



T.C
GÜMÜŞHANE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**GENİŞLETİLMİŞ TÜMÖR -BAĞIŞIKLIK GÖZETİMİ MODELİNİN
DETERMINİSTİK VE STOKASTİK ANALİZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Semih ÇELENKLİ

MAYIS 2019
GÜMÜŞHANE

T.C
GÜMÜŞHANE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MATEMATİK MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

GENİŞLETİLMİŞ TÜMÖR -BAĞIŞIKLIK GÖZETİMİ MODELİNİN
DETERMİNİSTİK VE STOKASTİK ANALİZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Semih ÇELENKLİ

Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
“Matematik Mühendisliği Anabilim Dalı”
Yüksek Lisans Programında Kabul Edilen Tezdir.

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 17.05.2019
Tezin Sözlü Savunma Tarihi : 17.06.2019

MAYIS 2019



KABUL ve ONAY



Doç. Dr. Mehmet MERDAN danışmanlığında **Semih ÇELENKLİ** tarafından hazırlanan **“GENİŞLETİLMİŞ TÜMÖR-BAĞIŞIKLIK GÖZETİMİ MODELİNİN DETERMİNİSTİK VE STOKASTİK ANALİZİ”** isimli bu çalışma jürimiz tarafından Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Matematik Mühendisliği** Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak Oy Birliği ile kabul edilmiştir.

Başkan

.....

Doç. Dr. Tülay KESEMEN

Üye (Danışman)

.....

Doç. Dr. Mehmet MERDAN

Üye

.....

Doç. Dr. Rıdvan ŞAHİN

ONAY

Bu tez **24/7/2019** tarihinde Enstitü Yönetim Kurulunca kabul edilmiştir.

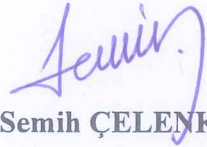
.....
Prof. Dr. Ferkan SİPAHİ

Fen Bilimleri Enstitü Müdürü

TEZ BEYANNAMESİ

Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Matematik Mühendisliği** Anabilim Dalı'nda, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlamış olduğum "**Genişletilmiş Tümör-Bağıışıklık Gözetimi Modelinin Deterministik ve Stokastik Analizi**" isimli tez çalışmasında; bütün bilgi ve belgeleri genel akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel ve yazılı bütün bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğumu, başka kaynaklardan yararlandığım bilgileri metin ve kaynaklarda eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma süresince bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksi durumda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

17/05/2019


Semih ÇELENKLİ

ÖZET
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**GENİŞLETİLMİŞ TÜMÖR -BAĞIŞIKLIK GÖZETİMİ MODELİNİN
DETERMINİSTİK VE STOKASTİK ANALİZİ**

Semih ÇELENKLİ

Gümüşhane Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Matematik Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Mehmet MERDAN
2019, 118 sayfa

Bu tez çalışmasında daha önce tanımlanmış olan deterministik tümör hücresi-bağışıklık gözetim modelleri incelenmiş bu modellerin temel bileşenleri tek tek tanımlanarak bilimsel literatüre uygun, yeni bir tümör hücresi-bağışıklık gözetim modeli oluşturulmuştur. Kinetik analiz yöntemiyle oluşturulan bu modelin temelinde, bağışıklık gözetiminden kaçan tümör hücrelerinin ve herhangi bir kaçma mekanizması geliştiremeyen tümör hücrelerinin (saf tümör hücreleri) zaman içerisinde göstermiş oldukları gelişim incelenmektedir. Bağışıklık gözetiminden kaçan tümör hücreleri vahşi tümör hücresi olarak adlandırılmıştır. Öncelikle tümör hücrelerinin bağışıklık gözetiminden kaçmadığı varsayılarak saf tümör hücresi bağışıklık gözetim modeli tanımlanmıştır. Bu modelin biyolojik olarak anlamlı olabilmesi için model değişkenlerinin pozitif ve sınırlı olduğu durumlar incelenmiştir. Saf tümör hücresi modeline bağlı olarak yazılan denklem sisteminin denge noktaları bulunmuş, tümörsüz denge noktasının temel üreme sayısı (R_0) bulunarak tümörsüz denge noktasındaki asimptotik kararlılık ve global kararlılık durumları incelenmiştir. Diferansiyel denklem sisteminde tümör hücresi ile bağışıklık etkileşimi

sonucunda tanımlanan parametreler, normal dağılım ve genelleştirilmiş beta dağılımı altında rastgele etki terimleri ile yeniden tanımlanmış ve elde edilen rastgele etkileşim modeli ile tümör hücresi bağışıklık etkileşim süreci incelenmiştir. Ayrıca deterministik ve rastgele modeller için elde edilen sonuçlar, stokastik etki sonucunda elde edilen modelin sonuçları ile karşılaştırılarak modelin yorumlanması sağlanmıştır. Son olarak, bağışıklık hücrelerinden tümör kaçışı öngörülerek vahşi tümör hücresi bağışıklık gözetimi modeli oluşturulmuş ve model bilimsel varsayımlara dayalı olarak modellenen parametreler kapsamında incelenerek yorumlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Denge noktası, Kararlılık, Rastgele etki, Stokastik etki, Temel üreme sayısı (R_0), Tümör hücresi bağışıklık gözetimi modeli

ABSTRACT
MS THESIS

EXTENDED TUMOR-IMMUNITY SURVEILLANCE MODEL
DETERMINISTIC AND STOCHASTIC ANALYSIS

Semih ÇELENKLİ

Gümüşhane University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Mathematical Engineering

Supervisor: Assoc. Dr. Mehmet MERDAN

2019, 118 pages

In this thesis, the deterministic tumor cell-immune surveillance models that were previously defined were examined and the basic components of these models were identified one by one and a new tumor cell-immune surveillance model was created in accordance with the scientific literature. This model is based on the kinetic analysis method, which examines the development of tumor cells that escape from immune surveillance and tumor cells that fail to develop any escape mechanism (pure tumor cells) over time. Tumor cells that escape immune surveillance have been called wild tumor cells. A pure tumor cell immune surveillance model has been defined, primarily assuming that tumor cells do not escape immune surveillance. In order for this model to be biologically meaningful, the conditions in which model variables are positive and limited have been studied. The equilibrium points

of the equation system, written in relation to the pure tumor cell model, were found and the basic reproduction number (R_0) of the tumor-free balance point and the asymptotic stability and global stability States of the tumor-free balance point were examined. In the system of differential equations, the parameters defined as a result of immune interaction with tumor cell were redefined with random effect terms under normal distribution and generalized beta distribution, and the process of tumor cell immune interaction with the resulting random interaction model was studied. In addition, the results obtained for deterministic and random models were compared with the results of the model obtained as a result of stochastic effect and the interpretation of the model was provided. Finally, a wild tumor cell immune surveillance model was created by predicting tumor escape from immune cells, and the model was studied and interpreted under parameters modeled based on scientific assumptions.

Key Words: Equilibrium point, Stability, Random effect, Stochastic effect, Basic reproductive number (R_0), Tumor cell immune surveillance model

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Matematik Mühendisliği Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak hazırlanmıştır. Tez konusunun belirlenmesinde bana yardımcı olan bu çalışmanın yürütülmesinde değerli bilgilerini benimle paylaşan, kıymetli zamanını bana ayırıp desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, edindiği tecrübe ile bana büyük katkısı olan değerli danışman hocam Doç. Dr. Mehmet MERDAN'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans öğrenimi boyunca, teknik konularda bana yardımcı olan kardeşlerim Adem ÇELENKLİ ve Şükrü ÇELENKLİ başta olmak üzere maddi ve manevi anlamda bana destek sağlayan aileme, her zaman yanımda olan bu süreçte sabırlı davranıp sevgisini ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Serap ÇELENKLİ'ye sonsuz teşekkür ederim.

Semih ÇELENKLİ
Gümüşhane, 2019

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
TEŞEKKÜR	VIII
İÇİNDEKİLER.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ.....	XII
SEMBOLLER DİZİNİ	XIII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş	1
1.1.1. Matematiksel Modelleme	2
1.1.2. Tümör Hücresi Büyüme Modeli.....	3
1.1.3. Tümör Hücresi ve Eftör Hüre Etkileşim Modelleri	6
1.1.4. Doğuştan ve Uyarlamalı (Adaptif) Bağışıklık Hücresi Modelleri.....	15
1.2. Literatür Özeti.....	23
1.3. Kararlılık ile İlgili Tanımlar	26
1.3.1. Doğrusal Olmayan Sistemlerde Kararlılık	27
1.3.2. Doğrusal Sistemlerde Kararlılık	28
1.3.3. Doğrusallaştırma ve Kararlılık	28
1.3.4. Yüksek Boyutlu Sistemlerde Denge Noktası ve Kararlılık Analizi	30
1.4. Temel Üreme(Çoğalma) Sayısı	32
1.5. Olasılık Kuramı ile İlgili Temel Kavramlar	34
1.5.1. Bazı Sürekli Rastgele Değişkenlerin Dağılımları.....	38
1.5.1.1. Normal Dağılım.....	38
1.5.1.2. Standart Normal Dağılım.....	40
1.5.1.3. Beta Dağılımı.....	41
1.6. Rastgele Diferansiyel Denklemler.....	42
1.7. Stokastik Diferansiyel Denklemler.....	43
1.7.1. Stokastik Diferansiyel Denklemlerin Bazı Sayısal Çözüm Yöntemleri	46

2.	YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	50
2.1.	Genişletilmiş Tümör hücresi Bağışıklık Gözetimi Etkileşim Modeli	50
2.2.	Saf Tümör Hücresi Bağışıklık Etkileşim Modelinin Deterministik Analizi .	59
2.2.1.	Saf Tümör Hücresi Bağışıklık Gözetim Modelinin Çözümlerinin Pozitifliği ve Sınırlılığı	61
2.2.2.	Saf Tümör Hücresi Bağışıklık Gözetim Modelinin Denge Noktaları	65
2.2.3.	Temel Üreme(Çoğalma) Sayısı	66
2.2.4.	Tümörsüz Dengenin Asimptotik Kararlılığı	67
2.2.5.	Tümörsüz Dengenin Global Asimptotik Kararlılığı	69
2.3.	Saf Tümör Hücresi Bağışıklık Gözetiminin Rastgele Etkiler Altında Modellenmesi	72
2.3.1.	Normal Dağılıma Sahip Rastgele Etkiler	72
2.3.2.	Genelleştirilmiş Beta Dağılımına Sahip Rastgele Etkiler.....	75
2.4.	Saf Tümör Hücresi Bağışıklık Gözetiminin Stokastik Etkiler Altında Modellenmesi	78
2.5.	Vahşi Tümör Hücresi-Bağışıklık Gözetimi Modeli	79
2.6.	Model Sonuçları	82
2.6.1.	Deterministik Saf tümör Hücresi Bağışıklık Gözetimi Modelinin Sonuçları	82
2.6.2.	Rastgele Etkiler Altında Saf Tümör hücresi Bağışıklık Gözetimi Modelinin Sonuçları	88
2.6.3.	Stokastik Etkiler Altında Saf Tümör Hücresi Bağışıklık Gözetimi Modelinin Sonuçları	93
2.6.4.	Vahşi Tümör Hücresi Bağışıklık Gözetimi Modelinin Sonuçları	100
3.	BULGULAR	107
4.	İRDELEME	109
5.	SONUÇLAR.....	110
6.	ÖNERİLER	112
7.	KAYNAKLAR.....	113
	ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.1. Tümör hücresi büyüme teriminin kritik noktadaki kararlılığı	5
Şekil 1.2. Efektör hücrelerin üreme teriminin doygunluk seviyesi	9
Şekil 1.3. Efektör hücre tümör hücresi Kuznetsov vd (1994) modelinin kinetik şeması	10
Şekil 1.4. Efektör hücre tümör hücresi Matzavinos vd (2004) modelinin kinetik şeması	12
Şekil 1.5. Genişletilmiş lokal efektör hücre-kanser hücresi etkileşiminin şematik diyagramı	13
Şekil 1.6. Tümör hücreleri ile doğal öldürücü hücreler ve CD8+ T lenfositleri arasındaki etkileşimi gösteren şema	19
Şekil 2.1. Genişletilmiş tümör hücresi bağışıklık gözetim modeline ait kinetik şema...	51
Şekil 2.2. Saf tümör hücresinin deneysel verilerden elde edilen büyüme eğrisi	83
Şekil 2.3. Saf tümör hücresi model değişkeninin büyüme eğrisi	83
Şekil 2.4. Saf tümör hücresi bağışıklık gözetimi modelinin çözümleri	84
Şekil 2.5. Tümör hücresi İle bağışıklık arasındaki ilişkiyi gösteren çözümler	85
Şekil 2.6. $R_0 < 1$ için Saf tümör hücresi bağışıklık gözetim modelinin çözümleri	86
Şekil 2.7. $R_0 < 1$ için Saf tümör hücresi bağışıklık gözetim modelinin çözümlerinin global kararlılık durumları	87
Şekil 2.8. (2.36) Normal dağılıma sahip rastgele etkiler altındaki modelin çözümleri ..	89
Şekil 2.9. (2.38) Genelleştirilmiş Beta dağılımına sahip rastgele etkiler altındaki modelin çözümleri	90
Şekil 2.10. (2.39) modelinin Stokastik Euler-Maruyama yöntemi ile çözümleri	94
Şekil 2.11. (2.39) modelinin Stokastik Milstein yöntemi ile çözümleri	95
Şekil 2.12. (2.39) modelinin Stokastik 2.Mertebeden Runge-Kutta yöntemi ile çözümleri	96
Şekil 2.13. (2.39) modelinin Stokastik 4 .Mertebeden Runge-Kutta yöntemi ile çözümleri	97
Şekil 2.14. Vahşi tümör hücresi bağışıklık gözetimi modelinin çözümleri	102
Şekil 2.15. $R_0 < 1$ için vahşi tümör hücresi bağışıklık gözetimi modelinin çözümleri	104

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1.1. Yaygın olarak kullanılan hücre popülasyonu büyüme yasaları	5
Tablo 2.1. Genişletilmiş tümör-bağıışıklık gözetim modelinin parametre değeri	56
Tablo 2.2. Saf tümör hücresi bağıışıklık gözetim modelinin parametre değeri	60
Tablo 2.3. Deterministik ve rastgele modelin $N(t)$ değışkenine ait bazı sayısal verileri	91
Tablo 2.4. Deterministik ve rastgele modelin $L(t)$ değışkenine ait bazı sayısal verileri	92
Tablo 2.5. Deterministik ve rastgele modelin $T(t)$ değışkenine ait bazı sayısal verileri	92
Tablo 2.6. Deterministik ve stokastik modelin $N(t)$ değışkenine ait bazı sayısal verileri.....	99
Tablo 2.7. Deterministik ve stokastik modelin $L(t)$ değışkenine ait bazı sayısal verileri	99
Tablo 2.8. Deterministik ve stokastik modelin $T(t)$ değışkenine ait bazı sayısal verileri	99
Tablo 2.9. Vahşı tümör hücresi bağıışıklık gözetim modelinin değışkenlerine ait bazı sayısal veriler.....	103
Tablo 2.10. $R_0 < 1$ için vahşı tümör hücresi bağıışıklık gözetim modelinin değışkenlerine ait bazı sayısal veriler	105

SEMBOLLER DİZİNİ

$E(t)$	: Efektör hücre model değişkeni
$T(t)$	: Tümör hücresi model değişkeni
$N(t)$	: Doğal öldürücü hücre model değişkeni
NK	: Doğuştan gelen doğal öldürücü bağışıklık hücresi
$CD8 +$	: Sonradan kazanmış olan bağışıklık gözetimi hücresi
T^0	: Saf tümör hücresi model değişkeni
T_N^1	: NK bağışıklık gözetiminden kaçan vahşi tipli tümör hücresi model değişkeni
T_L^1	: CD8+ bağışıklık gözetiminden kaçan vahşi tipli tümör hücresi model değişkeni
T_{NL}^1	: NK ve CD8+ bağışıklık gözetiminden kaçan vahşi tipli tümör hücreleri model değişkeni
C_N	: NK ile saf tümör hücreleri etkileşiminin oluşturduğu kompleks hücre model değişkeni
C_L	: CD8+ ve tümör hücreleri etkileşiminin oluşturduğu kompleks hücre model değişkeni
C_{NL}^L	: NK'dan kaçan vahşi tipli tümör hücresi ile CD8+ arasındaki etkileşimi gösteren kompleks hücre model değişkeni
C_{NL}^N	: CD8+'dan kaçan vahşi tipli tümör hücresi ile NK arasındaki etkileşimi gösteren kompleks hücre model değişkeni
$T_{N_0L_0}^0$	: Genişletilmiş bağışıklık gözetim modelinin saf tümör hücresi model değişkeni
$T_{N_jL_i}^N$	: Genişletilmiş bağışıklık gözetim modelinin NK'dan kaçan vahşi tipli tümör hücresi model değişkeni
$T_{N_iL_j}^L$	: Genişletilmiş bağışıklık gözetim modelinin CD8+'dan kaçan vahşi tipli tümör hücresi model değişkeni
$C_{N_0L_0}^N$	: Genişletilmiş bağışıklık gözetim modelinin NK ile saf tümör hücreleri etkileşiminin oluşturduğu kompleks hücre model değişkeni
$C_{N_0L_0}^L$	: Genişletilmiş bağışıklık gözetim modelinin CD8+ ile saf tümör hücreleri etkileşiminin oluşturduğu kompleks hücre model değişkeni
$C_{N_iL_j}^N$	: Genişletilmiş bağışıklık gözetim modelinin CD8+'dan kaçan vahşi tipli tümör hücresi ile NK arasındaki etkileşimi gösteren kompleks hücre model değişkeni
$C_{N_jL_i}^L$	: Genişletilmiş bağışıklık gözetim modelinin CD8+'dan kaçan vahşi tipli tümör hücresi ile NK arasındaki etkileşimi gösteren kompleks hücre model değişkeni
$E(X)$	: X rastgele değişkeninin beklenen değeri
$E(X^n)$	: X rastgele değişkeninin n . (başlangıç) momenti
$Var(X)$	: X rastgele değişkeninin varyansı
$std(X)$	: X rastgele değişkeninin standart sapması
$CV(X)$	: X rastgele değişkeninin varyasyon katsayısı
$M_X(t)$	: X rastgele değişkeninin moment çıkaran fonksiyonu
$P(A)$	: A olayının olasılığı
Ω	: Örnek uzay

$\mathbb{R}$: Reel sayılar kümesi
 $B(a, b)$: Beta fonksiyonu
 J : jakobien matrisi
 R_0 : Tümör Hücresinin Temel üreme sayısı
 $\rho(A)$: A matrisinin spektral yarıçapı
 $M_n(\mathbb{R})$: $n \times n$ tipinde reel değerli matrislerin kümesi



1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

2016 yılında dünyada toplam 57 milyon ölümün %71'ini (yaklaşık 41 milyon) bulaşıcı olmayan hastalıklar oluşturmuştur. Bunun içerisinde kanserli hastaların ölüm oranı %22 (yaklaşık 9 milyon)'dır. Kanser hala dünya çapında en büyük ölüm nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre yeni kanser vakalarının sayısının önümüzdeki 20 yıl içinde %70 oranında artması beklenmektedir (WHO, 2015). Son birkaç yıldır belirli kanser türlerinin tedavisinde kaydedilen ilerlemelere rağmen, kanser için kesin bir iyileşme hala bulanamamıştır.

Bir hücrenin çeşitli nedenlerle kanser hücresine dönüşümü çok basamaklı bir süreçtir. Bu süreçte, hücrede genetik değişiklikler meydana gelmektedir. Bu genetik değişiklikler, hücrelerde kontrolsüz çoğalmaya ve birikime neden olarak tümörü meydana getirmektedir.

Kanser hücrelerinin vücuda zarar vermeden önce, bağışıklık sistemi tarafından etkisizleştirilmesine bağışıklık gözetimi denir (Mahasa vd, 2016). Burnett adlı araştırmacı yıllar önce, immün gözetim fikrini oluşturmuş ve tümör hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından tanındığını ileri sürmüştür (Burnet, 1969). Yapılan araştırmalar bağışıklık sisteminin tümörlü hücreyi imha edebildiğini göstermektedir (Dunn vd, 2004; Mahasa vd, 2016). Ayrıca bağışıklık sistemi tarafından izlenmesine rağmen, bağışıklık sistemi varlığında tümörlerin geliştiği gösterilmektedir (Mahasa vd, 2016). Ek olarak, çalışmalar, tümör hücrelerinin bağışıklık gözetiminden kaçmak için çeşitli mekanizmaları kullandıkları bilinmektedir (Dunn vd, 2002; Dunn vd, 2004; Al-Tameemi vd, 2012; Mahasa vd, 2016).

Kanser bağışıklığındaki son gelişmeler ve kanser tedavilerinde kaydedilen ilerlemeler, bağışıklık sisteminin tümörlerle mücadelede önemli bir rol oynadığını ve dolayısıyla kanseri önlemek veya tedavi etmek için bir araç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bu gelişmelere rağmen, tümör-bağışıklık sisteminin dinamiklerini tam olarak anlamak zor olmaktadır. Tümör-bağışıklık etkileşimlerinin yapısının çok boyutlu olmasından dolayı temel biyolojinin daha gerçekçi dinamiklerini yakalamak için disiplinler arası yaklaşımlardan yararlanılmıştır. Bu yaklaşım ile kanser biyolojisi matematikle birleştirilerek bu alanda çeşitli modeller yapmaya imkan sağlanmıştır (Pillis vd, 2014; Eladdadi vd, 2014).

Bu tez çalışmasında daha önce tanımlanmış olan deterministik tümör hücresi-bağışıklık gözetim modelleri incelenmiş bu modellerin temel bileşenleri tek tek tanımlanarak, bilimsel literatüre uygun yeni bir tümör hücresi-bağışıklık gözetim modeli oluşturulmuştur. Bağışıklık gözetiminden kaçan tümör hücrelerine vahşi tümör hücreleri ve herhangi bir kaçma mekanizması geliştiremeyen tümör hücreleri ise saf(naif) tümör hücresi olarak adlandırılmaktadır (Mahasa vd, 2016; Al-Tameemi vd, 2012). Modelde vahşi tümör hücrelerinin bağışıklık bileşenlerinden birden fazla kaçışı kinetik analiz modeli ile tanımlanarak simülasyonlar yardımı ile yorumlanacaktır.

1.1.1. Matematiksel Modelleme

Matematiksel modelleme, bir sistemin işleyiş sürecini ve sistemin davranışını denklemlerle incelenmesidir. Matematiksel modelleme; fiziksel, kimyasal, biyolojik ve tıbbi süreçlerin yanı sıra sosyolojik, ekonomik süreçlerin daha iyi anlaşılması için oluşturulan denklem veya denklemler sistemidir. Deney ve gözlemlere dayalı olarak oluşturulan matematiksel modellemeler daha çok diferansiyel denklem sistemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bir bilinmeyen fonksiyon ve onun türevlerinden birini veya birden fazlasını birbirine bağlayan denkleme diferansiyel denklem denir. Tek bağımsız değişkeni bulunduran diferansiyel denklemlere adi(bayağı) diferansiyel denklem; İçerisinde iki ve daha fazla bağımsız değişkeni bulunduran diferansiyel denklemlere kısmi diferansiyel denklem adı verilir. Diferansiyel denklem ile oluşturulan modellemeler birbirine bağlı olup olmadığına göre lineer (doğrusal) ve nonlineer (doğrusal olmayan) diferansiyel denklem; modelin rasgele etkiler altında incelenip incelenmemesine göre deterministik ve stokastik (rastgele) diferansiyel denklem olarak adlandırılırlar. Ayrıca diferansiyel denklem sistemlerinin zamana bağlı olarak değişim gösterip göstermeme durumuna göre dinamik ve statik sistem olarak ayrılırlar. Av-avcı modeli, popülasyon (nüfus) modeli, salgın hastalık (SIR) modeli, diferansiyel denklem sistemi kullanılarak oluşturulan modellerden bazılarıdır.

Diferansiyel denklem sistemi kullanılarak oluşturulan modellerden biri de tümör bağışıklık sistemi modelidir. Çalışmamızda bağışıklık tepkisinde tümör büyümesinin tanımlanması ve tümör hücrelerinin bağışıklık gözetiminden kaçışına dair yeni bir model tanımlanacaktır.

1.1.2. Tümör Hücresi Büyüme Modeli

Matematiksel modelleme, deneyleri doğrulamak ve karmaşık sistemlerin dinamiklerini anlamak için kullanılan güçlü bir araçtır. Diferansiyel denklem modelleri ve hücre etkileşim modelleri, kanser biyolojisini daha iyi anlamamıza yol açmıştır (Enderling ve Chaplain, 2014). Burada, bu tür modellerin nasıl elde edildiğine ve tümör büyümesini nasıl kullanılabileceğine dair bir giriş yapacağız.

Bir tümör-bağışıklık modelinin oluşturulmasındaki en önemli adım, bağışıklık hücreleri veya normal hücreler tarafından rekabetten dolayı büyümeyi sınırlayıcı etkenleri dikkate almadan, tek başına tümör hücresi popülasyonunun büyümesinin dinamiklerini anlamaktır (Pillis vd, 2014; Eladdadi vd, 2014).

Bir kanser hücresinin sayısını, zamandaki sürekli değişimler nedeniyle tahmin etmek zordur. Tümör hücreleri çoğalabilir, sakin halde kalabilir veya ölebilir. Canlı hücrelerin sayısı sadece hücreler çoğaldığında veya hücreler ölürken değişmektedir (Enderling ve Chaplain, 2014). Dolayısıyla belli bir zaman içerisinde hayatta kalan hücre sayısı, zaman aralığı içinde oluşturulan ve öldürülmüş hücre sayısına eşittir. Bunu sıradan bir diferansiyel denklemle açıklayalım:

$$\frac{dT(t)}{dt} = \mu T(t) - \beta T(t) \quad (1.1)$$

Burada μ ve β sırasıyla bölünen ve ölmekte olan hücre sayısı oranını ifade eder. Denklem tek parametre problemine indirgenebilir. Net hücre popülasyon büyüme oranına a dersek $a = \mu - \beta$ olur. Buradan zaman içerisinde hücre popülasyonu değişim oranını tanımlayan diferansiyel denklem

$$\frac{dT(t)}{dt} = aT(t) \quad (1.2)$$

olur. (1.2) Diferansiyel denklemin çözümü

$$T(t) = T(0)e^{at} \quad (1.3)$$

şeklinde olur. Burada $a = 0$ ise popülasyon sabit; $a > 0$ ise popülasyon sınırsız bir şekilde büyümekte; $a < 0$ ise popülasyon azalmakta ve sıfıra yaklaşmaktadır. Popülasyon büyüme oranı olan a Malthusian sabiti olarak da adlandırılmaktadır (Malthus, 1798).

Pierre-Francois Verhulst isimli araştırmacı 1838 yılında insan popülasyonu üzerine çalışmalar yapmıştır. Pierre-Francois Verhulst nüfusun sanal artışı ülkenin büyüklüğü ve doğurganlığı ile sınırlı olduğunu ve nüfusun istikrarlı bir duruma yaklaşacağını söylemiştir (Smith, 1977). Verhulst, nüfus artışı ve ülkelerin nüfusu taşıma kapasitesine bağlı olarak (1.1) denklem modelini geliştirerek;

$$\frac{dT(t)}{dt} = aT(t) \left(1 - \frac{T(t)}{K} \right) \quad (1.4)$$

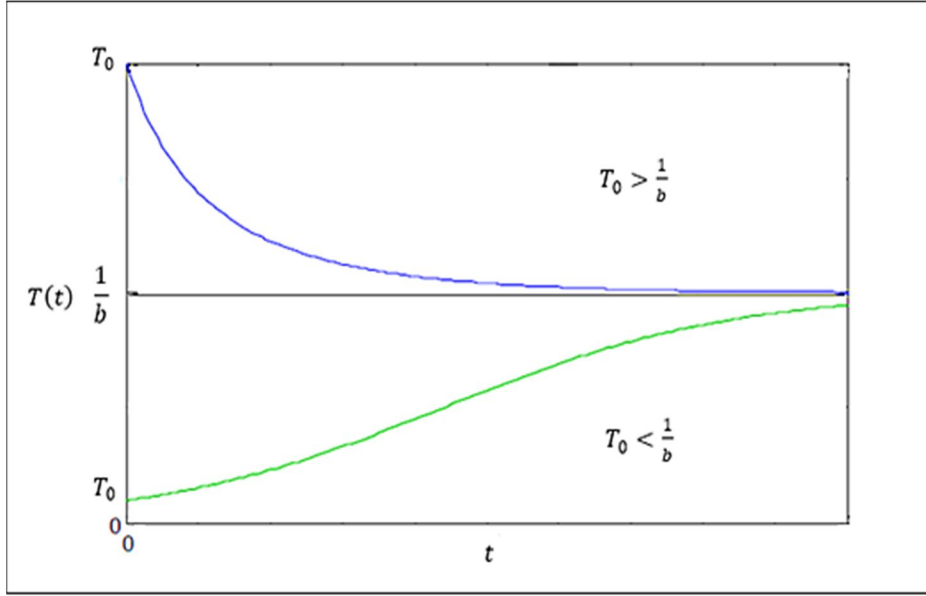
lojistik denklem modelini tanımlamıştır. Denklem hücre popülasyonuna uyarlanırsa a , hücre popülasyonu büyüme oranını K , hücre popülasyonunun taşıma kapasitesini ifade etmektedir. (Allen, 2006) Denklemde $b = \frac{1}{K}$ olduğunda denklem

$$\frac{dT(t)}{dt} = aT(t)(1 - bT(t)) \quad (1.5)$$

şeklinde olur. Denklemin $T = 0$ ve $T = \frac{1}{b}$ olmak üzere iki kritik noktası vardır. $T = 0$ kritik noktasında kararsız, $T = \frac{1}{b}$ kritik noktasında kararlıdır. Eğer $T(0) = T_0$ olarak seçersek denklemin çözümü

$$T(t) = \frac{T_0 e^{at}}{1 + bT_0(e^{at} - 1)} \rightarrow \frac{1}{b}, \quad t \rightarrow \infty \quad (1.6)$$

şeklinde ifade edilmektedir. Eğer $T_0 < \frac{1}{b}$ olduğunda $T(t)$, $\frac{1}{b}$ 'ye kadar artacak, $T_0 > \frac{1}{b}$ olduğunda ise $T(t)$, $\frac{1}{b}$ 'ye kadar azalacaktır (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Tümör hücresi büyüme teriminin kritik noktadaki kararlılığı

Literatüre baktığımızda yaygın olarak kullanılan büyüme modeli lojistik büyüme modelidir (Kuznetsov vd, 1994; Pillis ve Radunskaya, 2003a; Matzavinos vd, 2004; Pillis ve Radunskaya, 2006; Al-Tameemi vd, 2012; Pillis vd, 2014; Sharma, 2015; Mahasa vd, 2016; Liu ve Liu, 2017). Bunun yanında yaygın olarak kullanılan modeller arasında; üstel büyüme, VonBertalanffy büyümesi ve Gompertz büyümesi bulunmaktadır (Eladdadi vd, 2014). Bu büyüme modelleri ve çözümleri Tablo 1.1'de yer almaktadır.

Tablo 1.1. Yaygın olarak kullanılan hücre popülasyonu büyüme yasaları (T tümör hücrelerini temsil eder, t zaman, a, b ve c parametrelerdir. Her durumda başlangıç koşulu $T(0) = T_0$ 'dır)

Büyüme Yasası	Denklem	Çözümü
Üstel	$\frac{dT}{dt} = aT^b$	$T(t) = \left((1-b) \cdot \left(at + \frac{T_0^{1-b}}{1-b} \right) \right)^{1/(1-b)}$
Lojistik	$\frac{dT}{dt} = aT(1-bT)$	$T(t) = \frac{1}{\left(\frac{1}{T_0} + b \right) e^{-at} + b}$
Gompertz	$\frac{dT}{dt} = aT \ln \left(\frac{1}{bT} \right)$	$T(t) = b \left(\frac{T_0}{b} \right)^{e(-at)}$

Tablo 1.1. (devamı)

VonBertalanffy	$\frac{dT}{dt} = aT((bT)^c - 1)$	$T(t) = \frac{1}{b} \frac{T_0^c}{\left(T_0^c(1 - e^{-act}) + \frac{e^{-act}}{b^c}\right)^{1/c}}$
----------------	----------------------------------	--

Diefenbach'ın tümör hücreleri sayısının artışı ile ilgili fareler üzerinde yaptığı deneylerde lojistik büyüme denkleminin tümör hücresinin büyümesinde deney sonuçlarına yakın sonuçlar verdiği görülmektedir (Diefenbach vd, 2001). Oluşturulacak yeni modelde lojistik büyüme terimi kullanılacaktır.

1.1.3. Tümör Hücresi ve Eftör Hücre Etkileşim Modelleri

Bağışıklık sistemi kanser hücrelerine karşı vücudu korumaya çalışır. Enfekte olmuş veya mutasyona uğramış hücrelerin öldürülmesini sağlayan bağışıklık sistemi, çok çeşitli hücrelerden oluşmaktadır. Bağışıklık hücreleri kemik iliğinde oluşturulur ve insan vücudunda dokularda ve kanda bulunabilir. Kandaki bağışıklık hücresi, beyaz kan hücresi olarak bilinir ve insan vücudu her gün ortalama 10^9 tane beyaz kan hücresi üretmektedir (Eladdadi vd, 2014). Vücutta bulunan yabancı maddelerin varlığına karşı oluşan bağışıklık hücreleri, genel olarak eftör hücre olarak adlandırılır. Lojistik tümör büyüme modeli, insan popülasyonu temel alınarak oluşturulmuştur. Eftör hücre ve tümör büyümesi arasındaki etkileşimi tanımlamak için popülasyon konularında yapılan çalışmalardan faydalanılmıştır.

Alfred Lotka adlı araştırmacı matematiksel demografi alanında çalışmalar yapmıştır. Lotka'nın demografi alanındaki çalışmaları 1907'de başlamış 1939'a kadar sürmüştür. Lotka nüfus, epidemiyoloji, kimya ve biyoloji alanında birçok makale yayınlamıştır. Bu makalelerin çoğunu popülasyon konularında yazmıştır. Lotka 1920'de avcı (yırtıcı) ve av arasındaki popülasyon değişimini anlamaya yönelik bir matematiksel model geliştirmiştir (Lotka, 1920). Diğer taraftan 1925'te Vito Volterra adlı araştırmacı Adriyatik denizindeki balık popülasyonlarının geleceğini belirlemek için kendi oluşturduğu av-avcı ilişki modelini kullanmıştır (Volterra, 1926). Lotka ve Volterra'nın av-avcı etkileşim modellerinde belli farklılıklar olmasına rağmen iki modelin de periyodik salınımlara neden olduğu görülmüş ve bundan dolayı iki türün etkileşimindeki periyodik salınım denklemleri, Lotka-Volterra

denklemleri olarak adlandırılmıştır (Anisiu, 2014). Lotka-Volterra denklemi kimyasal etkileşimleri ve av-avcı etkileşimini tanımlamak için aşağıdaki gibi modellenmiştir:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= ax - c_1xy \\ \frac{dy}{dt} &= -dy + c_2xy\end{aligned}\tag{1.7}$$

Burada a, c_1, c_2, d pozitif parametrelerdir. Belirtilen diferansiyel denklem sisteminde x av popülasyonunu, y ise avcı(yırtıcı) popülasyonunu göstermektedir. Birinci denklemdeki ax pozitif terimi av popülasyonunun üstel büyümesine karşılık gelir. Yırtıcıların avı öldürmek için eklenen terim ise $-c_1xy$ 'dir. Av olmadan yırtıcılar hayatta kalamayacağından ikinci denklemdeki $-dy$ negatif terimi, yırtıcının doğal ölümüne karşılık gelir. Yırtıcıların avı yedikten sonra çoğalmasını gösteren terim ise $+c_2xy$ 'dir. Bu terimlerdeki a parametresi avın büyüme oranını, c_1 parametresi yırtıcıların avı öldürme oranını, d parametresi yırtıcıların ölüm oranını, c_2 parametresi ise avı yedikten sonra yırtıcıların üreme oranını göstermektedir (Doust ve Haghighifar, 2011). Buna göre Lotka-Volterra yırtıcı-av popülasyonu

- 1- Avcı yokluğunda av büyür
- 2- Avcı-av arasındaki etkileşimler av için zararlı, yırtıcılar için yararlıdır. (Yırtıcılar avı yerler ve buna bağlı olarak yırtıcıların üreme oranı artar ve av sayısı azalır)
- 3- Ortamda av olmadığında yırtıcılar ölür.
- 4- Avcılar ile av arasındaki karşılaşma sayısı, iki popülasyonun ürünü ile orantılıdır.

varsayımlarına dayanmaktadır (Lotka, 1920; Eladdadi vd, 2014).

