

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



PROJE BAŞLIĞI

Göğüs Kanserinin Matematiksel Modellemesi ve Kararlılık Analizi

Proje No: FBA-2014-5336

Proje Türü
Normal Araştırma Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Prof. Dr. Ahmet Şahin
Eğitim Fakültesi/ İlköğretim Bölümü

Araştırmacının Adı Soyadı
Doç. Dr. Fatma Bozkurt
Yrd. Doç. Dr. Fatma Berna Benli
Arş. Gör. Fatma Peker,
Özgür Keskin

Haziran 2016

KAYSERİ

TEŐEKKÜR

Proje kodu FBA-2014-5336 ve proje başlığı “*Göğüs Kanserinin Matematiksel Modellemesi ve Kararlılık Analizi*” olan bu çalışmada başarılı bir grup çalışması neticesinde çok güzel yayınlar çıkartan ve proje sorumluluğunu en iyi şekilde gösteren değerli meslektaşlarım Doç. Dr. Fatma Bozkurt, Yrd. Doç. Dr. Fatma Berna Benli ve Öğrencilerimiz Arş. Gör. Fatma Peker ile Özgür Keskin’e teőekkür ederim.

Bu proje çalışması süresince manevi desteklerinden dolayı Erciyes niversitesi’nin Bilimsel Araştırma Projeleri Koorinatrlğ’ne sunduğu maddi kaynaklardan dolayı proje ekibi olarak teőekkür ederiz.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
1. GİRİŞ	7
2. GENEL BİLGİLER	9
3. LESSLIE MODELİ İLE GÖĞÜS KANSERİNİN MODELLENMESİ VE KARARLILIK ANALİZİ	13
4. GÖĞÜS KANSERİ İLE İLAÇ TEDAVİ SÜRECİNİN MATEMATİKSEL MODELİ VE ANALİZLER	15
KAYNAKLAR	22

ÖZET

Bu çalışmada, önemli bir kanser türü olan göğüs kanseri incelenmiş ve öncelikle Lesslie modeli dikkate alınarak kanser yoğunluğuna ve hasta yaşına bağlı olarak parçalı sürekli argümanlı diferansiyel denklem sistemleri oluşturulmuş, bu sistemlerin kararlılık analizi yapılmıştır.

Bir sonraki aşamada, tümör popülasyonu ile ilaç tedavi sürecini de kapsayan model parçalı sürekli argümanlı diferansiyel denklem sistemi şeklinde Allee etkili ve Allee etkisiz dikkate alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Göğüs kanseri, Allee etkisi, parçalı sürekli argümanlı diferansiyel denklemler, kararlılık analizi

ABSTRACT

In this study, we analysed one of the most important cancer types, breast cancer and modeled a differential equation system with piecewise constant arguments according to the age of the patients and the density of the tumor population, where we investigated the stability of the constructed model.

Thereafter, we constructed a differential equation system with piecewise constant arguments covering the tumor population and the effect of the drug dosage during the treatment process with and without Allee effect.

Keyword: Breast cancer, Allee effect, differential equations with piecewise constant arguments, stability analysis

1. GİRİŞ

Kanser, hücrenin anormal büyüme gösterdiği ve bu sebeple kontrol altına alınamadığı için dünya genelinde ölümlere neden olan hastalıkların başında gelmektedir. Hücreler vücudun yapı taşlarıdır ve kanser de normal (sağlıklı) hücrelerden meydana gelir. Normal hücreler, hücre popülasyonunu ve hücre ölümünü belirli bir dengede tutarak bölünür. Bu durum kanser hücrelerinde görülmez; hücrelerin sınırsız ve hızlı bir artışı mevcut ise, bu durumda kanser vakasına rastlanmıştır. Ayrıca, eğer hücrelerde ölüm gerçekleşmezse yine kanser teşhisi konulmaktadır [1].

Birçok kanser çeşidi mevcuttur. Bunlar vücudun herhangi bir organında görülebilir. Örneğin, akciğer, kolon ve göğüs gibi. Bununla birlikte, kansere yol açtığı düşünülen birçok faktör de sıralanabilir. Bunlar içerisinde en çok bilinen ve kabul gören alkol, sigara, stres vb. genel faktörlerdir [1]. Bunlar içerisinde, bölgelere göre daha çok rastlanılan kanser türleri de vardır. Örneğin, Japonya’da mide kanseri oranı ABD’den daha yüksektir. Bu durumda, genetik faktörler veya kültürlere has yemek çeşitleri de kanseri tetikleyen özel faktörler içerisinde sıralanmaktadır [2].

Maalesef kanser tedavisinde ancak erken teşhis aşamasında başarı kaydedilmektedir. Bu proje çalışmasında göğüs kanseri ile ilgili tıbbi çalışmaları inceleyeceğiz ve tümör büyümesi ile tedavi şekline göre modeller tasarladıktan sonra kararlılık analizlerini yapacağız.

Yapılan ön incelemelerde, tedavi yaklaşımlarından birinin gen terapisi olduğu görülmüştür. Gen terapisi, deneysel bir tedavi olup DNA veya RNA’ya genetik materyaller eklenmesiyle kansere karşı savaşması beklenmektedir. Gen terapi yaklaşımı ile ilgili birkaç tedavi şekli geliştirilmiştir. Bunlardan biri, mutasyona uğramış gen ile sağlıklı geni değiştirmektir [3]. Bir başka gen tedavi yöntemi ise, suikastçı genleri tümöre yerleştirmektir [4]. Suikastçı genler kadar etkin olan üçüncü bir yol ise kemoterapi ve radyoterapi sürecinde yardımcı olacak şekilde tümör hücrelerinin direncini kıran genler yerleştirmektir. Gen terapisi ayrıca vücudun direnç sistemini, örneğin T-hücrelerini, kanser hücreler ile mücadelede güçlendirmekte ve geliştirmektedir. Bu süreçlerde yan etkileri azaltmak için belirli dokular ve hücre tipleri hedeflenmelidir. Sadece gen terapi türleri de tedavi sürecinde dikkate alınmamalıdır. Burada tedavi bir bütün olarak göz önüne alınmalı ve gen terapi tipi tedavide kullanılacak ilacın dozu ve zamanı da belirlenmelidir [5]. Bu sebeple kanser hastalığı sadece tıp ve biyoloji gibi bilim

dallarını değil, uygulamalı matematik ve bilgisayar mühendisliğinin de ilgisini çeken bir konu olmuştur.

Matematiksel modelleme, biyolojik kompleks sistemleri farklı yönler ve yöntemlerle deşifre etmede yardımcı olan önemli araçlardan biridir ve son 50 yılda önemi artmıştır. Özellikle hücre biyolojisinde ve tedavi sürecini belirleme ve açıklamada matematiksel modellemelerin kayda değer katkıları olmuştur [6, 7].

Proje alışmamızda öncelikle kanser sürecinde tümör ile vücudun direnç sisteminin i çekişmesinde gen terapisinin kullanımını açıklamak için basit matematiksel modellere gen terapilerin farklı tiplerinin dinamiğini uygulayıp yorumlayacağız. Bunun için öncelikle inceleyeceğimiz kanser türü olan göğüs kanseri ile ilgili yapılmış çalışmaları gözden geçireceğiz ve uygun bir model tasarlayacağız. İlk adımda parçalı sürekli argümanlı diferansiyel denklem sistemi şeklinde yazdığımız denklem sistemi tümör hcreci ile vücudun direnç sisteminin i çekişmesine karşılık gelecektir. Tümörün belirli bir yoğunluğu için gen tedavileri tipleri modele dahil edilecek ve tedavi sürecinde kullanılacak ilacın etkisi de modele dahil edilerek denklem sistemi teorik ve nümerik irdelenecektir. Aynı problem tümörün erken teşhis aşamasında tespit edildiği durum dikkate alınarak Allee fonksiyonu modele dahil edilip incelenecektir.

