alpha (rx(t) - (r\beta - \gamma)x(t)^2) \quad (5.13)$$

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

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

elde edilir. Bu ise,

$$\|Fx - Fy\| \leq \frac{r+2(r\beta-\gamma)b}{N^\alpha} \|x - y\| \quad (5.14)$$

sonucunu verir. Eğer $N^\alpha > r + 2(r\beta - \gamma)b$ olacak şekilde bir N pozitif sayısı seçilirse (5.14) ifadesi

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

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

Diğer taraftan, (5.12) bir tek $x \in C([0, T])$ çözüme sahiptir. Şimdi, (5.12)'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. (5.12) integral denklemi bu durumda (5.2) 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 $a'(N) > 0$ dir.

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

Bu kısımda, t zamanına göre

$$a(x) = \frac{x(t)}{E_1 + x(t)} \quad (5.15)$$

Allee fonksiyonu lojistik denkleme uygulanacaktır. Burada E_1 Allee katsayısı olarak bilinmektedir. (5.2) denklemini yeniden düzenlenirse, $\gamma = -\delta$ olmak üzere

$$\frac{1}{x(t)} D^\alpha x(t) = \left[\left(r(1 - \beta x(t)) \right) + \gamma x(t) \right] \quad (5.16)$$

şeklindedir. (5.15)'in (5.16)'ya yazılmasıyla

$$g(x) = a(x(t)) \left[\left(r(1 - \beta x(t)) \right) - \delta x(t) \right] \quad (5.17)$$

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

$$g'(x) = \frac{-(r\beta + \delta)x^2 - 2E_1(r\beta + \delta)x + E_1r}{(x + E_1)^2} \quad (5.18)$$

olup, (5.18)'in işareti incelenilecektir. Buna göre

$$x \in \left(0, -E_1 + \sqrt{E_1^2 + \frac{E_1r}{r\beta + \delta}} \right) \quad (4.19)$$

aralığında g artan bir fonksiyon iken

$$x \in \left(-E_1 + \sqrt{E_1^2 + \frac{E_1r}{r\beta + \delta}}, \infty \right) \quad (5.20)$$

bu fonksiyon (4.20) için azalandır. Bu durumda popülasyon yoğunluğunun

$$x < -E_1 + \sqrt{E_1^2 + \frac{E_1r}{r\beta + \delta}}, \quad (5.21)$$

olması durumunda Allee fonksiyonu modeled kullanılmalıdır.

Şimdi (5.21) koşulu altında (5.22) denklem modelini analiz edelim:

$$D^\alpha x(t) = \frac{(x(t))^2}{E_1 + x(t)} \left[\left(r(1 - \beta x(t)) \right) - \delta x(t) \right] \quad (5.22)$$

Bu denklemin denge noktaları (5.2) denkleminin denge noktaları ile aynıdır. Öncelikle pozitif denge noktası olan $\bar{x}_2 = \frac{r}{r\beta + \delta}$ için kararlılık analizi yapılacaktır.

Teorem 5.2 $\bar{x}_2 = \frac{r}{r\beta + \delta}$, (5.22) denkleminin pozitif denge noktası olsun. Bu durumda pozitif denge noktası yerel asimptotik kararlıdır.

Teorem 5.3. $x(t)$, (5.22) 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

$$\frac{a(2E_1 r + r a + (E_1 + 2a)a(r\beta + \delta))}{E_1^2} < N^\alpha \quad (5.23)$$

ise, (5.22) 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 (5.2) denklemi yeniden düzenlenerek

$$D^\alpha x(t) = x(t) \left[\left(r(1 - \beta x(t)) \right) - \delta x(t) \right] \left(\frac{x(t)}{E_2} - 1 \right), \quad (5.24)$$

şeklini almıştır. E_2 , (5.24) denkleminin Allee eşiğidir.