Biyolojide etkileşimli dinamiklerin çoğu, hücreler arası ilişkilerle ilgilidir. Bu dinamikleri anlamak için matematiksel modelleme yönteminden faydalanılmaktadır. Bu bölümde Lotka-Volterra denklem sistemi kullanılarak efektör hücre değişkenlerine lojistik tümör büyüme terimi ekleyip iki boyutlu diferansiyel denklem sistemi oluşturulacaktır. Tümör büyümesi sisteminde efektör hücreler avcı (yırtıcı), tümör hücreleri ise av rolündedir. T tümör hücreleri popülasyonunu, E ise efektör hücre popülasyonunu gösterebilir. Tümör popülasyon büyümesini lojistik büyüme fonksiyonuyla açıklarsak iki boyutlu tümör efektör hücre popülasyon modeli

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - c_1TE$$

$$\frac{dE}{dt} = -dE + c_2TE \quad (1.8)$$

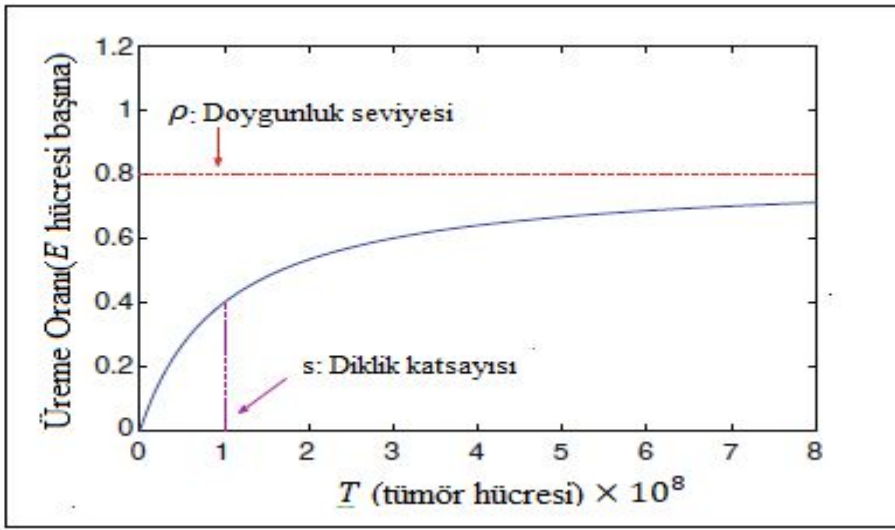
şeklinde olur. Buradaki a, b, c_1, c_2, d pozitif parametrelerdir. Birinci denklemdeki $aT(1 - bT)$ lojistik büyüme terimidir. Efektör hücrelerin tümör hücrelerini öldürmek için büyüme denklemine eklenen negatif terim ise $-c_1TE'$ 'dir. Tümör olmadan efektör hücre hayatta kalamayacağından (Lotka-Volterra denklemine göre) negatif $-dE$ terimi efektör hücrelerin doğal ölümünü gösterir. Efektör hücrelerin tümörleri yedikten sonra (veya parçaladıktan sonra) efektör hücrelerin çoğalmasını gösteren terim $+c_2TE'$ 'dir. Bu terimlerdeki a parametresi tümör hücrelerini büyüme oranını, b tümör hücrelerinin taşıma kapasitesini, c_1 efektör hücrelerin tümör hücrelerini öldürme oranını, d efektör hücrelerinin ölüm oranını, c_2 Efektör hücrelerin tümör hücrelerini yedikten sonra üreme oranını göstermektedir (Mishkin, 2013).

Lotka-Volterra denkleminde avcılarının avı yedikten sonra üredikleri varsayılmaktadır (2. Madde) Fakat efektör hücreler bu şekilde çalışmamaktadır. Efektör hücrelerin yapısında bulunan bazı proteinler tümör hücrelerini yok etmeye programlanmıştır. Bu proteinler, tümör hücrelerinin zararını delerek tümöre zarar vermektedirler. Fakat efektör hücreler, bu proteinleri sınırlı bir şekilde ürettikleri için her etkileşim gelecekte öldürme yeteneklerini azaltacaktır. Dolayısıyla tümör ile efektör hücre arasındaki etkileşim, her zaman efektör hücreye fayda sağlamayacaktır. Bununla birlikte vücudun efektör hücreleri üretmesinin bir sınırı vardır. Bu yüzden oran denkleminde verilen doğrudan ilişki yanlıştır. Efektör hücre denkleminde $+c_2TE$ terimi yerine $+\frac{\rho TE}{g+T}$ sınırlı üreme terimi (michaelis-menten denk.) yazılacaktır.

Lotka-Volterra denklemi ortamda av olmadığında yırtıcıların öldüğünü varsaymaktadır (3.madde). Fakat Efektör hücreler belli bir tehliğin varlığında bile vücutta bulunmaktadır. Bağışıklık hücreleri kemik iliğinde oluşturulur ve zararlı maddelerin araştırılması için kana, organlara ve dokulara dağılır. Bu yüzden efektör hücreler tamamen tümör hücrelerine bağımlı değildir vücutta her zaman üretilir ve belli bir değerin altına düşmezler. Bu nedenle efektör-tümör modelinde efektör hücreler sabit bir kaynak oranı içermektedir. Bu yüzden efektör hücre denkleminde σ kaynak oranı eklenecektir. Bu terimleri eklediğimizde oluşan tümör-bağışıklık etkileşim modeli

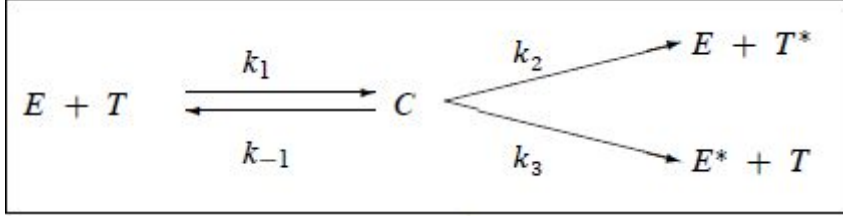
$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= aT(1 - bT) - c_1TE \\ \frac{dE}{dt} &= \sigma + \frac{\rho TE}{g + T} - dE\end{aligned}\tag{1.9}$$

şeklinde olur. $+\frac{\rho TE}{g+T}$ teriminde T sonsuza yaklaştığında büyüme faktörü yaklaşık $+\rho E$ olacaktır. Vucutta efektör hücrelerin üretimi sınırlı olduğundan bu terimde E 'nin artışı belli bir doygunluk seviyesine kadar ulaşacaktır (Eladdadi vd, 2014; Mishkin, 2013).



Şekil 1.2. Efektör hücrelerin üreme teriminin doygunluk seviyesi grafiği (Üreme terimi doygunluk seviyesine ulaşır. Bu tür terimler, oranların sonsuz olamayacağı biyolojik ve fiziksel modellerde sıklıkla görülür.)

Vladimir A. Kuznetsov isimli araştırmacı efektör hücrelerin tümörü yok etmesinin yanı sıra tümör uyuşukluğuna bağlı olarak efektör hücreler tarafından tümörün sızmasını da hesaba katmış ve bilimsel araştırmalardan yararlanarak ilk kez efektör immün hücrelerine karşı bir saldırı olasılığının olabileceğini varsayılmış ve buna bağlı olarak bir matematiksel model geliştirmiştir (Kuznetsov vd, 1994). Efektör hücreler (E) ile tümör hücreleri (T) arasındaki etkileşime bağlı olarak oluşturulan kinetik şema



Şekil 1.3. Efektör hücre tümör hücresi Kuznetsov vd (1994) modelinin kinetik şeması

şeklindedir. Burada E , T , C , E^* , T^* sırasıyla efektör hücrelerin, tümör hücrelerinin, efektör hücre-tümör hücre kompleksini, aktif olmayan efektör hücreleri ve öldürücü tümör hücrelerini belirtir. k_{-1} , k_1 , k_2 , k_3 pozitif sabitlerdir. k_{-1} ve k_1 EC 'nin TC 'ye bağlanma oranlarını ve EC 'nin TC 'den hücrelere zarar vermeden ayrılmasını tarif eder. k_2 , $EC - TC$ etkileşimlerinin geri dönüşümsüz olarak TC 'yi öldürmesi için programladığı ve k_3 , $EC - TC$ etkileşimlerinin EC 'yi etkisiz hale getirdiği orandır. Bu kinetik şemaya bağlı olarak oluşturulan nonlinear diferansiyel denklem sistemi aşağıdaki gibidir.

$$\begin{aligned}
 \frac{dE}{dt} &= s + F(C, T) - d_1 E - k_1 ET + (k_{-1} + k_2)C \\
 \frac{dT}{dt} &= aT(1 - bT_{tot}) - k_1 ET + (k_{-1} + k_3)C \\
 \frac{dC}{dt} &= k_1 ET - (k_{-1} + k_2 + k_3)C \\
 \frac{dE^*}{dt} &= k_3 C - d_2 E^* \\
 \frac{dT^*}{dt} &= k_2 C - d_3 T^*
 \end{aligned} \tag{1.10}$$

Burada TC hücrelerinin toplam popülasyonu $T_{tot} = T + C$ 'dir. s , olgun EC kompleksinin TC bölgesine akışını gösteren hız oranıdır ve d_1 , d_2 , d_3 parametreleri E , E^* , T^* hücrelerinin ölüm oranını temsil eden pozitif sabitlerdir. a , TC popülasyonunun maksimum büyüme hızı, b^{-1} ise maksimum taşıma kapasitesidir. $F(C, T)$ fonksiyonu tümörün varlığına bağlı olarak tümör bölgesinde (TC) efektör hücrelerin biriktirdiği oranı tarif etmektedir. Bu fonksiyonun açık formu aşağıdaki gibidir:

$$F(C, T) = \frac{fC}{g + T} \quad (1.11)$$

Burada f ve g pozitif sabitlerdir. Hücresel komplekslerin (C) oluşumu ile geçen zaman, ayrışması ile geçen zaman arasındaki fark neredeyse birbirine eşit olmaktadır (Kuznetsov vd, 1994). Bundan dolayı $dC/dT \approx 0$.'dır. Buna göre

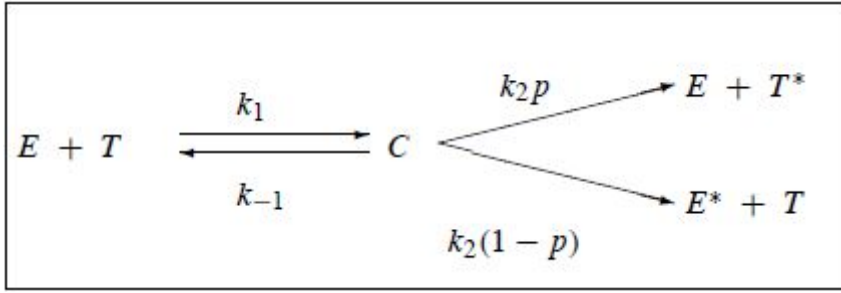
$$C \approx \frac{k_1 ET}{(k_{-1} + k_2 + k_3)} \quad (1.12)$$

olur. Burada $K = k_1 / (k_{-1} + k_2 + k_3)$ denilirse $C \approx KET$ elde edilir. T^* ve E^* değişkenlerinin birbirleri veya sistemdeki diğer değişkenler üzerinde hiçbir etkisi yoktur. $EC - TC$ komplekslerinin ise tümör hücresinin çok küçük bir bölümünü oluşturduğundan $T_{tot} \approx T$ olacaktır. Bu varsayımlar altında yeni diferansiyel denklem sistemi

$$\begin{aligned} \frac{dE}{dt} &= s + \frac{pET}{g + T} - mET - dE \\ \frac{dT}{dt} &= aT(1 - bT) - nET \end{aligned} \quad (1.13)$$

şeklinde olur. Buradaki parametreler $p = fK$, $m = Kk_3$, $n = Kk_2$ ve $d = d_1$ 'dir (Kuznetsov vd, 1994). Kuznetsov ve arkadaşları model üzerinden dallanma analizi yapıp parametre tahminlerinde bulunmuşlardır.

Anastasios Matzavinos isimli araştırmacı tümör infiltre edici lenfositlerin (TICL'ler) tümör gelişimini etkili bir şekilde ortadan kaldırılabileceğini ve TICL'lerin sitotoksik lenfositler (CD8+ hücreler) ve doğal öldürücü benzeri (NK-benzeri) hücreler olabileceğini ifade etmiştir. Matzavinos Kuznetsov modelinde basitleştirilmiş kinetik şema ile tarif edilebilen TICL'ler (efektör hücreler) ile tümör hücreleri arasındaki lokal etkileşimleri dikkate almıştır.



Şekil 1.4. Efektör hücre tümör hücresi Matzavinos vd (2004) modelinin kinetik şeması

Kinetik şema ile belirtilen k_{-1} , k_1 ve k_2 parametreleri negatif olmayan kinetik sabitlerdir: k_1 ve k_2 , TICL'lerin tümör hücrelerine bağlanma oranını ve TICL'lerin hücrelere zarar vermeden tümör hücrelerinden ayrılmasını tarif eder; k_2 , TICL'lerin tümör hücrelerinden ayrılma oranıdır. Kuznetsov vd (1994) modelinden farklı olarak p ile tümör hücrelerinin ölmesi olasılığını (veya TICL'lerin aktif olarak hayatta kalma olasılığını), $(1 - p)$ ile tümör hücrelerinin hayatta kalması olasılığını (veya TICL'lerinin aktif olması olasılığını) gösterir. Kinetik şemaya göre diferansiyel denklem sistemi;

$$\begin{aligned}
 \frac{dE}{dt} &= s + \frac{fC}{g + T} - d_1E - k_1ET + (k_{-1} + k_2p)C \\
 \frac{dT}{dt} &= b_1(1 - b_2T)T - k_1ET + (k_{-1} + k_2(1 - p))C \\
 \frac{dC}{dt} &= k_1ET - (k_{-1} + k_2)C \\
 \frac{dE^*}{dt} &= k_2(1 - p)C - d_2E^* \\
 \frac{dT^*}{dt} &= k_2pC - d_3T^*
 \end{aligned} \tag{1.14}$$

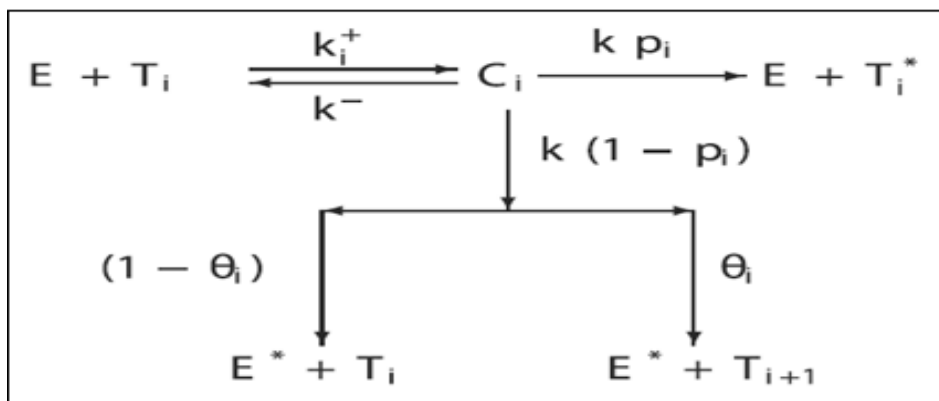
şeklinde olur. Matzavinos daha sonra TICL'ler ve tümör hücreleri için göç mekanizmalarını incelemiştir. Lökositler tarafından salgılanan, bağışıklık sistemi hücrelerinin kemotaksisini (Hücrelerin kimyasal bir uyancıya karşı olumlu ya da olumsuz tepkimeleri) uyaran küçük proteinler ailesinin (kemokin); rastgele hareketinin meydana getirdiği yayılma-dağılma (difüzyon) durumunu hesaba katmıştır. Hücre göçü mekanizması ve kemokinlerin nonlinear olmadığını varsayarak; tüm rastgele hareketlilik, kemotaksive difüzyon katsayılarını sabit kabul etmiştir. Kemokin, rastgele hareketlilik, kemotaksi ve difüzyon terimlerini modeline

ekleyerek yeni bir diferansiyel denklem modeli oluşturmuştur. Bu modele bağlı oluşturulan terimler yeni oluşturacağımız kinetik modelde kullanılmayacaktır.

Mohannad Al-Tameemi adlı araştırmacı Matzavinos'un çalışmasını geliştiren yeni bir fikir ortaya atmıştır. Al-Tameemi bir efektör hücre ile karşılaşan ve hayatta kalan tümör hücresinin efektör hücrelerinin gelecekteki tüm saldırılarına karşı daha dirençli olduğunu ifade etmiştir. Gelişmiş tümör hücrelerinin (daha önce efektör hücrelerle karşılaşan tümör hücreleri) fenotip (tümörün kalıtsal yapısının dıştaki görünür ifadesi) özelliklerinin “ naif ” tümör hücrelerinden (daha önce efektör hücre ile karşılaşmayan tümör hücresi) farklı olacağını belirtmiştir. Al-Tameemi ek varsayımlarda bulunmuştur;

- Tümör hücresinin öldürülme olasılığı (daha önce p ile ifade edilmişti) daha küçüktür. Ayrıca bununla birlikte komplekslerin varlığı ile uyarılan efektör hücrelerin çoğalma oranının da daha küçük olduğu kabul edilmiştir.
- Tümör hücresinin tanınma olasılığı ve efektör hücre ile kompleks(C) oluşturma olasılığı (daha önce k_1 ile ifade edilen) daha küçüktür.

Naif(saf) tümör hücreleri T_0 ile naif olmayan tümör hücreleri ise T_i ile gösterilmiştir. Burada i , efektör hücre ile önceki karşılaşmaların sayısını göstermektedir. Tümör hücrelerinin gücünün maksimum sayıda N 'ye ulaştığı varsayılmıştır. Bu da tümör hücrelerinin $T_0, T_1, T_2, \dots, T_N$ sınıflarında toplam $1 + N$ tane olduğunu göstermektedir. Tümör hücrelerinin, efektör hücrelerin ve komplekslerin zamansal dinamiklerine bağlı olarak oluşturulan kinetik şema;



Şekil 1.5. Genişletilmiş lokal efektör hücre-kanser hücresi etkileşiminin şematik diyagramı

şeklindedir. Kinetik şemaya bağlı olarak oluşturulan lokal kinetiklerin ve değişkenler arasındaki diğer etkileşim terimlerinin (kaynak oranı, efektör hücrelerin çoğalma oranı, doğal ölüm oranı) eklenmesi ile ifade edilen diferansiyel denklem sistemi;

$$\begin{aligned}
\frac{dT_0}{dt} &= \overbrace{r_1 T_0 \left(1 - \beta_1 \sum_{j=0}^N T_j\right)}^{\text{lojistik büyüme}} - \overbrace{k_0^+ E T_0 + (k^- + k(1 - \theta_0)(1 - p_0)) C_0}^{\text{lokal kinetik}} \\
\frac{dT_i}{dt} &= \overbrace{r_1 T_i \left(1 - \beta_1 \sum_{j=0}^N T_j\right)}^{\text{lojistik büyüme}} - \overbrace{k_i^+ E T_i + (k^- + k(1 - \theta_i)(1 - p_i)) C_i + k \theta_{i-1} (1 - p_{i-1}) C_{i-1}}^{\text{lokal kinetik}} \\
\frac{dC_l}{dt} &= \overbrace{k_l^+ E T_l - (k^- + k) C_l}^{\text{lokal kinetik}} \\
\frac{dE}{dt} &= \overbrace{\widehat{S}}^{\text{kaynak}} + \overbrace{\frac{f \sum_{j=0}^N q_j C_j}{g + \sum_{j=0}^N T_j}}^{\text{çoğalma}} - \overbrace{\widehat{d_1 E}}^{\text{doğal ölüm}} - \overbrace{E \left(\sum_{j=0}^N k_j^+ T_j \right) + \left(\sum_{j=0}^N k^- C_j \right) + \left(\sum_{j=0}^N k p_j C_j \right)}^{\text{lokal kinetik}}
\end{aligned} \tag{1.15}$$

biçiminde yazılır. Burada $i = 1, \dots, N$ ve $l = 0, 1, \dots, N$ olur. Tümör hücresi büyüme oranı r_1 , taşıma kapasitesi β_1 'dir. Şemada belirlenen geçiş oranlarının ve olasılıklarının modellenmesine ilişkin varsayımlar aşağıda (1.16), (1.17) ve (1.18) gibidir.

- Komplekslerin oluşma oranı olan k_i^+ ; sabit veya i indeksinin artışına bağlı olarak azaldığı ve $k_N^+ \geq 0$ olacak şekilde geçiş oranı modelinin

$$k_i^+ = k_0^+ + (k_N^+ - k_0^+) \frac{i}{N}, \quad 0 \leq k_N^+ \leq k_0^+ \tag{1.16}$$

olduğu varsayılmaktadır. $k_N^+ = 0$ olursa $k_i^+ = k_0^+ \left(1 - \frac{i}{N}\right)$ olacaktır.

- i 'inci sınıfının tümör hücresi öldürme olasılığı olan p_i ; i indeksinin artışına bağlı olarak azaldığı, $p_N \geq 0$ olacak şekilde olasılık oranı modelinin

$$p_i = p_0 + (p_N - p_0) \frac{i}{N}, \quad 0 \leq p_N < p_0 \tag{1.17}$$

olduğu varsayılmaktadır.

- i indeksi durumunda $T_i \rightarrow T_{i+1}$ geçişinin olasılığı olan θ_i , $0 \leq i \leq N - 1$ için arttığı, N tümör hücrelerinin sınıfları kabul edildiği için $\theta_N = 0$ olacaktır. Olasılık oranı modelinin

$$\theta_i = \theta_0 + (\theta_{max} - \theta_0) \frac{i}{N - 1}, \quad i = 0, \dots, N - 1 \quad (1.18)$$

$$\theta_N = 0, \theta_{max} = 10\theta_0,$$

olduğu ve başlangıç değerlerinin yeterince küçük olması ($10^{-5} \leq \theta_0 \leq 10^{-3}$) gerektiği varsayılmaktadır.

1.1.4. Doğuştan ve Uyarlamalı (Adaptif) Bağışıklık Hücresi Modelleri

Önceki bölümde bağışıklık sistemi efektör hücre ile gösterilip tümör ve bağışıklık hücresi modelleri oluşturulmuştur (Kuznetsov vd, 1994; Matzavinos vd, 2004; Al-Tameemi vd, 2012; Pillis ve Radunskaya, 2003a; Eladdadi vd, 2014). Bağışıklık sistemi yanıtının sadece “efektör” olarak adlandırılması oluşturulan modellerin karmaşıklığını azaltmış daha basit modeller ortaya çıkarmıştır. Bağışıklık sisteminin basitleştirilmesi tümör uyusukluğu, tümör boyutundaki salınımlar ve tümör gerilemesi gibi klinik olarak gözlemlenen tümör-bağışıklık davranışlarını modellemede iyi çalışmıştır. Fakat bağışıklık sistemi içerisinde bulunan farklı bileşenlerin tümör hücresi üzerindeki rollerini açıklamada yetersiz kalmıştır (Eladdadi vd, 2014).

Bağışıklık sisteminde bulunan hem “doğuştan gelen” hem de “sonradan kazanılan (adaptif)” bileşenlerin tümör hücresi üzerinde farklı etkileri vardır. Doğuştan gelen yada doğal bağışıklık yanıtı olarak adlandırılan hücreler doğal öldürücü hücreleri (Natural Killer, NK) içerir. T hücreleri olarak adlandırılan CTL (sitotoksit T lenfositleri) veya CD8+ T hücreleri adaptif bağışıklığın bir parçasıdır. Hem NK hücreleri hemde CD8+ T hücreleri aktive edildikten sonra efektör hücre olarak adlandırılmıştır. NK hücreleri ve CTL hücreleri, tümör hücrelerini öldürmek için ile temas halinde olmaktadır. NK hücreleri hiçbir uyarıya ihtiyaç duymazlar, sürekli devriye yaparlar ve tümör hücrelerini yabancı olduğunu anladığında öldürürler (Pillis vd, 2014).

Lisette G. de Pillis ve Radunskaya (2003a), doğal öldürücü hücreleri (NK), adaptif bağışıklık hücreleri (CTL) ve tümör hücresi etkileşimlerini içeren diferansiyel denklem

modeli geliştirmiştir. Pillis modelinin gelişiminde çeşitli biyolojik varsayımlardan yararlanmıştır. Bu varsayımlar hem bağışıklık sisteminin görevleri hakkında kabul edilmiş bilgileri hem de Diefenbach vd (2001), Dudley vd (2002) ve Donnelly (2003) alışmalarındaki sonuçlara dayanmaktadır (Pillis ve Radanskaya, 2003a). Pillis modeli aşağıdaki varsayımlara dayanmaktadır:

1. Bir tümör hücre si bağışıklık yanıtının yokluğunda büyür bu büyüme faktörü lojistik büyümedir.
2. Hem doğıal öldürücü hücreler(NK) hemde CD8+ T hücreleri tümör hücresini öldürme yeteneğıine sahiptir.
3. Hem NK hücreleri hemde CD8+ hücreleri sitolitik aktiviteyi artırarak tümör hücresine tepki verir.
4. NK hücreleri doğıuştan gelen bağışıklık yanıtı olduğı için tümör hücresi bulunmasa bile vücutta bulunurlar.
5. Bağışıklık yanıtının bir parçası olan CD8+ T hücreleri ancak tümör hücrelerinin varlığında vücutta çok sayıda bulunurlar.
6. NK ve CD8+ hücrelerinin bir kısmı tümör hücresiyle karşılaştıktan sonra inaktif hale gelir.

Denklemdede  hücre popülasyonu şöyle ifade edilir:

- $T(t)$, t zamanında tümör hücresi popülasyonu
- $N(t)$, t zamanında doğıal öldürücü hücre etkinliğıinin toplam seviyesi
- $L(t)$, t zamanında edinsel CD8+ T hücre etkinliğıinin toplam seviyesi

Yukarıdaki varsayımlar kullanılarak her bir denklemin büyüme ve ölüm oranı, hücre-hücre öldürme oranı(bağışıklık hücrelerinin tümör hücrelerini öldürmesi veya tümör hücrelerinin bağışıklık hücrelerini öldürmesi), efektör hücrelerin oğıalma oranı ve efektör hücrelerin inaktivasyon oranı açısından popülasyon değışim hızını veren üç boyutlu diferansiyel denklem sistemi tanımlanmıştır.

Tümör hücre popülasyonunun değışim oranı =

$$(Büyüme \text{ ve } ölüm \text{ oranı}) + (hücre - hücre \text{ öldürme oranı})$$

Efektör hücre popülasyonlarının değışim oranı =

$$(Büyüme \text{ ve } ölüm \text{ oranı}) + (oğıalma \text{ oranı}) - (İnaktivasyon \text{ oranı})$$

Tümör ve bağışıklık hücre popülasyonları için büyüme ve ölüm terimlerinin kaynağı (1), (3) ve (4) maddelerindeki varsayımlara, hücre-hücre öldürme terimi (2) maddesindeki

varsayıma, efektör hücrenin çoğalma terimi (6) maddesindeki varsayıma ve efektör hücrenin ölüm terimi ise (5) maddesindeki varsayımlara dayandırılmaktadır. (Pillis ve Radunskaya, 2006)

Efektör hücre çoğalma terimi Michaelis-Menten formu olduğu kabul edilir. Michaelis-Menten dinamikleri tümör hücreleri tarafından bağışıklık hücrelerinin çoğalmasına yönelik olarak elde edilmektedir. Bu dinamikler, bir efektör hücre bileşenini içeren matematiksel tümör modellerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çünkü Michaelis-Menten formu efektör hücrelerin belli bir doygunluk noktasına kadar ulaşmasını sağlamaktadır (Şekil 1.2’de belirtildiği gibi). Büyüme, ölüm çoğalma ve inaktivasyon terimleri eklenerek oluşturulan üç boyutlu diferansiyel denklem

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= aT(1 - bT) - cNT - DT \\ \frac{dN}{dt} &= \sigma - fN + \frac{gT^2}{h + T^2}N - pNT \\ \frac{dL}{dt} &= -mL + \frac{jD^2}{k + D^2}L - qLT + rNT\end{aligned}\tag{1.19}$$

şeklinde olur. Burada $a, b, c, f, g, p, m, j, q, r$ parametre değerleri deneysel sonuçlarla belirlenen pozitif sabitlerdir. CD8+ T hücreleri, tümör hücreleri ile NK hücrelerinin bir kısmının etkileşimi sonucunda uyarılır. Bu uyarım denklemde $+rNT$ ile temsil edilir. $-fN$ ve $-mL$ sırasıyla NK ve CD8+ hücrelerinin doğal ölüm oranlarıdır. NK hücreleri doğuştan gelen bağışıklık yanıtı olduğu için vücutta her zaman bulunmaktadır. Bu durum sabit kaynak oranı σ ile temsil edilir. Geliştirilen modelin en önemli bileşenleri tümör hücreleri ile NK hücreleri veya tümör hücreleri ile CD8+ T hücreleri arasındaki rekabeti tanımlayan terimlerdir. NK hücrelerinin tümör hücresi üzerindeki etkisini gösteren terim $-cNT$, CD8+ T hücrelerinin tümör hücresi üzerindeki etkisini gösteren terim $-DT$ ’dir. Tümör hücrelerinin NK ve CD8+ T hücreleri üzerindeki etkisini gösteren terimler $-pNT$ ve $-qLT$ ’dir. Bu terimler NK ve CD8+ T hücrelerinin inaktivasyon oranıdır. $+\frac{gT^2}{h+T^2}N$ ve $+\frac{jD^2}{k+D^2}L$ terimleri sırasıyla NK ve CD8+ T hücrelerinin çoğalma oranıdır (Pillis ve Radunskaya, 2003a; Pillis ve Radunskaya, 2006; Pillis vd, 2009; Pillis vd, 2014).

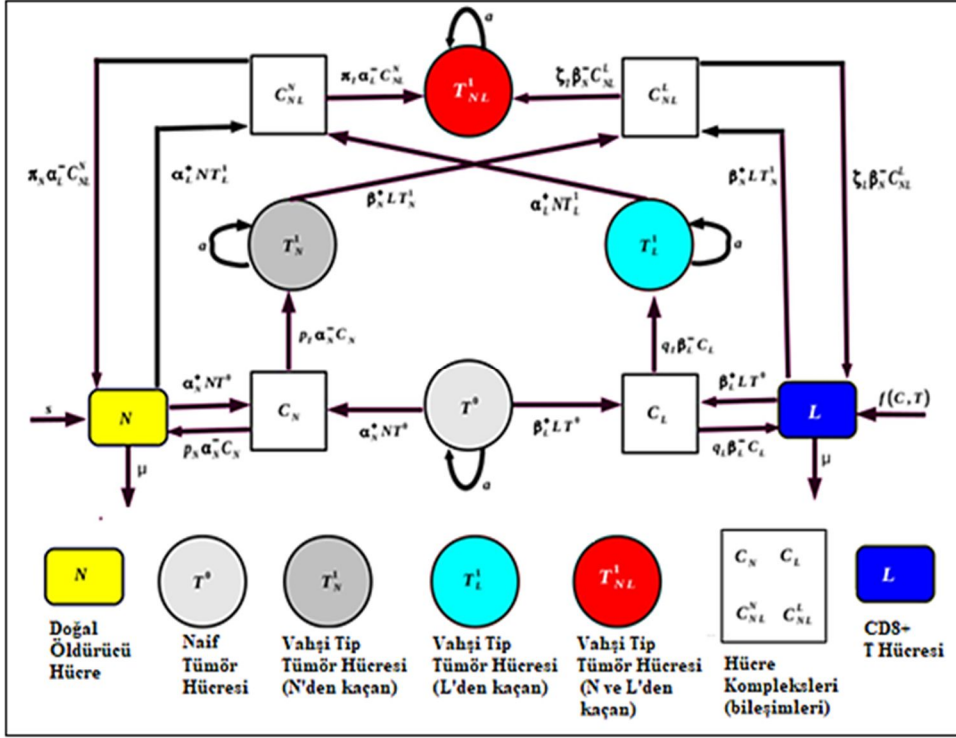
NK hücrelerinin tümör hücresini öldürme terimi ($-cNT$), NK hücre popülasyonu büyüklüğü ile orantılı olduğu varsayılmaktadır. Bu varsayım Pillis tarafından incelenen tüm

verilerle tutarlı çıkmıştır. Aynı varsayım CD8+ T hücrelerinin verileriyle tutarlı çıkmamıştır. Bu nedenle CD8+ T hücrelerinin tümör hücrelerini öldürme teriminde $(-DT)$ ifade edilen D rasyonel formu Pillis tarafından

$$D = \frac{d \left(\frac{L}{T}\right)^\lambda}{s + \left(\frac{L}{T}\right)^\lambda} \quad (1.20)$$

şeklinde ifade edilmiştir (Pillis ve Radunskaya, 2003a; Pillis vd, 2005; Pillis ve Radunskaya, 2006; Pillis vd, 2009; Pillis vd, 2014). λ bileşeni ölüm oranının bağışıklık-tümör oranına nasıl bağlı olduğunu gösterir. s parametresi tümör boyutu eğrisinin maksimum değerinin yarısına ulaştığı değerdir (Şekil 1.2’deki gibi diklik katsayısı olarak değerlendirilebilir). Bu nedenle artan s değeri eğimi sağa kaydırır. d parametresi ise maksimum hücre ölüm oranını verir (Pillis vd, 2014). Pillis oluşturduğu bu model (1.19) üzerine immunoterapi ve kemoterapi terimleri eklemiş, deneysel olarak bulunan parametre değerlerine göre sayısal analiz yöntemlerini kullanarak bu tedavi yollarının tümör hücresi üzerindeki etkisini incelemiştir (Pillis ve Radunskaya, 2006; Pillis vd, 2009; Pillis vd, 2014). Pillis efektör hücre bileşenlerinin (CD8+ T hücreleri ve NK hücresi) tümör hücresi üzerindeki etkisini gösteren matematiksel model tanımlamış fakat tümör hücrelerinin bağışıklık sistemi bileşenlerinin bir veya iki kolundan nasıl sızdığını ve tümör hücrelerinin bağışıklık gözetiminden kaçtıktan sonra nasıl geliştiğini göstermemiştir.