Model kesirsel mertebeden diferansiyel denklem sistemi şeklinde yeniden oluşturulacak ve her iki problem basamağı için (erken teşhis ve tümörün belirli bir yoğunlukta tespit edilmesi durumu) gen tedavi tipleri ve ilaç tedavisi teorik ve nümerik analiz edilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

Son yıllarda tümör popülasyonu ile ilgili bir çok matematiksel modelleme çalışmaları yapılmıştır. Bunlar tümörün dinamik büyümesi, angiogenesis ve/veya vücudun direnç sistemi ile ilgili çalışmalar olup bazı önemli çalışmalar referanslara eklenmiştir [8-22].

1990'lardan itibaren tümör ve vücudun direnç sistemi ile ilgili modellere rastlanmaktadır. Örneğin, immun sistem ile ilgili bir önemli durum yabancı antijenleri tanınmasıdır. Vücudun direnç sistemine, örneğin T- hücrelerine, özel bir antijen sunan makrofajlar, T-hücrelerini yabancı materyallere karşı uyarır ve tepki vermesi için eğitir. Kanser hücreleri sağlıklı hücrelerden türediğinden makrofajın bu hücreyi yabancı ve bir tehdit olarak görmesi, T-hücrelerini uyarması belirli bir zaman gerektirmektedir, çünkü vücudun direnç sistemi kendini tahrip etmesi için eğitilmemiştir. Bu konuyu açıklayan, yani tümör-vücudun direnç sisteminin iç çekişmesini modelleyen matematiksel çalışmalar [23-27]'de görülmektedir.

Bu çalışmalarda, biyolojik olayları ve süreçleri açıklarken diferansiyel denklem sistemlerinden faydalanılmıştır. Fakat R.M. May ve G.F. Oster'in birbirleri ile örtüşmeyen jenerasyonlar ile ilgili yaptıkları modelleme çalışmaları ve daha sonra da G.E. Hutchinson'un yumurtaların oluşum zamanlarının dikkate alınması gerektiğini vurgulamasıyla K. Gopalsamy, P. Liu, J.W.H. So, J.S. Yu, K. Uesugi ve Y. Muroya, I.Ozturk, F. Bozkurt ve F. Gurcan'ın yaptıkları çalışmalarda zaman değişkeninin sürekliliği ile birlikte ayırık zaman dilimini içeren modellemeler oluşturdukları görülmektedir [28-34, 14, 15,17,18, 21, 22].

Bununla birlikte bazı çalışmalarda kesirsel mertebeden diferansiyel denklemlerin adi diferansiyel denklemlere kıyasla biyolojik olayları açıklamada daha gerçekçi sonuçlar verdiği görülmüştür. Adi diferansiyel denklemlerle yapılan modellemeler, kesirsel mertebeden diferansiyel denklem veya sistemlere uyarlandığında biyolojik yapılar ile daha belirgin uyumluluğa rastlanmıştır [35-41].

Bu düşünceler doğrultusunda,

1. Farklı bilim dallarından göğüs kanseri ile ilgili literatür taraması yapılacak ve model yazılacaktır.
2. Göğüs kanserinin 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 teşhis ve belirli bir yoğunluğa sahip tümör yoğunluğu için ayrı model kullanılacaktır).
3. Modellerin kararlılık (yerel ve global kararlılık) analizleri yapılacaktır.

Bio-matematik alanında adi diferansiyel denklemlerden faydalanılması fikri 1920'lere kadar dayanır. Bu yıllarda Lotka ve Volterra popülasyon dinamiği teorisinde basit bir model oluştururlar. Av-avcı modeli olarak bilinen bu model geliştirilerek 1997 yılında Adam ve Bellomo [42] tarafından tümör-immün sisteminin iç çekişmesi şeklinde düzenlenmiştir. Bu düşünceye benzer bir çalışma daha sonra Kutznetsov ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [43].

Lotka-Volterra tarafından fark denklem sistemi şeklinde tasarlanmış olan model

$$\begin{cases} R(n+1) = R(n) + \alpha \cdot R(n) - \beta \cdot R(n) \cdot F(n) \\ F(n+1) = F(n) + \delta \cdot \beta \cdot R(n) \cdot F(n) - \gamma F(n) \end{cases} \quad (2.1)$$

şeklinde dir. Lotka-Volterra modeli av-avcı popülasyon gelişimi ve çevresel faktörler ile ilgili bazı kabuller esas alınarak tasarlanmıştır. Bu kabulleri şöyle özetleyebiliriz:

i) Av her zaman yeterli besine sahiptir.

ii) Avcı popülasyonun tedarik ettiği besin tamamen belirlenmiş olan bu av popülasyonundan oluşmaktadır.

iii) Bu süreç içinde çevresel faktörler herhangi bir türü korumaya almamakta ve genetik adaptasyon oldukça yavaş işlemektedir. (2.1) modelinde α , R-türünün doğal doğum oranını, γ , F-türünün doğal ölüm oranını, β , F-türün avlaması sonucunda R-türün ölüm oranı ve δ da R-türün F-türüne sağladığı yeterlilik (verim) oranıdır [44].

Bu modelin diferansiyel denklem sistemi şeklindeki yapısı

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = ax - bxy \\ \frac{dy}{dt} = -cy + dxy \end{cases} \quad (2.2)$$

dir. Burada a, b, c ve d pozitif reel sayılardır [45].

1994 yılında Kuznetsov ve arkadaşları [43]'te Lotka-Volterra modelini kansere uyarlar. $E(t)$ immün hücrelerini ve $T(t)$ de kanser hücrelerini göstermek üzere

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = s + p \frac{ET}{g+T} - mET - dE \\ \frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - nET \end{cases} \quad (2.3)$$

şeklindedir. Burada s , p , g , m , d , a , n ve b pozitif parametrelerdir. Bu modelde $p \frac{ET}{g+T}$ ifadesi Michaelis-Meten olarak bilinmektedir ve tümör popülasyonunun varlığında immün sistemdeki hücrelerin büyümesini tarif etmektedir. $aT(1 - bT)$ ise b^{-1} taşıma kapasitesine sahip Verhulst lojistik denklemdir.

Kuznetsov modeli 1998 yılında Kirschner ve Panetta tarafından geliştirilmiştir [46]. Bu model

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = cT - \mu_2 E + p_1 \frac{ET}{g_1+T} + s_1 \\ \frac{dT}{dt} = r_2 T(1 - bT) - a \frac{ET}{g_2+T} \\ \frac{dC}{dt} = p_2 \frac{ET}{g_3+T} + s_2 - \mu_3 C \end{cases} \quad (2.4)$$

şeklinde olup bu modele üçüncü bir popülasyon eklenmiştir. $C(t)$ popülasyonu cytokines olarak adlandırılan bilgi gönderen moleküllerdir.

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

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dM(t)}{dt} = q + rM(t) \left(1 - \frac{M(t)}{k_1}\right) - \alpha M(t)N(t) \\ \frac{dN(t)}{dt} = \beta N(t)Z(t) - d_1 N(t) \\ \frac{dZ(t)}{dt} = sZ(t) \left(1 - \frac{Z(t)}{k_2}\right) - \beta N(t)Z(t) - d_2 Z(t) \end{array} \right. \quad (2.5)$$

şeklinde bir popülasyon modeli oluşturulmuştur. Burada r tümör hücrelerinin popülasyon oranı, q normal hücrenin malignant 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 [48-52]'de görülmektedir.