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

Teorem 5.4 (5.24) 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 5.5 $x(t)$, (5.25) başlangıç değer probleminin çözümü olsun öyle ki

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

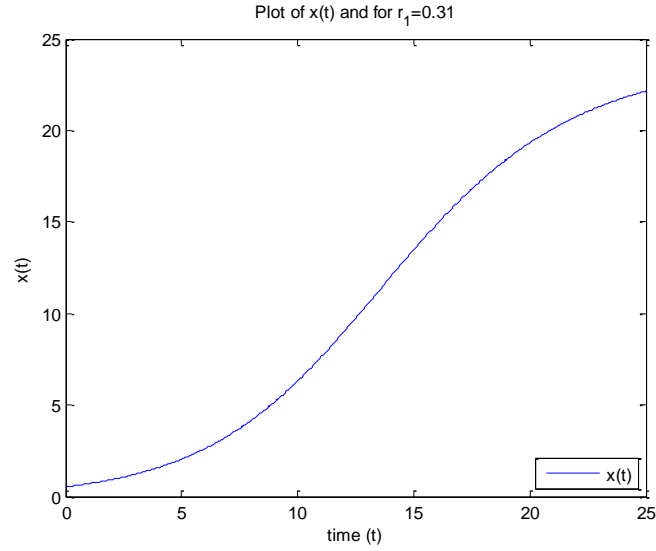
olsun. Eğer

$$\frac{r+(r\beta+\delta)E_2}{M^\alpha} < 1 \quad (5.25)$$

olacak şekilde bir M^α pozitif sayısı varsa, (5.24) 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 faydalanarak 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 (5.2) 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.

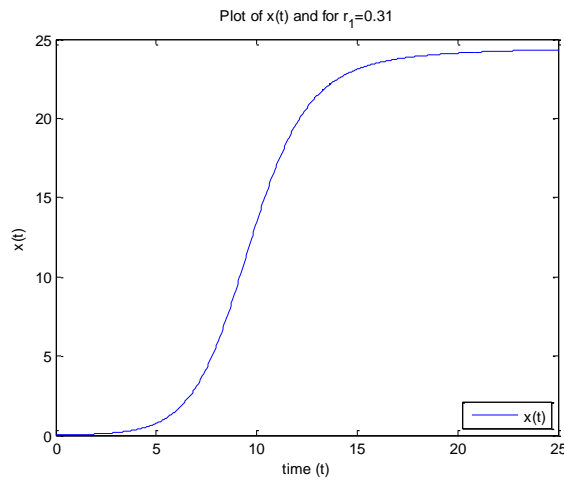


Şekil 1

Şekil 2, (5.22) denkleminin grafiğini göstermektedir. Burada Allee katsayısı $E_1=0.4C$ olarak alınmıştır. Tümör yoğunluğu incelendiğinde

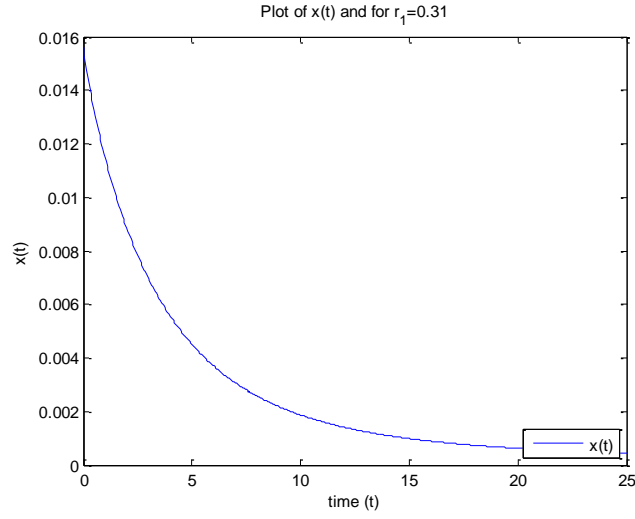
$$x \in \left(0, -0.4 + \sqrt{0.16 + \frac{0.124}{0.01256069}} \right) = (0, 2.7673)$$

aralığı için (5.22) 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 iŐıęında 20 günlük ve yarıçapı 0.56 mm olan tümör incelenmiştir. Veriler doğrultusunda Şekil 3 elde edilmiş ve türün yok oluşu gözlenmiŐtir. Bu durumda verilen ilaç miktarı GB tümörünün ancak 20 gün civarı için yeterli olduğu sonucunda ulaŐılmıŐtır.