Bağışıklık gözetiminden kaçan tümör hücreleri gelecekte karşılaşacakları bağışıklık saldırılarına karşı çeşitli savunma mekanizmaları geliştirmektedir. NK yada CD8+ T hücreleri(CTL) ile karşılaştıktan sonra kaçan tümör hücresi, sonraki etkileşimlerinde bağışıklık saldırılarını azaltacak kimyasal salınımda bulunurlar (Mahasa vd, 2016). Khaphetsi Joseph Mahasa, daha önce açıklanan Kuznetsov vd (1994), Pillis ve Radunskaya (2003a), Matzavinos vd (2004), Pillis vd (2005), Al-Tameemi vd (2012), modellerini geliştirerek bağışıklık sistemi bileşenlerinin bir veya iki kolundan kaçan tümör hücrelerinin, gelişimini ve bağışıklık sistemi bileşenleri ile etkileşimini açıklayan kinetik şemayı aşağıdaki gibi ifade etmiştir.



Şekil 1.6. Tumor hücreleri ile doğal öldürücü hücreler ve CD8+ T lenfositleri arasındaki etkileşimi gösteren şema

Şekil 1.6'da CD8+ sitotoksik T lenfositleri L ile doğal öldürücü hücreler N ile temsil edilir. Tumor hücrelerinden T^0 , naif (saf) tumor hücrelerini (bağışıklık hücrelerine karşı kaçış mekanizması geliştirmemiş tumor hücreleri) T_N^1 , T_L^1 , T_{NL}^1 ise vahşi tip tumor hücrelerini (belirli bir bağışıklık saldırılarından gizlenebilen tumor hücresi) temsil eder. T 'nin üzerindeki 0 naifliği (saflığı), 1 ise vahşiliği ifade eder. Bunun yanında C_N kompleksi NK ile naif tumor hücresi arasındaki bileşimi, C_L kompleksi CTL ile naif tumor hücresi arasındaki bileşimi, C_{NL}^N kompleksi CTL'lerden kaçan NK hücresi ve vahşi tipli tumor hücresi tarafından oluşturulan bileşimi, C_{NL}^L kompleksi ise NK'den kaçan CTL ve vahşi tipli tumor hücresi arasındaki bileşimi temsil etmektedir.

Mahasa vd (2016), bağışıklık hücresi ve tumor hücresi etkileşiminde Pillis ve Radunskaya (2003a) modelinde açıklanan varsayımları modelinde kullanmıştır. Mahasa vd (2016) modelinin temelini Pillis ve Radunskaya (2003a) modelinin varsayımları oluşturmasına rağmen modelinde tumor hücrelerinin bağışıklık sistemi bileşenlerinin bir veya iki kolundan nasıl sızdığını ve tumor hücrelerinin bağışıklık gözetiminden kaçtıktan sonra nasıl geliştiğini açıklamamıştır. Bundan dolayı bu varsayımlara ek olarak

- Bir tümör hücresi NK hücresi gözetiminden kaçarsa, tekrar NK ile karşılaşmasında NK aracılı öldürmeye karşı tümör direnci artar. Aynı benzetme CTL gözetimi içinde geçerlidir.

- NK aracılı öldürme işleminden kaçıp kurtulan vahşi tipli tümör hücresi tekrar NK ile karşılaşmasında kompleks oluşturma olasılığı çok küçüktür veya sıfırdır. (Al-Tameemi vd, 2012)

varsayımları kabul edilmiştir (Mahasa vd, 2016). Şekil 1.6'daki kinetik şemaya ve yukarıdaki varsayımlara bağlı olarak bağışıklık hücresi (NK ve CTL) ve tümör hücresi arasındaki etkileşimleri tanımlayan model, aşağıda doğrusal olmayan adi diferansiyel denklemleri tarafından verilmektedir:

$$\begin{aligned}
\frac{dN}{dt} &= \underbrace{s}_{\text{kaynak}} - \underbrace{\mu_1 N}_{\text{doğal ölüm}} - \underbrace{\alpha_N^+ NT^0}_{\text{lokal kinetik } (T^0 \text{ ile})} + \underbrace{p_N \alpha_N^- C_N}_{\text{lokal kinetik } (T_L^1 \text{ ile})} - \underbrace{\alpha_L^+ NT_L^1 + \pi_N \alpha_L^- C_{NL}^N}_{\text{lokal kinetik } (T_N^1 \text{ ile})} \\
\frac{dT^0}{dt} &= \underbrace{f(C, T)}_{\text{çoğalma}} - \underbrace{\mu_2 T^0}_{\text{doğal ölüm}} - \underbrace{\beta_L^+ LT^0 + q_L \beta_L^- C_L}_{\text{lokal kinetik } (T^0 \text{ ile})} - \underbrace{\beta_N^+ LT_N^1 + \xi_L \beta_N^- C_{NL}^L}_{\text{lokal kinetik } (T_N^1 \text{ ile})} \\
\frac{dT^0}{dt} &= \underbrace{aT^0(1 - bT^0)}_{\text{lojistik büyüme}} - \underbrace{\alpha_N^+ NT^0}_{\text{lokal kinetik } (N \text{ ile})} - \underbrace{\beta_L^+ LT^0}_{\text{lokal kinetik } (L \text{ ile})} \\
\frac{dT_N^1}{dt} &= \underbrace{aT_N^1(1 - bT_N^1)}_{\text{lojistik büyüme}} + \underbrace{p_T \alpha_N^- C_N}_{N' \text{ den kaçış}} - \underbrace{\beta_N^+ LT_N^1}_{\text{lokal kinetik } (L \text{ ile})} \\
\frac{dT_L^1}{dt} &= \underbrace{aT_L^1(1 - bT_L^1)}_{\text{lojistik büyüme}} + \underbrace{q_T \beta_L^- C_L}_{L' \text{ den kaçış}} - \underbrace{\alpha_L^+ NT_L^1}_{\text{lokal kinetik } (N \text{ ile})} \\
\frac{dT_{NL}^1}{dt} &= \underbrace{aT_{NL}^1(1 - bT_{NL}^1)}_{\text{lojistik büyüme}} + \underbrace{\xi_T \beta_N^- C_{NL}^L}_{L' \text{ den kaçış}} + \underbrace{\pi_T \alpha_L^- C_{NL}^N}_{N' \text{ den kaçış}}
\end{aligned} \tag{1.20}$$

(1.20) modelindeki $s, \mu_1, \mu_2, a, b, \alpha_N^+, \alpha_N^-, \beta_L^+, \beta_L^-, \alpha_L^+, \alpha_L^-, \beta_N^+, \beta_N^-, p_N, p_T, q_L, q_T, \pi_N, \pi_T, \xi_L, \xi_T$ parametreleri pozitifdir. s parametresi kaynak oranı, μ_1 ve μ_2 ise sırasıyla NK hücrelerinin ölüm oranı ve CTL hücrelerinin ölüm oranıdır. a parametresi tümör hücresi büyüme oranı, b ise tümör hücresinin taşıma kapasitesidir. Bu parametreler dışında kalan $\alpha_N^+, \alpha_N^-, \beta_L^+, \beta_L^-, \alpha_L^+, \alpha_L^-, \beta_N^+, \beta_N^-, p_N, p_T, q_L, q_T, \pi_N, \pi_T, \xi_L, \xi_T$ parametreleri ise bağışıklık hücresi-tümör hücresi etkileşimine bağlı olarak oluşan bağlanma, ayrılma ve

birleşme oranlarıdır. Bağışıklık sistemi sınırsız bir şekilde CD8+ T hücresi üretmediğinden modele eklenen $f(C, T)$ çoğalma terimi belli bir doygunluğa kadar ulaşacaktır. Böylelikle f fonksiyonu Kuznetsov vd (1994) ve Matzavinos vd (2004) modellerinde olduğu gibi

$$f(C, T) = \underbrace{\frac{r_1 C_L}{g + T^0}}_{\text{Naif tümörlere yanıt olarak CD8+ T hücrelerinin çoğalması}} + \underbrace{\frac{r_2 C_{NL}^L}{g + T_N^1}}_{\text{Vahşi tipli tümörlere yanıt olarak CD8+ T hücrelerinin çoğalması}} \quad (1.21)$$

olarak yazılabilir. Burada r_1, r_2 ve g parametreleri pozitifdir. r_1 parametresi, CD8+ T hücresi ile naif tümör hücresi kompleksi neticesinde oluşan CD8+ T hücresinin çoğalma oranı, r_2 parametresi ise CD8+ T hücresi ile vahşi tipli tümör hücresi kompleksi neticesinde oluşan CD8+ T hücresinin çoğalma oranıdır. r_1 ve r_2 parametreleri $r_1 \geq r_2 \geq 0$ şeklinde ifade edilmektedir. Bunun nedeni bağışıklık hücresiyle etkileşime giren tümör hücresinin sonraki karşılaşmalarında bağışıklık sistemine karşı direnç göstermesidir. g parametresi, İmmünojenik (bağışıklık oluşturan) tümör hücrelerine yanıt olarak çoğalan maksimum CD8+ T hücresi oranıdır. T^0 ve T_N^1 , CD8+ T hücresi ile etkileşime girerek kompleks oluşturan (C_L ve C_{NL}^L komplekslerini) tümör hücreleridir (Mahasa vd, 2016).

Hücre kompleksleri ile sonuçlanan tümör-bağışıklık etkileşimleri şekil.3’de türetilen kinetikler tarafından ifade edilmektedir. Bu nedenle kompleksler için denklemler şu şekilde verilmektedir.

$$\begin{aligned} \frac{dC_N}{dt} &= \underbrace{\alpha_N^+ N T^0 - \alpha_N^- C_N}_{N \text{ ve } T^0 \text{ arasındaki kompleks form}} \\ \frac{dC_L}{dt} &= \underbrace{\beta_L^+ L T^0 - \beta_L^- C_L}_{L \text{ ve } T^0 \text{ arasındaki kompleks form}} \\ \frac{dC_{NL}^N}{dt} &= \underbrace{\alpha_L^+ N T_L^1 - \alpha_L^- C_{NL}^N}_{L \text{ ve } T_L^1 \text{ arasındaki kompleks form}} \\ \frac{dC_{NL}^L}{dt} &= \underbrace{\beta_N^+ L T_N^1 - \beta_N^- C_{NL}^L}_{L \text{ ve } T_N^1 \text{ arasındaki kompleks form}} \end{aligned} \quad (1.22)$$

(1.20) denklem sistemi, (1.22) kompleks hücrelerin oluşturduğu denklem sistemi ile birlikte toplam on boyutlu diferansiyel denklem modeli elde edilmiştir. Bu modelin başlangıç koşulları

$$N(0) = N_0, L(0) = L_0, T(0) = T_0, T_N^1(0) = T_L^1(0) = T_{NL}^1(0) = 0, \\ C_N(0) = C_L(0) = C_{NL}^L(0) = C_{NL}^N(0) = 0,$$

şeklinde olmaktadır. Bir NK hücresi veya CD8+ T hücresi ile tümör hücresi arasında oluşan komplekslerin oluşumu ile geçen zaman, ayrışması ile geçen zaman arasındaki fark neredeyse birbirine eşit olmaktadır (Kuznetsov vd, 1994). Bundan dolayı (1.12) denkleminde de belirtildiği gibi $\frac{dC_N}{dt} = \frac{dC_L}{dt} = \frac{dC_{NL}^N}{dt} = \frac{dC_{NL}^L}{dt} \approx 0$ 'dır. Buna göre kompleks hücre hız denklemlerinin sıfıra eşitlenmesiyle oluşan kompleks hücreler

$$C_N = \left(\frac{\alpha_N^+}{\alpha_N^-}\right) NT^0; C_L = \left(\frac{\beta_L^+}{\beta_L^-}\right) LT^0; C_{NL}^N = \left(\frac{\alpha_L^+}{\alpha_L^-}\right) NT_L^1; C_{NL}^L = \left(\frac{\beta_N^+}{\beta_N^-}\right) LT_N^1 \quad (1.23)$$

olur. Bu kompleks hücre eşitlikleri (1.21) çoğalma teriminde ve (1.20) denklem sisteminde yerine yazıldığı takdirde bağışıklık hücresi (NK ve CTL) ve tümör hücresi arasındaki etkileşimleri tanımlayan altı boyutlu model, aşağıda doğrusal olmayan adi diferansiyel denklemleri ile ifade edilmektedir (Mahasa vd, 2016).

$$\begin{aligned} \frac{dN}{dt} &= s - \mu_1 N - (1 - p_N) \alpha_N^+ NT^0 - (1 - \pi_N) \alpha_L^+ NT_L^1 \\ \frac{dL}{dt} &= f(C, T) - \mu_2 L - (1 - q_L) \beta_L^+ LT^0 - (1 - \xi_L) \beta_N^+ LT_N^1 \\ \frac{dT^0}{dt} &= aT^0(1 - bT^0) - \alpha_N^+ NT^0 - \beta_L^+ LT^0 \\ \frac{dT_N^1}{dt} &= aT_N^1(1 - bT_N^1) + p_T \alpha_N^+ NT^0 - \beta_N^+ LT_N^1 \\ \frac{dT_L^1}{dt} &= aT_L^1(1 - bT_L^1) + q_T \beta_L^+ LT^0 - \alpha_L^+ NT_L^1 \\ \frac{dT_{NL}^1}{dt} &= aT_{NL}^1(1 - bT_{NL}^1) + \xi_T \beta_N^+ NT_N^1 + \pi_T \alpha_L^+ LT_L^1 \end{aligned} \quad (1.24)$$

Sayısal sonuçları deneysel verilerle uyumlu olan (1.7), (1.8), (1.9), (1.10), (1.13), (1.14), (1.15), (1.20) ve (1.24) modelleri ışığında tümör-bağışıklık gözetim modeli oluşturulacak ve modelin sayısal analizi yapılacaktır.

1.2. Literatür Özeti

Tümör-bağıışıklık etkileşimleri ile ilgili matematiksel çalışmalar tümör hücresi büyüme modelinin oluşturulması ile başlamıştır. Tümör hücresi ile bağışıklık sistemi arasındaki ilişki tanımlanırken popülasyon dinamiklerinden faydalanılmıştır. İngiliz matematikçi ve iktisatçı Thomas Malthus 18. yy. sonlarında “Nüfus İlkesi Üzerine Bir Deneme” adlı çalışmasında nüfus büyüme hızının nüfus büyüklüğü ile orantılı olduğunu varsaymıştır (Malthus, 1978). Bu büyüme oranı üstel büyüme olarak tanımlanmıştır. Belçikalı matematikçi Verhulst ise 1938’de üstel büyüme denkleminin genelleştirilmiş hali olan Lojistik büyüme denklemini tanımlayarak nüfus artışının ülkenin büyüklüğü ve doğurganlığı ile sınırlı olduğunu ve nüfusun istikrarlı bir duruma yaklaşması gerektiğini belirtmiştir (Smith, 1977; Forsy ve Marciniak-Czochra, 2003; Bacaër, 2011). Lojistik büyüme denklemi tümör hücresi popülasyon modeline uyarlanmış ve bu kapsamda tümör hücresinin büyümesi ve çoğalmasına yönelik matematiksel modeller geliştirilmiştir (Admon ve Maan, 2017).

Tümör hücresi ile Efektör (bağıışıklık) hücre arasındaki ilişkiyi anlamak için popülasyon konularındaki av-avcı ilişkisi ele alınmıştır. 1920’de Alfred Lotka ve 1925’te Vito Volterra isimli araştırmacılar av-avcı arasındaki etkileşimi modelleyen çalışmalar yapmışlardır. Avcı yokluğunda avın büyüyeceğini, av-avcı arasındaki etkileşimlerin av için zararlı avcılar(yırtıcılar) için yararlı olacağını belirtmiştir. Hücre popülasyonu modellemelerinde tümör hücresi av, bağışıklık hücresi ise avcı olarak kabul edilmiş ve bu sayede tümör bağışıklık arasındaki ilişki anlaşılmaya çalışılmıştır (Adam ve Bellomo, 1997; Bellomo ve Preziosi, 2000; Brauer ve Castillo-Chavez, 2012; Israel ve Gasca, 2013; Addison vd, 2017). Literatürde tümör-bağıışıklık etkileşimleri en fazla deterministik olarak karşımıza çıkmaktadır. Bazı deterministik modellerin stokastik ve rastgele etki altında tekrar modellenip yorumlandığını görmekteyiz.

Bir tümöre karşı bağışıklık tepkisi, genellikle dominant bir rol oynayan sitotoksik T lenfositleri (CTL) ve doğal öldürücü (NK) hücreleri ile hücre aracılıdır. Bağışıklık sistemi ile büyüyen bir tümör arasındaki etkileşimlerin birçok matematiksel modeli geliştirilmiştir (Merrill, 1982; Merrill ve Sathananthan, 1986; Perelson ve Macken, 1984). Bu modellerde biyolojik olarak önemli parametrelerin sayısal tahminleri elde edilmiş, bir takım parametre tahminleri yapılmıştır. Rus matematikçi Viladimir A. Kuznetsov tarafından 1994 yılında yayınlanan “Nonlinear Dynamic of Immunogenic Tumors: Parameter Estimation and Global

Bifurcation Analysis” isimli makalesinde tümör hücresi ile efektör hücre (bağışıklık hücresi) arasındaki etkileşimi kinetik şema ile açıklayarak tümör-efektör hücre etkileşim modelini oluşturmuştur. Bu model, tümör bağışıklık etkileşimine bağlı olarak oluşturulan diğer birçok deterministik modelin de temelini oluşturmaktadır. Viladimir A. Kuznetsov 1994 yılında yaptığı çalışma sonucunda oluşturduğu model bundan önce ki modellerin çoğundan farklı olduğu anlaşılmaktadır. Çünkü Kuznetsov bu modelde efektör hücrelerinin inaktivasyonunun yanı sıra efektör hücreler tarafından tümörün diğer hücrelere de yayılmasını hesaba katmıştır. Modelde dallanma teorisi kullanılarak sistemin nitel davranışları incelenmiştir. Ayrıca deneysel verilere uygun olarak parametre tahminlerinde bulunulmuştur (Kuznetsov vd, 1994). Oluşturulan kinetik model birçok modelin temelini oluşturmuştur (Callewaert vd, 1988; Pillis ve Radunskaya, 2003a; Matzavinos vd, 2004; Chaplain ve Matzavinos, 2006; Pillis ve Radunskaya, 2006; Pillis vd, 2009; Al-Tammemi vd, 2012; Pillis vd 2014; Malinzi vd, 2018; Mahasa vd, 2016).

Oluşturacağımız modelin en önemli kısımlarından biri bağışıklık hücresinden kaçan tümör hücrelerinin nasıl geliştiğini ve hayatta kaldığını açıklamaktır. 2016 yılında Khaphetsi Joseph Mahasa yaptığı çalışmada tümör hücresi ile bağışıklık gözetimi arasındaki ilişkiyi açıklayan yeni bir model sunmuştur. “Mathematical of tumor-immune surveillance” ismi ile yayınladığı makalesinde tümör hücrelerinin, doğal katil (NK) hücreleri ve aktive edilmiş CD8+ sitotoksik T lenfositlerinin (CTL'ler) aracılık ettiği bağışıklık sistemi ile kısa süreli karşılaşmasını nasıl geliştirdiğini ve hayatta kaldığını açıklamıştır. Model, immün lenfositler ve çeşitli tümör hücre popülasyonları arasındaki etkileşimi açıklayarak tümörlerin her iki konakçı bağışıklık kolundan (doğuştan gelen ve uyarlanabilir bağışıklık) nasıl kaçtığını göstermek için tasarlanmıştır. Kaçma girişiminde bulunan tümör hücrelerinin zaman içerisinde bağışıklık sistemine karşı nasıl direnç gösterdiği de açıklanmaktadır. Ayrıca tek bir bağışıklık hücre çeşidinin tümörü etkisiz hale getirmede yetersiz kaldığı ve NK hücrelerinin kaynak oranının artırılması CTL'den kaçan tümör hücrelerini azaltabileceği görülmüştür (Mahasa vd, 2016). Literatürde tasarlanan modeller incelendiğinde genellikle deneysel verilere uygun parametre seçimi ve tümör hücresini inaktif hale getirmek için hedeflenen parametre değerleri üzerinde durulmuştur. Tümör hücresini yayılmasını engellemeye yönelik uygulanan kemoterapi, immunoterapi ve viroterapi tedavi yöntemlerine bağlı olarak da birçok model tanımlanmıştır. Son 10-15 yıllık süreçte baktığımızda tedavi yöntemlerine bağlı olarak tasarlanan modellerin parametre tahminlerini yapmanın yanı sıra tümörsüz denge noktasında ve endemik denge noktalarında kararlılık

durumlarının da incelendiğini görmekteyiz. (Glendinning, 1994; Pillis ve Radunskaya, 2006; Sarkar, 2006; Ghaffari ve Nasserifar, 2009; Karaoğlu, 2010; Agarwal ve Bhadauria, 2011; Starkov ve Krishchenko, 2013; Khanjanchi, 2013; Laaroussi vd, 2014; Valle vd, 2016; Sharma ve Samanta, 2016, Rozova ve Bratus, 2016; Admon ve Maan, 2017; Liu ve Liu, 2017; Malinzi vd, 2018)

Lisette G. de Pillis, Ami E. Radunskaya ve Charles L. Wiseman tarafından 2005 yılında ortaya konulan kombinasyon tedavilerin tümör hücresi üzerindeki etkilerini inceleyen “Mixed immunotherapy and Chemotherapy of Tumors: Modeling, Applications and Biological Interpretations” çalışmada tümör-bağışıklık etkileşimlerini içeren model değişkenlerine aşı ve kemoterapi tedavileri gibi hücre popülasyonu seviyesinde kanser büyümesini düzenleyen yeni değişkenler ekleyip matematiksel bir model geliştirilmiştir. Bu modelin denge noktaları bulunarak kararlılık özellikleri incelenmiş, çatallanma analizi yapılarak diferansiyel denklem sisteminin dinamikleri karakterize edilmiştir. Sistemin en önemli özelliği kombinasyon tedavilerinin tümör üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Deneysel araştırmalar sonucunda ulaşılan hem fare deneyleri hem de insan deneyleri üzerinden elde edilen parametreler kullanılarak karma kemo-immuno ve aşı terapilerinin sayısal simülasyonları incelenmiştir. Çalışma sonunda kombinasyon halindeki terapilerin tümörü ortadan kaldıracabileceği görülmüştür (Pillis vd, 2005). Lisette G. de Pillis ‘in tedavi yöntemlerinde kullandığı model üzerinde bazı çalışmalar yapılmıştır (Liu ve Liu, 2017). Pung Liu isimli araştırmacının yaptığı çalışmada 2017 yılında yayınlanan “Dynamics of a Tumor-Immune Model Considering Targeted Chemotherapy” başlıklı makalesinde hedeflenen uygun kemoterapi doz miktarını göz önüne alarak matematiksel bir tümör bağışıklık sistemi modeli oluşturmuştur. Model değişkenlerinin çözümlerinin pozitifliğini ve sınırlılığını incelemiş modelin denge noktaları bulunarak asimptotik kararlılık ve global kararlılık gibi nitel analizler yapılmıştır. Analitik sonuçların doğruluğunu göstermek için ise bazı simülasyonlara yer vermiştir. Bazı modellerde R_0 temel üreme sayısı hesaplanarak buna göre kararlılık analizi yapılmıştır. Hastalısız denge noktası ve endemik denge noktalarının asimptotik kararlı veya global kararlı olup olmadıkları R_0 değerine göre yorumlanmıştır (Sasry, 1999; Lejeune vd, 2008; Laaroussi vd, 2014).

Tümör bağışıklık modellerinin deterministik olarak kararlılık ve dallanma analizine yönelik yapılan çalışmaların dışında modellere stokastik etki terimi eklenerek oluşturulan stokastik diferansiyel denklemlerle ilgili de birçok çalışmanın mevcut olduğu görülmektedir. Stokastik diferansiyel denklemlerin temeli Brown Hareket sürecine dayanmaktadır. Winner

süreci olarak da adlandırılan Brown Hareket süreci Robert Brown tarafından 1827’de genel olarak Brownian hareketi olarak adlandırılan rasgele davranışı temsil eden matematiksel bir yapıdır. Stokastik diferansiyel denklemlerle ilgili detaylı stokastik analiz yapılması 1940 yılında japon matematikçi Kiyoshi İto’nun çalışmaları ile başlamıştır (İto, 1944). Stokastik analizin gelişmesi ile birlikte stokastik diferansiyel denklemlere bağlı olarak stokastik integral, stokastik kontrol, stokastik kararlılık hesaplamaları yapılmış ve yaklaşık çözüm yöntemleri elde etmek için Stokastik Euler-Maruyama, Stokastik Milstein, Stokastik Runge-Kutta gibi Stokastik sayısal çözüm yolları geliştirilmiştir (Salleh, 2010). Stokastik diferansiyel denklemlerin gelişimine paralel olarak literatürde stokastik modellemelerle ilgili birçok çalışmaya rastlamak mümkündür. Sağlık, tıp, biyoloji, finans gibi birçok alanda stokastik modellemeler kullanılmaktadır. Stokastik modellemeler biyoloji alanında tümör bağışıklık etkileşimi sonucunda ortaya çıkan modellerde de kullanılmaktadır. Biyoloji alanındaki stokastik modelleme çalışmalarında deterministik modeller ile ortaya çıkan sonuçlar karşılaştırılarak model hakkında yorumlama yapılması sıklıkla karşılaşılan çalışmalar arasında yer almaktadır (Mukherjee, 2003; Sarkar ve Banerjee, 2005; Li ve Cheng, 2017; Ofomata vd, 2017; Wang, 2017).

Deterministik diferansiyel denklem modellerindeki terimlere rastgele etki eklenerek oluşturulan denklem rastgele diferansiyel denklem olarak adlandırılmaktadır. Literatür incelendiğinde deterministik ve stokastik modellerin aksine, rastgele modellerle ilgili çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir. Son dönemde bu alanda yapılan en önemli çalışmalardan biri 2017 yılında Mehmet Merdan tarafından yapılan “Deterministic Stability and Random Behavior of a Hepatitis C Model” başlıklı çalışmada Hepatit C modelinin temel üreme sayısı(R_0) bulunarak kararlılık analizi yapılmış ve model normal ve simetrik üçgensel dağılımına sahip rastgele etkiler altında incelenmiştir (Merdan, 2017).

1.3. Kararlılık ile İlgili Tanımlar

Tanım 1.1. (Denge Noktası): $D \subset \mathbb{R}^n$ bölgesinde $f: D \rightarrow \mathbb{R}^n$ Lipschitz özelliğini sağlayan bir dönüşüm olmak üzere,

$$\dot{x} = f(x), \quad x(0) = x_0 \quad (1.25)$$

sisteminde $f(x^*) = 0$ şartını sağlayacak şekilde $x^* \in D$ varsa x^* 'e (1.25) sisteminin denge noktası veya kritik noktası denir. Sistemin kritik noktasına bakılarak kararlılık hakkında yorum yapılabilir. Doğrusal sistemlerde bir tane kritik nokta (denge noktası) bulunurken doğrusal olmayan sistemlerde ise birden fazla kritik nokta bulunabilir. Daha sonra da ifade edilebileceği gibi birçok kararlılık problemi denge noktalarına göre çözümlenebilmektedir. Şimdi doğrusal olan sistemler ve doğrusal olmayan sistemlerle ilgili temel kararlılık tanımlarını vereceğiz.

1.3.1. Doğrusal Olmayan Sistemlerde Kararlılık

Doğrusal olmayan bir dinamik sistem genellikle

$$\dot{x} = f(x, t), \quad (1.26)$$

şeklindeki doğrusal olmayan denklem ile gösterilir. Burada $f, n \times 1$ boyutunda doğrusal olmayan vektör değerli bir fonksiyon ve $x, nx1$ boyutunda durum vektörüdür. (1.26) denkleminin çözümü olan $x(t)$, genellikle durum uzayındaki bir eğriye karşılık gelir. Doğrusal olmayan sistemlerde sistem matrisinin zamana göre değişip değişmediğine göre sınıflandırılırlar. Zaman içermeyen sistemlere otonom sistem, zaman içeren sistemlere ise otonom olmayan sistemler denir. (1.26) otonom olmayan sistemi

$$\dot{x} = f(x) \quad (1.27)$$

şeklinde otonom sisteme dönüştürülebilir.

Herhangi bir doğrusal olmayan denkleminin denge noktası $x^* = 0$ olsun.

Tanım 1.2. (Kararlılık): Eğer herhangi bir $\varepsilon > 0$ için $t \geq 0$ olması şartıyla $\|x_0\| < \delta$ iken $\|x(t)\| < \varepsilon$ olacak şekilde bir $\delta > 0$ varsa x^* denge noktası kararlıdır.

Tanım 1.3. (Kararsızlık): x^* denge noktasında kararlı değilse kararsızdır denir.

Tanım 1.4. (Asimptotik Kararlılık): Kararlı $x^* = 0$ denge noktasında $\|x_0\| < \delta$ iken $\lim_{t \rightarrow \infty} \|x(t)\| = 0$ olacak şekilde $\delta > 0$ bulunabiliyorsa $x^* = 0$ denge noktasında (1.27) sistemi asimptotik kararlıdır. Ayrıca $t \geq T$ olmak şartıyla $\varepsilon > 0$ olduğunda $\|x(t)\| \leq \varepsilon$ olacak şekilde $T > 0$ vardır.

Tanım 1.5. (Global Asimptotik Kararlılık): Kararlı $x^* = 0$ denge noktasında (1.27) sisteminin $x(0) = x_0$ başlangıç koşulu için $\lim_{t \rightarrow \infty} \|x(t)\| = 0$ oluyorsa $x^* = 0$ denge

noktasında global asimptotik kararlıdır. Ayrıca $M > 0$ ve $\varepsilon > 0$ için $t \geq T$ olmak şartıyla $\|x_0\| < M$ iken $\|x(t)\| \leq \varepsilon$ olacak şekilde $T > 0$ vardır.

1.3.2. Doğrusal Sistemlerde Kararlılık

Doğrusal sistemlerin dinamiği

$$\dot{x} = A(t)x \quad (1.28)$$

biçimindedir. Burada $A(t)$ $n \times n$ boyutunda bir matristir. Sistemde $x(0) = x_0$ başlangıç koşulu için çözüm

$$x(t) = e^{At}x_0$$

şeklinde olur. Dolayısıyla orjin sistemin denge noktası olacaktır.

Herhangi bir doğrusal sistemin denge noktası $x^* = 0$ olsun

Tanım 1.6. (Kararlılık): Herhangi bir $x(0) = x_0$ başlangıç koşulu için $t \geq 0$ olmak şartıyla $\|x(t)\| \leq \gamma \|x_0\|$ şartını sağlayan pozitif bir γ sabiti varsa doğrusal sistem $x^* = 0$ denge noktasında kararlıdır.

Tanım 1.7. (Kararsızlık): Doğrusal sistem $x^* = 0$ denge noktasında kararlı değilse kararsızdır.

Tanım 1.8. (Global Asimptotik Kararlılık): Herhangi bir $x(0) = x_0$ başlangıç koşulu için $t \geq T$ olmak şartıyla $\|x(t)\| \leq \mu \|x_0\|$ şartını sağlayan $\mu > 0$ için $T > 0$ var ise $x^* = 0$ denge noktası global asimptotik kararlıdır.

1.3.3. Doğrusallaştırma ve Kararlılık

Doğrusal olmayan sistemin kararlılığı hakkında değerlendirme yapmak için Lyapunov'un doğrusallaştırma yöntemi kullanılacaktır. Bu bölümde doğrusal olmayan sistemler doğrusallaştırılarak denge noktası yapısı ve bu denge noktasındaki kararlılığı incelenecektir. Öncelikle doğrusallaştırmanın tanımını verelim.

Tanım 1.9. (Doğrusallaştırma): (1.27) otonom sistemi gözönüne alalım. $f(x)$ fonksiyonu sürekli, türevlenebilir bir fonksiyon olsun. Doğrusal olmayan sistemin dinamiği

$$\dot{x} = \left(\frac{\partial f}{\partial x} \right)_{x=0} x + f_y(x) \quad (1.29)$$

şeklinde yazılabilir. Burada $f_y(x)$ yüksek dereceli terimleri göstermektedir. Dikkat edilirse (1.29) denklemi taylor açılımındaki birinci terimdir. $f(0) = 0$ olduğunda $x = 0$ denge noktası olmaktadır. A katsayı matrisi ve $x = 0$ f' nin jakobian matrisini ifade ettiğine göre

$$A = \left(\frac{\partial f}{\partial x} \right)_{x=0} \quad (1.30)$$

olacak şekilde doğrusal olmayan sistemin $x = 0$ denge noktasındaki doğrusallaştırılması

$$\dot{x} = Ax \quad (1.31)$$

şeklinde olur.

Şimdide doğrusallaştırılmış sistemin kararlılığını A katsayılar matrisinin özdeğerleri üzerinden açıklayalım.

Tanım 1.10. (Lyapunov'un Doğrusallaştırma Yöntemi ve Kararlılık):

- Doğrusallaştırılmış sistem kesinlikle kararlı ise (yani A 'nın tüm özdeğerleri sol yarı karmaşık düzlemde ise) doğrusal olmayan sistemin denge noktası asimptotik olarak kararlıdır.
- Doğrusallaştırılmış sistem kararsız ise (yani A 'nın en az bir tane özdeğeri sağ yarı karmaşık düzlemde ise) doğrusal olmayan sistemin denge noktası kararsızdır.
- Doğrusallaştırılmış sistem marjinal olarak kararlı ise (yani A 'nın tüm özdeğerleri sol yarı karmaşık düzlemde ancak bu öz değerlerden en az biri $j\omega$ ekseninde ise) doğrusallaştırılmış sistem kararlılığı hakkında herhangi bir sonuca varılamaz. Doğrusal olmayan sistemin denge noktası kararlı, kararsız veya asimptotik kararlı olabilir (Slotine ve Weiping, 1991).

Doğrusal olmayan bir sistemin denge noktası ve kararlılığı sistemin doğrusallaştırılmasıyla belirlenebilir. Şimdi doğrusal olmayan n boyutlu bir sistemin denge noktası yapısını ve kararlılığını inceleyelim.

1.3.4. Yüksek Boyutlu Sistemlerde Denge Noktası ve Kararlılık Analizi

Bu bölümde n boyutlu diferansiyel denklem sisteminin denge noktalarındaki kararlılığı incelenecektir. t bağımsız değişkenine bağlı n boyutlu diferansiyel denklem sistemi

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= f_1(x_1, x_2, \dots, x_n), \\ \frac{dx_2}{dt} &= f_2(x_1, x_2, \dots, x_n), \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= f_n(x_1, x_2, \dots, x_n),\end{aligned}\tag{1.32}$$

şeklinde ifade edilir. Buradan $x_1, x_2, \dots, x_n$ birer değişken ve $f_1, f_2, \dots, f_n$ fonksiyonları ise doğrusal veya doğrusal olmayan fonksiyonlar olarak tanımlanabilmektedir. (1.32) dinamik sistemin kararlılığını incelemek için öncelikle dinamik sistemin zamana bağlı türevleri sıfıra eşitlenerek denge noktası bulunur.