3. LESSLİE MODELİ İLE GÖĞÜS KANSERİNİN MODELLENMESİ VE KARARLILIK ANALİZİ

Kanser, hücrenin anormal büyüme gösterdiği ve bu sebeple kontrol altına alınamadığı için dünya genelinde ölümlere neden olan hastalıkların başında gelmektedir. Maalesef kanser tedavisi henüz elementer düzeydedir ve ancak erken teşhis aşamasında başarı kaydedilmektedir. Bu sebeple kanser hastalığı sadece tıp ve biyoloji gibi bilim dallarını değil, uygulamalı matematik ve bilgisayar mühendisliğinin de ilgisini çeken bir konu olmuştur. Bilim dünyasının son zamanlardaki ortak kanısı, bazı problemler veya konuların çözüme kavuşması için tek bir bilim dalının yetersiz kaldığı ve disiplinler arası çalışmaların teşvik edilmesi gerektiği şeklindedir.

Bu çalışmada insanlarda göğüs kanser mekanizmasını anlayabilmek için genetik etki, yaş ve benzeri faktörleri dikkate alarak Leslie aşamalı model tasarladık. Burada ayrıca, kadınlarda menopoza evresinden önce terapinin hormonlara olumsuz etkisi incelenmiştir. Mathematical Bioscience dergisinde 2014 yılında yazılmış olan bir çalışma, kadınların 45 yaş öncesi ve sonrası olacak şekilde göğüs kanser modeli ve tedavisini modellemiştir. Buna göre, $t \leq 45$ olmak üzere diferansiyel denklem sistemi

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dY_1}{dt} = \gamma_1 Y_1(t) \left(1 - \frac{Y_1(t)+Y_2(t)+Y_3(t)+Y_4(t)+Y_5(t)}{K} \right) - \mu_1 Y_1(t) \\ \frac{dY_2(t)}{dt} = \mu_1 Y_1(t) + \gamma_2 Y_2(t) - \mu_2 Y_2(t) \\ \frac{dY_3(t)}{dt} = \mu_2 Y_2(t) + \gamma_3 Y_3(t) - \mu_3 Y_3(t) \\ \frac{dY_4(t)}{dt} = \mu_3 Y_3(t) + \gamma_4 Y_4(t) - \mu_4 Y_4(t) \\ \frac{dY_5(t)}{dt} = \mu_4 Y_4(t) + \gamma_5 Y_5(t) - \mu_5 Y_5(t) \end{array} \right. \quad (3.1)$$

ve $t > 45$ için

$$\begin{cases} \frac{dY_1}{dt} = \gamma_1 Y_1(t) - \mu_1 Y_1(t) \\ \frac{dY_2(t)}{dt} = \mu_1 Y_1(t) + \gamma_2 Y_2(t) - \mu_2 Y_2(t) \\ \frac{dY_3(t)}{dt} = \mu_2 Y_2(t) + \gamma_3 Y_3(t) - \mu_3 Y_3(t) \\ \frac{dY_4(t)}{dt} = \mu_3 Y_3(t) + \gamma_4 Y_4(t) - \mu_4 Y_4(t) \\ \frac{dY_5(t)}{dt} = \mu_4 Y_4(t) + \gamma_5 Y_5(t) - \mu_5 Y_5(t) \end{cases} \quad (3.2)$$

dir.

Bu denklem sistemleri parçalı sürekli argümanlı diferansiyel denklem sistemlerine dönüştürüldü ve gecikme zamanı ile erken teşhis aşaması dikkate alındı.

Analiz edilen parçalı sürekli argümanlı diferansiyel denklem sistemi

$$\begin{cases} \frac{dY_1}{dt} = \gamma_1 Y_1(\llbracket t \rrbracket) \left(1 - \frac{Y_1(\llbracket t \rrbracket) + Y_2(\llbracket t \rrbracket) + Y_3(\llbracket t \rrbracket) + Y_4(\llbracket t \rrbracket) + Y_5(\llbracket t \rrbracket)}{K} \right) - \mu_1 Y_1(\llbracket t \rrbracket) \\ \frac{dY_2(t)}{dt} = \mu_1 Y_1(\llbracket t \rrbracket) + \gamma_2 Y_2(\llbracket t \rrbracket) - \mu_2 Y_2(\llbracket t \rrbracket) \\ \frac{dY_3(t)}{dt} = \mu_2 Y_2(\llbracket t \rrbracket) + \gamma_3 Y_3(\llbracket t \rrbracket) - \mu_3 Y_3(\llbracket t \rrbracket) \\ \frac{dY_4(t)}{dt} = \mu_3 Y_3(\llbracket t \rrbracket) + \gamma_4 Y_4(\llbracket t \rrbracket) - \mu_4 Y_4(\llbracket t \rrbracket) \\ \frac{dY_5(t)}{dt} = \mu_4 Y_4(\llbracket t \rrbracket) + \gamma_5 Y_5(\llbracket t \rrbracket) - \mu_5 Y_5(\llbracket t \rrbracket) \end{cases} \quad (3.3)$$

ve $t > 45$ için

$$\begin{cases} \frac{dY_1}{dt} = \gamma_1 Y_1(\llbracket t \rrbracket) - \mu_1 Y_1(\llbracket t \rrbracket) \\ \frac{dY_2(t)}{dt} = \mu_1 Y_1(\llbracket t \rrbracket) + \gamma_2 Y_2(\llbracket t \rrbracket) - \mu_2 Y_2(\llbracket t \rrbracket) \\ \frac{dY_3(t)}{dt} = \mu_2 Y_2(\llbracket t \rrbracket) + \gamma_3 Y_3(\llbracket t \rrbracket) - \mu_3 Y_3(\llbracket t \rrbracket) \\ \frac{dY_4(t)}{dt} = \mu_3 Y_3(\llbracket t \rrbracket) + \gamma_4 Y_4(\llbracket t \rrbracket) - \mu_4 Y_4(\llbracket t \rrbracket) \\ \frac{dY_5(t)}{dt} = \mu_4 Y_4(\llbracket t \rrbracket) + \gamma_5 Y_5(\llbracket t \rrbracket) - \mu_5 Y_5(\llbracket t \rrbracket) \end{cases} \quad (3.4)$$

dir. (3.3) ve (3.4) denklem sistemleri tümör popülasyonunun belirli yoğunluğa erişmesi durumu ve erken teşhis aşaması olmak üzere iki aşamada incelenmiştir. Erken teşhis aşamasında t zamanı için Allee fonksiyonları sistemlere dahil edilmiştir.

4. GÖĞÜS KANSERİ İLE İLAÇ TEDAVİ SÜRECİNİN MATEMATİKSEL MODELİ VE ANALİZLER

Bu çalışmada tasarlanan differansiyel denklem sistemi kemoterapi tedavisi sürecinde tümörün büyümesini tarif etmektedir. Bu durumda glial hücreleri, kanser hücreleri, nöronlar ve kemoterapik tedavi arasında bir çekişme yaşanacaktır. Yani, hassas tümör hücreleri dirençli tümör hücrelerini üretecektir, ki bu tümörler ilaçlara karşı daha dirençli yapıdadırlar. Çalışmamızda, ilk önce sistemin denge noktasının yerel ve global kararlılığını inceleyeceğiz. Bunun için Shur-Chon Kriteri'nden ve Lyapunov fonksiyon yapısından faydalanacağız. Daha sonra tümör hücre popülasyonunun sönümlü salınımlı davranış gösterirken glial hücreler, nöronlar ve kemoterapi sürecinin kararlı kalması durumunu inceledik. Sistemin bifurcation yapıları incelendiğinde bir Neimark-Sacker özelliği gösterdiği görülmüştür. Nümerik çalışmalar teorik çalışmalarını desteklemiştir.