Şekil 3

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

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. Başta monoklonal kökenli bir tümör olarak tespit edilen GBM, zaman içerisinde farklı büyüme oranına ve ilaca karşı dirençli popülasyonlar üretmektedir. Bu durum ise tedavi süreci için müthiş bir engel teşkil etmektedir. Matematiksel modelleme yaklaşımları, tümörlerin tedavi sürecinde laboratuvar çalışmalarını destekleyici farklı bakış açıları sunması nedeniyle büyük önem arz etmiş ve birçok araştırmada yer almıştır. Bu düşünce doğrultusunda, model oluşturma çalışmaları incelendiğinde, tümör yoğunluğundaki (veya yoğunluklarındaki) artış ile ilaç etkisi gibi problemlerde diferansiyel denklemin (veya diferansiyel denklem sistemlerin) dikkate alındığı görülmüştür

Bu araştırmada, özel bir tümör popülasyonu için modelleme ve analiz çalışması yapılmıştır. GBM adı ile bilinen beyin tümörü, ilk aşamada cerrahi müdahale gerektiren fakat süreç esnasında kendini tekrarlama belirtisi gösterdiği için cerrahi müdahaleden sonra kemoterapi ve radyoterapi gereksinimi duyulan bir beyin tümörü vakasıdır. Bu tümörün diğer bir özelliği, belirli bir yoğunluğa ulaştıktan sonra mutasyona uğrayıp mevcut yapısı hariç, ilaca karşı daha dirençli bir tümör popülasyonu üretmesidir. Bu sebeple, anılan terapilerin olumlu etki göstermesi güçleşmektedir, çünkü ilaca karşı direnç gösteren en az iki farklı tümör türü ile karşılaşmaktadır. Farklı disiplinlerle GBM tümörünün gelişim evrelerinin tespiti ve ilacın miktarı ile etkisinin araştırılması gerekliliği ortaya çıkan bu tümör türü proje çalışmamızın konusu olmuştur. Bu kapsamda, GBM tümörünün gelişim süreci ve tedavi aşamaları gözden geçirilerek modeller kurulmuştur. Bunlar Bölüm 4 ve Bölüm 5'te ayrıntılı incelenmiştir. Bu bölümlerde, uygun modellemenin oluşturulması ile tümörün düşük yoğunlukta olması halinde tümör-direnç sisteminin iç çekişmesinin yapısı ve davranışı incelenmiştir. Bu durumda, erken teşhis aşamasında tümörün popülasyonunun seyri dikkate alınmış ve bu sebeple, Allee etkisi modellemeye dahil edilerek tümör oluşumunun yeni başladığı bir aşamadaki davranışı incelenmiştir.

7. KAYNAKLAR

- [1] Holland, E.C., Glioblastoma multiforme: the Terminator, Proceedings of the National Academy of Science, 97, 6242-6244, (2000).
- [2] Yung, Y. A., Shapiro, J.R., Shapiro, W.R., Heterogeneous chemosensitivities of subpopulations of human glioma cells in culture, Cancer Research, 42, 992-998, (1982).
- [3] Paulus, W., Peiffer, J., Intratumoral histologic heterogeneity of gliomas. A quantitative study, Cancer, 64, 442-447, (1989).
- [4] Berkman, R. A., et al., Clonal composition of glioblastoma multiforme, Journal of Neurosurgery, 77, 432-437, (1992).
- [5] Coons, S.W., Johnson, P.C., Regional heterogeneity in the DNA content of human gliomas, Cancer, 72, 3052-3060, (1993).
- [6] Coldman, A.J., Goldie, J.H., A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate, Cancer Treatment Reports, 63, 1727-1731, (1979).
- [7] Panetta, J.C., A mathematical model of drug resistance: Heterogeneous tumors, Mathematical Biosciences, 147, 41-61, (1998).
- [8] Birkhead, B. G., et al., A mathematical model of the development of drug resistance to cancer chemotherapy, European Journal of Cancer and Clinical Oncology, 23, 1421-1427, (1987).
- [9] Schmitz, J. E., Kansal, A.R., Torquato, S., A cellular Automaton of Brain Tumor Treatment and Resistance, Journal of Theoretical Medicine, 4(4), 223-239, (2002).
- [10] De Vladar, H.P., Gonzalez, J. A., Dynamic response of cancer under the influence of immunological activity and therapy, Journal of Theoretical Biology, 227, 335-348, (2004).
- [11] Gevertz, J.L. , Toquato, S., Modelling the effects of vasculature evolution on early brain tumor growth, Journal of Theoretical Biology, 243, 517-531, (2006).
- [12] Mansury, Y., Diggory, M., Deisboeck, T. S., Evolutionary game theory in an agent-based brain tumor model: Exploring the 'Genotype-Phenotype' link, Journal of Theoretical Biology, 238, 146-156, (2006).
- [13] Guiot, C., et al., The dynamic evolution of the power exponent in a universal growth model of tumors, Journal of Theoretical Biology, 240, 459-463, (2006).
- [14] Kansal, A.R., Simulated Brain Tumor Growth Dynamics Using a Three-Dimensional Cellular Automaton, Journal of Theoretical Biology, 203, 367-382, (2000).