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= 0 \\ \frac{dx_2}{dt} &= 0 \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= 0\end{aligned}\tag{1.33}$$

(1.33) denkleminde denge noktası $\bar{x} = (\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)$ olmak üzere bu denge noktasına göre bir veya birden fazla kararlı durum noktası ortaya çıkabilmektedir. (1.32) sisteminin Jakabian matrisi bulunup denge noktaları yerine yazılırsa

$$J(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) = \begin{pmatrix} \frac{df_1}{dx_1} & \dots & \frac{df_1}{dx_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{df_n}{dx_1} & \dots & \frac{df_n}{dx_n} \end{pmatrix}\tag{1.34}$$

biçiminde $n \times n$ boyutunda bir matris elde edilir. (1.34) matrisinin özdeğerleri λ olmak üzere $\det(J - \lambda I) = 0$ eşitliği sonucunda

$$\lambda^n + p_1\lambda^{n-1} + p_2\lambda^{n-2} + \dots + p_n = 0 \quad (1.35)$$

Karakteristik polinom denklemi ortaya çıkacaktır. Bu denklem sonucunda bulunan özdeğerlerin reel kısmı negatif ise (1.32) sistemi $\bar{x} = (\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)$ denge noktasında asimptotiksel olarak kararlıdır (Kara, 2006). Eğer özdeğerlerin en az biri pozitif reel kısma sahipse $\bar{x} = (\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)$ denge noktasında kararsızdır denir. Özellikle yüksek dereceli karakteristik polinomlarda özdeğerlerin negatif reel kısma sahip olduğunu anlamak için Routz-Hurwitz kriteri kullanılmaktadır.

Karakteristik polinomun katsayıları olan $p_i, n \times n$ boyutunda matrisin elemanları olmak üzere Hurwitz matrisi şu şekilde tanımlanmıştır.

$$H_1 = (p_1), \quad H_2 = \begin{pmatrix} p_1 & 1 \\ p_3 & p_2 \end{pmatrix}, \quad H_3 = \begin{pmatrix} p_1 & 1 & 0 \\ p_3 & p_2 & p_1 \\ p_5 & p_4 & p_3 \end{pmatrix},$$

$$H_j = \begin{pmatrix} p_1 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ p_3 & p_2 & p_1 & \dots & 0 \\ p_5 & p_4 & p_3 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{2j-1} & p_{2j-2} & p_{2j-3} & \dots & p_j \end{pmatrix}, \quad H_n = \begin{pmatrix} p_1 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ p_3 & p_2 & p_1 & \dots & 0 \\ p_5 & p_4 & p_3 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & p_n \end{pmatrix},$$

Burada H_j matrisindeki (l, m) elemanı

$$0 < 2l - m < k \text{ için } p_{2l-m},$$

$$2l = m \text{ için } 1,$$

$$2l < m \text{ veya } 2l > k + m \text{ için } 0,$$

şeklinde tanımlanmaktadır. Hurwitz matrisi $j = 1, 2, \dots, k$ için $p_j > 0$ ve $\det(H_j) > 0$, olması durumunda (1.32) sisteminin özdeğerlerinin tümü negatif reel kısma sahiptir (Admon ve Maan, 2017).

1.4. Temel Üreme(Çoğalma) Sayısı

Temel üreme sayısı olan R_0 adi diferansiyel denklem sistemine dayanan genel enfeksiyon aktarım modelleri için kullanılan bir değerdir. $R_0 < 1$ ise hastalıksız denge yerel asimptotik kararlıdır. $R_0 > 1$ ise hastalıksız denge noktası kararsızdır. Dolayısıyla R_0 model için bir eşik parametresidir. R_0 ile elde ettiğimiz sonuçlar, tümör hücresi-bağışıklık gözetim modelinde tümörün kontrolü için önemli bilgiler vermektedir.

R_0 , yeni nesil matrisin spektral yarıçapı olarak tanımlanacaktır. Adi diferansiyel denklem sistemi ile modellenecek heterojen popülasyon modellerine uygun bir değerdir. Bu değeri modelimizde kullanıp bulduğumuz denge noktalarının kararlılığı hakkında değerlendirmelerde bulunacağız.

R_0 , oluşturulan modelin kararlılığı için bir eşik parametresi olduğunu göstermenin yanı sıra bu değerın yakınındaki endemik dengenin varlığını ve kararlılığını belirlemek için de kullanılmaktadır. Bazı modeller R_0 'ın yakınında kararsız endemik dengeye sahip olabilmektedir. Bu durum modelin hastalıksız denge noktasında kararlı olmasının yanında, hastalığın genel olarak devam edeceğini de göstermektedir. R_0 temel üreme sayısı, kompartımanlı popülasyon modeli göz önüne alınarak açıklanacaktır. Daha sonra açıklanan bu özellikler tümör hücresi-bağışıklık gözetim modelinde kullanılacaktır.

Bireyleri yaş, davranış ve hastalığın evresi gibi n tane homojen değişkene ayrılabilen heterojen bir yapıya sahip salgın popülasyon modelini oluşturduğumuzu varsayalım. Bu modelde her $x_i \geq 0$ için $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)^t$, her bölmedeki kişi sayısı olsun. İlk m kompartıman enfekte olmuş kişilere karşılık gelsin. Modelde enfekte olmuş ve enfekte olmamış kompartımanlar arasındaki ayrımın doğru yapılmaması temel üreme sayısının yanlış hesaplanmasına neden olmaktadır. Bu ayrım sadece matematiksel denklemin yapısına bakılarak belirlenmemektedir. Matematiksel yapının yanında modelin epidemiyolojik yapısından da yararlanılmaktadır. X_S tüm hastalıksız (enfekte olmuş) bireylerin bir kümesi olmak üzere

$$X_S = \{x \geq 0 \mid x_i = 0, i = 1, 2, \dots, m\}$$

şeklinde yazılmaktadır. Öncelikle R_0 değerini hesaplamak için enfeksiyona neden olan değişkeni diğer tüm değişkenlerden ayırmak gerekmektedir. $\mathcal{F}_i(x)$ kompartıman i 'deki yeni enfeksiyonların ortaya çıkma oranı olsun. $\mathcal{V}_i^+(x)$ bireylerin kompartıman i 'ye diğer tüm

yollarla transfer oranı ve $\mathcal{V}_i^-(x)$ bireylerin kompartıman dışı transfer oranı olsun. Enfeksiyon aktarım modeli aşağıdaki denklem sistemiyle birlikte negatif olmayan başlangıç koşullarından oluşur (Van den Driessche ve Watmough, 2002).

$$\dot{x}_i = f_i(x) = \mathcal{F}_i(x) - \mathcal{V}_i(x) \quad (1.36)$$

(1.36) eşitliğinde $\mathcal{V}_i(x) = \mathcal{V}_i^+(x) - \mathcal{V}_i^-(x)$ 'dir. Bu fonksiyonlar aşağıdaki şartları yerine getirmektedir.

(A1) Eğer $x \geq 0$ ise $i = 1, 2, \dots, n$ için $\mathcal{F}_i(x), \mathcal{V}_i^+(x), \mathcal{V}_i^-(x) \geq 0$ olur.

(A2) Eğer $x_i = 0$ ise $\mathcal{V}_i^-(x) = 0$ 'dır. Özellikle $x \in X_s$ ise $i = 1, 2, \dots, m$ için $\mathcal{V}_i^-(x) = 0$ olur.

(A3) $i > m$ için $\mathcal{F}_i(x) = 0$ 'dır.

(A4) Eğer $x \in X_s$ ise $i = 1, 2, \dots, m$ için $\mathcal{F}_i(x) = 0$ ve $\mathcal{V}_i^+(x) = 0$ 'dır.

(A5) Eğer $\mathcal{F}(x)$ herhangi bir aktarım oranını içermiyorsa $Df(x_0)$, özdeğerlerinin tümü negatif reel değerlere sahiptir.

Yukarıda verilen (A1) – (A5) koşullarına göre aşağıda verilen lemma $Df(x_0)$ matrisini (1.36) denklemindeki gibi fonksiyonlara ayırmamıza olanak vermektedir (Van den Driessche ve Watmough, 2002).

Lemma 1.1. x_0 , (1.36) denkleminin denge noktası ve bu noktadaki $f_i(x)$ fonksiyonun türevleri $D\mathcal{F}(x_0)$ ve $D\mathcal{V}(x_0)$ olmak üzere

$$D\mathcal{F}(x_0) = \begin{pmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad D\mathcal{V}(x_0) = \begin{pmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{pmatrix}$$

şeklinde tanımlanmaktadır. Buradaki F ve V $m \times m$ boyutundaki matrisler aşağıdaki gibi tanımlanmıştır.

$$F = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(x_0) \right] \quad \text{ve} \quad V = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x_0) \right], \quad 1 \leq i, \quad j \leq m$$

Burada tanımlanan F matrisi negatif olmayan bir matris, V matrisi tekil olmayan bir M matrisidir. Ayrıca J_4 ise tüm özdeğerleri pozitif gerçekteğere sahip olan bir matristir.

Tanım 1.11 $A \in M_n(\mathbb{R})$ olmak üzere A matrisinin mutlak değerinin en büyük özdeğerine A 'nın spektral yarıçapı denir ve $\rho(A)$ ile gösterilir.

Teorem 1.1. $f_i(x)$ ile (1.36)'da verilen hastalık iletim modelinin (A1) – (A5) koşullarını sağladığını varsayalım. Eğer x_0 modelin bir denge noktası ise $R_0 < 1$ olduğunda x_0 denge noktasında yerel asimptotik kararlıdır. $R_0 > 1$ ise bu denge noktasında kararsızdır. Burada temel üreme sayısı

$$R_0 = \rho(FV^{-1}) \quad (1.37)$$

şeklinde FV^{-1} matrisinin spektral yarıçapı olarak tanımlanmıştır (Van den Driessche ve Watmough, 2002).

Yeni oluşturacağımız Tümör hücresi-bağışıklık gözetim modeli bir hücre popülasyon modelidir. Yani modelimizde birey yerine hücre, enfeksiyon yerine tümör hücresi ifadeleri kullanılacak ve buna göre temel üreme sayısı olan R_0 bulunacaktır. $R_0 < 1$ ise tümörlü bir hücre bağışıklık hücrelerine göre daha az çoğalacaktır. $R_0 > 1$ olduğunda ise tümörlü hücre bağışıklık hücrelerine göre daha hızlı bir çoğalım gösterecek ve tümörlü hücreler sağlıklı hücreleri de istila edecektir.

1.5. Olasılık Kuramı ile İlgili Temel Kavramlar

Olasılık kuramının ve stokastik süreçlerin temeli belirsizlik ilkesine dayanmaktadır. Günlük hayatımızda doğa ve toplum olaylarına, ekonomiye, finansa, meteorolojiye, tıp ve kimya alanlarına genellikle belirsizlikler hakimdir. Bu belirsizlik durumlarını bilimsel olarak ifade etmek için olasılık, istatistik ve stokastik süreçler gibi alanlar ortaya çıkmıştır. Belirsizliklerin uzun dönemli davranışları bir düzgünlük ve bir belirlilik çerçevesinde belli bir örüntüyü takip etmektedir. Bu özellikler dolayısıyla olasılık kuramı ve stokastik süreçler matematik dalı olarak gelişmişlerdir (Çapar, 2013). Öncelikle olasılık kuramı ile ilgili temel tanımlamaları yapalım.

Tanım 1.12. Sonuçları önceden kestirilemeyen gerçek bir deneyi (laboratuvar deneyi gibi) veya belirsizlik taşıyan bir gözlem, ölçüm veya herhangi bir etkinliği ifade eden işleme stokastik veya rasgele deney adı verilir.

Tanım 1.13. Bir rastgele deneyin olası tüm sonuçlar topluluğunu oluşturan kümeye örnek uzay denir. Örnek uzayın herhangi bir alt kümesine olay adı verilir.

Tanım 1.14. Bir deney eşit olasılıklı N farklı sonuç verirse ve bu sonuçların M tanesi bir A olayına uygun ise, A olayının $P(A)$ ile gösterilen gerçekleşme olasılığı

$$P(A) = \frac{\text{Uygun sonuçların sayısı}}{\text{Örnek uzaydaki tüm sonuçların sayısı}} = \frac{M}{N}$$

şeklinde yazılır (Akdeniz, 2014).

Olasılıklar genelde rassal bir deneyin sonucunda değişik sonuçların gözlenebilmelerine olanak sağlayan sayısal değerlerdir. Olasılık fonksiyonu

$$P: \{\text{olaylar kümesi}\} \Rightarrow [0,1]$$

biçiminde bir küme fonksiyonudur. Bu fonksiyonun tanım kümesi söz konusu rassal deneyin bütün olaylarını içine alan bir küme değer kümesi ise kapalı $[0,1]$ aralığıdır. Fonksiyonun yapısı 1933 yılında Rus matematikçisi A. N. Kolmogorov (1903-1987) tarafından ortaya atılan aksiyomlarla şekillenmiştir (Kolmogorov, 1956). Olasılık uzayını incelemeden önce bazı notasyonları açıklayalım.

- Ω örneklem uzayı: İyi bir şekilde tanımlanmış rassal bir deneyin mümkün olan bütün sonuçlarından oluşan kümedir. Bu kümenin elemanları (deney sonuçları) w, s, x, y, z gibi harflerle gösterilecektir.
- Olaylar: A, B, C, D, E gibi büyük harflerle ifade edilecektir
- Olaylar topluluğu, elemanları küme olan kümeler: $\mathcal{B}, \mathcal{F}, \mathcal{G}$ gibi büyük harflerle belirtilecektir

Böylece bu semboller arasında $w \in A \in \mathcal{F}$ şeklinde bir hiyerarşi oluşmaktadır (Çapar, 2013).

Tanım 1.15. $\mathcal{F}$ bir Ω kümesinin herhangi bir alt kümeler topluluğu olsun. Aşağıdaki özellikleri göz önüne alalım:

- I) $\Omega \in \mathcal{F}_i$
- II) $A \in \mathcal{F}$ olsun. O takdirde $A^c \in \mathcal{F}_i$;
- III) $A_1, A_2, \dots, A_n \in \mathcal{F}$ ise o takdirde $\bigcup_{i=1}^n A_i \in \mathcal{F}$;
- IV) $A_1, A_2, \dots, A_n, \dots \in \mathcal{F}$ ise o takdirde $\bigcup_{n=1}^{\infty} A_i \in \mathcal{F}$.

Eğer $\mathcal{F}$ topluluğu I, II ve III koşullarını sağlıyorsa bir cebir veya Boole cebri, I, II ve IV koşullarını sağlıyorsa bir sigma-cebir (σ -cebir) adını alır. Cebir veya σ -cebrin Ω 'nın alt kümelerinden oluştuğu belirtilmek isteniyorsa " Ω içinde bir σ -cebir (veya cebir) dir" ifadesi kullanılabilir. Ayrıca $(\Omega, \mathcal{F})$ çiftine de ölçülebilir bir uzay denir (Çapar, 2013).

Lemma 1.2.

- i) Bir σ -cebir ayrıca bir cebirdir,
- ii) Sonlu sayıda kümesi olan $\mathcal{F}$ topluluğunun σ -cebir oluşu ile cebir oluşu özdeştir.

Tanım 1.16. Bir $(\Omega, \mathcal{F}, P)$ üçlüsü aşağıdaki şartlar altında bir olasılık uzayıdır.

- i) Ω soyut bir küme (örnekleme uzayı gibi);
- ii) $\mathcal{F}, \Omega$ içinde bir σ -cebir;
- iii) $P: \mathcal{F} \rightarrow \mathbb{R}$ aşağıdaki aksiyomları sağlayan bir küme fonksiyonu:
 - a) Her $A \in \mathcal{F}$ için $P(A) \geq 0$;
 - b) $P(\Omega) = 1$
 - c) $A_1, A_2, \dots \in \mathcal{F}$ olayları ayrık olaylar ($A_i \cap A_j = \emptyset, i \neq j$) ise

$$P\left(\bigcup_{i=1}^{\infty} A_i\right) = \sum_{i=1}^{\infty} P(A_i)$$

olsun. Ω rassal bir deneyin örnekleme uzayı ise, A veya $\mathcal{F}$ elemanları rassal deneyle ilgili olaylardır. Burada P ye olasılık fonksiyonu, olasılık ölçüsü veya kısaca olasılık denir (Çapar, 2013; Khaniyev vd, 2017)

Tanım 1.17. $(\Omega, \mathcal{F}, P)$ bir olasılık uzayı ve $X: \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ bir fonksiyon olmak üzere $\forall x \in \mathbb{R}$ için $\{x \in \mathbb{R}: X(\omega) \leq x\} \in \mathcal{F}$ ise X fonksiyonuna rastgele değişken denir (Nasırova vd, 2009). Diğer bir deyişle rastgele değişken örnekleme uzayı üzerinde tanımlı ölçülebilir bir fonksiyondur (Çapar, 2013).

Tanım 1.18. X bir rastgele değişken olmak üzere X' 'in alabileceği değerlerin kümesi sonlu yada sayılabilir sonsuz bir küme ise X' e bir kesikli rasgele değişken denir. X rastgele değişkeninin alabileceği değerlerin kümesi bir aralık yada aralıkların birleşimi şeklinde ise X' e sürekli rastgele değişken adı verilir (Akdeniz, 2014).

Tanım 1.19. X , sonlu sayıdaki $x_1, x_2, \dots, x_N$ değerlerini $f(x_i) = P(X = x_i)$, $i = 1, 2, 3, \dots, N$ olasılıkları ile alabilen kesikli rastgele değişken olsun. Bu durumda aşağıdaki koşulları sağlayan $f(x)$ fonksiyonuna X' 'in olasılık fonksiyonu denir (Akdeniz, 2014).

- i) $f(x) \geq 0$, tüm x 'ler için
- ii) $\sum_{i=1}^N f(x_i) = 1$.

Tanım 1.20. Bir kesikli X rastgele değişkenin x e eşit yada küçük olması olasılığına X rastgele değişkeninin dağılım fonksiyonu denir. Dağılım fonksiyonu $F(x)$ ile gösterilir. O halde

$$F(x) = P(X \leq x) = \sum_{x_i \leq x} f(x_i)$$

dir (Akdeniz, 2014).

Tanım 1.21. $X, (-\infty, \infty)$ aralığında sürekli rastgele değişken olsun. Aşağıdaki koşulları sağlayan $f(x)$ fonksiyonuna X rastgele değişkenin olasılık yoğunluk fonksiyonu denir (Akdeniz, 2014).

$$\text{i) } f(x) \geq 0, -\infty < x < \infty$$

$$\text{ii) } \int_{-\infty}^{\infty} f(x) dx = 1$$

Tanım 1.22. $X, f(x)$ olasılık yoğunluk fonksiyonuna sahip sürekli rastgele değişken olsun. X 'in dağılım fonksiyonu

$$F(x) = P(X \leq x) = \int_{-\infty}^x f(s) ds$$

olarak tanımlanmaktadır (Akdeniz, 2014).

Tanım 1.23. $(\Omega, \mathcal{F}, P)$ olasılık uzayında $X: \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ rastgele değişkeninin olasılık dağılım fonksiyonu $f(x)$ olmak üzere X kesikli rastgele değişkenin beklenen değeri

$$E(X) = \sum_i x_i f(x_i)$$

olarak tanımlanırken X sürekli rastgele değişkenin beklenen değeri

$$E(X) = \int_{-\infty}^{\infty} x f(x) dx$$

şeklinde tanımlanmaktadır (Çapar, 2013).

Tanım 1.24. Bir X rastgele değişkeninin $V(X)$ veya σ^2 ile gösterilen varyansı aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$V(X) = \sigma^2 = E[X - E(X)]^2$$

bu şekilde tanımlanan $V(X)$ sayısının pozitif kareköküne ise X rastgele değişkeninin standart sapması denir (Akdeniz, 2014). Burada X kesikli veya sürekli rastgele değişkenler için $f(x)$ olasılık yoğunluk fonksiyonu için

$$V(X) = \sigma^2 = E(X^2) - [E(X)]^2$$

eşitliği sağlanır.

Tanım 1.25. Eğer $E(|X|^n) < \infty$ ise $\alpha_n = E(X^n)$ sayısına X rastgele değişkeninin n . mertebeden (başlangıç) momenti denir.

Tanım 1.26. Eğer $\forall t \in (-\alpha, \beta); \alpha > 0, \beta > 0$ için $E(e^{tX}) < \infty$ ise

$$M_X(t) = E(e^{tX}) = \int_{-\infty}^{\infty} e^{tX} dF_X(x)$$

ifadesine X rastgele değişkeninin moment çıkaran fonksiyonu denir.

Moment çıkaran fonksiyon kullanılarak, $|E(X^n)| = |\alpha_n| < \infty$ ise

$$M_X^{(n)}(t) \Big|_{t=0} = E(X^n) = \alpha_n, n = 1, 2, 3, \dots$$

şeklinde bir X rastgele değişkeninin momentleri hesaplanabilmektedir (Khaniyev vd, 2017).

1.5.1. Bazı Sürekli Rastgele Değişkenlerin Dağılımları

1.5.1.1. Normal Dağılım

Gauss dağılımı çan eğrisi adıyla da bilinen fonksiyon

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}, -\infty < x < \infty$$

ile tanılanmaktadır. İstatistik ve mühendislikte en sık kullanılan olasılık dağılımıdır. Normal dağılımın bu kadar çok kullanılmasının sebebi çok sayıda tekrar içeren birbirinden bağımsız gözlemlerin veya onların hatalarının normal dağılım eğrisiyle uyumlu olmasıdır. Sürekli rastgele değişken olan X , bir deneyin sonucunda normal dağılımlı çıkıyorsa $X \sim N(\mu, \sigma^2)$

şeklinde ifade edilir. Dağılımın parametreleri olan μ ve σ^2 sırasıyla X rastgele değişkenin beklenen değerini (ortalama değerini) ve varyansını gösterir.

Normal rastgele değişkenin μ ve σ^2 parametreleriyle moment oluşturma işlemi şu şekilde türetilir.

$$\begin{aligned} M_X(t) &= E[e^{tX}] \\ &= \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} e^{tx} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}} dx \end{aligned}$$

burada $y = \frac{x-\mu}{\sigma}$ dönüşümü yapılırsa

$$\begin{aligned} &= \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} e^{t\sigma y} e^{-\frac{y^2}{2}} dy \\ &= \frac{e^{\mu t}}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\left[\frac{y^2 - 2t\sigma y}{2}\right]} dy \\ &= \frac{e^{\mu t}}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\left(\frac{(y-t\sigma)^2}{2} + \frac{t^2\sigma^2}{2}\right)} dy \\ &= e^{\left(\mu t + \frac{t^2\sigma^2}{2}\right)} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\frac{(y-t\sigma)^2}{2}} dy \\ &= e^{\left(\mu t + \frac{t^2\sigma^2}{2}\right)} \end{aligned} \tag{1.38}$$

Burada $\frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(y-t\sigma)^2}{2}}$ normal rastgele değişkenli olasılık yoğunluk fonksiyonu ($t\sigma$ ve 1 parametrelerine sahip) ve onun integrali 1'e eşit olmalıdır (fonksiyon eğrisinin altında kalan alan 1'e eşittir). (1.38) denkleminin türevini aldığımızda

$$\begin{aligned} M_X'(t) &= (\mu + t\sigma^2) e^{\left(\mu t + \frac{t^2\sigma^2}{2}\right)} \\ M_X''(t) &= \sigma^2 e^{\left(\mu t + \frac{t^2\sigma^2}{2}\right)} + (\mu + t\sigma^2)^2 e^{\left(\mu t + \frac{t^2\sigma^2}{2}\right)} \end{aligned}$$

bu yüzden

$$E[X] = M_X'(0) = \mu$$

$$E[X^2] = M_X''(0) = \sigma^2 + \mu^2$$

ve

$$E[X] = \mu$$

$$\text{Var}(X) = E[X^2] - (E[X])^2 = \sigma^2$$

Böylece μ dağılımının beklenen değerini(ortalama değerini), σ^2 ise dağılımın varyansını gösterir (Ross, 2004).

Beklenen değeri μ varyansı σ^2 olan X rastgele değişkeni normal dağılıma sahipse yani $X \sim N(\mu, \sigma^2)$ ise, beklenen değeri $\alpha\mu + \beta$ ve varyansı $\alpha^2\sigma^2$ olan $Y = \alpha X + \beta$ değişkeni normal dağılıma sahiptir. Yani

$$Y = \alpha X + \beta \sim N(\alpha\mu + \beta, \alpha^2\sigma^2)$$

dir. Bunu moment çıkaran fonksiyonu kullanarak görebiliriz. (1.38) denkleminde yardımcıyla

$$\begin{aligned} E[e^{t(\alpha X + \beta)}] &= e^{t\beta} E[e^{\alpha t X}] \\ &= e^{t\beta} \exp\{\mu \alpha t + \sigma^2 (\alpha t)^2 / 2\} \\ &= \exp\{(\alpha\mu + \beta)t + \alpha^2 \sigma^2 t^2 / 2\} \end{aligned}$$

ifade edilebilir.

1.5.1.2. Standart Normal Dağılım

Beklenen değeri $\mu = 0$, varyansı $\sigma^2 = 1$ ve olasılık yoğunluk fonksiyonu

$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}}, \quad -\infty < x < \infty$$

olan dağılıma standart normal dağılım veya birim normal dağılım denir. X rastgele değişkeni standart normal dağılıma sahipse $X \sim N(0,1)$ şeklinde gösterilir (Akdeniz, 2014).

Teorem 1.2. $X \sim N(\mu, \sigma^2)$ normal dağılıma sahipse $Z = \frac{X - \mu}{\sigma}$ değişkeni $N(0,1)$ standart normal dağılıma sahiptir.

Standart normal dağılım için birikimli dağılım fonksiyonu $\Phi(\cdot)$ olmak üzere

$$\Phi(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x e^{-y^2/2} dy, \quad -\infty < x < \infty$$

şeklinde ifade edilir (Ross, 2004).

1.5.1.3. Beta Dağılımı

Bir X rastgele değişkeni,

$$f(x) = \frac{1}{d^{(a+b-1)} B(a, b)} (x - c)^{(a-1)} (c + d - x)^{(b-1)}, c < x < c + d, a, b > 0$$

şeklinde olasılık yoğunluk fonksiyonu ile ifade edildiğinde dağılım Genelleştirilmiş Beta dağılımına sahip olacaktır. Bu rastgele değişken $X \sim \text{Beta}(c, d, a, b)$ ile gösterilmektedir. Burada c rastgele değişkenin alabileceği en küçük değeri, d rastgele değişkenin alabileceği değerlerin açıklığını belirleyen parametreler iken a ve b ise sırasıyla sol ve sağ şekil parametreleridir. $B(a, b)$ ise Beta fonksiyonunu göstermektedir. Genelleştirilmiş Beta dağılımının beklenen değer ve varyansı

$$E(X) = c + d \frac{a}{a + b}$$

$$\text{Var}(X) = c^2 \frac{ab}{(a + b)^2 (a + b + 1)}$$

biçimindedir. Beta dağılımın moment çıkaran fonksiyonu:

$$M_X(t) = 1 + \sum_{k=1}^{\infty} \left(\prod_{r=0}^{k-1} \frac{\alpha + r}{\alpha + \beta + r} \right) \frac{t^k}{k!}$$

Beta dağılımının birikimli dağılım fonksiyonu şu şekilde ifade edilir:

$$F(x; \alpha, \beta) = \frac{B_x(\alpha, \beta)}{B(\alpha, \beta)} = I_x(\alpha, \beta)$$

Burada $B_x(\alpha, \beta)$ bir tamamlanmamış beta fonksiyonu olarak ve $I_x(\alpha, \beta)$, düzenlenmiş beta fonksiyonu olurlar. Beta dağılımı, $(0,1)$ aralığında değerler alan standart Beta dağılımının herhangi bir $(c, c + d)$ aralığına genelleştirilmiş halidir. Bir Y rastgele değişkeni

$$f(y) = \frac{1}{B(a, b)} y^{(a-1)} (1 - y)^{(b-1)}, y \in (0,1), a > 0, b > 0$$

şeklindeki olasılık yoğunluk fonksiyonuna sahipse, standart Beta dağılımına sahiptir. Bu rastgele değişken $Y \sim Beta(a, b)$ ile gösterilir. Standart Beta dağılımı için beklenen değer ve varyans

$$E(Y) = \frac{a}{a + b}, \quad Var(Y) = \frac{ab}{(a + b)^2(a + b + 1)}$$

şeklinde (Karaarslan, 2019).

1.6. Rastgele Diferansiyel Denklemler

Deterministik diferansiyel denklemler kullanılarak aşağıdaki üç şekilde rastgele diferansiyel denklemler elde edilebilmektedir.

$$X'(t) = f(X(t), Y(t), t), \quad t \in T; X(t_0) = X_0$$

şeklindeki bir adi diferansiyel denklem göz önünde bulundursun. Bu adi diferansiyel denklemi

i. Rastgele başlangıç değerleri ile

$$X'(t) = f(X(t), Y(t), t), \quad t \in T; X(t_0) = X_0$$

şeklinde bir X_0 rastgele değişkeni kullanarak,

ii. Rastgele homojen olmayan terim ile

$$X'(t) = f(X(t), t) + Y(t), \quad t \in T; X(t_0) = X_0$$

şeklinde bir rastgele $Y(t)$ sürecini kullanarak ve

iii. Rastgele katsayılar ile

$$X'(t) = A(t)X(t) + Y(t), \quad t \in T; X(t_0) = X_0$$

şeklinde bir rastgele $A(t)$ ile ifade edilen bir rastgele süreci kullanarak bir rastgele diferansiyel denklem haline getirebiliriz (Soong, 1973).

Tümör bağışıklık etkileşimlerinin rastgele dinamiklerinin incelenmesi için model parametreleri rastgele değişkenler olarak ele alınacaktır. Parametrelerin rastgele davranışlarına yönelik (iii) tipinde deterministik diferansiyel denklemlerde belirtildiği gibi uygulanarak rastgele diferansiyel denklem modeli oluşturulacaktır.

1.7. Stokastik Diferansiyel Denklemler

Uygun başlangıç koşulları altında tek bir çözüme sahip olan adi diferansiyel denklemler ile ifade edilen deterministik modellerin aksine, stokastik diferansiyel denklemlerin çözümleri sürekli zamanlı stokastik süreçlere sahiptir. Stokastik dinamiklerin özellikleri kapsamında stokastik diferansiyel denklemlerin sayısal çözümü için kullanılan yöntemler, adi diferansiyel denklemler ile benzer tekniklere dayanmaktadır (Sauer, 2012). Stokastik diferansiyel denklemlerin sayısal çözümlerinin tanımlamasını yapmak için öncelikle stokastik süreç konularında temel tanımlar incelenecektir.

Gerçek sayılı $t \geq 0$ ile indekslenen X_t rastgele değişkenler kümesine sürekli zamanlı stokastik süreç denir (Hassler, 2016). Stokastik süreç kapsamında gauss sürecini ve artışları bağımsız süreç olan Winner sürecini tanımlayalım

Tanım 1.27. (Gauss Süreci): Sonlu boyutlu dağılımları normal dağılım olan sürece Gauss süreci denir.

Tanım 1.28. (Winner Süreçleri): Bir $(\Omega, \mathcal{F}, P)$ bir olasılık uzayında $\omega \in \Omega$, $t \geq 0$ olmak üzere $W(t) = W(\omega, t)$ süreci aşağıdaki koşulları sağladığı varsayalım

- 1) $W(0) = 0$,
- 2) $W(t)$ sürecinin artışları bağımsızdır. Yani $0 = t_0 < t_1 < \dots < t_n < \infty$, $n = 1, 2, \dots$ için $W(t_1) - W(t_0), W(t_2) - W(t_1), \dots, W(t_n) - W(t_{n-1})$ artışları bağımsızdır.
- 3) Her $0 < s < t$ için $W(t) - W(s)$ artışı $(0, t - s)$ parametrelili normal dağılıma sahiptir.

Bu durumda $W(t)$ sürecine Winner süreci denir. (Aliyev, 2010)

Winner süreci aynı zamanda Gauss sürecidir. Normal dağılıma sahip bir vektörün lineer dönüşümü de normal dağılıma sahiptir. Winner sürecinin dağılımları normal dağılıma

sahip olduğundan sonlu boyutlu dağılımları da normal dağılıma sahiptir. Yani Winner süreci aynı zamanda bir Gauss sürecidir (Aliyev, 2010).

1923’de Nobert Wiener’den sonra adlandırılan Wiener süreci, botanikçi Robert Brown tarafından 1827’de genel olarak Brownian hareketi olarak adlandırılan rasgele davranışı temsil eden matematiksel bir yapıdır. Brownian hareketi stokastik süreçlerin modellenmesinde önemli bir yere sahiptir. Çünkü Beyaz Gürültü denilen frekanstan bağımsız idealize edilmiş gürültünün integralini temsil etmektedir. Winner işlemi daha çok deterministik olarak modellenemeyen dışsal etkileri inceleyen durumların modellenmesinde kullanılmaktadır (Sauer, 2012).

Tanım 1.29. (Gauss Beyaz Gürültü Süreci): Beyaz Gürültü süreci kabaca Brown hareket sürecinin türevi olarak bilinmektedir.

Stokastik diferansiyel denklemi tanımlamadan önce adi diferansiyel denklemi ve denklem sistemlerini açıklayalım.

Bilinmeyen bir $x(t)$ fonksiyonunu ve onun türevlerini ihtiva eden

$$F(x, x', x'', \dots, x^{(n)}, t) = 0 \quad (1.39)$$

şeklindeki denkleme adi diferansiyel denklem denir. Eşitlikte en yüksek mertebende türev n ise diferansiyel denklem n ’inci mertebeden bir diferansiyel denklem adını alır. Diferansiyel denklemin çözümü (1.39)’u sağlayan bir $x(t)$ fonksiyonudur. Birçok uygulamalı problemde $x(t)$ ’nin ve türevlerinin belli noktalarda belli değerler alması istenir. Eğer bu değerler bir aralığın başlangıç değeri için belirtilmiş ise diferansiyel denklemin çözümü bir başlangıç değer problemi olur. Eğer bir aralığın her iki ucunda belli değerler alınması belirtilmiş ise probleme bir sınır değer problemi denir. Bilinmeyen fonksiyon birden fazla değişkene bağlı oluyorsa bu diferansiyel denkleme kısmi diferansiyel denklem adı verilmektedir. Eğer diferansiyel denklem birden çok bilinmeyen fonksiyondan oluşursa ilgili diferansiyel denklemler bir denklem sistemi oluşturmaktadır. Başlangıç veya sınır değer problemlerinin yalnız bir çözümü, birden çok çözümü olabildiği gibi çözümü olmayan denklemler de olmaktadır. Çözümlerinin varlığını araştırdığımız problemlere varlık ve teklik problemi denilmektedir. Birinci mertebeden $\frac{dx}{dt} - h(t) = 0$ diferansiyel denklemini ele alalım. Denklem $t = 0$ başlangıç koşulu altında çözümü $x(t) = \int_0^t h(s)ds + C$ şeklinde ifade edilmektedir. $x(0) = x_0$ şartı varsa keyfi sabit değeri $C = x_0$ olarak bulunur. Daha genel ifade etmek gerekirse birinci dereceden diferansiyel denklem

$$\frac{dx(t)}{dt} = a(t, x(t)), \quad x(0) = x_0 \quad (1.40)$$

şeklindedir. (1.40) denklemi yarı-doğrusal bir denklemdir. Eger a fonksiyonu içinde $x(t)$ birinci dereceden bir fonksiyon oluyorsa (kare, küp, kesirli kuvvetler, trigonometrik, üssel vb bir ifade yer almıyorsa) denklem doğrusal(lineer) bir denklem olmaktadır. Birinci derecen bir doğrusal denklem

$$x'(t) + p(t)x(t) = q(t) \quad (1.41)$$

formundadır. Bu denklemin çözümü bulmak istiyorsak denklemin her iki yanını $e^{\int p dt}$ integral çarpanı ile çarpalım. Bu sayede denklem

$$\frac{d}{dt} [x(t)e^{\int p dt}] = q(t) e^{\int p dt} \quad (1.42)$$

Şeklinde yazılır ve $x(t) = e^{-\int p dt} \int q(t) e^{\int p dt} + C$ elde edilir. Başlangıç koşulları denklemde yerine yazılarak C sabiti bulunur ($\int p dt$ integrali $\int_0^t p dt$ şeklindeki belirli integral ile değiştirilebilir).