Bu olay aşağıdaki denklem sistemi şeklinde açıklanmıştır:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dG}{dt} = r_1 G(t) (K_1 - \alpha_1 G(t) - \alpha_2 G(\llbracket t \rrbracket)) - \mu_1 G(t) S(\llbracket t \rrbracket) - \mu_3 G(t) R(\llbracket t \rrbracket) - \frac{P_1 G(t) C(\llbracket t \rrbracket)}{K_1 + G(\llbracket t \rrbracket)} \\ \frac{dS}{dt} = p S(t) + r_2 S(t) (K_2 - \beta_1 S(t) - \beta_2 S(\llbracket t \rrbracket)) - \mu_2 S(t) G(\llbracket t \rrbracket) - \rho S(t) R(\llbracket t \rrbracket) - \frac{P_2 S(t) C(\llbracket t \rrbracket)}{K_2 + S(\llbracket t \rrbracket)} \\ \frac{dR}{dt} = r_3 R(t) (K_3 - \gamma_1 R(t) - \gamma_2 R(\llbracket t \rrbracket)) - \mu_4 R(t) G(\llbracket t \rrbracket) + \rho S(\llbracket t \rrbracket) R(t) - \frac{P_3 R(t) C(\llbracket t \rrbracket)}{K_3 + R(\llbracket t \rrbracket)} \\ \frac{dN}{dt} = \theta \frac{dG}{dt} H \left(- \frac{dG}{dt} \right) N(t) - \frac{P_4 N(t) C(\llbracket t \rrbracket)}{K_4 + N(\llbracket t \rrbracket)} \\ \frac{dC}{dt} = \sigma - \omega_1 C(t) - \omega_2 C(\llbracket t \rrbracket), \end{array} \right. \quad (4.1)$$

Bu kısımda (4.1) denklem sisteminin yerel kararlılığını inceleyeceğiz. $t \in [n, n + 1)$ aralığında $n=0,1, 2, \dots$ ve $t \rightarrow n + 1$ olmak üzere (4.1) denklem sistemi

$$\left\{ \begin{array}{l} G(n+1) = \frac{G(n)\xi_1}{(\xi_1 - \alpha_1 r_1 G(n))e^{-\xi_1} + \alpha_1 r_1 G(n)} \\ S(n+1) = \frac{S(n)\xi_2}{(\xi_2 - \beta_1 r_2 S(n))e^{-\xi_2} + \beta_1 r_2 S(n)} \\ R(n+1) = \frac{R(n)\xi_3}{(\xi_3 - \gamma_1 r_3 R(n))e^{-\xi_3} + \gamma_1 r_3 R(n)} \\ N(n+1) = N(n)e^{\xi_4} \\ C(n+1) = C(n)e^{-\omega_1} + \frac{\sigma - \omega_2 C(n)}{\omega_1} (1 - e^{-\omega_1}) \end{array} \right. \quad (4.2)$$

şeklindedir. Burada,

$$\begin{aligned} \xi_1 &= r_1 K_1 - \alpha_2 r_1 G(n) - \mu_1 S(n) - \mu_3 R(n) - \frac{P_1 C(n)}{K_1 + G(n)} \\ \xi_2 &= p + r_2 K_2 - \beta_2 r_2 S(n) - \mu_2 G(n) - \rho R(n) - \frac{P_2 C(n)}{K_2 + S(n)} \\ \xi_3 &= r_3 K_3 - \gamma_2 r_3 R(n) - \mu_4 G(n) + \rho S(n) - \frac{P_3 C(n)}{K_3 + R(n)} \\ \xi_4 &= \theta G(n+1)H(-G(n+1)) - \theta G(n)H(-G(n)) - \frac{P_4 C(n)}{K_4 + N(n)} \end{aligned}$$

dır.

Bundan sonra, $\xi_1, \xi_2, \xi_3, \xi_4$ ve ω_1 sıfır olmayan değerler olarak kabul edilecektir. (4.1) denklem sisteminin global kararlılığını incelemek için (4.2) denklem sistemini analiz etmeye devam edeceğiz.

Öncelikle istenilen durum olan $\Lambda_1 = (0,0,0,0, \frac{\sigma - \omega_2}{\omega_1})$ denge noktası üzerinde çalışalım.

Belirtilen denge noktası üzerinde lineerleştirme ile

$$\left\{ \begin{array}{l} u_1 = \frac{(-\alpha_2 r_1 + P_1 \bar{C} K_1^{-2}) + (\alpha_1 r_1 + \alpha_2 r_1 - P_1 \bar{C} K_1^{-2})e^{-(r_1 K_1 - P_1 \bar{C} K_1^{-1})}}{\alpha_1 r_1} \\ u_2 = \frac{\mu_1 (e^{-(r_1 K_1 - P_1 \bar{C} K_1^{-1})} - 1)}{\alpha_1 r_1} \\ u_3 = \frac{\mu_3 (e^{-(r_1 K_1 - P_1 \bar{C} K_1^{-1})} - 1)}{\alpha_1 r_1} \\ u_4 = 0 \\ u_5 = \frac{P_1 K_1^{-1} (e^{-(r_1 K_1 - P_1 \bar{C} K_1^{-1})} - 1)}{\alpha_1 r_1} \end{array} \right.$$

$$\left\{ \begin{array}{l} v_1 = \frac{\mu_2 \left(e^{-(p+r_2 K_2 - P_2 \bar{C} K_2^{-1})} - 1 \right)}{\beta_1 r_2} \\ v_2 = \frac{(-\beta_2 r_2 + P_2 \bar{C} K_2^{-2}) + (\beta_1 r_2 + \beta_2 r_2 - P_2 \bar{C} K_2^{-2}) e^{-(p+r_2 K_2 - P_2 \bar{C} K_2^{-1})}}{\beta_1 r_2} \\ v_3 = \frac{\rho \left(e^{-(p+r_2 K_2 - P_2 \bar{C} K_2^{-1})} - 1 \right)}{\beta_1 r_2} \\ v_4 = 0 \\ v_5 = \frac{P_2 K_2^{-1} \left(e^{-(p+r_2 K_2 - P_2 \bar{C} K_2^{-1})} - 1 \right)}{\beta_1 r_2}, \end{array} \right.$$

$$\left\{ \begin{array}{l} l_1 = \frac{\mu_4 \left(e^{-(r_3 K_3 - P_3 \bar{C} K_3^{-1})} - 1 \right)}{\gamma_1 r_3} \\ l_2 = \frac{\rho \left(1 - e^{-(r_3 K_3 - P_3 \bar{C} K_3^{-1})} \right)}{\gamma_1 r_3} \\ l_3 = \frac{(-\gamma_2 r_3 + P_3 \bar{C} K_3^{-2}) + (\gamma_1 r_3 + \gamma_2 r_3 - P_3 \bar{C} K_3^{-2}) e^{-(r_3 K_3 - P_3 \bar{C} K_3^{-1})}}{\gamma_1 r_3} \\ l_4 = 0 \\ l_5 = \frac{P_3 K_3^{-1} \left(e^{-(r_3 K_3 - P_3 \bar{C} K_3^{-1})} - 1 \right)}{\gamma_1 r_3} \end{array} \right. \quad \left\{ \begin{array}{l} m_1 = 0 \\ m_2 = 0 \\ m_3 = 0 \\ m_4 = e^{-P_4 \bar{C} K_4^{-1}} \\ m_5 = 0 \end{array} \right. \quad \left\{ \begin{array}{l} h_1 = 0 \\ h_2 = 0 \\ h_3 = 0 \\ h_4 = 0 \\ h_5 = e^{-\omega_1} \end{array} \right.$$