- [15] Langen, K.-J., et al., Diagnostics of Cerebral Gliomas with Radiolabeled Amino Acids, *Deutsches Aerzteblatt International*, 105(4), 55-61, (2008).
- [16] Langen, K.-J., Stoffels, G., O-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-L-Tyrosine in the Diagnostics of Brain Tumors, *Der Nuklearmediziner*, 32, 135-141, (2009).
- [17] Busenberg S., Cooke, K. L., Models of vertically transmitted with sequential-continuous Dynamics, *Nonlinear Phenomena in Mathematical Sciences*, ed. V. Lakshmikantham, Academic Press, New York, 179-187, (1982).
- [18] Gurcan F., Bozkurt, F., Global stability in a population model with piecewise constant arguments, *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 360(1), 334-342, (2009).
- [19] Bozkurt, F., Sabit Katsayılı ve Tam Değer Fonksiyonlu bir Popülasyon Modelinin Kararlılık Analizi, TOBB, 5. Ankara Matematik Günleri Kongresi, (2010).
- [20] Bozkurt, F., Malignant Tümör Popülasyonlarında Tümör ve T-Lenfosit Hücrelerinin İç Çekişmesinin Matematiksel Modellenmesi ve Bu Modelin Kararlılık Analizi, 23. Ulusal Matematik Sempozyumu, (2010).
- [21] I. Ozturk and F. Bozkurt, Stability analysis of a population model with piecewise constant arguments, *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 12(3) (2011), 1532-1545.
- [22] Ozturk, I., Bozkurt, F., Gurcan, F., Stability analysis of a mathematical model in a microcosm with piecewise constant arguments, *Mathematical Biosciences*, 240 (2), 85-91, (2012).
- [23] Liu, P., Gopalsamy, K., Global stability and chaos in a population model with piecewise constant arguments, *Applied Mathematics and Computation*, 101, 63- 88, (1999).
- [24] V. Daftardar-Gejji, H. Jafari, Analysis of a system of nonautonomous fractional differential equations involving Caputo derivatives, *J. Math. Anal. Appl.*, 328 (2007), 1026-1033.
- [25] V. Daftardar-Gejji, A. Babakhani, Analysis of a system of fractional differential equations, *J. Math. Anal. Appl.*, 293 (2004), 1241-1250.
- [26] D. Delbosco, L. Rodino, Existence and uniqueness for a nonlinear fractional differential equation, *J. Math. Anal. Appl.*, 204 (1996), 609-625.
- [27] K. Diethelm, N.J. Ford, Analysis of fractional differential equations, *J. Math. Anal. Appl.*, 265 (2002), 229-248.
- [28] A.M.A. El-Sayed, A.E.M. El-Mesiry, H.A.A. El-Saka, On the fractional order logistic equation, *Applied Mathematics Letters*, 20 (2007), 817-823.