(1.40) denkleminde $x(t)$ bir fonksiyon olarak değil X_t gibi bir süreç olmasını sağlamak için başlangıç şartı olan x_0 yerine $X_0 = Y(\omega)$ şeklinde rassal bir değişken olması durumunda yazılacak olan diferansiyel denklem

$$dX_t = a(t, X_t), \quad X_0 = Y(\omega) \quad (1.43)$$

şeklinde ifade edilebilmektedir. Bu denklemin başlangıç koşulları altında bir çözümü varsa bu çözüm $X_t(\omega)$ gibi bir stokastik süreç olacaktır. (1.43) başlangıç değer probleminde $a(t, X_t) = X_t$, $X_0 = e^Z$, (Z : standart normal değişken) olsun. Bu taktirde denklem $dX_t = X_t dt \Rightarrow \ln X_t = t + C \Rightarrow X_t = e^{t+C}$ şeklinde bir çözüme sahiptir. Başlangıç koşulu $t = 0 \Rightarrow X_0 = e^C$ olur. Bu başlangıç koşulu altında çözüm $X_t = X_0 e^t$ süreci olur. Dikkat edilirse stokastik yöntemler kullanılmadan çözüme ulaşılmıştır. Rassallık sadece başlangıç şartlarından değil, ölçümlerdeki bilinmeyen etkiler ve hatalardan da kaynaklanmaktadır. Bu rassallığı bir beyaz gürültü süreci ile ifade edersek

$$dX_t = a(t, X_t)dt + b(t, X_t)dW_t; \quad X_0 = Y(\omega) \quad (1.44)$$

şeklinde diferansiyel denklemi elde edilir. (1.44) denkleminde rassallık hem başlangıç koşullarından hemde Winner süreci ile ifade edilen hatalardan kaynaklanmaktadır. (1.44) denkleminin çözümü varsa bu çözüm $\{X_t; t \in [0, T]\}$ şeklinde bir stokastik süreç olacaktır. (1.44) denkleminde X_t 'de t ile $t + dt$ arasındaki değişim $a(t, X_t)$ dahilinde $dX_t = X_{t+dt} - X_t$ şeklinde ifade edilirken winner sürecinde deterministik $b(t, X_t)$ dahilinde $dW_t = dW_{t+dt} - dW_t$ şeklinde ifade edilmektedir. Burada $a(t, X_t)$ ve $b(t, X_t)$ rassal olmayan deterministik fonksiyonlardır. Yörüngelerinin türevi olmayan Winner sürecinin diferansiyelinin integralini İto integral hesabı ile tanımlanabilmektedir (Çapar, 2013).

Stokastik integral hesap 1940 yılında japon matematikçi K. İto tarafından tanıtılarak stokastik diferansiyel denklemler için matematiksel olarak anlamlı bir formülasyon elde edilmiştir (İto, 1944). (1.44) denkleminin integral formunda yazılması ve $\int_0^t dX_s = X_t - X_0$ eşitliği ile İto stokastik diferansiyel denklemi

$$X_t = X_0 - \int_0^t a(s, X_s)ds + \int_0^t b(s, X_s)dW_s; \quad t \in [0, T] \quad (1.45)$$

şeklinde ifade edilir. Burada $X_0 = 0, a \equiv 0, b \equiv 1$ için $X_t = \int_0^t dW_s = W_t$ winner hareket sürecini ve $X_0 = 0, a \equiv \mu, b \equiv 1$ için $X_t = \int_0^t \mu ds + \int_0^t dW_s = \mu t + W_t$ ise sürüklenmeli winner hareket sürecini verir. Şimdi de stokastik diferansiyel denklem sistemlerinin bazı sayısal çözüm yöntemlerini inceleyelim.

1.7.1. Stokastik Diferansiyel Denklemlerin Bazı Sayısal Çözüm Yöntemleri

Stokastik diferansiyel denklemler yaklaşımı için en basit ve en etkili hesaplama yöntemi Stokastik Euler-Maruyama metodudur. Stokastik Euler-Maruyama yöntemi yanında Stokastik Milstein ve Stokastik 2. ve 4. Mertebeden Runge-Kutta yöntemleri tanımlanacaktır. $[c, d]$ aralığının $c = t_0 < t_1 < t_2 < \dots < t_n = d$ şeklinde sonlu bölümlere ayrıldığını düşünelim. İlgili t noktalarındaki yaklaşık x değerlerinin $w_0 < w_1 < w_2 < \dots < w_n$ olduğu kabul edilirse

$$dX(t) = a(t, X)dt + b(t, X)dW_t; \quad X(c) = X_c \quad (1.46)$$

verilen başlangıç değeri probleminin yaklaşık çözümleri için yaklaşımları kısaca açıklayalım (Kloeden ve Platen, 1999).

- **Stokastik Euler-Maruyama Metodu**

$$\begin{aligned} w_0 &= X_0 \\ w_{i+1} &= w_i + a(t_i, w_i)\Delta t_{i+1} + b(t_i, w_i)\Delta W_{i+1} \end{aligned} \quad (1.47)$$

Burada

$$\begin{aligned} \Delta t_{i+1} &= t_{i+1} - t_i \\ \Delta W_{i+1} &= W(t_{i+1}) - W(t_i) \end{aligned}$$

şeklinde yazılabilir. ΔW_i rastgele değişkeni $\Delta W_i = z_i \sqrt{\Delta t_i}$ şeklinde ifade edilir. Burada z_i ortalaması 0, standart sapması 1 olan $N(0,1)$ şeklinde rastgele standart normal dağılımdır. Euler Maruyama denklemini (1.47) Black-Scholes denklemi şeklinde ifade edersek

$$\begin{aligned} w_0 &= X_0 \\ w_{i+1} &= w_i + \mu w_i \Delta t_{i+1} + \sigma w_i \Delta W_{i+1} \end{aligned} \quad (1.48)$$

yazılır. Burada μ sürüklenme katsayısı, σ ise difüzyon katsayısı olarak ifade edilmektedir.

- **Stokastik Milstein Metodu**

$$\begin{aligned} w_0 &= X_0 \\ w_{i+1} &= w_i + a(t_i, w_i)\Delta t_{i+1} + b(t_i, w_i)\Delta W_{i+1} \\ &\quad + \frac{1}{2} b(t_i, w_i) \frac{\partial b}{\partial x}(t_i, w_i) (\Delta W_i^2 - \Delta t_i) \end{aligned} \quad (1.49)$$

Milstein metodunu black scholes denklemi şeklinde ifade edersek (1.49) denklemi

$$\begin{aligned} w_0 &= X_0 \\ w_{i+1} &= w_i + \mu \Delta t_{i+1} + \sigma \Delta W_{i+1} + \frac{1}{2} \sigma (\Delta W_i^2 - \Delta t_i) \end{aligned} \quad (1.50)$$

biçiminde yazılır. Burada μ sürüklenme katsayısı, σ ise difüzyon katsayısı olarak ifade edilmektedir.

- **Stokastik Runge Kutta Metodu**

Adi diferansiyel denklemlerde fark şemalarında olduğu gibi yüksek dereceli Runge-Kutta yöntemleri ile hata oranı düşürülüp yüksek dereceli doğruluk elde etmeye çalışılabilir. $(m + 1)$ 'inci mertebeden Stokastik Runge-Kutta şemaları aşağıdaki gibi ifade edilebilmektedir (Gard, 1988).

$$\bar{X}_n = \bar{X}_{n-1} + \sum_{i=0}^m p_i F_i h + \sum_{i=0}^m q_i G_i \Delta W_n \quad (1.51)$$

(1.51) stokastik denklemi

$$\begin{aligned} \bar{X}_0 &= X_0 \\ F_0 &= f(t_{n-1} + \alpha_0 h, \bar{X}_{n-1}), \quad G_0 = g(t_{n-1} + \alpha_0 h, \bar{X}_{n-1}), \\ X_{n-1}^{(1)} &= \bar{X}_{n-1} + \beta_{10} F_0 h + \gamma_{10} G_0 \Delta W_n, \\ F_1 &= f(t_{n-1} + \alpha_1 h, X_{n-1}^{(1)}), \quad G_1 = g(t_{n-1} + \alpha_1 h, X_{n-1}^{(1)}), \\ X_{n-1}^{(1)} &= \bar{X}_{n-1} + (\beta_{20} F_0 + \beta_{21} F_1) h + (\gamma_{20} G_0 + \gamma_{21} G_1) \Delta W_n, \\ F_2 &= f(t_{n-1} + \alpha_2 h, X_{n-1}^{(2)}), \quad G_2 = g(t_{n-1} + \alpha_2 h, X_{n-1}^{(2)}), \\ &\vdots \quad \quad \quad \vdots \\ X_{n-1}^{(m)} &= \bar{X}_{n-1} + \sum_{j=0}^{m-1} \beta_{mj} F_j h + \sum_{j=0}^{m-1} \gamma_{mj} G_j \Delta W_n, \\ F_m &= f(t_{n-1} + \alpha_m h, X_{n-1}^{(m)}), \quad G_m = g(t_{n-1} + \alpha_m h, X_{n-1}^{(m)}), \end{aligned} \quad (1.52)$$

ve

$$\sum_{i=0}^m p_i = \sum_{i=0}^m q_i = 1.$$

olacak şekilde (1.52) şemasına göre $m = 1$ için 2. Mertebeden Runge Kutta denklemi elde edilmektedir. Gard (1988)'e göre $m = 1$ için ortaya çıkan parametre değerleri $\alpha_0 = 0$, $\alpha_1 = \beta_{10} = \gamma_{10} = 1$, $p_0 = p_1 = q_0 = q_1 = 1/2$ 'dir. Bu değerler (1.52) şemasında yerine yazılarak 2. Mertebeden Runge-Kutta denklemleri ile stokastik diferansiyel denklemlerin yaklaşık çözümleri bulunabilir. Yaklaşık çözümlerdeki hata oranını azaltmak için m değeri artırılabilir. $m = 3$ alındığında 4. Mertebeden Stokastik Runge Kutta Metodu ortaya çıkmaktadır. $m = 3$ için

$$\alpha_0 = \beta_{20} = \beta_{30} = \beta_{31} = \gamma_{20} = \gamma_{30} = \gamma_{31} = 0,$$

$$\alpha_1 = \alpha_2 = \beta_{10} = \beta_{21} = \gamma_{10} = \gamma_{21} = 1/2,$$

$$\alpha_3 = \beta_{32} = \gamma_{32} = 1,$$

$$p_0 = p_3 = q_0 = q_3 = 1/6, \text{ ve } p_1 = p_2 = q_1 = q_2 = 1/3,$$

şeklinde ifade edilmektedir. Bu değerler (1.52) şemasında yerine yazıldığında

$$\bar{X}_n = \bar{X}_{n-1} + \frac{1}{6} \{ [F_0 + 2F_1 + 2F_2 + F_3]h + [G_0 + 2G_1 + 2G_2 + G_3]\Delta W_n \}$$

stokastik denklem elde edilir. Burada

$$F_0 = f(t_{n-1}, \bar{X}_{n-1}), \quad G_0 = f(t_{n-1}, \bar{X}_{n-1}),$$

$$F_1 = f\left(t_{n-1} + \frac{1}{2}h, \bar{X}_{n-1} + \frac{1}{2}F_0h + \frac{1}{2}G_0\Delta W_n\right), \quad G_1 = f\left(t_{n-1} + \frac{1}{2}h, \bar{X}_{n-1} + \frac{1}{2}F_0h + \frac{1}{2}G_0\Delta W_n\right),$$

$$F_2 = f\left(t_{n-1} + \frac{1}{2}h, \bar{X}_{n-1} + \frac{1}{2}F_1h + \frac{1}{2}G_1\Delta W_n\right), \quad G_2 = f\left(t_{n-1} + \frac{1}{2}h, \bar{X}_{n-1} + \frac{1}{2}F_1h + \frac{1}{2}G_1\Delta W_n\right),$$

$$F_3 = f(t_n, \bar{X}_{n-1} + F_2h + G_2\Delta W_n), \quad G_3 = f(t_n, \bar{X}_{n-1} + F_2h + G_2\Delta W_n),$$

olur (Gard, 1988). Bu yaklaşımlar kullanılarak Stokastik tümör-bağışıklık gözetim modelinin yaklaşık çözümleri elde edilecektir.

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

Bu bölümde, 1. Bölümde tanımlanan Kuznetsov vd (1994), Matzavinos vd (2004), Pillis (2001), Pillis ve Radunskaya (2003a), Pillis ve Radunskaya (2006), Al-Tameemi vd (2012), Mahasa vd (2016) modelleri incelenerek yeni bir tümör hücresi bağışıklık gözetim modeli oluşturulmuştur. Bu modelleri incelemenin yanı sıra Diefenbach vd (2001), Dudley vd (2002) ve Donnelly (2003) çalışmalarındaki deneysel sonuçlardan yararlanarak Pillis tarafından oluşturulan Pillis ve Radunskaya (2003a) modelinin ve buna ek olarak Al-Tameemi vd (2012) modelinin varsayımları kullanılmıştır. Ayrıca bu bölümde yeni modelin deterministik ve stokastik analizi yapılmıştır.

2.1. Genişletilmiş Tümör hücresi Bağışıklık Gözetimi Etkileşim Modeli

Al-Tameemi vd (2012) modelinde efektör hücreden kaçan tümör hücrelerinin birden fazla kaçışını açıklayan bir model tanımlamıştır. Efektör hücrelerin bileşenleri olan CTL (CD8+) ve NK (doğal öldürücü bağışıklık hücresi) hücresinin iki kolundan da birer kez kaçan tümör hücrelerinin modellemesi Tümör hücresi bağışıklık gözetim modeli adı altında Mahasa vd (2016) makalesinde yer almıştır. Bu iki model geliştirilerek NK ve CTL bağışıklık hücrelerinden birden fazla kaçışını açıklayan bir model oluşturulmuştur. Bu model genişletilmiş tümör hücresi bağışıklık gözetim modeli olarak adlandırılmıştır. Tümör hücresi gelişimi ve bağışıklık sistemi üzerine bilimsel literatür kapsamında modelimiz için aşağıdaki varsayımları yaparız

(i) Tümör hücreleri bağışıklık cevabının yokluğunda lojistik olarak büyürler (Pillis ve Radunskaya, 2003a; Mahasa vd, 2016).

(ii) NK hücresi gözetiminden bir tümör kaçarsa, NK hücresi ile kısa süre karşılaştıktan sonra NK aracılı öldürmeye karşı tümör direnci artar; aynı benzetme CTL gözlemi için de geçerlidir. Dolayısıyla fenotipik olarak "vahşi tipli" tümörler saf tümör hücrelerden farklıdır (Mahasa vd, 2016).

(iii) NK aracılı öldürme işleminden kaçan ve ayrıca bir NK hücresi ile kompleks oluşturan "vahşi tipli" tümör hücresi olma ihtimali küçük veya sıfırdır. Aynı varsayım, CTL aracılı öldürme işleminden kaçan "vahşi tip" tümör hücresi için de geçerlidir (Al-Tameemi vd, 2012; Mahasa vd, 2016).

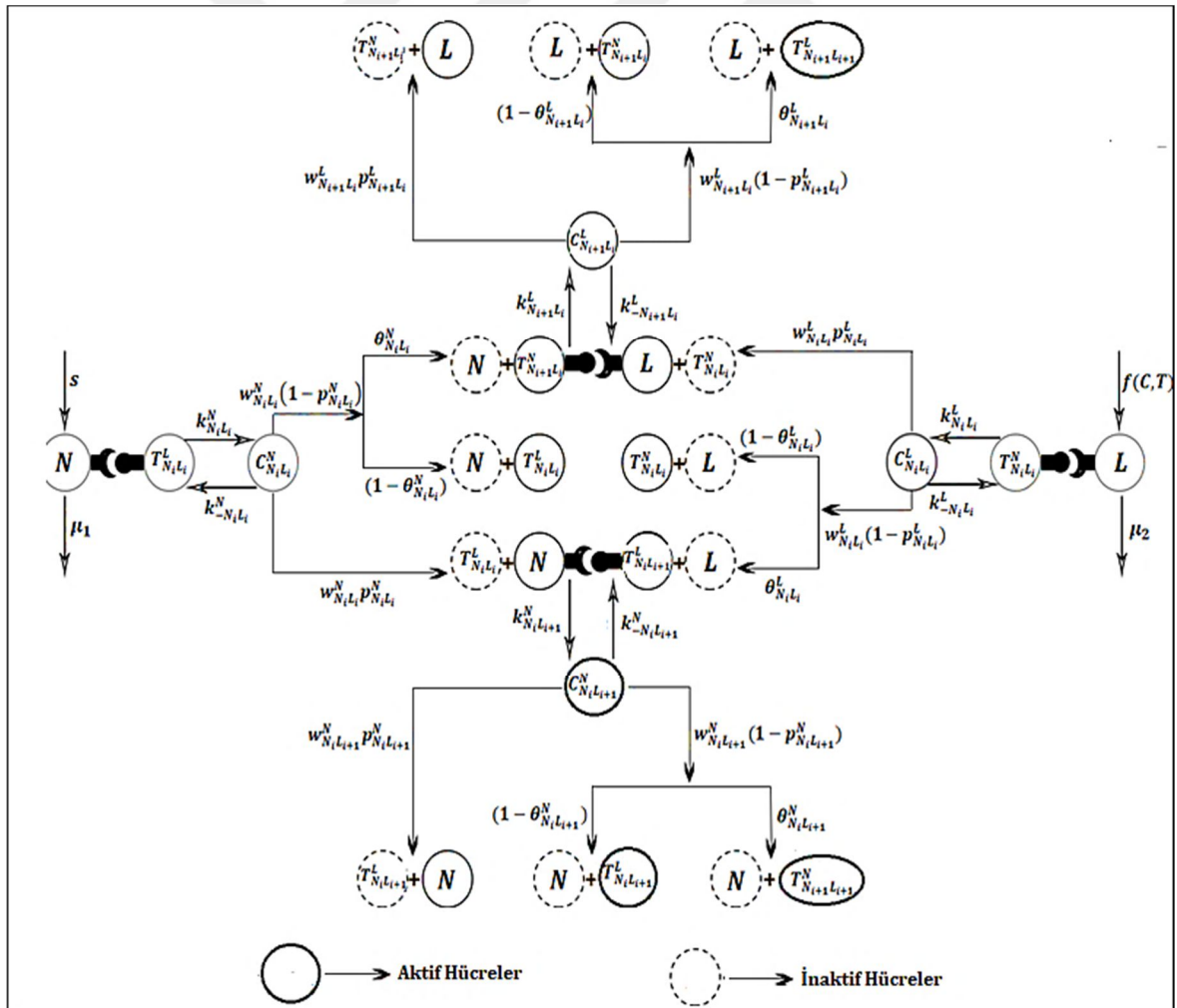
(iv) Doğuştan gelen sistemin bir parçası olan NK doğal öldürücü hücreler (N) vücutta daima bulunur ancak sitotoksik T lenfositleri (L) sadece tümör varlığında mevcuttur (Pillis ve Radunskaya, 2003a; Pillis vd, 2006; Mahasa vd, 2016).

(v) Hem NK hücreleri hem de aktive CD8 + CTL'ler, sonunda tümör hücreleri ile ilk karşılaştıktan sonra daha az etkili olur (de Pillis ve Radunskaya, 2003a; Kuznetsov, 1997).

(vi) Hem NK hem de CTL'ler tümör hücrelerini çözebilir (Pillis ve Radunskaya, 2003a; Mahasa vd, 2016).

(vii) CD8 + T hücre aracılı öldürülmeyi atlatan tümör hücrelerinin, NK hücre aracılı öldürme için potansiyel hedef haline gelir. Aynı şekilde NK hücre aracılı öldürülmeyi atlatan tümör hücreleri CD8+ T hücre aracılı öldürme için potansiyel hedef haline gelmektedir (Mahasa vd, 2016).

Bu varsayımlara bağlı olarak oluşturulan kinetik şema Şekil 2.1’de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Genişletilmiş tümör hücresi bağışıklık gözetim modeline ait kinetik şema

Kinetik şemada doğal öldürücü hücreler N ile CD8+ sitotoksik T lenfositleri L ile ve tümör hücreleri ise T ile gösterilir. Tümör hücresi (T) üstündeki N ve L gösterimleri tümör hücresinin en son hangi bağışıklık hücresinden kaçtığını göstermektedir. i indisi ise bu tümör hücrelerinin N ve L bağışıklık hücrelerinden kaç defa kaçtığını göstermektedir. Örneğin $T_{N_2L_3}^L$ tümör hücresi en son L bağışıklık hücresinden kaçmıştır. Ayrıca bu tümör hücresi çeşitli kaçış mekanizmaları geliştirerek 3 kez L 'den ve 2 kez N 'den kaçmıştır. Kinetik şemada dikkat edilirse N den kaçan tümör hücresinin L için bir hedef olduğu ve L 'den kaçan tümör hücresinin ise N için bir hedef olduğu görülmektedir. Şemadaki C ise tümör hücresi ile bağışıklık hücresi etkileşimi sonucunda oluşan kompleks hücreleri göstermektedir. Kinetik şemaya bağlı olarak oluşturulan lokal kinetiklerin ve değişkenler arasındaki diğer etkileşim terimlerinin (kaynak oranı, bağışıklık hücresi çoğalma oranı, doğal ölüm oranı) eklenmesi ile oluşan bağışıklık hücrelerine ait diferansiyel denklem sistemi;

$$\begin{aligned} \frac{dN}{dt} = & \underbrace{\underbrace{S}_{\text{Kaynak oranı}} - \underbrace{\mu_1 N}_{\text{Doğal ölüm oranı}}}_{\text{Doğal öldürücü hücre}(N) \text{ ile saf tümör hücresi}(T_{N_0L_0}^0)} + \underbrace{k_{-N_0L_0}^N C_{N_0L_0}^N + w_{N_0L_0}^N p_{N_0L_0}^N C_{N_0L_0}^N - N k_{N_0L_0}^N T_{N_0L_0}^0}_{\text{arasındaki lokal kinetik}} \\ & + \underbrace{\sum_{j=1}^m \sum_{i=j-1}^{i=j} k_{-N_iL_j}^N C_{N_iL_j}^N + \sum_{j=1}^m \sum_{i=j-1}^{i=j} w_{N_iL_j}^N p_{N_iL_j}^N C_{N_iL_j}^N - N \sum_{j=1}^m \sum_{i=j-1}^{i=j} k_{N_iL_j}^N T_{N_iL_j}^N}_{\text{Doğal öldürücü hücre}(N) \text{ ile vahşi tümör hücresi}(T_{N_iL_j}^L) \text{ arasındaki lokal kinetik}} \quad (2.1) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} = & \underbrace{-\mu_2 L}_{\text{Doğal ölüm oranı}} + \underbrace{\frac{r_{N_0L_0}^L C_{N_0L_0}^L}{g + T_{N_0L_0}^0}}_{\substack{\text{Çoğalma terimi}(f(C,T)) \\ (T_{N_0L_0}^0 \text{ bağlı olarak})}} + \underbrace{k_{-N_0L_0}^L C_{N_0L_0}^L + w_{N_0L_0}^L p_{N_0L_0}^L C_{N_0L_0}^L - L k_{N_0L_0}^L T_{N_0L_0}^0}_{\text{CTL hücresi}(L) \text{ ile saf tümör hücresi}(T_{N_0L_0}^0) \text{ arasındaki lokal kinetik}} \\ & + \underbrace{\sum_{j=1}^m \sum_{i=j-1}^{i=j} \frac{r_{N_jL_i}^L C_{N_jL_i}^L}{g + T_{N_jL_i}^N}}_{\substack{\text{Çoğalma terimi}(f(C,T)) \\ (T_{N_jL_i}^N \text{ bağlı olarak})}} \\ & + \underbrace{\sum_{j=1}^m \sum_{i=j-1}^{i=j} k_{-N_jL_i}^L C_{N_jL_i}^L + \sum_{j=1}^m \sum_{i=j-1}^{i=j} w_{N_jL_i}^L p_{N_jL_i}^L C_{N_jL_i}^L - L \sum_{j=1}^m \sum_{i=j-1}^{i=j} k_{N_jL_i}^L T_{N_jL_i}^N}_{\text{CTL hücresi}(L) \text{ ile vahşi tümör hücresi}(T_{N_jL_i}^N) \text{ arasındaki lokal kinetik}} \quad (2.2) \end{aligned}$$

şeklinde ifade edilmektedir. Burada saf tümör hücreleri (herhangi bir kaçış mekanizması geliştiremeyen tümör hücreleri) $T_{N_0L_0}^0$ ile ifade edilirler. Kinetik şemada $i = 0$ olması durumunda ilk durumda N ve L ile etkileşime giren tümör hücresinin sırasıyla $T_{N_0L_0}^N$ ve $T_{N_0L_0}^L$ olduğu görülmektedir. Fakat bu hücreler bağışıklık hücrelerine karşı kaçış mekanizmaları geliştirmedikleri için saf tümör hücresi ile aynı davranışı göstermektedirler. Yani $T_{N_0L_0}^N = T_{N_0L_0}^L = T_{N_0L_0}^0$ şeklinde yazılabilir. Saf tümör hücreleri ile vahşi tümör hücrelerinin kinetik şemaya bağlı olarak lokal kinetiklerin ve lojistik büyüme teriminin eklenmesi ile oluşturulan diferansiyel denklem sistemi

$$\begin{aligned}
\frac{dT_{N_0L_0}^0}{dt} = & \underbrace{aT_{N_0L_0}^0(1 - bT_{N_0L_0}^0)}_{\text{Lojistik büyüme oranı}} \\
& + \underbrace{\left(k_{-N_0L_0}^L + w_{N_0L_0}^L(1 - p_{N_0L_0}^L)(1 - \theta_{N_0L_0}^L)\right)C_{N_0L_0}^L - k_{N_0L_0}^L T_{N_0L_0}^0}_{\text{Saf tümör hücresi}(T_{N_0L_0}^0) \text{ ile CTL hücresi}(L) \text{ arasında oluşturulan lokal kinetik}} \\
& + \underbrace{\left(k_{-N_0L_0}^N + w_{N_0L_0}^N(1 - p_{N_0L_0}^N)(1 - \theta_{N_0L_0}^N)\right)C_{N_0L_0}^N - k_{N_0L_0}^N N T_{N_0L_0}^0}_{\text{Saf tümör hücresi}(T_{N_0L_0}^0) \text{ ile NK hücresi}(N) \text{ arasında oluşturulan lokal kinetik}}
\end{aligned} \tag{2.3}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dT_{N_jL_i}^N}{dt} = & \underbrace{aT_{N_jL_i}^N(1 - bT_{N_jL_i}^N)}_{\text{Lojistik büyüme oranı}} + \underbrace{w_{N_{j-1}L_i}^N(1 - p_{N_{j-1}L_i}^N)\theta_{N_{j-1}L_i}^N C_{N_{j-1}L_i}^N}_{\text{Vahşi tümör hücresi}(T_{N_{j-1}L_i}^L) \text{ ile NK hücresi}(N) \text{ arasındaki lokal kinetik}} \\
& + \underbrace{\left(k_{-N_jL_i}^L + w_{N_jL_i}^L(1 - p_{N_jL_i}^L)(1 - \theta_{N_jL_i}^L)\right)C_{N_jL_i}^L - k_{N_jL_i}^L T_{N_jL_i}^N}_{\text{Vahşi tümör hücresi}(T_{N_jL_i}^N) \text{ ile CTL hücresi}(L) \text{ arasındaki lokal kinetik}}
\end{aligned} \tag{2.4}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dT_{N_iL_j}^L}{dt} = & \underbrace{aT_{N_iL_j}^L(1 - bT_{N_iL_j}^L)}_{\text{Lojistik büyüme oranı}} + \underbrace{w_{N_iL_{j-1}}^L(1 - p_{N_iL_{j-1}}^L)\theta_{N_iL_{j-1}}^L C_{N_iL_{j-1}}^L}_{\text{Vahşi tümör hücresi}(T_{N_iL_{j-1}}^N) \text{ ile CTL hücresi}(L) \text{ arasındaki lokal kinetik}} \\
& + \underbrace{\left(k_{-N_iL_j}^N + w_{N_iL_j}^N(1 - p_{N_iL_j}^N)(1 - \theta_{N_iL_j}^N)\right)C_{N_iL_j}^N - k_{N_iL_j}^N N T_{N_iL_j}^L}_{\text{Vahşi tümör hücresi}(T_{N_iL_j}^L) \text{ ile NK hücresi}(N) \text{ arasındaki lokal kinetik}}
\end{aligned} \tag{2.5}$$

şeklinde ifade edilmektedir. Tümör hücreleri ile bağışıklık hücreleri etkileşimi sonucunda oluşan kompleks hücreler,

$$\begin{aligned}
\frac{dC_{N_0L_0}^N}{dt} &= \underbrace{k_{N_0L_0}^N NT_{N_0L_0}^0 - (k_{-N_0L_0}^N + w_{N_0L_0}^N) C_{N_0L_0}^N}_{N \text{ ile } T_{N_0L_0}^0 \text{ arasındaki kompleks form}} \\
\frac{dC_{N_0L_0}^L}{dt} &= \underbrace{k_{N_0L_0}^L LT_{N_0L_0}^0 - (k_{-N_0L_0}^L + w_{N_0L_0}^L) C_{N_0L_0}^L}_{L \text{ ile } T_{N_0L_0}^0 \text{ arasındaki kompleks form}} \\
\frac{dC_{N_iL_j}^N}{dt} &= \underbrace{k_{N_iL_j}^N NT_{N_iL_j}^L - (k_{-N_iL_j}^N + w_{N_iL_j}^N) C_{N_iL_j}^N}_{N \text{ ile } T_{N_iL_j}^L \text{ arasındaki kompleks form}} \\
\frac{dC_{N_jL_i}^L}{dt} &= \underbrace{k_{N_jL_i}^L LT_{N_jL_i}^N - (k_{-N_jL_i}^L + w_{N_jL_i}^L) C_{N_jL_i}^L}_{L \text{ ile } T_{N_jL_i}^N \text{ arasındaki kompleks form}}
\end{aligned} \tag{2.6}$$

biçiminde yazılır. Bir NK hücresi veya CD8⁺ T hücresi ile tümör hücresi arasında oluşan komplekslerin oluşumu ile geçen zaman, ayrışması ile geçen zaman arasındaki fark neredeyse birbirine eşit olmaktadır (Kuznetsov vd, 1994; Joshi vd, 2009; Mahasa 2016).

Bundan dolayı $\frac{dC_{N_0L_0}^N}{dt} = \frac{dC_{N_0L_0}^L}{dt} = \frac{dC_{N_iL_j}^N}{dt} = \frac{dC_{N_jL_i}^L}{dt} \approx 0$ 'dır. Buna göre kompleks hücre hız denklemlerinin sıfıra eşitlenmesiyle oluşan kompleks hücreler,

$$\begin{aligned}
C_{N_0L_0}^N &= \left(\frac{k_{N_0L_0}^N}{k_{-N_0L_0}^N + w_{N_0L_0}^N} \right) NT_{N_0L_0}^0 ; & C_{N_0L_0}^L &= \left(\frac{k_{N_0L_0}^L}{k_{-N_0L_0}^L + w_{N_0L_0}^L} \right) LT_{N_0L_0}^0 ; \\
C_{N_iL_j}^N &= \left(\frac{k_{N_iL_j}^N}{k_{-N_iL_j}^N + w_{N_iL_j}^N} \right) NT_{N_iL_j}^L ; & C_{N_jL_i}^L &= \left(\frac{k_{N_jL_i}^L}{k_{-N_jL_i}^L + w_{N_jL_i}^L} \right) LT_{N_jL_i}^N ;
\end{aligned}$$

olur. Bu kompleks hücre eşitliklerini (2.1), (2.2), (2.3), (2.4), (2.5) diferansiyel denklem sistemlerinde yerine yazılırsa;

$$\frac{dN}{dt} = s - \mu_1 N - \frac{w_{N_0L_0}^N k_{N_0L_0}^N (1 - p_{N_0L_0}^N)}{k_{-N_0L_0}^N + w_{N_0L_0}^N} NT_{N_0L_0}^0 - \sum_{j=1}^m \sum_{i=j-1}^{i=j} \frac{w_{N_iL_j}^N k_{N_iL_j}^N (1 - p_{N_iL_j}^N)}{k_{-N_iL_j}^N + w_{N_iL_j}^N} NT_{N_iL_j}^L \tag{2.7}$$

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} = & -\mu_2 L + \left(\frac{r_{N_0 L_0}^L k_{N_0 L_0}^L}{k_{-N_0 L_0}^L + w_{N_0 L_0}^L} \right) \frac{LT_{N_0 L_0}^0}{g + T_{N_0 L_0}^0} - \frac{w_{N_0 L_0}^L k_{N_0 L_0}^L (1 - p_{N_0 L_0}^L)}{k_{-N_0 L_0}^L + w_{N_0 L_0}^L} LT_{N_0 L_0}^0 \\ & + \left(\frac{r_{N_j L_i}^L k_{N_j L_i}^L}{k_{-N_j L_i}^L + w_{N_j L_i}^L} \right) \frac{LT_{N_j L_i}^N}{g + T_{N_j L_i}^N} - \sum_{j=1}^m \sum_{i=j-1}^{i=j} \frac{w_{N_j L_i}^L k_{N_j L_i}^L (1 - p_{N_j L_i}^L)}{k_{-N_j L_i}^L + w_{N_j L_i}^L} NT_{N_i L_j}^L \end{aligned} \quad (2.8)$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_{N_0 L_0}^0}{dt} = & aT_{N_0 L_0}^0 (1 - bT_{N_0 L_0}^0) - \left(\frac{w_{N_0 L_0}^L k_{N_0 L_0}^L (1 - (1 - p_{N_0 L_0}^L)(1 - \theta_{N_0 L_0}^L))}{k_{-N_0 L_0}^L + w_{N_0 L_0}^L} \right) LT_{N_0 L_0}^0 \\ & - \left(\frac{w_{N_0 L_0}^N k_{N_0 L_0}^N (1 - (1 - p_{N_0 L_0}^N)(1 - \theta_{N_0 L_0}^N))}{k_{-N_0 L_0}^N + w_{N_0 L_0}^N} \right) NT_{N_0 L_0}^0 \end{aligned} \quad (2.9)$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_{N_j L_i}^N}{dt} = & aT_{N_j L_i}^N (1 - bT_{N_j L_i}^N) + \left(\frac{w_{N_{j-1} L_i}^N k_{N_{j-1} L_i}^N \theta_{N_{j-1} L_i}^N (1 - p_{N_{j-1} L_i}^N)}{k_{-N_{j-1} L_i}^N + w_{N_{j-1} L_i}^N} \right) NT_{N_{j-1} L_i}^L \\ & - \left(\frac{w_{N_j L_i}^L k_{N_j L_i}^L (1 - (1 - p_{N_j L_i}^L)(1 - \theta_{N_j L_i}^L))}{k_{-N_j L_i}^L + w_{N_j L_i}^L} \right) LT_{N_j L_i}^N \end{aligned} \quad (2.10)$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_{N_i L_j}^L}{dt} = & aT_{N_i L_j}^L (1 - bT_{N_i L_j}^L) + \left(\frac{w_{N_i L_{j-1}}^L k_{N_i L_{j-1}}^L \theta_{N_i L_{j-1}}^L (1 - p_{N_i L_{j-1}}^L)}{k_{-N_i L_{j-1}}^L + w_{N_i L_{j-1}}^L} \right) LT_{N_i L_{j-1}}^N \\ & - \left(\frac{w_{N_i L_j}^N k_{N_i L_j}^N (1 - (1 - p_{N_i L_j}^N)(1 - \theta_{N_i L_j}^N))}{k_{-N_i L_j}^N + w_{N_i L_j}^N} \right) NT_{N_i L_j}^L \end{aligned} \quad (2.11)$$

diferansiyel denklem sistemi elde edilir. Model değişkenlerinin $i = j - 1$ ve $i = j$ için başlangıç koşulları

$$N(0) = 10^5, \quad L(0) = 10^2, \quad T_{N_0 L_0}^0(0) = 10^4, \quad T_{N_j L_i}^N(0) = T_{N_i L_j}^L(0) = 0$$

şeklinde ifade edilmektedir (Mahasa vd, 2016). N ' den kaçan tümör hücreleri L için potansiyel bir hedef haline gelir aynı şekilde L 'den kaçan tümör hücreleri ise N için potansiyel bir hedeftir. Bu yüzden (2.7), (2.8), (2.9), (2.10), (2.11) denklem sistemindeki i indisi ancak $(j - 1)$ indisi ile j indisinin aldığı değerleri alabilir. Daha anlaşılır olabilmesi için bunu bir örnekle açıklayalım; $T_{N_j L_i}^N$ ve $T_{N_i L_j}^L$ model değişkenlerinin sırasıyla N den kaçan ve L den kaçan tümör hücresi değişkenleri olarak tanımlamıştık $T_{N_2 L_2}^N$ vahşi tümör hücresini

model değişkenini ele alalım bu hücre N den kaçtığı için L ile karşılaşacaktır L ile karşılaştıktan sonra $T_{N_2L_3}^L$ vahşi tümör hücresi model değişkenine dönüşecektir. Burada indislerin değişimi $i = 0,1,2, \dots, m$ ve $j = 1,2, \dots, m$ olur. (2.7), (2.8), (2.9), (2.10), (2.11) denklem sistemindeki parametreler deneysel çalışmalardan elde edilen verilere ve bu verilere uygun araştırmaların sonuçlarına dayanır. Bu pozitif değerli parametrelerin anlamı ve parametrelerin aldığı değerler aşağıdaki gibi ifade edilmiştir.