elde edilir. Bu durumda $\Lambda_1 = (0,0,0,0, \frac{\sigma - \omega_2}{\omega_1})$ denge noktasının karakteristik denklemi

$$\lambda_1 = e^{-P_4 \bar{C} K_4^{-1}}, \lambda_2 = e^{-\omega_1} \quad (4.3)$$

Ve

$$\begin{aligned} & \lambda^3 + (u_1 + v_2 - l_3) \lambda^2 + (u_2 v_1 + v_3 l_2 + u_3 l_1 - u_1 v_2 - u_1 l_3 - v_2 l_3) \lambda \\ & + u_1 v_2 l_3 - u_1 v_3 l_2 - u_2 v_1 l_3 + u_2 v_3 l_1 + u_3 v_1 l_2 - u_3 v_2 l_1 = 0 \end{aligned} \quad (4.4)$$

dir. Eğer $\sigma > \omega_2$ ise, bu durumda (4.3) denklem sisteminin karakteristik denkleminin mutlak değer kökleri bir'den küçüktür.

Teorem 4.1. Λ_1 noktası (4.2) denklem sisteminin denge noktası olsun. $\mu_1 = \mu_3$, $\mu_2 < \rho$, $\sigma > \omega_2$ ve (2.2) sağlansın. Eğer

$$\bar{\xi}_1 > \ln \left(\frac{\rho(\alpha_1 r_1 + \alpha_2 r_1 - P_1 \bar{C} K_1^{-2}) - \mu_2 \mu_3}{\rho(\alpha_2 r_1 - P_1 \bar{C} K_1^{-2}) - \mu_2 \mu_3} \right), \quad (4.5)$$

$$\bar{\xi}_2 > \ln \left(\frac{\mu_3(\beta_1 r_2 + \beta_2 r_2 - P_2 \bar{C} K_2^{-2}) - \mu_1 \rho}{\mu_3(\beta_2 r_2 - P_2 \bar{C} K_2^{-2}) - \mu_1 \rho} \right) = \ln \left(\frac{\beta_1 r_2 + \beta_2 r_2 - P_2 \bar{C} K_2^{-2} - \rho}{\beta_2 r_2 - P_2 \bar{C} K_2^{-2} - \rho} \right), \quad (4.6)$$

$$\bar{\xi}_3 > \ln \left(\frac{\gamma_1 r_3 + \gamma_2 r_3 - P_3 \bar{C} K_3^{-2} - \mu_4}{\gamma_2 r_3 - P_3 \bar{C} K_3^{-2} - \mu_4} \right) \quad (4.7)$$

ise, bu taktirde Λ_1 denge noktası yerel asimptotik kararlıdır.

İspat. Bu teoremin ispatı okuyucuya bırakılmıştır.

Şimdi de $\Lambda_2 = \left(\frac{-(\alpha_2 + \alpha_1 - 1)r_1 K_1 + \sqrt{\Delta}}{2(\alpha_2 + \alpha_1)r_1}, 0, 0, \bar{N}, \frac{\sigma - \omega_2}{\omega_1} \right)$ durumu dikkate alınsın öyle ki $\alpha_2 + \alpha_1 >$

1, $r_1 > \frac{P_1(\sigma - \omega_2)}{\omega_1 K_1^2}$ ve $\sigma > \omega_2$ olsun. (4.2) denklem sistemi civarında lineerleştirme ile

$$\left\{ \begin{array}{l} u_1 = \frac{(-\alpha_2 r_1 + P_1 \bar{C} K_1^{-2}) + (\alpha_1 r_1 + \alpha_2 r_1 - P_1 \bar{C} K_1^{-2}) e^{-\bar{\xi}_1}}{\alpha_1 r_1} \\ u_2 = \frac{\mu_1 (e^{-\bar{\xi}_1} - 1)}{\alpha_1 r_1} \\ u_3 = \frac{\mu_3 (e^{-\bar{\xi}_1} - 1)}{\alpha_1 r_1} \\ u_4 = 0 \\ u_5 = \frac{P_1 K_1^{-1} (e^{-\bar{\xi}_1} - 1)}{\alpha_1 r_1} \end{array} \right\} \left\{ \begin{array}{l} v_1 = \frac{\mu_2 (e^{-\bar{\xi}_2} - 1)}{\beta_1 r_2} \\ v_2 = \frac{(-\beta_2 r_2 + P_2 \bar{C} K_2^{-2}) + (\beta_1 r_2 + \beta_2 r_2 - P_2 \bar{C} K_2^{-2}) e^{-\bar{\xi}_2}}{\beta_1 r_2} \\ v_3 = \frac{\rho (e^{-\bar{\xi}_2} - 1)}{\beta_1 r_2} \\ v_4 = 0 \\ v_5 = \frac{P_2 K_2^{-1} (e^{-\bar{\xi}_2} - 1)}{\beta_1 r_2} \end{array} \right.$$

$$\left\{ \begin{array}{l} l_1 = \frac{\mu_4 (e^{-\bar{\xi}_3} - 1)}{\gamma_1 r_3} \\ l_2 = \frac{\rho (1 - e^{-\bar{\xi}_3})}{\gamma_1 r_3} \\ l_3 = \frac{(-\gamma_2 r_3 + P_3 \bar{C} K_3^{-2}) + (\gamma_1 r_3 + \gamma_2 r_3 - P_3 \bar{C} K_3^{-2}) e^{-\bar{\xi}_3}}{\gamma_1 r_3} \\ l_4 = 0 \\ l_5 = \frac{P_3 K_3^{-1} (e^{-\bar{\xi}_3} - 1)}{\gamma_1 r_3} \end{array} \right\} \left\{ \begin{array}{l} m_1 = 0 \\ m_2 = 0 \\ m_3 = 0 \\ m_4 = e^{\bar{\xi}_4} \left(1 + \frac{P_4 \bar{C} \bar{N}}{(K_4 + \bar{N})^2} \right) \\ m_5 = -\frac{P_4 \bar{N}}{K_3 + \bar{N}} e^{\bar{\xi}_4} \end{array} \right\} \left\{ \begin{array}{l} h_1 = 0 \\ h_2 = 0 \\ h_3 = 0 \\ h_4 = 0 \\ h_5 = e^{-\omega_1} \end{array} \right.$$

olmak üzere $\Lambda_2 = \left(\frac{-(\alpha_2 + \alpha_1 - 1)r_1 K_1 + \sqrt{\Delta}}{2(\alpha_2 + \alpha_1)r_1}, 0, 0, \bar{N}, \frac{\sigma - \omega_2}{\omega_1} \right)$ denge noktasının karakteristik denklemi

$$\lambda_1 = e^{\bar{\xi}_4} \left(1 + \frac{P_4 \bar{C} \bar{N}}{(K_4 + \bar{N})^2} \right) = e^{-\frac{P_4 \bar{C}}{K_4 + \bar{N}}} \left(1 + \frac{P_4 \bar{C} \bar{N}}{(K_4 + \bar{N})^2} \right), \quad \lambda_2 = e^{-\omega_1} \quad (4.8)$$

ve

$$\begin{aligned} & \lambda^3 + (u_1 + v_2 - l_3)\lambda^2 + (u_2v_1 + v_3l_2 + u_3l_1 - u_1v_2 - u_1l_3 - v_2l_3)\lambda \\ & + u_1v_2l_3 - u_1v_3l_2 - u_2v_1l_3 + u_2v_3l_1 + u_3v_1l_2 - u_3v_2l_1 = 0. \end{aligned} \quad (4.9)$$

şeklinde bulunur.