- [29] K.S. Miller, B. Ross, *An Introduction to Fractional Calculus and Fractional Differential Equations*, Wiley, New York, 1993.
- [30] I. Podlubny, *Fractional Differential Equations*, Academic Press, San Diego, 1999.
- [31] Allee, W.C., *Animal Aggregations: A Study in General Sociology*. University of Chicago Press, Chicago, IL, (1931).
- [32] Wang, G., Liang, X-G., Wang, F.-Z., The competitive dynamics of populations subject to an Allee Effect, *Ecological Modelling*, 124, 183–192, (1999).
- [33] Asmussen, M. A., Density-dependent selection II., The Allee effect, *Am. Nat.*, 114, 796–809, (1979).
- [34] Lande, R., Extinction thresholds in demographic models of territorial populations, *Am. Nat.*, 130, 624–635, (1987).
- [35] Dennis, B., Allee-effect: population growth, critical density, and chance of extinction, *Nat. Resource Model*, 3, 481–538, (1989).
- [36] Stephan, T., Wissel, C., Stochastic extinction models discrete in time, *Ecol. Model*, 75-76, 183–192, (1994).
- [37] Celik, C., Merdan, H., Duman, O., Akın, Ö., Allee effects on population dynamics with delay , *Chaos, Solitons and Fractals*, 37, 65–74, (2008).
- [38] Adam, J., Bellomo, N., *A Survey of Models on Tumor Immune Systems Dynamics*, Birkhauser, Boston, (1996).
- [39] Preziosi, L., From population dynamics to modelling the competition between tumors and immune system, *Math. Comput. Model.*, 23 (6), 132–152, (2003).
- [40] Kuznetsov, V. A., Makalkin, I. A., Taylor, M. A., Perelson, A.S., Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis, *Bull. Math. Biol.*, 56 (2), 295-321, (1994).
- [41] Kirschner, D., Panetta, J. C., Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction, *J. Math. Biol.*, 37, 235–252, (1998).
- [42] De Pillis, L. G., Radunskaya, A. E., A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach, *J. Theor. Med.*, 3, 79–100, (2001).
- [43] De Pillis, L. G., Radunskaya, A. E., Wiseman, C.L., A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth, *Cancer Res.*, 65 (17), 7950–7958, (2005).
- [44] Sarkar, R.R., Banerjee, S., Cancer self remission and tumor stability—a stochastic approach, *Math. Biosci.*, 196 (1), 65–81, (2005).

- [45] Nie, L., Peng, J., Teng, Z., Hu, L., Existence and stability of periodic solutions of a Lotka- Volterra predator-prey model with state dependent impulsive effects, *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 224(2), 544-555, (2009).
- [46] Michelson, S. , Leith, J.T., A theoretical explanation of concomitant resistance, *Bull. Math. Biol.*, 57 (5), 747–773, (1995).
- [47] Michelson, S. , Leith, J.T., Autocrine and paracrine growth factors in tumor growth: a mathematical model, *Bull. Math. Biol.*, 53 (4), 639–656, (1991).
- [48] Michelson, S. , Leith, J.T., Growth factors and growth control of heterogeneous cell populations, *Bull. Math. Biol.*, 55 (5) 993–1011, (1993).
- [49] Michelson, S. , Leith, J.T., Dormancy, regression, and recurrence: towards a unifying theory of tumor growth control, *J. Theor. Biol.*, 169 (4), 327–338, (1994).
- [50] Michelson, S. , Leith, J.T., Positive feedback and angiogenesis in tumor growth control, *Bull. Math. Biol.*, 59 (2), 235–254, (1997).
- [51] Liu, B., Zhang, L., Dynamics of a two-species Lotka-Volterra competition system in a polluted environment with pulse toxicant input, *Applied Mathematics and Computation*, 214 (1), 155-162, (2009).
- [52] Laciagnola, D., Tebaldi, C., Effects of ecological differentiation on Lotka-Volterra systems for species with behavioral adaptation and variable growth rates, *Mathematical Biosciences*, 194 (1), 95-123, (2005).
- [53] Chen and Y., Zhou, Z., Stable periodic solution of a discrete periodic Lotka-Volterra competition system, *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 277 (1), 358-366, (2003).
- [54] Chen and Y., Zhou, Z., Stable periodic solution of a discrete periodic Lotka-Volterra competition system, *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 277 (1), 358-366, (2003).
- [55] Adam, J., Bellomo, N., *A Survey of Models on Tumor Immune Systems Dynamics*, Birkhauser, Boston, (1996).
- [56] Preziosi, L., From population dynamics to modelling the competition between tumors and immune system, *Math. Comput. Model.*, 23 (6), 132–152, (2003).
- [57] Kuznetsov, V. A., Makalkin, I. A., Taylor, M. A., Perelson, A.S., Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis, *Bull. Math. Biol.*, 56 (2), 295-321, (1994).

- [58] Kirschner, D., Panetta, J. C., Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction, *J. Math. Biol.*, 37, 235–252, (1998).
- [59] De Pillis, L. G., Radunskaya, A. E., A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach, *J. Theor. Med.*, 3, 79–100, (2001).
- [60] De Pillis, L. G., Radunskaya, A. E., Wiseman, C.L., A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth, *Cancer Res.*, 65 (17), 7950–7958, (2005).