Tablo 2.1. Genişletilmiş tümör-bağışıklık gözetim modelinin parametre değerleri

Parametreler	Açıklama	Parametre Değerleri	Kaynak
a	Tümör hücresi büyüme oranı	0.5822	Pillis ve Radanskaya (2003a); Mahasa vd (2016);
b	$1/b$ tümör hücresi taşıma kapasitesi	2.33×10^{-8}	Pillis ve Radanskaya (2003a); Mahasa vd (2016);
s	NK hücresinin kaynak oranı	3.2×10^4	Mahasa vd (2016),
g	CTL hücresi çoğalma eğrisinin diklik katsayısı	2.02×10^7	Matzavinos vd (2004); Joshi vd (2009); Al-Tameemi vd (2012); Mahasa vd (2016).
$w_{N_0L_0}^L$	Kompleks Hücrelerin ayrışması oranı	7.2	Joshi vd (2009); Al-Tameemi vd (2012)
$k_{N_0L_0}^L$	Naif tümör hücrelerinin CTL'ye bağlanma oranı	1.3×10^{-7}	Joshi vd (2009); Al-Tameemi vd (2012); Mahasa vd (2016).
$k_{-N_0L_0}^L$	CTL'lerin CTL-Naif tümör kompleksinden ayrılma oranı	24	Joshi vd (2009); Al-Tameemi vd (2012); Mahasa vd (2016).

Tablo 2.1. (devamı)

$w_{N_0L_0}^N$	Kompleks Hücrelerin ayrışması oranı	7.2	Joshi vd (2009); Al-Tameemi vd (2012).
$k_{N_0L_0}^N$	Naif tümör hücrelerinin NK'ye bağlanma oranı	1.3×10^{-7}	Mahasa vd (2016).
$k_{-N_0L_0}^N$	NK'lerin NK-Naif tümör kompleksinden ayrılma oranı	24	Mahasa vd (2016).
$p_{N_0L_0}^N$	NK-saft tümör hücresi kompleksinden hayatta kalan ve yüksek düzeyde etkinlik sağlayan NK hücrelerinin oranı	0.94	Mahasa vd (2016).
$p_{N_0L_0}^L$	CTL-saf tümör hücresi kompleksinden hayatta kalan ve yüksek düzeyde etkinlik gösteren CTL'lerin oranı	0.94	Mahasa vd (2016).
		0.9997	Matzavinos vd (2004); Joshi vd (2009); Al-Tameemi vd (2012).
$r_{N_0L_0}^L$	CTL-saf tümör hücresi etkileşiminin bir sonucu olarak üretilen CTL oranı	0.2988×10^8	Matzavinos vd (2004); Joshi vd (2009); Al-Tameemi vd (2012); Mahasa vd (2016).
$\theta_{N_0L_0}^L$	$T_{N_0L_0}^N \rightarrow T_{N_0L_1}^L$ geçişinin olasılığı	$10^{-5} - 10^{-3}$	Al-Tameemi vd (2012).
$\theta_{N_0L_0}^N$	$T_{N_0L_0}^L \rightarrow T_{N_1L_0}^N$ geçişinin olasılığı	$10^{-5} - 10^{-3}$	Al-Tameemi vd (2012).
μ_1	NK hücrelerinin ölüm oranı	4.12×10^{-2}	Pillis ve Radunskaya (2006); Pillis vd (2009); Pillis vd (2014); Eladdadi vd (2014); Mahasa vd (2016).
μ_2	CTL hücrelerinin ölüm oranı	2.0×10^{-2}	Pillis vd (2009); Pillis vd (2014); Eladdadi vd (2014); Mahasa vd (2016).

Tablo 2.1’de ifade edilen $p_{N_0L_0}^N$ ve $p_{N_0L_0}^L$ parametrelerine ait değerler teorik varsayımlara uygun olması için modelimizde 0.8 olarak seçilecektir. Tablo 2.1’de dikkat edilirse $i = 0$ için tüm parametre değerleri bilimsel literatürde mevcuttur. Fakat $i = 0, 1, \dots, m$ ve $m > 0$ olduğunda elde edilen parametreler için bilimsel deneylerin ve araştırmaların yetersiz olduğu görülmektedir. Araştırmalarda bazı bağlanma, ayrılma oranlarının ve geçiş olasılıklarının sonraki her etkileşimde azaldığı kabul edilmektedir (Al-Tameemi vd, 2012). Ayrıca bu durum modelimiz için kabul ettiğimiz varsayımlara da uygundur. Dolayısıyla $i = 0, 1, 2, \dots, m$ ve $j = 1, 2, \dots, m$ ve i indeksinin değişimi ($j - 1$) den j' ’ye olmak üzere şemada belirlenen geçiş oranlarının ve olasılıklarının modellenmesine ilişkin varsayımlar aşağıdaki gibidir.

- Komplekslerin oluşma oranı olan $k_{N_jL_i}^L$ ve $k_{N_iL_j}^N$; sabit veya i ve j indeksinin artışına bağlı olarak azaldığı ve $k_{N_jL_i}^L, k_{N_iL_j}^N \geq 0$ olacak şekilde geçiş oranı modelinin

$$\begin{aligned} k_{N_jL_i}^L &= k_{N_0L_0}^L + (k_{N_mL_m}^L - k_{N_0L_0}^L) \frac{i+j}{2m}, \quad 0 \leq k_{N_mL_m}^L \leq k_{N_0L_0}^L \\ k_{N_iL_j}^N &= k_{N_0L_0}^N + (k_{N_mL_m}^N - k_{N_0L_0}^N) \frac{i+j}{2m}, \quad 0 \leq k_{N_mL_m}^N \leq k_{N_0L_0}^N \end{aligned} \quad (2.12)$$

olduğu varsayılmaktadır. $k_{N_mL_m}^N = 0$ olursa $k_{N_iL_j}^N = k_{N_0L_0}^N \left(1 - \frac{i+j}{2m}\right)$ olacaktır.

- Tümör hücresi öldürme olasılığı olan $p_{N_jL_i}^L$ ve $p_{N_iL_j}^N$; i ve j indeksinin artışına bağlı olarak azaldığı, $p_{N_jL_i}^L, p_{N_iL_j}^N \geq 0$ olacak şekilde olasılık oranı modelinin

$$\begin{aligned} p_{N_jL_i}^L &= p_{N_0L_0}^L + (p_{N_mL_m}^L - p_{N_0L_0}^L) \frac{i+j}{2m}, \quad 0 \leq p_{N_mL_m}^L < p_{N_0L_0}^L \\ p_{N_iL_j}^N &= p_{N_0L_0}^N + (p_{N_mL_m}^N - p_{N_0L_0}^N) \frac{i+j}{2m}, \quad 0 \leq p_{N_mL_m}^N < p_{N_0L_0}^N \end{aligned} \quad (2.13)$$

olduğu varsayılmaktadır.

- i indeksi durumunda; kinetik şemaya göre $T_{N_iL_i}^N \rightarrow T_{N_iL_{i+1}}^L$ geçişinin olasılığı $\theta_{N_iL_i}^L$ ve $T_{N_iL_i}^L \rightarrow T_{N_{i+1}L_i}^N$ geçişinin olasılığı $\theta_{N_iL_i}^N$ ’dir. N ’den kaçan en son tümör hücresi $T_{N_mL_m}^N$ olduğundan $T_{N_mL_m}^L \rightarrow T_{N_{m+1}L_m}^N$ geçiş olasılığı olan $\theta_{N_mL_m}^L = 0$ ve L ’den kaçan en son tümör hücresi $T_{N_mL_m}^L$ olduğundan $T_{N_mL_m}^N \rightarrow T_{N_mL_{m+1}}^L$ geçiş olasılığı olan $\theta_{N_mL_m}^N = 0$ olacaktır. Buna göre geçiş olasılıklarının modellenmesinin

$$\begin{aligned}\theta_{N_j L_i}^L &= \theta_{N_0 L_0}^L + (\theta_{N_m L_{m-1}}^L - \theta_{N_0 L_0}^L) \frac{i+j}{2m-1}, \quad \theta_{N_m L_{m-1}}^L = 10 \theta_{N_0 L_0}^L \\ \theta_{N_i L_j}^N &= \theta_{N_0 L_0}^N + (\theta_{N_{m-1} L_m}^N - \theta_{N_0 L_0}^N) \frac{i+j}{2m-1}, \quad \theta_{N_{m-1} L_m}^N = 10 \theta_{N_0 L_0}^N\end{aligned}\quad (2.14)$$

olduğu ve başlangıç değerlerinin yeterince küçük olması ($10^{-5} \leq \theta_{N_0 L_0}^L, \theta_{N_0 L_0}^N \leq 10^{-3}$) gerektiği varsayılmaktadır.

- $i = 0, 1, 2, \dots, m$ ve $j = 1, 2, \dots, m$ olmak üzere CTL hücresinin çoğalma oranları olan $r_{N_0 L_0}^L$ ve $r_{N_j L_i}^L$ parametreleri $r_{N_0 L_0}^L \geq r_{N_j L_i}^L \geq 0$ ieklinde ifade edilmektedir. Bunun nedeni bağışıklık hücresiyle etkileşime giren tümör hücresinin sonraki karşılaşmalarında bağışıklık sistemine karşı bir miktar direnç göstermesidir (Al-Tameemi vd, 2012; Mahasa vd, 2016). Bu çoğalma parametresinin doğrusal olarak azaldığını varsayalım. Buna göre

$$r_{N_j L_i}^L = r_{N_0 L_0}^L + (r_{N_m L_m}^L - r_{N_0 L_0}^L) \frac{i+j}{2m}, \quad 0 \leq r_{N_m L_m}^L \leq r_{N_0 L_0}^L \quad (2.15)$$

olduğu varsayılmaktadır.

- N ve L den kaçan tümör hücrelerinin bağışıklık hücresiyle oluşturduğu kompleks hücrelerden ayrılma oranları olan $k_{N_i L_j}^N$ ve $k_{N_j L_i}^L$ parametrelerinin artışı veya azalışı ile biyolojik verilere uygun bir varsayım bulunmamaktadır. Al-Tameemi vd (2012) makalesinde bu parametre değerlerinin $i = 0, 1, 2, \dots, m$ ve $j = 1, 2, \dots, m$ olmak üzere $k_{N_0 L_0}^N = k_{N_i L_j}^N$ ve $k_{N_0 L_0}^L = k_{N_j L_i}^L$ olduğunu varsaymıştır. Aynı şekilde $w_{N_i L_j}^N$, $w_{N_j L_i}^L$ parametre değerlerinin de $w_{N_0 L_0}^N = w_{N_i L_j}^N$ ve $w_{N_0 L_0}^L = w_{N_j L_i}^L$ olduğunu kabul etmiştir. Sayısal analiz yapılırken modelimizde bu parametre değerleri kullanılacaktır.

2.2. Saf Tümör Hücresi Bağışıklık Etkileşim Modelinin Deterministik Analizi

Bağışıklık gözetimine karşı herhangi bir kaçma mekanizması geliştirmeyen tümör hücrelerine saf(naif) tümör hücresi denir. Bu bölümde NK ve CTL bağışıklık hücrelerinden kaçış olmadığı varsayılarak ortaya çıkan saf tümör hücresi bağışıklık gözetim modeli incelenecektir. Vahşi tümör hücresi model değişkeninin ortaya çıkmaması için kinetik şemaya göre $i = 0$ için $T_{N_0 L_0}^L \rightarrow T_{N_1 L_0}^N$ ve $T_{N_0 L_0}^N \rightarrow T_{N_0 L_1}^L$ geçiş olasılıkları olan $\theta_{N_0 L_0}^L$ ve

$\theta_{N_0L_0}^N$ parametrelerinin sıfır olduğu varsayılacaktır. Bu durumda ortaya çıkan saf tümör hücresi bağışıklık gözetim modeline ait adi diferansiyel denklem sistemi

$$\begin{aligned}\frac{dN}{dt} &= s - \mu_1 N - \frac{w_{N_0L_0}^N k_{N_0L_0}^N (1 - p_{N_0L_0}^N)}{k_{-N_0L_0}^N + w_{N_0L_0}^N} NT_{N_0L_0}^0 \\ \frac{dL}{dt} &= -\mu_2 L + \left(\frac{r_{N_0L_0}^L k_{N_0L_0}^L}{k_{-N_0L_0}^L + w_{N_0L_0}^L} \right) \frac{LT_{N_0L_0}^0}{g + T_{N_0L_0}^0} - \frac{w_{N_0L_0}^L k_{N_0L_0}^L (1 - p_{N_0L_0}^L)}{k_{-N_0L_0}^L + w_{N_0L_0}^L} LT_{N_0L_0}^0 \\ \frac{dT_{N_0L_0}^0}{dt} &= aT_{N_0L_0}^0 (1 - bT_{N_0L_0}^0) - \left(\frac{w_{N_0L_0}^L k_{N_0L_0}^L p_{N_0L_0}^L}{k_{-N_0L_0}^L + w_{N_0L_0}^L} \right) LT_{N_0L_0}^0 - \left(\frac{w_{N_0L_0}^N k_{N_0L_0}^N p_{N_0L_0}^N}{k_{-N_0L_0}^N + w_{N_0L_0}^N} \right) NT_{N_0L_0}^0\end{aligned}\quad (2.16)$$

şeklinde olur. (2.16) denklem sisteminin başlangıç koşulları;

$$N(0) = 10^5, \quad L(0) = 10^2, \quad T_{N_0L_0}^0(0) = 10^4, \quad (2.17)$$

şeklinde ifade edilmektedir (Mahasa vd, 2016). Denklem sistemini daha basit ifade etmek için

$$\begin{aligned}\frac{dN}{dt} &= s - \mu_1 N - \beta_1 NT \\ \frac{dL}{dt} &= -\mu_2 L + \frac{\theta LT}{g + T} - \gamma_1 LT \\ \frac{dT}{dt} &= \alpha_1 T(1 - \alpha_2 T) - \beta_2 NT - \gamma_2 LT\end{aligned}\quad (2.18)$$

biçiminde yazılır. Burada saf tümör hücresi model değişkeni $T_{N_0L_0}^0 = T'$ dir. Ayrıca (2.18) sisteminin parametrelerinin tanımı ve sayısal değerleri Tablo 2.2'deki gibi yeniden tanımlanmıştır.

Tablo 2.2. Saf tümör hücresi bağışıklık gözetim modelinin parametre değerleri

Parametre	Tanımı	Başlangıç Değeri
α_1	a	0.5822
α_2	b	2.33×10^{-8}
β_1	$\frac{w_{N_0L_0}^L k_{N_0L_0}^L}{k_{-N_0L_0}^L + w_{N_0L_0}^L}$	0.6×10^{-8}

Tablo 2.2. (devamı)

β_2	$\frac{w_{N_0L_0}^L k_{N_0L_0}^L p_{N_0L_0}^N}{k_{-N_0L_0}^L + w_{N_0L_0}^L}$	0.24×10^{-7}
γ_1	$\frac{w_{N_0L_0}^L k_{N_0L_0}^L}{k_{-N_0L_0}^L + w_{N_0L_0}^L}$	0.6×10^{-8}
γ_2	$\frac{w_{N_0L_0}^L k_{N_0L_0}^L p_{N_0L_0}^L}{k_{-N_0L_0}^L + w_{N_0L_0}^L}$	0.24×10^{-7}
θ	$\frac{r_{N_0L_0}^L k_{N_0L_0}^L}{k_{-N_0L_0}^L + w_{N_0L_0}^L}$	0.1245
s	σ	3.2×10^4
g	ρ	2.02×10^7
μ_1	μ_1	4.12×10^{-2}
μ_2	μ_2	2.0×10^{-2}

Şimdi (2.18) denklem sisteminin N, L, T model değişkenlerine göre çözümlerinin pozitifliğini ve sınırlılığını inceleyelim.

2.2.1. Saf Tümör Hücresi Bağışıklık Gözetim Modelinin Çözümlerinin Pozitifliği ve Sınırlılığı

Bu bölümde (2.18) sisteminin (2.17) başlangıç koşullarına sahip olan tüm çözümlerinin pozitif ve sınırlı olduğunu kanıtlayalım.

Teorem 2.1. $t \geq 0$ için (2.17) başlangıç koşulları altında (2.18) sisteminin tüm çözümleri $[0, \infty)$ aralığında ve tüm $t \geq 0$ için $N(t) > 0, L(t) \geq 0, T(t) \geq 0$ 'dır.

İspat 2.1. Denklem sisteminde birinci denklem N değişkenine bağlı birinci mertebeden lineer denklem;

$$\frac{dN(t)}{dt} = \sigma - \mu_1 N(t) - \beta_1 N(t) T(t)$$

olur. Buradan denklemi düzenlersek;

$$\frac{dN(t)}{dt} + N(t)(\mu_1 + \beta_1 T(t)) = \sigma$$

Denkleminin integral çarpanı $\lambda(t) = e^{\int_0^t (\mu_1 + \beta_1 T(\omega)) d\omega}$ olur. İntegral çarpanı yardımıyla;

$$\begin{aligned} \frac{dN(t)}{dt} e^{\int_0^t (\mu_1 + \beta_1 T(\omega)) d\omega} + N(t)(\mu_1 + \beta_1 T(t)) e^{\int_0^t (\mu_1 + \beta_1 T(\omega)) d\omega} &= \sigma e^{\int_0^t (\mu_1 + \beta_1 T(\omega)) d\omega} \\ \frac{d[N(t) e^{\int_0^t (\mu_1 + \beta_1 T(\omega)) d\omega}]}{dt} &= \sigma e^{\int_0^t (\mu_1 + \beta_1 T(\omega)) d\omega} \end{aligned}$$

şeklinde yazılabilir ki; buradan integral almak suretiyle

$$\begin{aligned} \int_0^t d[N(s) e^{\int_0^s (\mu_1 + \beta_1 T(\omega)) d\omega}] &= \sigma \int_0^t e^{\int_0^s (\mu_1 + \beta_1 T(\omega)) d\omega} ds \\ N(t) e^{\int_0^t (\mu_1 + \beta_1 T(\omega)) d\omega} - N(0) &= \sigma \int_0^t e^{\int_0^s (\mu_1 + \beta_1 T(\omega)) d\omega} ds \\ N(t) &= e^{-\int_0^t (\mu_1 + \beta_1 T(\omega)) d\omega} \left(\sigma \int_0^t e^{\int_0^s (\mu_1 + \beta_1 T(\omega)) d\omega} ds + N(0) \right) \end{aligned}$$

$$N(t) = N(0) e^{-\int_0^t (\mu_1 + \beta_1 T(\omega)) d\omega} + \sigma e^{-\int_0^t (\mu_1 + \beta_1 T(\omega)) d\omega} \int_0^t e^{\int_0^s (\mu_1 + \beta_1 T(\omega)) d\omega} ds \quad (2.19)$$

elde edilir. Denklemden $t \geq 0$ ve $N(0) > 0$ başlangıç koşulu altında $N(t) > 0$ olur.

Şimdi ikinci denklemde L değişkenine bağlı lineer denklemin çözümünü bulalım. L model değişkeni

$$\frac{dL(t)}{dt} = \frac{\theta L(t) T(t)}{\rho + T(t)} - \mu_2 L(t) - \gamma L(t) T(t)$$

dir. Bu denklemi düzenlersek

$$\frac{dL(t)}{dt} = L(t) \left(\frac{\theta T(t)}{\rho + T(t)} - \mu_2 - \gamma T(t) \right)$$

$$\frac{dL(t)}{L(t)} = \left(\frac{\theta T(t)}{\rho + T(t)} - \mu_2 - \gamma T(t) \right) dt$$

şeklinde yazılır. Buradan integral almak suretiyle

$$\int_0^t \frac{dL(s)}{L(s)} = \int_0^t \left(\frac{\theta T(s)}{\rho + T(s)} - \mu_2 - \gamma T(s) \right) ds$$

$$\ln \frac{L(t)}{L(0)} = \int_0^t \left(\frac{\theta T(s)}{\rho + T(s)} - \mu_2 - \gamma T(s) \right) ds$$

$$L(t) = L(0) e^{\int_0^t \left(\frac{\theta T(s)}{\rho + T(s)} - \mu_2 - \gamma T(s) \right) ds} \quad (2.20)$$

elde edilir. Denklemden $t \geq 0$ ve $L(0) \geq 0$ başlangıç koşulu altında $L(t) \geq 0$ olur.

Aynı çözüm yöntemi ile üçüncü denklemin T değişkenine göre çözümü yapılırsa;

$$T(t) = T(0) e^{\int_0^t (\alpha_1(1-\alpha_2 T(s)) - \beta_2 N(s) - \gamma_2 L(s)) ds} \quad (2.21)$$

elde edilir. Denklemden $t \geq 0$ ve $T(0) \geq 0$ başlangıç koşulu altında $T(t) \geq 0$ olur. Dolayısıyla (2.19), (2.20), (2.21) çözümlerinin hepsi pozitif olduğundan (2.17) başlangıç koşulları altında model değişkenlerinin pozitifliği kanıtlanmış olur.

Teorem 2.2. $N(t), L(t), T(t)$ model değişkenleri (2.17) başlangıç koşulları altında ve $T(t) \geq \frac{\theta - \rho \gamma_1}{\gamma_1}$ olması koşuluyla sınırlıdır.

İspat 2.2. $N(t)$ değişkeninin sınırlılığını inceleyelim

$$\frac{dN(t)}{dt} = \sigma - \mu_1 N(t) - \beta_1 N(t) T(t)$$

$$\frac{dN(t)}{dt} \leq \sigma - \mu_1 N(t)$$

$$N(t) \leq \frac{\sigma}{\mu_1} + \frac{N(0)}{\mu_1 e^t}$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \sup N(t) \leq \frac{\sigma}{\mu_1} \quad (2.22)$$

olduğundan $N(t)$ model değişkeni sınırlıdır. $T(t)$ model değişkeninin sınırlılığını inceleyelim;

$$\frac{dT(t)}{dt} = \alpha_1 T(t)(1 - \alpha_2 T(t)) - \beta_2 N(t)T(t) - \gamma_2 L(t)T(t)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} \leq \alpha_1 T(t)(1 - \alpha_2 T(t))$$

Denklem çözümlendiğinde

$$T(t) \leq \frac{T(0)e^{\alpha_1 t}}{1 + \alpha_2 T(0)(e^{\alpha_1 t} - 1)}$$

olur. Buradan

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \sup T(t) \leq \frac{1}{\alpha_2} \quad (2.23)$$

elde edilir dolayısıyla $T(t)$ model değişkeni sınırlıdır. Şimdi de $L(t)$ model değişkeninin sınırlılığını inceleyelim;

$$\frac{dL(t)}{dt} = \frac{\theta L(t)T(t)}{\rho + T(t)} - L(t)\mu_2 - \gamma_1 L(t)T(t)$$

$$\frac{dL(t)}{dt} \leq \frac{\theta L(t)T(t)}{\rho + T(t)} - \gamma_1 L(t)T(t)$$

$$\frac{dL(t)}{dt} \leq L(t) \left(\frac{\theta T(t)}{\rho + T(t)} - \gamma_1 T(t) \right)$$

Buradan integral almak suretiyle;

$$L(t) \leq L(0)e^{\left(\frac{\theta T(t)}{\rho+T(t)} - \gamma_1 T(t)\right)t}$$

elde edilir. Burada L 'nin sınırlı olabilmesi için $\frac{\theta T(t)}{\rho+T(t)} - \gamma_1 T(t) \leq 0$ olmalıdır. Denklem düzenlenirse

$$T(t) \geq \frac{\theta - \rho\gamma_1}{\gamma_1} \quad (2.24)$$

koşulu altında $L(t)$ model değişkeninin sınırlı olduğu görülür.

2.2.2. Saf Tümör Hücresi Bağışıklık Gözetim Modelinin Denge Noktaları

Sistemin denge noktaları sistemin solundaki türevlerin sıfıra eşitlenerek çözülmesi ile bulunur.

$$s - \mu_1 N - \beta_1 NT = 0$$

$$\frac{\theta LT}{\rho + T} - \mu_2 L - \gamma_1 LT = 0 \quad (2.25)$$

$$\alpha_1 T(1 - \alpha_2 T) - \beta_2 LT - \gamma_2 T = 0$$

Burada

$$\frac{dN}{dt} = 0 \Rightarrow N = \sigma \text{ veya } N = \frac{\sigma}{\mu_1 + \beta_1 T},$$

$$\frac{dT}{dt} = 0 \Rightarrow T = 0 \text{ veya } T = \frac{\alpha_1 - \beta_2 N - \gamma_2 L}{\alpha_1 \alpha_2}, \text{ ayrıca } L = \frac{\alpha_1 - \alpha_1 \alpha_2 T - \beta_2 N}{\gamma_2}, \text{ dir.}$$

$$\frac{dL}{dt} = 0 \Rightarrow \underbrace{\left(\frac{-\beta_2 \alpha_1 \alpha_2 T^2 + \alpha_1 T(\beta_1 - \alpha_2) + \alpha_1 - \beta_2 \sigma}{\gamma_1(\mu_1 + \beta_1 T)} \right)}_{f_1(T)} \underbrace{\left(\frac{\theta T}{\rho + T} - \mu_2 - \gamma_1 T \right)}_{f_2(T)} = 0$$

eşitliğinde $f_1(T) = L$ 'dir. Bu eşitlikte $f_1(T) = 0$ veya $f_2(T) = 0$ olur.

- $T = 0$ ise (2.25) sistemi

$$E_0^* = (N_0^*, L_0^*, T_0^*) = \left(\frac{\sigma}{\mu_1}, 0, 0 \right) \quad (2.26)$$

tümörsüz denge noktasına sahiptir.

- $T \neq 0$ ve $f_1(T) = 0$ ise (2.25) sistemi

$$E_1^* = (N_1^*, L_1^*, T_1^*) = \left(\frac{\sigma}{\mu_1 + \beta_1 T_1^*}, 0, T_1^* \right) \quad (2.27)$$

şeklinde Lenfositsiz denge noktasına sahiptir.

- $T_2^* \neq 0$, $f_2(T) = 0$ ve $f_1(T) \neq 0$ ise (2.25) sistemi

$$E_2^* = (N_2^*, L_2^*, T_2^*) = \left(\frac{\sigma}{\mu_1 + \beta_1 T_2^*}, \frac{-\beta_1 \alpha_1 \alpha_2 T_2^{*2} + \alpha_1 T_2^* (\beta_1 - \alpha_2) + \alpha_1 - \beta_2 \sigma}{\gamma (\mu_1 + \beta_1 T_2^*)}, T_2^* \right) \quad (2.28)$$

endemik denge noktasına sahiptir.

2.2.3. Temel Üreme(Çoğalma) Sayısı (R_0)

Bulaşıcı hastalık modellerinde açıklanan temel üreme sayısı(R_0), duyarlı bir popülasyonda, bulaşıcı enfeksiyon döneminde tek bir enfektif birey tarafından üretilen yeni enfektif bireylerin sayısı olarak tanımlanmaktadır. Tümör hücresi bağışıklık gözetim modelinde ise temel üreme sayısı (R_0), aktif tümör hücreleri tarafından üretilen yeni tümörlü hücrelerin sayısı olarak tanımlanabilir. Yeni nesil matris yaklaşımı kullanarak (2.18) sistemin temel çoğalma sayısını araştırıyoruz (Van den Driessche ve Watmough, 2002; Brauner, 2012). (2.18) sistemi $E_0 = \left(\frac{\sigma}{\mu_1}, 0, 0 \right)$ şeklinde tümörsüz denge noktasına sahiptir.

$X' = (T, L, N)^T$ olsun. (2.18) sistemi

$$X' = \mathcal{F}(X) - \mathcal{V}(X) \quad (2.29)$$

şeklinde yazılsın. Burada

$$\mathcal{F}(X) = \begin{bmatrix} \alpha_1 T \\ \theta LT \\ \rho + T \\ 0 \end{bmatrix} \text{ ve } \mathcal{V}(X) = \begin{bmatrix} \alpha_1 \alpha_2 T^2 + \beta_2 NT + \gamma_2 LT \\ \mu_2 L + \gamma LT \\ -\sigma + \mu_1 N + \beta NT \end{bmatrix}$$

olmak üzere $E_0 = (N_0, L_0, T_0) = \left(\frac{\sigma}{\mu_1}, 0, 0\right)$ tümörsüz denge noktasında $\mathcal{F}(X)$ ve $\mathcal{V}(X)$ matrislerinin jacobian matrisi;

$$D\mathcal{F}(E_0) = \begin{bmatrix} \alpha_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad D\mathcal{V}(E_0) = \begin{bmatrix} \frac{\sigma\beta_2}{\mu_1} & 0 & 0 \\ 0 & \mu_2 & 0 \\ \frac{\sigma\beta_1}{\mu_1} & 0 & \mu_1 \end{bmatrix},$$

olsun.

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \text{ ve } \mathcal{V} = \begin{bmatrix} V & 0 \\ J_1 & J_2 \end{bmatrix}$$

Burada

$$F = \begin{bmatrix} \alpha_1 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \text{ ve } V = \begin{bmatrix} \frac{\beta_2\sigma}{\mu_1} & 0 \\ 0 & \mu_2 \end{bmatrix}$$

Üreme sayısı, FV^{-1} matrisinin spektral yarıçapı ile ifade edilir (Van den Driessche ve Watmough, 2002; Brauner, 2012; Mojeeb ve Adu, 2017).

$$R_0 = \sigma(FV^{-1}) = \begin{bmatrix} \alpha_1 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{\mu_1}{\sigma\beta_2} & 0 \\ 0 & \frac{1}{\mu_2} \end{bmatrix} \quad (2.30)$$

$$R_0 = \frac{\alpha_1\mu_1}{\sigma\beta_2} \quad (2.31)$$

Tümörsüz denge noktasına bağlı tümör üreme sayısı olarak ifade edilir.

2.2.4. Tümörsüz Dengenin Asimptotik Kararlılığı

Bu bölümde (2.18) diferansiyel denklem sisteminin jacobian matrisini alarak $E_0 = \left(\frac{\sigma}{\mu_1}, 0, 0\right)$ tümörsüz dengenin yerel geometrik özelliklerini araştırıyoruz.

$$J(N, L, T) = \begin{bmatrix} -\mu_1 - \beta_1 T & 0 & -\beta_1 N \\ 0 & \frac{\theta T}{\rho + T} - \mu_2 - \gamma_1 T & \frac{\theta \rho L}{(\rho + T)^2} - \gamma_1 L \\ -\beta_2 T & -\gamma_2 T & \alpha_1 - 2\alpha_1 \alpha_2 T - \beta_2 N - \gamma_2 L \end{bmatrix} \quad (2.32)$$

Teorem 2.3. Tümörün çoğalma sayısı olan $R_0 < 1$ ise (2.18) sistemi $E_0 = \left(\frac{\sigma}{\mu_1}, 0, 0\right)$ Tümörsüz denge noktasında kararlı $R_0 > 1$ ise kararsızdır.

İspat 2.3. $E_0 = \left(\frac{\sigma}{\mu_1}, 0, 0\right)$ Tümörsüz dengenin yerel kararlılığı (2.32) jacobian matrisi ile belirlenebilir. Tümörsüz dengenin jacobian matrisi aşağıda verildiği gibidir.

$$J(E_0) = \begin{bmatrix} -\mu_1 & 0 & -\frac{\beta_1 \sigma}{\mu_1} \\ 0 & -\mu_2 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_1 - \frac{\beta_2 \sigma}{\mu_1} \end{bmatrix}$$

Matrisinin özdeğeri λ olduğuna göre

$$|J(E_0) - \lambda I| = \begin{vmatrix} -\mu_1 - \lambda & 0 & -\frac{\beta_1 \sigma}{\mu_1} \\ 0 & -\mu_2 - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_1 - \frac{\beta_2 \sigma}{\mu_1} - \lambda \end{vmatrix} = 0 \quad (2.33)$$

(2.33) determinantından hesaplanan karakteristik denklem

$$\lambda^3 + a\lambda^2 + b\lambda + c = 0 \quad (2.34)$$

olur. Burada

$$a = \frac{\beta_2 \sigma}{\mu_1} - \alpha_1 + \mu_2 + \mu_1$$

$$b = \left(\frac{\beta_2 \sigma}{\mu_1} - \alpha_1\right)(\mu_1 + \mu_2) + \mu_2$$

$$c = \mu_2 \left(\frac{\beta_2 \sigma}{\mu_1} - \alpha_1 \right)$$

Karakteristik Routh-Hurwitz kriteri kullanılarak (2.34) denkleminin özdeğerlerinin $R_0 < 1$ iken negatif $R_0 > 1$ iken pozitif olduğu görülebilir. Routh-Hurwitz kriterine göre özdeğerlerin negatif olması için $a > 0, b > 0$ ve $a \cdot b - c > 0$ olmalıdır.

$$a = \alpha_1 \left(\frac{1 - R_0}{R_0} \right) + \mu_2 + \mu_1 > 0$$

$$b = \left(\frac{1 - R_0}{R_0} \right) (\mu_1 + \mu_2) + \mu_2 > 0$$

$$c = \mu_2 \left(\frac{1 - R_0}{R_0} \right) > 0$$

$$\begin{aligned} a \cdot b - c &= \left(\alpha_1 \left(\frac{1 - R_0}{R_0} \right) + \mu_2 + \mu_1 \right) \left(\left(\frac{1 - R_0}{R_0} \right) (\mu_1 + \mu_2) + \mu_2 \right) - \mu_2 \left(\frac{1 - R_0}{R_0} \right) \\ &= \alpha_1 \left(\frac{1 - R_0}{R_0} \right) \left(\left(\frac{1 - R_0}{R_0} \right) (\mu_1 + \mu_2) + \mu_2 \right) + \left(\frac{1 - R_0}{R_0} \right) (\mu_2^2 + 2 \mu_2 \mu_1 + \mu_1^2) \\ &\quad + \mu_2 (\mu_2 + \mu_1) - \mu_2 \left(\frac{1 - R_0}{R_0} \right) \\ &= \alpha_1 \left(\frac{1 - R_0}{R_0} \right) \left(\left(\frac{1 - R_0}{R_0} \right) (\mu_1 + \mu_2) + \mu_2 \right) + \left(\frac{1 - R_0}{R_0} \right) (\mu_2^2 + \mu_1^2) \\ &\quad + \mu_2 (\mu_2 + \mu_1) + \mu_2 \left(\frac{1 - R_0}{R_0} \right) > 0 \end{aligned}$$

olduğuna göre (2.18) sistemi $E_0 = \left(\frac{\sigma}{\mu_1}, 0, 0 \right)$ tümörsüz denge noktasında $R_0 < 1$ için kararlı, $R_0 > 1$ için ise kararsızdır.