Eğer $\sigma > \omega_2$ ve $\frac{K_4 + \bar{N}}{P_4 \bar{C}} \cdot \ln \left(1 + \frac{P_4 \bar{C} \bar{N}}{(K_4 + \bar{N})^2} \right) < 1$ ise, bu taktirde (4.8) karakteristik kökün mutlak değeri 1'den küçük olacaktır.

Teorem 4.2. Λ_2 noktası, (4.2) denklem sisteminin denge noktası olsun. Ayrıca $\mu_1 = \mu_3$,

$\mu_2 < \rho$, $\sigma > \omega_2$ ve $\frac{K_4 + \bar{N}}{P_4 \bar{C}} \cdot \ln \left(1 + \frac{P_4 \bar{C} \bar{N}}{(K_4 + \bar{N})^2} \right) < 1$ sağlansın. Eğer

$$\bar{\xi}_1 > \ln \left(\frac{\rho(\alpha_1 r_1 + \alpha_2 r_1 - P_1 \bar{C} K_1^{-2}) - \mu_2 \mu_3}{\rho(\alpha_2 r_1 - P_1 \bar{C} K_1^{-2}) - \mu_2 \mu_3} \right), \quad (4.10)$$

$$\bar{\xi}_2 > \ln \left(\frac{\mu_3(\beta_1 r_2 + \beta_2 r_2 - P_2 \bar{C} K_2^{-2}) - \mu_1 \rho}{\mu_3(\beta_2 r_2 - P_2 \bar{C} K_2^{-2}) - \mu_1 \rho} \right) = \ln \left(\frac{\beta_1 r_2 + \beta_2 r_2 - P_2 \bar{C} K_2^{-2} - \rho}{\beta_2 r_2 - P_2 \bar{C} K_2^{-2} - \rho} \right), \quad (4.11)$$

$$\bar{\xi}_3 > \ln \left(\frac{\gamma_1 r_3 + \gamma_2 r_3 - P_3 \bar{C} K_3^{-2} - \mu_4}{\gamma_2 r_3 - P_3 \bar{C} K_3^{-2} - \mu_4} \right) \quad (4.12)$$

ise, bu taktirde Λ_2 denge noktası yerel asimptotik kararlıdır.

İspat. Bu teoremin ispatı okuyucuya bırakılmıştır.

Teorem 4.3. Teorem 4.1'in koşulları sağlansın ve Λ_1 'de (4.2) denklem sisteminin denge noktası olsun. Üstelik

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_1 r_1 G(n) > r_1 K_1 - \alpha_2 r_1 G(n) - \mu_1 S(n) - \mu_3 R(n) - \frac{P_1 C(n)}{K_1 + G(n)} > 0 \\ \beta_1 r_2 S(n) > p + r_2 K_2 - \beta_2 r_2 S(n) - \mu_2 G(n) - \rho R(n) - \frac{P_2 C(n)}{K_2 + S(n)} > 0 \\ \gamma_1 r_3 R(n) > r_3 K_3 - \gamma_2 r_3 R(n) - \mu_4 G(n) + \rho S(n) - \frac{P_3 C(n)}{K_3 + R(n)} > 0 \\ \theta G(n+1)H(-G(n+1)) - \theta G(n)H(-G(n)) - \frac{P_4 C(n)}{K_4 + N(n)} < 0 \end{array} \right. \quad (4.13)$$

koşulları sağlansın. Eğer

$$C(n) < \bar{C} = \frac{\sigma - \omega_2}{\omega_1} \quad (4.14)$$

ise, bu taktirde Λ_1 global asimptotik kararlıdır.

Proof. Bu teoremin ispatı için $V_i(n)$ Liapunov fonksiyonunu göz önüne alalım ($n=0, 1, 2, \dots$ ve $i = 1, 2, 3, 4, 5$) öyle ki

$$V_1(n) = G^2(n), V_2(n) = S^2(n), V_3(n) = R^2(n), V_4(n) = N^2(n), V_5(n) = (C(n) - \bar{C})^2 \quad (4.15)$$

olsun. (3.3) çözümlerine uygulanan fark ile

$$\begin{cases} \Delta V_1(n) = (G(n+1) - G(n))(G(n+1) + G(n)) \\ \Delta V_2(n) = (S(n+1) - S(n))(S(n+1) + S(n)) \\ \Delta V_3(n) = (R(n+1) - R(n))(R(n+1) + R(n)) \\ \Delta V_4(n) = (N(n+1) - N(n))(N(n+1) + N(n)) \\ \Delta V_5(n) = (C(n+1) - C(n))(C(n+1) + C(n) - 2\bar{C}). \end{cases} \quad (4.16)$$

yazılabilir. (4.16)'deki koşullar $G(n), S(n), R(n)$ ve $N(n)$ fonksiyonlarının kesin azalan ve $C(n)$ 'nin kesin artan olmasını sağlar. Bu durumda,

$G(n+1) < G(n), S(n+1) < S(n), R(n+1) < R(n)$ ve $N(n+1) < N(n)$ incelemek global kararlılık için yeter koşul olacaktır.

$C(n)$, fonksiyonunun artan olması tedavi sürecinde ilacın dozunun artacağını göstermektedir. Böylece, $C(n+1) > C(n)$ elde edilir. Buradan ise $C(n+1) + C(n) - 2\bar{C} < 0$ eşitsizliği

$$(1 + e^{-\omega_1}) \left(C(n) - \frac{\sigma - \omega_2}{\omega_1} \right) < 0, \quad (4.17)$$

ve

$$C(n) < \frac{\sigma - \omega_2}{\omega_1}. \quad (4.18)$$

için sağlanmaktadır.

Teorem 4.4. Teorem 4.2'nin şartları sağlansın ve Λ_2 , (4.2) denklem sisteminin denge noktası olsun.

Kabul edelim ki

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_1 r_1 G(n) < r_1 K_1 - \alpha_2 r_1 G(n) - \mu_1 S(n) - \mu_3 R(n) - \frac{P_1 C(n)}{K_1 + G(n)} < \ln \left(\frac{2\bar{G} - G(n)}{G(n)} \right) \\ \beta_1 r_2 S(n) > p + r_2 K_2 - \beta_2 r_2 S(n) - \mu_2 G(n) - \rho R(n) - \frac{P_2 C(n)}{K_2 + S(n)} > 0 \\ \gamma_1 r_3 R(n) > r_3 K_3 - \gamma_2 r_3 R(n) - \mu_4 G(n) + \rho S(n) - \frac{P_3 C(n)}{K_3 + R(n)} > 0 \\ \theta G(n+1)H(-G(n+1)) - \theta G(n)H(-G(n)) - \frac{P_4 C(n)}{K_4 + N(n)} < \ln \left(\frac{2\bar{N} - N(n)}{N(n)} \right) \end{array} \right. \quad (4.19)$$

sağlansın. Eğer

$$G(n) > \bar{G}, N(n) > \bar{N} \quad \text{ve} \quad C(n) < \bar{C} \quad (4.20)$$

ise, bu taktirde Λ_2 global asimptotik karardır.

İspat. Bu teoremin ispatı okuyucuya bırakılmıştır.