2.2.5. Tümörsüz Dengenin Global Asimptotik Kararlılığı

Bu bölümde tümörsüz dengenin global asimptotik kararlılığını inceleyeceğiz. Sistemin global kararlılığını bulmak için aşağıda verilen yöntemi kullanıyoruz (Khan ve Khan ve

Khan ve Khan, 2015). Tümörsüz dengede global asimptotik kararlı olması için (H1) ve (H2) koşulları gereklidir. (2.18) sistemini aşağıdaki şekilde tekrar yazalım.

$$\frac{d\bar{X}}{dt} = F(\bar{X}, Z),$$

$$\frac{dZ}{dt} = G(\bar{X}, Z), \quad G(\bar{X}, 0) = 0,$$

burada $\bar{X} \in \mathbb{R}$, ve $Z \in \mathbb{R}^2$ olmak üzere $\bar{X} = N$ doğal öldürücü hücreleri (NK hücreleri) gösterirken $Z = (L, T)$ tümörlü hücreye bağlı olarak değişen Lenfositleri (CTL) ve saf tümör hücresi popülasyonunu gösterir. Tümörsüz dengeyi $\bar{Q}^0 = (\bar{X}, 0)$ ile gösteririz. (H1) ve (H2) koşulları aşağıdaki gibidir.

(H1) $\frac{d\bar{X}}{dt} = F(\bar{X}, 0)$ için $\bar{X}^0$ global asimptotik kararlıdır.

(H2) $G(\bar{X}, Z) = BZ - \bar{G}(\bar{X}, Z)$, burada $(\bar{X}, Z) \in \Omega$ için $\bar{G}(\bar{X}, Z) \geq 0$ 'dır.

burada $B = D_Z G(\bar{X}^0, 0)$ köşegen dışı elemanları negatif olmayan bir M matrisidir. Ω ise modelin biyolojik olarak anlamlı olduğu kapalı ve sınırlı bir bölgedir. Bu şartlara göre aşağıdaki lemma yazılabilir.

Lemma 2.1. $R_0 < 1$ ise (H1) ve (H2) koşullarının karşılanması durumunda (2.18) sistemini $\bar{Q}^0 = (\bar{X}, 0)$ sabit noktasının global asimptotik kararlı olduğu söylenebilir.

Yukarıdaki bilgiler kapsamında aşağıdaki teoremi verebiliriz.

Teorem 2.4. $R_0 < 1$ olmak üzere (2.18) sistemi E_0 denge noktasında global asimptotik kararlıdır.

İspat 2.4. $\bar{X} = (N)$ doğal öldürücü hücre sayısını ve $Z = (L, T)$ tümörlü hücreye bağlı olarak değişen Lenfositlerin sayısını ve saf tümör hücreleri sayısını göstermektedir.

$\bar{Q}^0 = (\bar{X}^0, 0)$ olmak üzere;

$$\bar{X}^0 = \frac{\sigma}{\mu_1}$$

ve

$$\frac{d\bar{X}}{dt} = F(\bar{X}, Z) = \sigma - \mu_1 N - \beta_1 NT,$$

model değişkenine sahibiz. $N = N_0$, $F(\bar{X}, 0) = 0$ ise

$$\frac{d\bar{X}}{dt} = F(\bar{X}, 0) = \sigma - \mu_1 \bar{X}$$

elde ederiz. $t \rightarrow \infty$, için $\bar{X} \rightarrow \bar{X}^0$ olur. Bu yüzden $\bar{X} = \bar{X}^0 = (N_0)$ global asimptotik kararlıdır. şimdi (H2) koşulunu inceleyelim:

$$\begin{aligned} BZ - \bar{G}(\bar{X}, Z) &= \begin{bmatrix} \frac{\theta T_0}{\rho + T_0} - \mu_2 - \gamma_1 T_0 & \frac{\theta \rho L_0}{(\rho + T_0)^2} - \gamma_1 L_0 \\ -\gamma_2 T_0 & \alpha_1 - 2\alpha_1 \alpha_2 T_0 - \beta_2 N_0 - \gamma_2 L_0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} L \\ T \end{bmatrix} \\ &\quad - \begin{bmatrix} -\frac{\theta TL}{\rho + T} + \gamma_1 TL \\ \alpha_1 \alpha_2 T^2 + \gamma_2 LT + \beta_2 NT - \beta_2 N_0 T \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} -\mu_2 & 0 \\ 0 & \alpha_1 - \beta_2 N_0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} L \\ T \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} -\frac{\theta TL}{\rho + T} + \gamma_1 TL \\ \alpha_1 \alpha_2 T^2 + \gamma_2 LT + \beta_2 NT - \beta_2 N_0 T \end{bmatrix} \end{aligned}$$

Burada

$$B = \begin{bmatrix} -\mu_2 & 0 \\ 0 & \alpha_1 - \beta_2 N_0 \end{bmatrix} \text{ ve } \bar{G}(\bar{X}, Z) = \begin{bmatrix} -\frac{\theta TL}{\rho + T} + \gamma_1 TL \\ \alpha_1 \alpha_2 T^2 + \gamma_2 LT + \beta_2 NT - \beta_2 N_0 T \end{bmatrix}$$

olur. $N = N_0$ olduğunda $\alpha_1 \alpha_2 T^2 + \gamma_2 LT + \beta_2 NT - \beta_2 N_0 T \geq 0$ ve (2.24)'te biyolojik olarak anlamlı olan kapalı ve sınırlı Ω bölgesinde $\frac{\theta T}{\rho + T} - \gamma_1 T \leq 0$ olduğundan $-\frac{\theta TL}{\rho + T} + \gamma_1 TL \geq 0$ olur. Bu yüzden $\bar{G}(\bar{X}, Z) \geq 0$ olacaktır. Ayrıca B bir M -matrisidir (köşegen dışı elemanları negatif olmayan matris). Bu nedenle (H1) ve (H2) koşulları yerine getirilmiş olduğundan Lemma 2.1 tarafından verilen (2.18) sisteminin tümörsüz denge noktası olan E_0 , $R_0 < 1$ olması şartıyla global asimptotik kararlıdır.

2.3. Saf Tümör Hücresi Bağışıklık Gözetiminin Rastgele Etkiler Altında Modellenmesi

(2.18) deterministik modelinin rastgele etkiler altındaki davranışlarını incelemek için $\sigma, \theta, \mu_1, \mu_2, \beta_1, \beta_2, \gamma_1, \gamma_2, \alpha_1, \alpha_2, \rho$ parametreleri rastgele değişkenli parametreler olarak alınacaktır. Bu parametrelerde normal dağılım ve genelleştirilmiş beta dağılımına sahip rastgele etkiler kullanılarak Saf tümör hücresi bağışıklık gözetim modeli için rastgele modeller oluşturulacaktır.

2.3.1. Normal Dağılıma Sahip Rastgele Etkiler

Y standart normal dağılıma sahip bir rastgele değişken olsun. $X \sim N(\mu, \sigma^2)$ normal dağılıma sahip rastgele değişkeninin

$$X = \mu + \sigma Y$$

şeklinde gösterilebilir. Bu özelliği kullanarak yeni elde edilen $\sigma^*, \theta^*, \mu_1^*, \mu_2^*, \beta_1^*, \beta_2^*, \gamma_1^*, \gamma_2^*, \alpha_1^*, \alpha_2^*, \rho^*$ rastgele parametreleri $\eta_1, \eta_2, \eta_3, \eta_4, \eta_5, \eta_6, \eta_7, \eta_8, \eta_9, \eta_{10}, \eta_{11}$ standart normal dağılıma sahip yeni rastgele değişkenler ile aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$\begin{aligned} \sigma^* &= \sigma + c_1 \eta_1, & \beta_1^* &= \beta_1 + c_5 \eta_5, & \alpha_1^* &= \alpha_1 + c_9 \eta_9, \\ \theta^* &= \theta + c_2 \eta_2, & \beta_2^* &= \beta_2 + c_6 \eta_6, & \alpha_2^* &= \alpha_2 + c_{10} \eta_{10}, \\ \mu_1^* &= \mu_1 + c_3 \eta_3, & \gamma_1^* &= \gamma_1 + c_7 \eta_7, & \rho^* &= \rho + c_{11} \eta_{11}, \\ \mu_2^* &= \mu_2 + c_4 \eta_4, & \gamma_2^* &= \gamma_2 + c_8 \eta_8, \end{aligned}$$

Burada sabit $c_1, c_2, c_3, c_4, c_5, c_6, c_7, c_8, c_9, c_{10}, c_{11}$ katsayıları $\sigma^*, \theta^*, \mu_1^*, \mu_2^*, \beta_1^*, \beta_2^*, \gamma_1^*, \gamma_2^*, \alpha_1^*, \alpha_2^*, \rho^*$ rastgele parametrelerinin standart sapmalarını göstermektedir. $\sigma^*, \theta^*, \mu_1^*, \mu_2^*, \beta_1^*, \beta_2^*, \gamma_1^*, \gamma_2^*, \alpha_1^*, \alpha_2^*, \rho^*$ parametrelerinin beklenen değerleri $\sigma, \theta, \mu_1, \mu_2, \beta_1, \beta_2, \gamma_1, \gamma_2, \alpha_1, \alpha_2, \rho$ parametrelerin değerlerine eşit olacak şekilde belirlenecektir.

$$E(\sigma^*) = \sigma = 3.2 \times 10^4,$$

$$E(\theta^*) = \theta = 0.1245,$$

$$E(\mu_1^*) = \mu_1 = 4.12 \times 10^{-2},$$

$$E(\mu_2^*) = \mu_2 = 2.0 \times 10^{-2},$$

$$E(\beta_1^*) = \beta_1 = 0.6 \times 10^{-8},$$

$$E(\alpha_1^*) = \alpha_1 = 0.5822,$$

$$E(\beta_2^*) = \beta_2 = 0.24 \times 10^{-7},$$

$$E(\alpha_2^*) = \alpha_2 = 2.33 \times 10^{-8},$$

$$E(\gamma_1^*) = \gamma_1 = 0.6 \times 10^{-8},$$

$$E(\rho^*) = \rho = 2.02 \times 10^7.$$

$$E(\gamma_2^*) = \gamma_2 = 0.24 \times 10^{-7},$$

Burada σ , θ , μ_1 , μ_2 , β_1 , β_2 , γ_1 , γ_2 , α_1 , α_2 , ρ parametrelerinin deterministik değerlerine $c_i \eta_i$ $i = \overline{1,11}$ rastgele etkisinin eklenmesiyle σ^* , θ^* , μ_1^* , μ_2^* , β_1^* , β_2^* , γ_1^* , γ_2^* , α_1^* , α_2^* , ρ^* rastgele parametreler elde edilmektedir. c_1 , c_2 , c_3 , c_4 , c_5 , c_6 , c_7 , c_8 , c_9 , c_{10} , c_{11} sabitlerinin değerleri deneysel verilerden elde edileceği gibi teorik varsayımlarla da belirlenebilmektedir. Herhangi bir X rastgele değişkeni için değişim (varyasyon) katsayısı

$$CV = 100 \times \frac{std(X)}{E(X)}$$

şeklinde ifade edilmektedir. Olasılık dağılımlarının oluşturduğu rastgele etkiler %5 değişim katsayısına sahip olarak hesaplanacaktır. Herhangi bir $X \sim N(\mu, \sigma^2)$ rastgele değişkeni %5 değişim katsayısına sahipse bu rastgele değişken için

$$CV = 100 \times \frac{std(X)}{E(X)} = \%5 \Rightarrow std(X) = \frac{E(X)}{20}$$

Eşitliğinde σ^* , θ^* , μ_1^* , μ_2^* , β_1^* , β_2^* , γ_1^* , γ_2^* , α_1^* , α_2^* , ρ^* rastgele parametrelerinin standart sapmaları c_1 , c_2 , c_3 , c_4 , c_5 , c_6 , c_7 , c_8 , c_9 , c_{10} , c_{11} de bu parametrelerin beklenen değerlerinin %5'ine eşittir. Dolayısıyla bu parametreler şu şekilde yazılabilir:

$$c_1 = \frac{\sigma}{20} = \frac{3.2 \times 10^4}{20} = 0.16 \times 10^4,$$

$$c_7 = \frac{\gamma_1}{20} = \frac{0.6 \times 10^{-8}}{20} = 0.3 \times 10^{-9},$$

$$c_2 = \frac{\theta}{20} = \frac{0.1245}{20} = 0.6225 \times 10^{-2},$$

$$c_8 = \frac{\gamma_2}{20} = \frac{0.24 \times 10^{-7}}{20} = 0.12 \times 10^{-8},$$

$$c_3 = \frac{\mu_1}{20} = \frac{4.12 \times 10^{-2}}{20} = 0.206 \times 10^{-2},$$

$$c_9 = \frac{\alpha_1}{20} = \frac{0.5822}{20} = 0.2911 \times 10^{-1},$$

$$c_4 = \frac{\mu_2}{20} = \frac{2 \times 10^{-2}}{20} = 0.1 \times 10^{-2},$$

$$c_{10} = \frac{\alpha_2}{20} = \frac{2.33 \times 10^{-8}}{20} = 0.1165 \times 10^{-8},$$

$$c_5 = \frac{\beta_1}{20} = \frac{0.6 \times 10^{-8}}{20} = 0.3 \times 10^{-9},$$

$$c_{11} = \frac{\rho}{20} = \frac{2.02 \times 10^7}{20} = 0.101 \times 10^7.$$

$$c_6 = \frac{\beta_2}{20} = \frac{0.24 \times 10^{-7}}{20} = 0.12 \times 10^{-8},$$

olduğuna göre σ^* , θ^* , μ_1^* , μ_2^* , β_1^* , β_2^* , γ_1^* , γ_2^* , α_1^* , α_2^* , ρ^* rastgele parametre değerleri

$$\begin{aligned}
\sigma^* &= \sigma + c_1\eta_1 = 3.2 \times 10^4 + 0.16 \times 10^4\eta_1, \\
\theta^* &= \theta + c_2\eta_2 = 0.1245 + 0.6225 \times 10^{-2}\eta_2, \\
\mu_1^* &= \mu_1 + c_3\eta_3 = 4.12 \times 10^{-2} + 0.206 \times 10^{-2}\eta_3, \\
\mu_2^* &= \mu_2 + c_4\eta_4 = 2.0 \times 10^{-2} + 0.1 \times 10^{-2}\eta_4, \\
\beta_1^* &= \beta_1 + c_5\eta_5 = 0.6 \times 10^{-8} + 0.3 \times 10^{-9}\eta_5, \\
\beta_2^* &= \beta_2 + c_6\eta_6 = 0.24 \times 10^{-7} + 0.12 \times 10^{-8}\eta_6, \\
\gamma_1^* &= \gamma_1 + c_7\eta_7 = 0.6 \times 10^{-8} + 0.3 \times 10^{-9}\eta_7, \\
\gamma_2^* &= \gamma_2 + c_8\eta_8 = 0.24 \times 10^{-7} + 0.12 \times 10^{-8}\eta_8, \\
\alpha_1^* &= \alpha_1 + c_9\eta_9 = 0.5822 + 0.2911 \times 10^{-1}\eta_9, \\
\alpha_2^* &= \alpha_2 + c_{10}\eta_{10} = 2.33 \times 10^{-8} + 0.1165 \times 10^{-8}\eta_{10}, \\
\rho^* &= \rho + c_{11}\eta_{11} = 2.02 \times 10^7\rho + 0.101 \times 10^7\eta_{11}.
\end{aligned}$$

şeklinde olur. Bu rastgele parametreler kullanılarak oluşturulan normal dağılıma sahip yeni denklem sistemi

$$\begin{aligned}
\frac{dN}{dt} &= \sigma^* - \mu_1^*N - \beta_1^*NT \\
\frac{dL}{dt} &= \frac{\theta^*LT}{\rho^* + T} - \mu_2^*L - \gamma_1^*LT \\
\frac{dT}{dt} &= \alpha_1^*T(1 - \alpha_2^*T) - \beta_2^*NT - \gamma_2^*LT
\end{aligned} \tag{2.35}$$

şeklinde ifade edilebilir. Burada rastgele parametre değerleri (2.35) denklem sisteminde yerine yazılırsa

$$\begin{aligned}
\frac{dN}{dt} &= 3.2 \times 10^4 + 0.16 \times 10^4 \eta_1 - (4.12 \times 10^{-2} + 0.206 \times 10^{-2} \eta_3)N \\
&\quad - (0.6 \times 10^{-8} + 0.3 \times 10^{-9} \eta_5)NT \\
\frac{dL}{dt} &= \frac{(0.1245 + 0.6225 \times 10^{-2} \eta_2)LT}{2.02 \times 10^7 \rho + 0.101 \times 10^7 \eta_{11} + T} - (2.0 \times 10^{-2} + 0.1 \times 10^{-2} \eta_4)L \\
&\quad - (0.6 \times 10^{-8} + 0.3 \times 10^{-9} \eta_7)LT \\
\frac{dT}{dt} &= (0.5822 + 0.2911 \times 10^{-1} \eta_9)T(1 - (2.33 \times 10^{-8} + 0.1165 \times 10^{-8} \eta_{10})T) \\
&\quad - (0.24 \times 10^{-7} + 0.12 \times 10^{-8} \eta_6)NT - (0.24 \times 10^{-7} + 0.12 \times 10^{-8} \eta_8)LT
\end{aligned} \tag{2.36}$$

(2.36) modeliyle saf tümör hücresi bağıışıklık gözetiminin, σ , θ , μ_1 , μ_2 , β_1 , β_2 , γ_1 , γ_2 , α_1 , α_2 , ρ ile gösterilen etkileşim parametrelerinin normal dağılımına sahip olan rastgele etkiler altındaki davranışı modellenmektedir.

2.3.2. Genelleştirilmiş Beta Dağılımına Sahip Rastgele Etkiler

Genelleştirilmiş Beta dağılımına sahip rastgele etkiler altındaki modelin kurulması için (2.18) denklem sisteminin σ , θ , μ_1 , μ_2 , β_1 , β_2 , γ_1 , γ_2 , α_1 , α_2 , ρ parametreleri rastgele hale getirilecektir. $X \sim Beta(c, d, a, b)$ genelleştirilmiş beta rastgele değişkenin $Y \sim Beta(a, b)$ standart beta rastgele değişkeni ile

$$X = c + dY$$

şeklinde gösterilebildiği bilinmektedir. Bu özellikten yararlanarak yeni σ^{**} , θ^{**} , μ_1^{**} , μ_2^{**} , β_1^{**} , β_2^{**} , γ_1^{**} , γ_2^{**} , α_1^{**} , α_2^{**} , ρ^{**} rastgele parametreleri Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 , Y_6 , Y_7 , Y_8 , Y_9 , Y_{10} , Y_{11} bağımsız ve standart beta dağılımına sahip rastgele değişkenler ile aşağıdaki gibi tanımlanır.

$$\begin{aligned}
\sigma^{**} &= \alpha + c_{12}Y_1, & \beta_1^{**} &= \beta_1 + c_{16}Y_5, & \alpha_1^{**} &= \alpha_1 + c_{20}Y_9, \\
\theta^{**} &= \theta + c_{13}Y_2, & \beta_2^{**} &= \beta_2 + c_{17}Y_6, & \alpha_2^{**} &= \alpha_2 + c_{21}Y_{10}, \\
\mu_1^{**} &= \mu_1 + c_{14}Y_3, & \gamma_1^{**} &= \gamma_1 + c_{18}Y_7, & \rho^{**} &= \rho + c_{22}Y_{11}. \\
\mu_2^{**} &= \mu_2 + c_{15}Y_4, & \gamma_2^{**} &= \gamma_2 + c_{19}Y_8, & &
\end{aligned}$$

Burada $c_{12}, c_{13}, c_{14}, c_{15}, c_{16}, c_{17}, c_{18}, c_{19}, c_{20}, c_{21}, c_{22}$ katsayıları $\sigma^{**}, \theta^{**}, \mu_1^{**}, \mu_2^{**}, \beta_1^{**}, \beta_2^{**}, \gamma_1^{**}, \gamma_2^{**}, \alpha_1^{**}, \alpha_2^{**}, \rho^{**}$ rastgele parametrelerinin standart sapmalarını gösteren bağımsız sabitlerdir. Tüm dağılımların sonuçlara olan etkilerinin karşılaştırılabilmesi için her bir dağılımda %5 rastgele etki kullanılacaktır. Bir $X \sim Beta(c, d, a, b)$ beta dağılımına sahip rastgele değişkenin beklenen değerinin $E(X) = c + d \frac{a}{a+b}$ olduğunu göz önünde bulundurarak $\sigma^{**}, \theta^{**}, \mu_1^{**}, \mu_2^{**}, \beta_1^{**}, \beta_2^{**}, \gamma_1^{**}, \gamma_2^{**}, \alpha_1^{**}, \alpha_2^{**}, \rho^{**}$ rastgele değişkenlerinin beklenen değerleri $\sigma, \theta, \mu_1, \mu_2, \beta_1, \beta_2, \gamma_1, \gamma_2, \alpha_1, \alpha_2, \rho$ parametrelerinin deterministik değerlerine eşit olacak şekilde belirlenecektir.

$$\sigma^{**} \sim Beta(c_1, d_1, a_1, b_1),$$

$$\gamma_1^{**} \sim Beta(c_7, d_7, a_7, b_7),$$

$$\theta^{**} \sim Beta(c_2, d_2, a_2, b_2),$$

$$\gamma_2^{**} \sim Beta(c_8, d_8, a_8, b_8),$$

$$\mu_1^{**} \sim Beta(c_3, d_3, a_3, b_3),$$

$$\alpha_1^{**} \sim Beta(c_9, d_9, a_9, b_9),$$

$$\mu_2^{**} \sim Beta(c_4, d_4, a_4, b_4),$$

$$\alpha_2^{**} \sim Beta(c_{10}, d_{10}, a_{10}, b_{10}),$$

$$\beta_1^{**} \sim Beta(c_5, d_5, a_5, b_5),$$

$$\rho^{**} \sim Beta(c_{11}, d_{11}, a_{11}, b_{11}).$$

$$\beta_2^{**} \sim Beta(c_6, d_6, a_6, b_6),$$

olmak üzere

$$E(\sigma^*) = c_1 + d_1 \frac{a_1}{a_1 + b_1} = 3.2 \times 10^4,$$

$$E(\theta^*) = c_2 + d_2 \frac{a_2}{a_2 + b_2} = 0.1245,$$

$$E(\mu_1^*) = c_3 + d_3 \frac{a_3}{a_3 + b_3} = 4.12 \times 10^{-2},$$

$$E(\mu_2^*) = c_4 + d_4 \frac{a_4}{a_4 + b_4} = 2 \times 10^{-2},$$

$$E(\beta_1^*) = c_5 + d_5 \frac{a_5}{a_5 + b_5} = 0.6 \times 10^{-8},$$

$$E(\beta_2^*) = c_6 + d_6 \frac{a_6}{a_6 + b_6} = 0.24 \times 10^{-7},$$

$$E(\gamma_1^*) = c_7 + d_7 \frac{a_7}{a_7 + b_7} = 0.6 \times 10^{-8},$$

$$E(\gamma_2^*) = c_8 + d_8 \frac{a_8}{a_8 + b_8} = 0.24 \times 10^{-7},$$

$$E(\alpha_1^*) = c_9 + d_9 \frac{a_9}{a_9 + b_9} = 0.5822,$$

$$E(\alpha_2^*) = c_{10} + d_{10} \frac{a_{10}}{a_{10} + b_{10}} = 2.33 \times 10^{-8},$$

$$E(\rho^*) = c_{11} + d_{11} \frac{a_{11}}{a_{11} + b_{11}} = 2.02 \times 10^7.$$

Simetrik olması için $a = b$ ve şeklin benzerliği için $a, b > 3$ seçimi gerekmektedir. Bu çalışmada $a = b = 4$ alınacaktır. $X \sim Beta(c, d, a, b)$ rastgele değişkeni için varyansın $Var(X) = c^2 \frac{ab}{(a+b)^2(a+b+1)}$ olduğu göz önünde bulundurularak %5 değişim katsayısının elde edilebilmesi için $\sigma^{**}, \theta^{**}, \mu_1^{**}, \mu_2^{**}, \beta_1^{**}, \beta_2^{**}, \gamma_1^{**}, \gamma_2^{**}, \alpha_1^{**}, \alpha_2^{**}, \rho^{**}$ rastgele değişkenleri aşağıdaki gibi belirlenir.

$$\sigma^{**} = \sigma + c_{12}Y_1 = 2.72 \times 10^4 + 0.96 \times 10^4 Y_1$$

$$\theta^{**} = \theta + c_{13}Y_2 = 0.10582 + 0.3735Y_2$$

$$\mu_1^{**} = \mu + c_{14}Y_3 = 3.502 \times 10^{-2} + 1.236 \times 10^{-2} Y_3$$

$$\mu_2^{**} = \rho + c_{15}Y_4 = 1.7 \times 10^{-2} + 0.6 \times 10^{-2} Y_4$$

$$\beta_1^{**} = \beta_1 + c_{16}Y_5 = 0.51 \times 10^{-8} + 0.18 \times 10^{-8} Y_5$$

$$\beta_2^{**} = \beta_2 + c_{17}Y_6 = 0.204 \times 10^{-8} + 0.72 \times 10^{-9} Y_6$$

$$\gamma_1^{**} = \gamma_1 + c_{18}Y_7 = 0.51 \times 10^{-8} + 0.18 \times 10^{-8} Y_7$$

$$\gamma_2^{**} = \gamma_2 + c_{19}Y_8 = 0.204 \times 10^{-8} + 0.72 \times 10^{-9} Y_8$$

$$\alpha_1^{**} = \alpha_1 + c_{20}Y_9 = 0.49487 + 0.17466Y_9$$

$$\alpha_2^{**} = \alpha_2 + c_{21}Y_{10} = 1.9805 \times 10^{-8} + 0.699 \times 10^{-8} Y_{10}$$

$$\rho^{**} = \rho + c_{22}Y_{11} = 1.717 \times 10^7 + 0.606 \times 10^7 Y_{11}$$

şeklinde olur. Bu rastgele parametreler kullanılarak oluşturulan genelleştirilmiş beta dağılıma sahip yeni denklem sistemi

$$\frac{dN}{dt} = \sigma^{**} - \mu_1^{**}N - \beta_1^{**}NT$$

$$\frac{dL}{dt} = \frac{\theta^{**}LT}{\rho^{**} + T} - \mu_2^{**}L - \gamma_1^{**}LT \quad (2.37)$$

$$\frac{dT}{dt} = \alpha_1^{**}T(1 - \alpha_2^{**}T) - \beta_2^{**}NT - \gamma_2^{**}LT$$

şeklinde ifade edilebilir. Burada rastgele parametre değerleri (2.37) denklem sisteminde yerine yazılırsa

$$\begin{aligned}
\frac{dN}{dt} &= 2.72 \times 10^4 + 0.96 \times 10^4 Y_1 - (3.502 \times 10^{-2} + 1.236 \times 10^{-2} Y_3)N \\
&\quad - (0.51 \times 10^{-8} + 0.18 \times 10^{-8} Y_5)NT \\
\frac{dL}{dt} &= \frac{(0.10582 + 0.3735 Y_2)LT}{1.717 \times 10^7 + 0.606 \times 10^7 Y_4 + T} - (1.7 \times 10^{-2} + 0.6 \times 10^{-2} Y_4)L \\
&\quad - (0.51 \times 10^{-8} + 0.18 \times 10^{-8} Y_7)LT \\
\frac{dT}{dt} &= (0.49487 + 0.17466 Y_9)T(1 - (1.9805 \times 10^{-8} + 0.699 \times 10^{-8} Y_{10})T) \\
&\quad - (0.204 \times 10^{-8} + 0.72 \times 10^{-9} Y_6)NT - (0.204 \times 10^{-8} + 0.72 \times 10^{-9} Y_8)LT
\end{aligned} \tag{2.38}$$

(2.38) modeliyle saf tümör hücresi-bağışıklık etkileşiminin, σ , θ , μ_1 , μ_2 , β_1 , β_2 , γ_1 , γ_2 , α_1 , α_2 , ρ ile gösterilen etkileşim parametrelerinin genelleştirilmiş beta dağılımına sahip olan rastgele etkiler altındaki davranışı modellenmektedir.

2.4. Saf Tümör Hücresi Bağışıklık Gözetiminin Stokastik Etkiler Altında Modellenmesi

Saf tümör hücresi bağışıklık gözetime ait deterministik modelinin (2.18) rastgele durumlar altında analizi için çoğunlukla stokastik modeller kullanılmaktadır. Modelin başlangıç koşulları, modeldeki değişkenlerin birbirine bağımlılıkları ve lineer olmayan kısımları yapıları gibi farklı durumlarında rastgele davranışları denklemde temsil edilmektedir. Bu gibi durumlar sonucunda ortaya çıkan rastgele yapı sadece parametrelerin rastgele olarak incelenmesi ile temsil edilemez. Bu yüzden saf tümör hücresi bağışıklık gözetimi model denklemine stokastik gürültü terimi eklenerek stokastik diferansiyel denklem elde edilecektir. Stokastik diferansiyel denklem sistemi tümör-bağışıklık ilişkisine bağlı olarak oluşan olaydaki rastgele davranış tüm yönleriyle temsil etmektedir. Rastgele etkiler altında oluşturulan (2.36) ve (2.38) modellerinin sonuçlarını stokastik modeller ile karşılaştırıp yorumlamak adına oluşturulan saf tümör hücresi bağışıklık gözetimi deterministik modeline stokastik etkiler eklenerek stokastik diferansiyel denklem sistemi elde edilecektir.

$$dX(t) = a(t, X)dt + b(t, X)dW_t \quad (2.39)$$

ile verilen Ito stokastik diferansiyel denklemi kullanılarak (2.18) deterministik saf tümör hücresi bağışıklık gözetim modeli için aşağıdaki gibi stokastik diferansiyel denklem sistemi elde edilir.

$$\begin{aligned} \frac{dN(t)}{dt} &= \sigma - \mu_1 N(t) - \beta_1 N(t)T(t) + \sigma_1 N(t)dW_{1t}, \\ \frac{dT(t)}{dt} &= \alpha_1 T(t)(1 - \alpha_2 T(t)) - \beta_2 L(t)T(t) - \gamma_2 N(t)T(t) + \sigma_2 T(t)dW_{2t}, \\ \frac{dL(t)}{dt} &= -\mu_2 L(t) + \frac{\theta L(t)T(t)}{\rho + T(t)} - \gamma_1 L(t)T(t) + \sigma_3 L(t)dW_{3t} \end{aligned} \quad (2.40)$$

Stokastik modelin başlangıç koşulları $N(0) = 10^5$, $L(0) = 100$, $T(0) = 10^4$ şeklindedir. (2.40) modelinde dW_{it} $i = \overline{1,3}$ ile Winner sürecini σ_i $i = \overline{1,3}$ ile difüzyon katsayıları verilmektedir. (2.36) ve (2.38) modelinde parametrelerin rastgele davranışlarını göstermek için rastgele etki terimleri parametrelere eklenmiş (2.40) modelinde ise denklemdeki genel rastgele davranışı incelemek için stokastik etki terimleri denklemlere eklenmiştir. Rastgele modellerde parametrelerin her bir dağılımda %5 rastgele etki altında incelenmiştir. Stokastik modelde de etkinin %5 olduğu kabul edilip σ_i difüzyon katsayısı 0.05 olarak alınacaktır. Bu durum (2.39) stokastik diferansiyel denklemlerin $b(t, X_t)$ fonksiyonlarının $\sigma_i \times X_t = 0.05 \times X_t$ olarak hesaplanması anlamına gelmektedir. Saf tümör hücresi bağışıklık gözetimi modelinin tüm değişkenlerinde stokastik gürültüde eklenen difüzyon katsayıları $\sigma_1 N(t)$, $\sigma_2 L(t)$, $\sigma_3 T(t)$ şeklinde ifade edilebilmektedir.

Stokastik modelin sayısal sonuçlarını incelemek için daha önce açıklaması verilen Stokastik Euler-Maruyama (1.49), Stokastik Milstein (1.50) ve Stokastik Runge-Kutta (1.52) yöntemleri kullanılarak Ito diferansiyel denklemleri için yaklaşımlar elde edilecektir.