Teorem 4.5 $\{(G(n), S(n), R(n), N(n), C(n))\}_{n=0}^{\infty}$, (4.2) denklem sisteminin bir pozitif çözümü olsun. $n=0,1,\dots$ için

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_1 r_1 G(n) < r_1 K_1 - \alpha_2 r_1 G(n) - \mu_1 S(n) - \mu_3 R(n) - \frac{P_1 C(n)}{K_1 + G(n)} \\ \beta_1 r_2 S(n) < p + r_2 K_2 - \beta_2 r_2 S(n) - \mu_2 G(n) - \rho R(n) - \frac{P_2 C(n)}{K_2 + S(n)} \\ \gamma_1 r_3 R(n) < r_3 K_3 - \gamma_2 r_3 R(n) - \mu_4 G(n) + \rho S(n) - \frac{P_3 C(n)}{K_3 + R(n)} > 0 \\ \theta G(n+1)H(-G(n+1)) - \theta G(n)H(-G(n)) < \frac{P_4 C(n)}{K_4 + N(n)} \end{array} \right. \quad (4.21)$$

koşullarının sağlandığını kabul edelim. Bu durumda (4.2) denklem sisteminin bütün çözümleri

$$G(n) \in \left(0, \frac{K_1}{\alpha_1}\right), S(n) \in \left(0, \frac{p+r_2 K_2}{\beta_1 r_2}\right), R(n) \in \left(0, \frac{K_3}{\gamma_1}\right), \quad (4.22)$$

$$N(n) < N(0) e^{\frac{P_4}{K_4} \sum_{i=0}^n C(i) \left(\frac{\mu K_3}{\delta_1}\right)} \quad (4.23)$$

ve

$$C(n) = C(0) e^{-n\omega_1} + \frac{\sigma - \omega_2}{\omega_1} \sum_{i=1}^n e^{-(i-1)\omega_1} < C(0) e^{-n\omega_1} + \frac{\sigma - \omega_2}{\omega_1^2} \quad (4.24)$$

aralığındadır.

İspat. Bu teoremin ispatı okuyucuya bırakılmıştır.

Teorem 4.6. $\{(G(n), S(n), R(n), N(n), C(n))\}_{n=0}^{\infty}$, (2.1) denklem sisteminin bir çözümü olsun. $\{G(n)\}_{n=0}^{\infty}, \{N(n)\}_{n=0}^{\infty}$ ve $\{C(n)\}_{n=0}^{\infty}$ pozitif kalmak üzere, eğer

$$\beta_1 r_2 S(2n) < p + r_2 K_2 - \beta_2 r_2 S(2n) - \mu_2 G(2n) - \rho R(2n) - \frac{P_2 C(2n)}{K_2 + S(2n)} < \ln \left(\frac{S(2n-1)}{S(2n)} \right) \quad (4.25)$$

ve

$$\gamma_1 r_3 R(2n) < r_3 K_3 - \gamma_2 r_3 R(2n) - \mu_4 G(2n) + \rho S(2n) - \frac{P_3 C(2n)}{K_3 + R(2n)} < \ln \left(\frac{R(2n-1)}{R(2n)} \right) \quad (4.26)$$

ise, bu durumda $\{S(n)\}_{n=0}^{\infty}$ ve $\{R(n)\}_{n=0}^{\infty}$ çözümleri (2.1) denklemde sönümlü salınımlı davranış gösterir.

İspat. Bu teoremin ispatı okuyucuya bırakılmıştır.

Bu bölümde (4.2) denklem sisteminin bifurcation yapılarını analiz ettik ve bunun için Schur-Cohn Kriteri'nden faydalandık, Şimdi

$$A = \lambda^n + a_{n-1} \lambda^{n-1} + \dots + a_0 \quad (4.27)$$

olsun.

Teorem 4.7. [24] A karakteristik polinomunun bütün kökleri açık birim diskin içindedir, ancak ve ancak

(a) $A(1) > 0$ ve $(-1)^n A > 0$

(b) $D_1^{\pm} > 0, D_3^{\pm} > 0, D_5^{\pm} > 0, \dots, D_{n-1}^+ > 0, D_{n-1}^- = 0$ (n çift olduğunda) or

$D_2^{\pm} > 0, D_4^{\pm} > 0, D_6^{\pm} > 0, \dots, D_{n-1}^+ > 0, D_{n-1}^- = 0$ (n tek olduğunda)

Bu durumda Neimark-Sacker bifurcation mevcuttur.

Teorem 4.8. (4.2) denklem sisteminin bir denge noktası $\Lambda_1 = (0,0,0,0, \frac{\sigma-\omega_2}{\omega_1})$ olsun. Ayrıca kabul edelim ki Teorem 4.1'in şartları sağlansın. Bu durumda (4.2) sistemi Neimark-Sacker bifurcation yapısı gösterir.

İspat. Teorem 4.1'de (a) koşulunun sağlandığını göstermiştik. Neimark-Sacker bifurcation olabilmesi için ayrıca $D_2^+ > 0$ ve $D_2^- = 0$ olduğunu göstermeliyiz.

Şimdi

$$D_2^+ = (1 + a_1) - a_0(a_2 + a_0) = 1 + a_1 - a_0a_2 - a_0^2 > 0 \quad (4.28)$$

ve

$$D_2^- = (1 - a_1) + a_0(a_2 - a_0) = 1 - a_1 + a_0a_2 - a_0^2 = 0 \quad (4.29)$$

olsun. (4.28) ve (4.29)'dan

$$a_1 > a_0a_2, \quad (4.30)$$

Yazılabilir. Buradan ise

$$\begin{aligned} &u_2v_1 + v_3l_2 + u_3l_1 - u_1v_2 - u_1l_3 - v_2l_3 \\ &> (u_1v_2l_3 - u_1v_3l_2 - u_2v_1l_3 + u_2v_3l_1 + u_3v_1l_2 - u_3v_2l_1)(u_1 + v_2 - l_3) \end{aligned} \quad (4.31)$$

elde edilir. Böylece $a_1 > 0$, $a_0 < 0$ ve $a_2 > 0$ olduğu ispatlanmıştır. Bu ise, Teorem 4.1'in koşullarının Neimark-Sacker bifurcation yapısı gösterdiğini ispatlar.

Teorem 4.9. (4.2) denklem sisteminin denge noktası $\Lambda_2 = (\frac{-(\alpha_2 + \alpha_1 - 1)r_1K_1 + \sqrt{\Delta}}{2(\alpha_2 + \alpha_1)r_1}, 0, 0, \bar{N}, \frac{\sigma - \omega_2}{\omega_1})$ olsun. Ayrıca, Teorem 4.2'nin şartları sağlansın. Bu durumda (4.2) denklem sistemi Neimark-Sacker bifurcation yapısı göstermektedir.

KAYNAKLAR

- [1] J.A. Moskow, K.H. Cowan, Biology of cancer. In: Goldman L, Ausiello D, eds., Cecil Medicine, 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: chap 187.
- [2] MJ Thun, Biology of cancer. In: Goldman L, Ausiello D, eds., Cecil Medicine, 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: chap 185.
- [3]Z. Chang, J. Song, G. Gao, Z. Shen, Adenovirus-mediated p53 gene therapy reverses resistance of breast cancer cells to adriamycin, Anticancer Drug, 2011, 22(6), 556-562.
- [4] Y. Zhao, D.H. Lam, J. Yang, J. Lin, C.K. Tham, W.H. Ng, S. Wang, Targeted suicide gene therapy for glioma using human embryonic stem cell-derived neural stem cells genetically modified by baculoviral vectors, Gene Ther., 2011.
- [5] F.M. Gabhann, B.H. Annex, A.S. Popel, Gene Therapy from the perspective of systems biology, Curr. Opin. Mol. Ter., 12(5),2010, 570-577.
- [6] V. Andasari, A. Gerisch, G. Lolas, A.P. South, M.A. Chaplain, Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue: biological insight from mathematical analysis and computational simulation, J. Math. Anal., 63(1), 2011, 141-171.
- [7] R.A. Gatenby, P.K. Maini, Mathematical oncology: cancer summed up., Nature, 421(6921), 2003, 321.
- [8] M. Bodnar, U. Forys, Three types of simple DDEs describing tumor growth, J. Biol. Syst., 15, 2007, 453-471.
- [9]A. Friedman, Y. Kim, Tumor cells proliferation and migration under the influence of their microenvironment, Math. Biosci. Eng., 8(2), 2011, 371-383.
- [10] P. Macklin, S. Mc Dougall, A.R. Anderson, M.A. Chaplain, V. Cristini, J. Lowengrub, Multiscale modelling and nonlinear simulation of vascular tumor growth, J. Math. Biol., 58(4-5), 2009, 259(4), 820-827.
- [11] S.R. Mc Dougall, A.R. Anderson, M.A. Chaplain, Mathematical modelling of dynamic adaptive tumor-induced angiogenesis: clinical implications and therapeutic targeting strategies, J. Theor. Biol., 241(3), 2006, 564-589.
- [12]M.R. Owen, T. Alarcn, P.K. Byrne, Angiogenesis and vascular remodelling in normal and cancerous tissues, 58(4-5), 2009, 689-721.
- [13] F.T. Wu, M.O. Stefanini, F. Mac Gabhann, C.D. Kontos, B.H. Annex, A.S. Popel, A systems biology perspective on sVEGFR1: its biological function, pathogenic role and therapeutic use, J. Cell Mol. Med., 14(3), 2010, 528-552.

- [14] I.Ozturk, F. Bozkurt, Stability analysis of a population model with piecewise constant arguments, *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 12(3), (2011), 1532-1545.
- [15] I. Ozturk, F. Bozkurt, F. Gurcan, Stability analysis of a mathematical model in a microcosm with piecewise constant arguments, *Mathematical Biosciences*, 240 (2) (2012), 85-91.
- [16] F. Bozkurt, Stability Analysis of a logistic differential equation, *International Journal of Mathematics and Computation*, 21(4) (2013), 1-14.
- [17] F. Bozkurt, A Mathematical Model of the Brain Tumor Glioblastoma Multiforme (GBM) and the Immune System (IS) Interaction, *International Journal of Mathematics and Computation*, 22 (1) (2014), 47-56.
- [18] F. Bozkurt, Modeling a Tumor Growth with Piecewise Constant Arguments, *Discrete Dynamics in Nature and Society*, Volume 2013, Article ID 841764, 8 pages.
- [19] F. Bozkurt, Hopf Bifurcation and Stability Analysis for a Delayed Logistic Equation, *International Journal of Modeling and Optimization*, (3) (2013), 288-292.
- [20] F. Bozkurt, Stability analysis of a fractional-order differential equation system of a GBM-IS interaction depending on the density, *Applied Mathematics and Information Science*, 8(3), (2014), 1-8.
- [21] F. Bozkurt and I. Ozturk, A Population Model of Two-Strains Tumors with Piecewise Constant Arguments, *Kuwait Journal of Science*, accept.
- [22] F. Bozkurt, Mathematical Modeling and Stability Analysis of the Brain Tumor Glioblastoma Multiforme (GBM), *International Journal of Modeling and Optimization*, accept.
- [23] D. Ambrosi, N. Bellomo, L. Preziosi, Modelling tumor progression, heterogeneity, and immune competition, *J. Teor. Med.*, 4(2002), 5165.
- [24] L. Aelotti, A. Gamba, M. Lachowicz, A kinetic model of tumor/immune system cellular interactions, *J. Theor. Med.*, 4(2002), 3950.
- [25] N. Bellomo, A. Bellouquid, M. Delitala, Mathematical topics on the modelling complex multicellular systems and tumor immune cells competition, *Math. Models Methods Appl. Sci.*, 14(2004), 1683-1733.
- [26] N. Bellomo, M. Delitala, From the mathematical kinetics, and stochastic game theory to modelling mutations, onset, progression and immune competition of cancer cells, *Phys. Life Rev.*, 5 (2008), 183-206.

- [27] E. De Angelis, M. Delitala, A. Marasco, A. Romano, Bifurcation analysis for a mean field modelling of tumor and immune system competition, *Math. Comput. Modelling*, 37(2003), 1131-1142.
- [28] R.M. May, Biological populations obeying difference equations: Stable points, stable cycles and chaos, *J. Theoret. Biol.*, 51 (1975), 511-524.
- [29] R.M. May and G.F. Oster, Bifurcations and dynamics complexity in simple ecological models, *Amer. Nat.*, 110(1976), 573-599.
- [30] K. Gopalsamy and P.Liu, Persistence and Global Stability in a Population Model, *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 224(1998), 59-80.
- [31] P. Liu and Gopalsamy, Global stability and chaos in a population model with piecewise constant arguments, *Applied Mathematics and Computation*, 101(1999), 63-88.
- [32] J.W.H. So and J.S. Yu, Global stability in a logistic equation with piecewise constant arguments, *Hokkaido Math.J.*, 24(1995), 269-286.
- [33] K. Uesugi, Y. Muroya, E. Ishiwata, On the global attractivity for a logistic equation with piecewise constant arguments, *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 294(2004), 560-580.
- [34] Y. Muroya, Persistence, contractivity and global stability in a logistic equation with piecewise constant delays, *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 270(2002), 602-635.
- [35] 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.
- [36] V. Daftardar-Gejji, A. Babakhani, Analysis of a system of fractional differential equations, *J. Math. Anal. Appl.*, 293 (2004), 1241-1250.
- [37] D. Delbosco, L. Rodino, Existence and uniqueness for a nonlinear fractional differential equation, *J. Math. Anal. Appl.*, 204 (1996), 609-625.
- [38] K. Diethelm, N.J. Ford, Analysis of fractional differential equations, *J. Math. Anal. Appl.*, 265 (2002), 229-248.
- [39] 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.
- [40] K.S. Miller, B. Ross, *An Introduction to Fractional Calculus and Fractional Differential Equations*, Wiley, New York, 1993.
- [41] I. Podlubny, *Fractional Differential Equations*, Academic Press, San Diego, 1999.

- [42] J.A. Adam, N. Bellomo, A Survey of Models for tumor-immune system dynamics, Birkhauser series on modeling and simulation in science, Engineering and Technology, Birkhauser, Boston, MA USA, 1997.
- [43] V. Kuznetsov, I. Makalkyn, M. Taylor, A. Perelson, Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis, *Bulletin of Mathematical Biology*, 56(2), 1994, 295-321.
- [44] B. Liu, L. Zhang, Dynamics of a two-species Lotka-Volterra competition system in a polluted environment with pulse toxicant input, *Applied Mathematics and Computation*, 214 (1) (2009), 155-162.
- [45] A. Tsygvintsev, S. Marino, D.E. Kirschner, A mathematical model of gene therapy for the treatment of cancer, *Math. Meth. and Mod. in Bio.*, 2013, 367-385.
- [46] D. Kirschner, J. Panetta, Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction, *J. Math. Biol.*, 37(1998), 235-252.
- [47] Chenand 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).
- [48] Adam, J., Bellomo, N., A Survey of Models on Tumor Immune Systems Dynamics, Birkhauser, Boston, (1996).
- [49] Preziosi, L., From population dynamics to modelling the competition between tumors and immune system, *Math. Comput. Model.*, 23 (6), 132–152, (2003).
- [50] 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).
- [51] Kirschner, D., Panetta, J. C., Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction, *J. Math. Biol.*, 37, 235–252, (1998).
- [52] 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).