2.5. Vahşi Tümör Hücresi-Bağışıklık Gözetimi Modeli

NK(N) ve CTL(L) bağışıklık hücrelerinden kaçış mekanizması geliştiren tümör hücreleri vahşi tümör hücreleri olarak adlandırılmaktadır. $i = 0, 1, 2, \dots, m$ ve $j = 1, 2, \dots, m$ olmak üzere genel olarak N'den kaçan tümör hücresi $T_{NjL_i}^N$, L'den kaçan tümör hücresi $T_{NiL_j}^L$ ile ifade edilmişti. Burada i indisi ancak $(j - 1)$ indisi ile j indisinin aldığı

değerleri almaktadır. Buna göre N 'den kaçan vahşi tipli tümör hücresi sınıfı $T_{N_1L_0}^N, T_{N_1L_1}^N, T_{N_2L_1}^N, T_{N_2L_2}^N, \dots, T_{N_mL_m}^N$ olmak üzere $2m$ tane L 'den kaçan vahşi tipli tümör hücresi sınıfı $T_{N_0L_1}^L, T_{N_1L_1}^L, T_{N_1L_2}^L, T_{N_2L_2}^L, \dots, T_{N_mL_m}^L$ olmak üzere $2m$ tanedir. $T_{N_0L_0}^0$ Saf tümör hücresini de dahil ettiğimizde $4m + 1$ tane tümör hücresi sınıfının oluştuğu görülmektedir. $m = 1$ olduğunda tümör hücreleri değişkenleri $T_{N_0L_0}^0, T_{N_1L_0}^N, T_{N_1L_1}^N, T_{N_0L_1}^L, T_{N_1L_1}^L$ olmak üzere toplamda 5 tanedir. Dolayısıyla bağışıklık hücresi değişkenleri ile toplamda 7 boyutlu diferansiyel denklem sistemi oluşacaktır. Bu denklem sistemi

$$\begin{aligned} \frac{dN}{dt} = & s - \mu_1 N - \frac{w_{N_0L_0}^N k_{N_0L_0}^N (1 - p_{N_0L_0}^N)}{k_{-N_0L_0}^N + w_{N_0L_0}^N} NT_{N_0L_0}^0 - \frac{w_{N_0L_1}^N k_{N_0L_1}^N (1 - p_{N_0L_1}^N)}{k_{-N_0L_1}^N + w_{N_0L_1}^N} NT_{N_1L_0}^L \\ & - \frac{w_{N_1L_1}^N k_{N_1L_1}^N (1 - p_{N_1L_1}^N)}{k_{-N_1L_1}^N + w_{N_1L_1}^N} NT_{N_1L_1}^L \end{aligned} \quad (2.41)$$

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} = & -\mu_2 L + \left(\frac{r_{N_0L_0}^L k_{N_0L_0}^L}{k_{-N_0L_0}^L + w_{N_0L_0}^L} \right) \frac{LT_{N_0L_0}^0}{g + T_{N_0L_0}^0} - \frac{w_{N_0L_0}^L k_{N_0L_0}^L (1 - p_{N_0L_0}^L)}{k_{-N_0L_0}^L + w_{N_0L_0}^L} LT_{N_0L_0}^0 \\ & + \left(\frac{r_{N_1L_0}^L k_{N_1L_0}^L}{k_{-N_1L_0}^L + w_{N_1L_0}^L} \right) \frac{LT_{N_1L_0}^N}{g + T_{N_1L_0}^N} - \frac{w_{N_1L_0}^L k_{N_1L_0}^L (1 - p_{N_1L_0}^L)}{k_{-N_1L_0}^L + w_{N_1L_0}^L} LT_{N_1L_0}^N \\ & + \left(\frac{r_{N_1L_1}^L k_{N_1L_1}^L}{k_{-N_1L_1}^L + w_{N_1L_1}^L} \right) \frac{LT_{N_1L_1}^N}{g + T_{N_1L_1}^N} - \frac{w_{N_1L_1}^L k_{N_1L_1}^L (1 - p_{N_1L_1}^L)}{k_{-N_1L_1}^L + w_{N_1L_1}^L} LT_{N_1L_1}^N \end{aligned} \quad (2.42)$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_{N_0L_0}^0}{dt} = & aT_{N_0L_0}^0 (1 - bT_{N_0L_0}^0) - \left(\frac{w_{N_0L_0}^L k_{N_0L_0}^L (1 - (1 - p_{N_0L_0}^L)(1 - \theta_{N_0L_0}^L))}{k_{-N_0L_0}^L + w_{N_0L_0}^L} \right) LT_{N_0L_0}^0 \\ & - \left(\frac{w_{N_0L_0}^N k_{N_0L_0}^N (1 - (1 - p_{N_0L_0}^N)(1 - \theta_{N_0L_0}^N))}{k_{-N_0L_0}^N + w_{N_0L_0}^N} \right) NT_{N_0L_0}^0 \end{aligned} \quad (2.43)$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_{N_1L_0}^N}{dt} = & aT_{N_1L_0}^N (1 - bT_{N_1L_0}^N) + \left(\frac{w_{N_0L_0}^N k_{N_0L_0}^N \theta_{N_0L_0}^N (1 - p_{N_0L_0}^N)}{k_{-N_0L_0}^N + w_{N_0L_0}^N} \right) NT_{N_0L_0}^0 \\ & - \left(\frac{w_{N_1L_0}^L k_{N_1L_0}^L (1 - (1 - p_{N_1L_0}^L)(1 - \theta_{N_1L_0}^L))}{k_{-N_1L_0}^L + w_{N_1L_0}^L} \right) LT_{N_1L_0}^N \end{aligned} \quad (2.44)$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_{N_0L_1}^L}{dt} = & aT_{N_0L_1}^L (1 - bT_{N_0L_1}^L) + \left(\frac{w_{N_0L_0}^L k_{N_0L_0}^L \theta_{N_0L_0}^L (1 - p_{N_0L_0}^L)}{k_{-N_0L_0}^L + w_{N_0L_0}^L} \right) LT_{N_0L_0}^0 \\ & - \left(\frac{w_{N_0L_1}^N k_{N_0L_1}^N (1 - (1 - p_{N_0L_1}^N)(1 - \theta_{N_0L_1}^N))}{k_{-N_0L_1}^N + w_{N_0L_1}^N} \right) NT_{N_0L_1}^L \end{aligned} \quad (2.45)$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_{N_1L_1}^N}{dt} &= aT_{N_1L_1}^N(1 - bT_{N_1L_1}^N) + \left(\frac{w_{N_0L_1}^N k_{N_0L_1}^N \theta_{N_0L_1}^N (1 - p_{N_0L_1}^N)}{k_{N_0L_1}^N + w_{N_0L_1}^N} \right) NT_{N_0L_1}^L \\ &\quad - \left(\frac{w_{N_1L_1}^L k_{N_1L_1}^L p_{N_1L_1}^L}{k_{N_1L_1}^L + w_{N_1L_1}^L} \right) LT_{N_1L_1}^N \end{aligned} \quad (2.46)$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_{N_1L_1}^L}{dt} &= aT_{N_1L_1}^L(1 - bT_{N_1L_1}^L) + \left(\frac{w_{N_1L_0}^L k_{N_1L_0}^L \theta_{N_1L_0}^L (1 - p_{N_1L_0}^L)}{k_{N_1L_0}^L + w_{N_1L_0}^L} \right) LT_{N_1L_0}^N \\ &\quad - \left(\frac{w_{N_1L_1}^N k_{N_1L_1}^N p_{N_1L_1}^N}{k_{N_1L_1}^N + w_{N_1L_1}^N} \right) NT_{N_1L_1}^L \end{aligned} \quad (2.47)$$

şeklinde ifade edilir. (2.41), (2.42), (2.43), (2.44), (2.45), (2.46), (2.47) adi diferansiyel denklemlerle ifade edilen vahşi tümör hücresi bağışıklık gözetim modelinin parametreleri Tablo 2.1’de verilen deneysel parametre değerleri ile (2.12), (2.13), (2.14) ve (2.15)’de teorik varsayımlara dayalı olarak modellenen parametre denklemlerine göre belirlenecektir. Parametre değerleri için deneysel veriler yetersiz olduğundan Al-Tameemi vd (2012) modelinde açıklanan varsayımlardan yararlanılmıştır. Varsayımlarımızda $p_{N_1L_1}^L = p_{N_1L_1}^N = k_{N_1L_1}^L = k_{N_1L_1}^N = w_{N_1L_1}^L = w_{N_1L_1}^N = 0$ olarak alınmış, (2.12), (2.13), (2.14) ve (2.15) denklemlerinde olduğu gibi lineer olarak azaltılarak (teorik varsayımlara göre) $p_{N_1L_0}^L$, $p_{N_0L_1}^N$, $k_{N_1L_0}^L$, $k_{N_0L_1}^N$, $w_{N_1L_0}^L$, $w_{N_1L_0}^N$ parametreleri elde edilmeye çalışılmıştır. Örneğin (2.12)’de modellenen parametre denklemini ele alalım:

$$k_{N_jL_i}^L = k_{N_0L_0}^L + (k_{N_mL_m}^L - k_{N_0L_0}^L) \frac{i+j}{2m}, \quad 0 \leq k_{N_mL_m}^L \leq k_{N_0L_0}^L$$

Bu denklemde Tablo 2.1’den $k_{N_0L_0}^L = 1.3 \times 10^{-7}$ olduğu bilinmektedir. $m = 1$ için $k_{N_1L_0}^L$ ($i = 0$, $j = 1$) parametre değeri

$$\begin{aligned} k_{N_1L_0}^L &= k_{N_0L_0}^L + \frac{(k_{N_1L_1}^L - k_{N_0L_0}^L)}{2}, \quad 0 \leq k_{N_1L_1}^L \leq k_{N_0L_0}^L \\ k_{N_1L_0}^L &= 0.65 \times 10^{-7}, \end{aligned}$$

şeklinde bulunabilir. Ayrıca ortamda $T_{N_2L_1}^N$ ve $T_{N_1L_2}^L$ tümör hücreleri olmadığından $T_{N_1L_1}^L + N \rightarrow T_{N_2L_1}^N$ ve $T_{N_1L_1}^N + L \rightarrow T_{N_1L_2}^L$ geçiş olasılıkları için belirlenen parametreler $\theta_{N_1L_1}^L = \theta_{N_1L_1}^N = 0$ alınarak hesaplanmıştır.

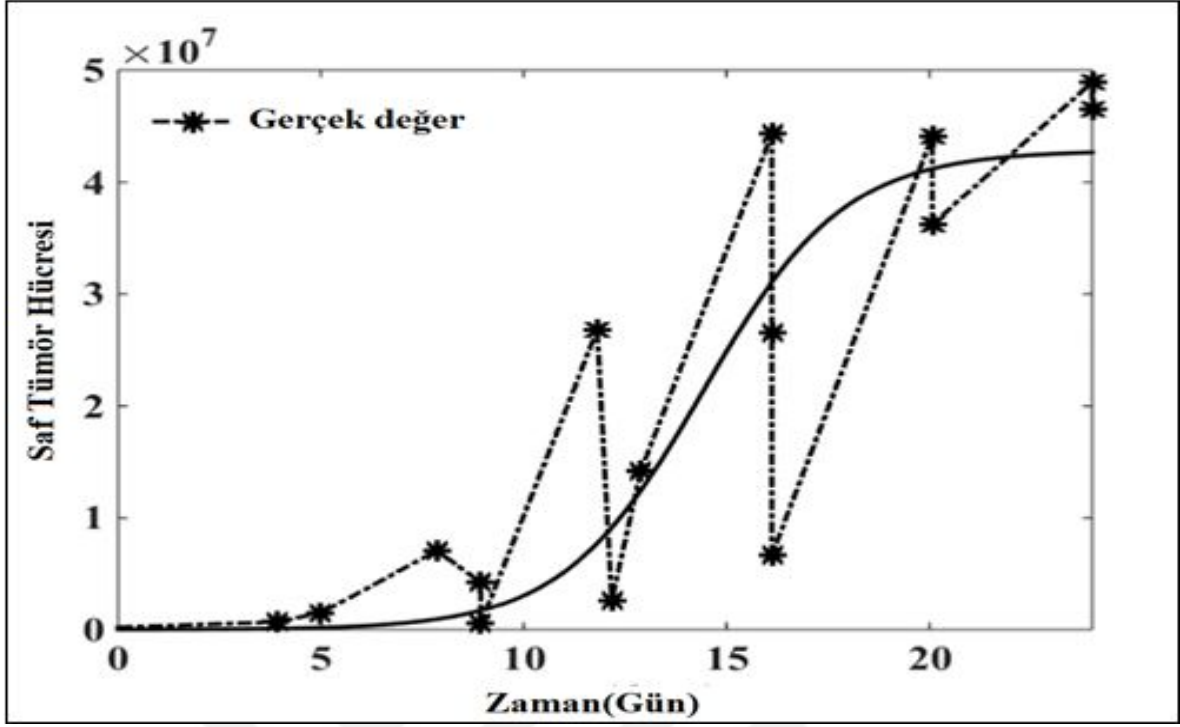
Tümör hücreleri tarafından kullanılan makul kaçış mekanizmalarının tam olarak anlaşılması, immünoterapi için başarılı stratejilerin geliştirilmesine yönelik ilk adımdır. Deneysel veriler ve teorik varsayımlara göre belirlenen parametre değerleri kapsamında vahşi tümör hücrelerinin bağışıklık gözetiminden kaçış gerçekleştirdikten sonra gelişimi simülasyonlar aracılığı ile incelenecektir.

2.6. Model Sonuçları

Saf tümör hücresi bağışıklık gözetiminin deterministik modeli, rastgele etkiler altındaki modeli stokastik denklem modelinin sayısal sonuçları, deneysel olarak elde edilen ve modelin biyolojik varsayımlarına bağlı kalınarak oluşturulan parametre değerleri kullanılarak yorumlanacaktır. Sonuçlar MATLAB programı kullanılarak analiz edilmiştir. Öncelikle deterministik saf tümör hücresi bağışıklık gözetim modelini inceleyelim.

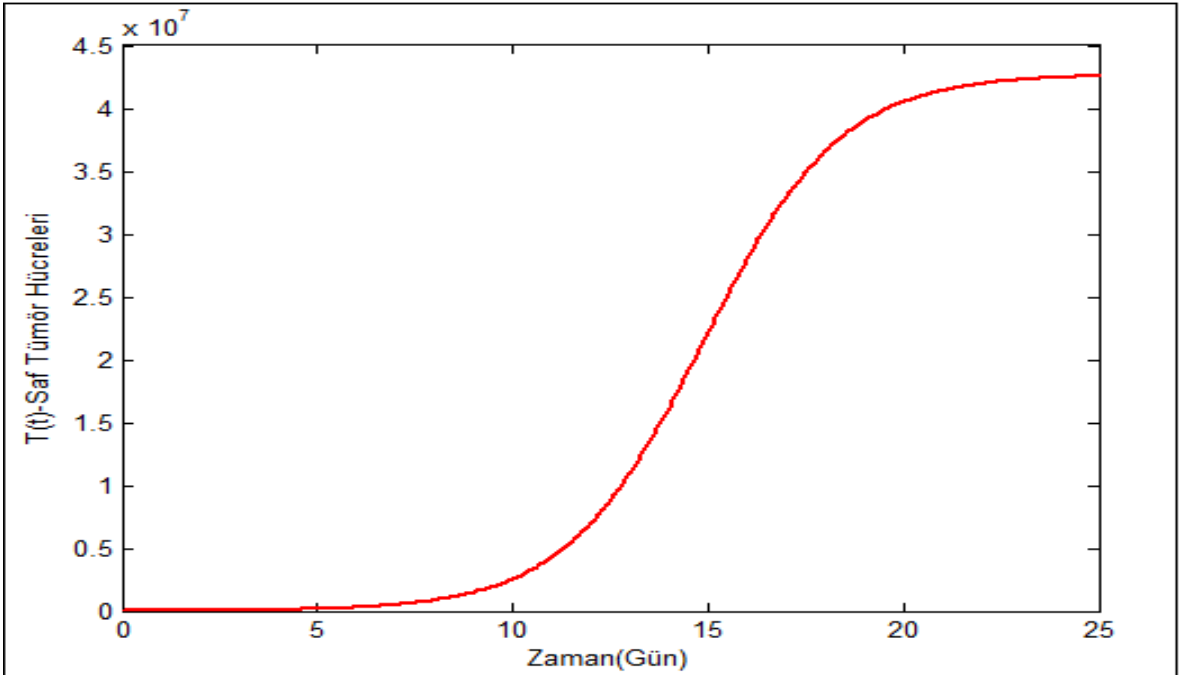
2.6.1. Deterministik Saf tümör Hücresi Bağışıklık Gözetimi Modelinin Sonuçları

Saf tümör hücresi bağışıklık gözetimi modelinin $T(t)$, $N(t)$ ve $L(t)$ model değişkenlerinin çözümlerini araştıralım. $T(t)$ tümör hücresinin deneysel sonuçlarda elde edilen gerçek değeri Şekil 2.2'deki gibidir (Mahasa vd, 2016; Pillis ve Radunskaya, 2003a).



Şekil 2.2. Saf tümör hücresinin deneysel verilerde elde edilen büyüme eğrisi

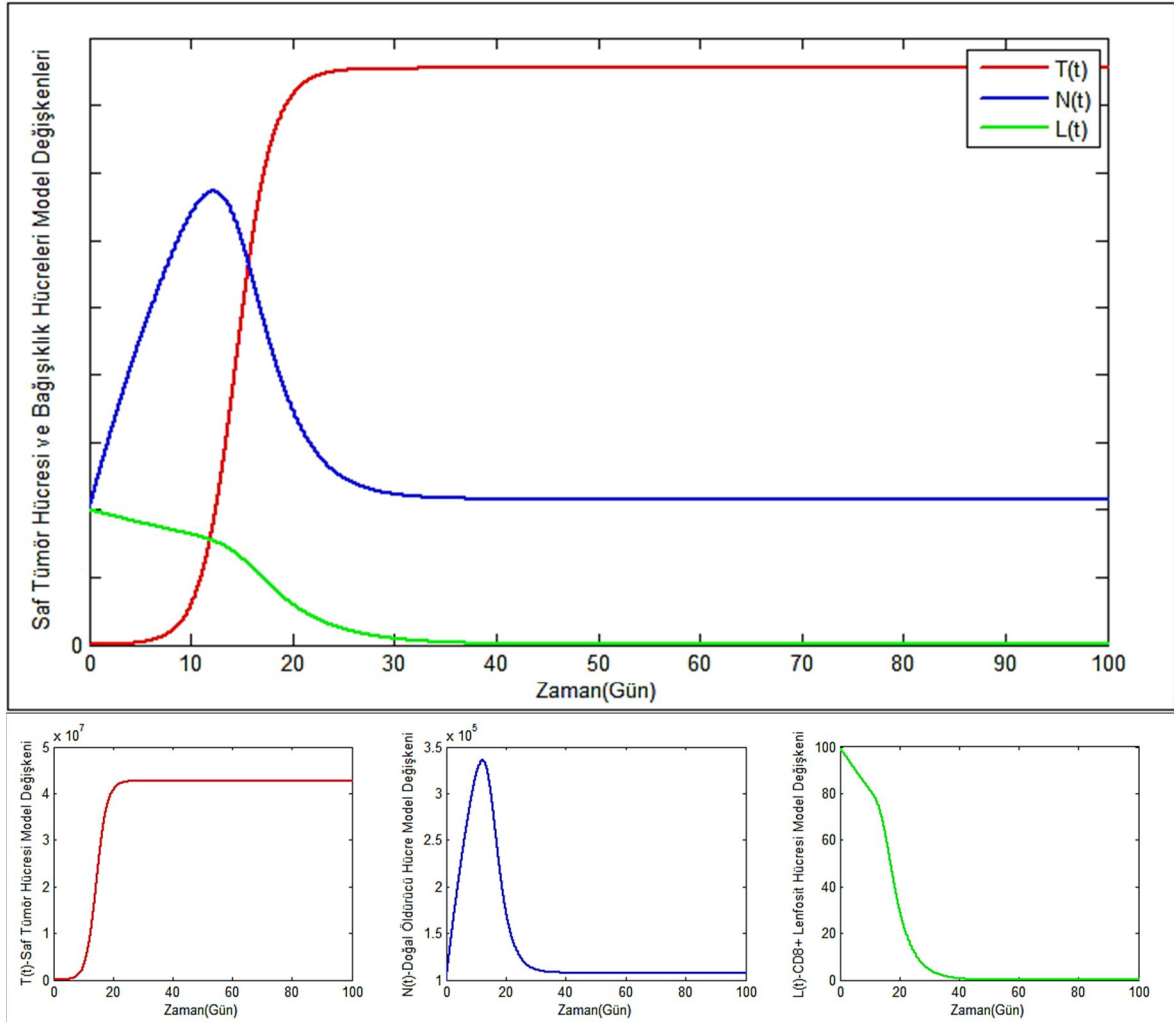
Modelimiz sonucunda ortaya çıkan $T(t)$ tümör hücresinin büyüme eğrisi Şekil 2.3'deki gibi olmaktadır.



Şekil 2.3. Saf Tümör Hücresi model değişkeninin büyüme eğrisi

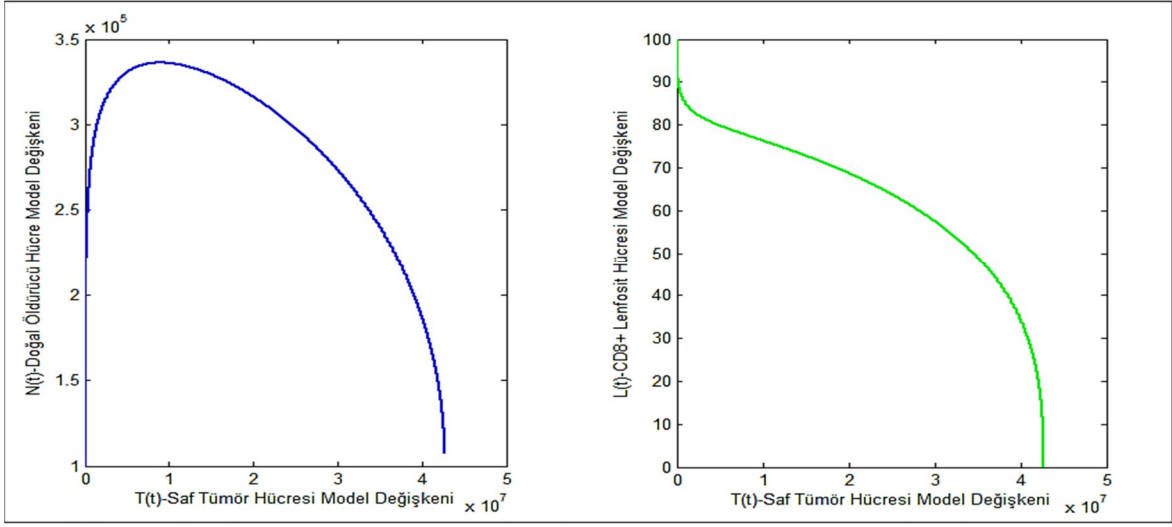
Şekil 2.2 ve Şekil 2.3 karşılaştırıldığında oluşturduğumuz modelin ve kullanılan parametre değerlerinin gerçek bilimsel verilerle uyumlu olduğu görülmektedir.

Modelin $E_0 = \left(\frac{\sigma}{\mu_1}, 0, 0\right)$ tümörsüz denge noktasındaki temel üreme sayısı $R_0 = \frac{\alpha_1 \mu_1}{\sigma \beta_2}$ olarak tanımlanmıştı. Temel üreme sayısı hesaplandığında $R_0 = 31.2326$ değeri elde edilmektedir. Dolayısıyla $R_0 > 1$ olduğundan hesaplaması verilen $E_0 = (7.765 \times 10^5, 0, 0)$ denge noktasında model asimptotik olarak kararsız olmaktadır. Şekil 2.4'te görüldüğü gibi $R_0 > 1$ olması durumunda, tümör hücreleri bağışıklık hücrelerinden daha fazla çoğalacak ve sağlıklı hücreleri de istila edecektir.



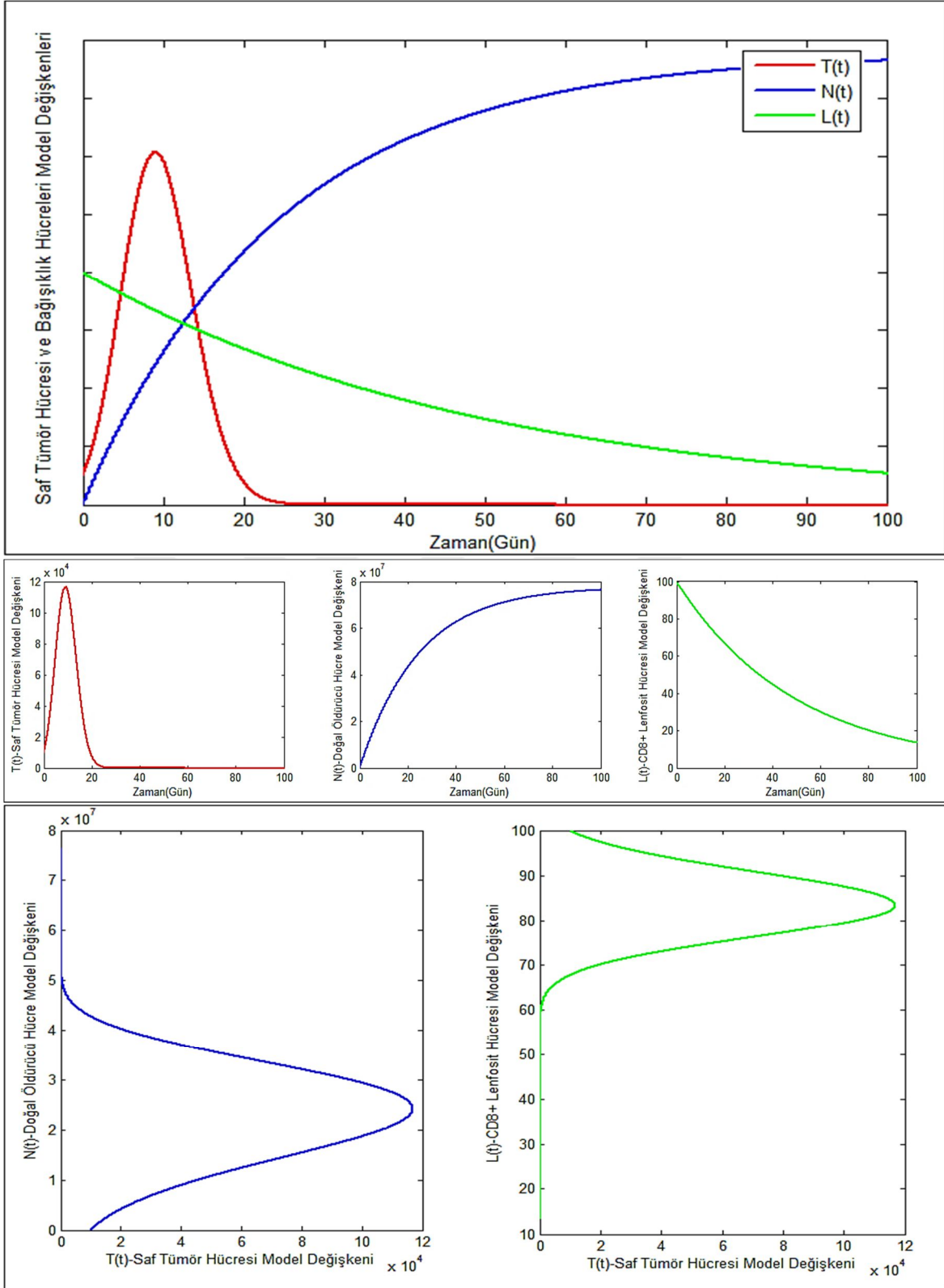
Şekil 2.4. Saf tümör hücresi bağışıklık gözetimi modelinin çözümleri

Bağışıklık hücreleri ile tümör hücresinin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan ilişkiyi gösteren çözüm grafiği aşağıda Şekil 2.5'te gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Tümör hücreleri ile bağışıklık arasındaki etkileşimi gösteren çözümler

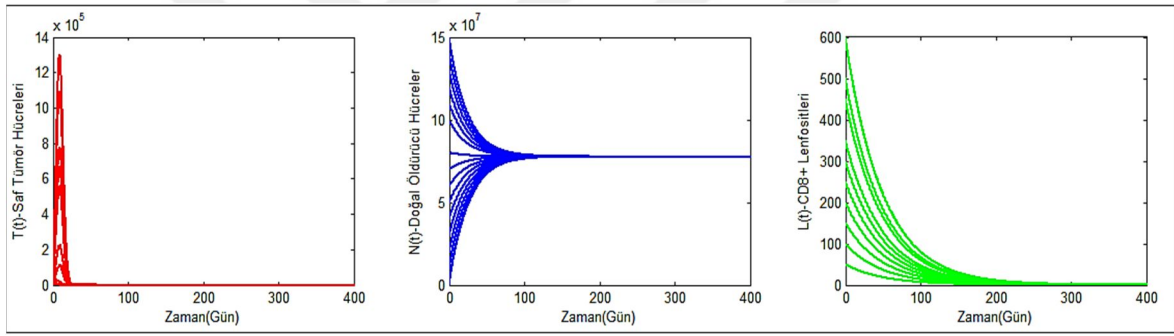
Bağışıklık hücreleri ile tümör hücresinin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan ilişkiyi gösteren çözüm grafiği aşağıda Şekil 2.5'te gösterilmiştir. NK doğal öldürücü hücre $t = 0$ anında 10^5 ile minimum değerini, $t = 12.15$ anında 3.362×10^5 ile maksimum değerini almaktadır. CD8+ Lenfosit hücreleri ise $t = 100$ anında 6.725×10^{-6} ile minimum değerini, $t = 0$ anında 100 ile maksimum değerini almaktadır. Tümör hücresi $t = 0$ anında 10^4 ile minimum değerini, $t = 35.22$ anında 4.273×10^7 ile maksimum değerini almaktadır. Fakat şekil Şekil 2.4 ve Şekil 2.5'te görüldüğü gibi bağışıklık hücreleri (NK ve CD8+ Lenfosit hücreleri) tümör hücresi ile rekabette başarısız olmaktadırlar. Tümör hücrelerinin sağlıklı hücreleri istila etmemesi ve bağışıklık hücrelerinin tümör hücreleri ile rekabet edebilecek düzeye gelebilmesi için (2.18) deterministik modelinin tümörsüz denge noktasında (2.26) kararlı olması gerekmektedir. (2.18) sisteminin kararlı olabilmesi için $R_0 < 1$ olmalıdır. Bunun için NK doğal öldürücü hücre değişkeninin kaynak oranı artırılarak bağışıklık sisteminin tümör karşısında güçlü olması sağlanabilir. $N(t)$ model değişkeninin kaynak oranı olan $\sigma = 3.2 \times 10^4$ değerinin yerine keyfi olarak $\sigma = 3.2 \times 10^6$ değerinin seçilmesi sonucunda $R_0 = 0.3123$ değeri elde edilmektedir. Dolayısıyla $R_0 < 1$ olduğundan (2.18) sistemi tümörsüz denge noktasında (2.26) asimptotik kararlı olacaktır. (2.18) modelinin $R_0 = 0.3123$ değerine bağlı olarak oluşan çözümleri şekil 2.6'da gösterilmektedir.



Şekil 2.6. $R_0 < 1$ için Saf tümör hücresi bağışıklık gözetim modelinin çözümleri

$R_0 < 1$ olduğunda $N(t)$ değişkeni $t = 0$ anında 10^5 ile minimum değerini, $t = 100$ anında 7.641×10^7 ile maksimum değerini almaktadır. $L(t)$ değişkeni $t = 100$ anında 13.54 ile minimum değerini, $t = 0$ anında 100 ile maksimum değerini almaktadır. $T(t)$ değişkeni $t = 100$ anında 0 ile minimum değerini, $t = 0$ anında 10^4 ile maksimum değerini almaktadır. Şekil 2.6'dan anlaşılacağı üzere NK doğal öldürücü hücrelerin kaynak oranının artırılması NK doğal bağışıklık hücrelerini güçlendireceği için tümör hücrelerini yok etmede önemli bir etken olmaktadır.

(2.18) sisteminin asimptotik kararlı olduğu şartlar altında ($R_0 < 1$) global kararlılığını durumunu inceleyelim. Global asimptotik kararlılık teoreminden (Teorem 2.4) $E_0 = (7.767 \times 10^7, 0, 0)$ denge noktasında $R_0 < 1$ kararlılık şartları altında $t \rightarrow \infty$ için $N \rightarrow N_0$ ($N_0 = \frac{\sigma}{\mu_1} = 7.767 \times 10^7$) olması gerekmektedir.



Şekil 2.7. $R_0 < 1$ için Saf tümör hücresi bağışıklık gözetim modelinin çözümlerinin global kararlılık durumları

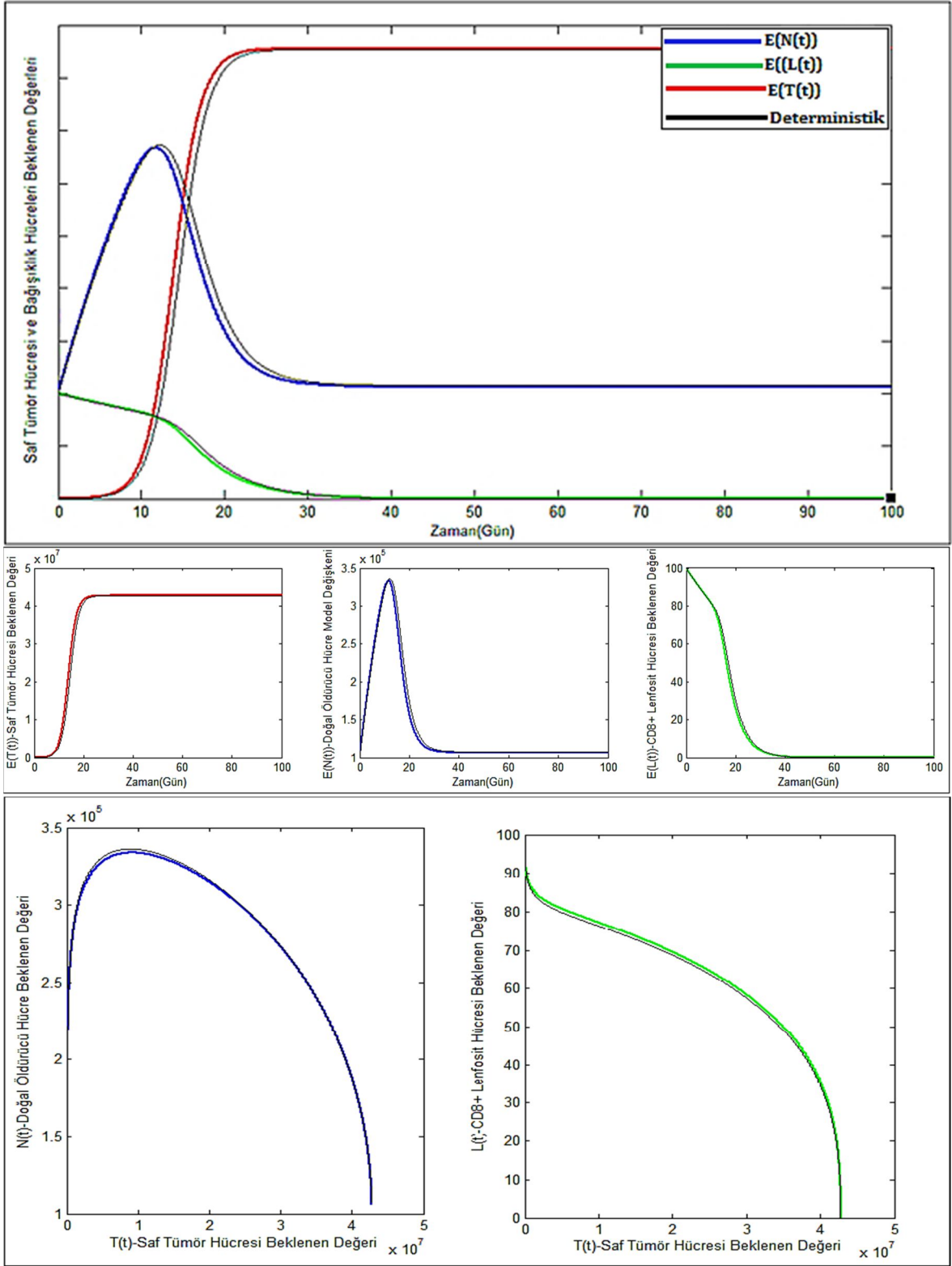
Şekil 2.7 incelendiğinde $N(t)$ değişkeninin $t = 235$ anında 7.767×10^7 maksimum değerini aldığı ve $t \rightarrow \infty$ için farklı başlangıç koşulları altında 7.767×10^7 değerine yakınsadığı görülmektedir. Ayrıca $L(t)$ ve $T(t)$ değişkenlerinin de $t \rightarrow \infty$ için sıfıra yakınsamaktadır. Sistemin genel olarak farklı başlangıç koşulları altında $E_0 = (7.767 \times 10^7, 0, 0)$ denge noktasına yakınsaması, (2.18) sisteminin $R_0 < 1$ için global asimptotik kararlı olduğu anlamına gelmektedir. Model değişkenlerinin farklı başlangıç koşulları altında, tümörün vücuttan temizlenmesi ve sağlıklı hücrelere zarar vermemesi için sistemin global asimptotik kararlı olması gerekmektedir.

2.6.2. Rastgele Etkiler Altında Saf Tümör hücresi Bağışıklık Gözetimi Modelinin Sonuçları

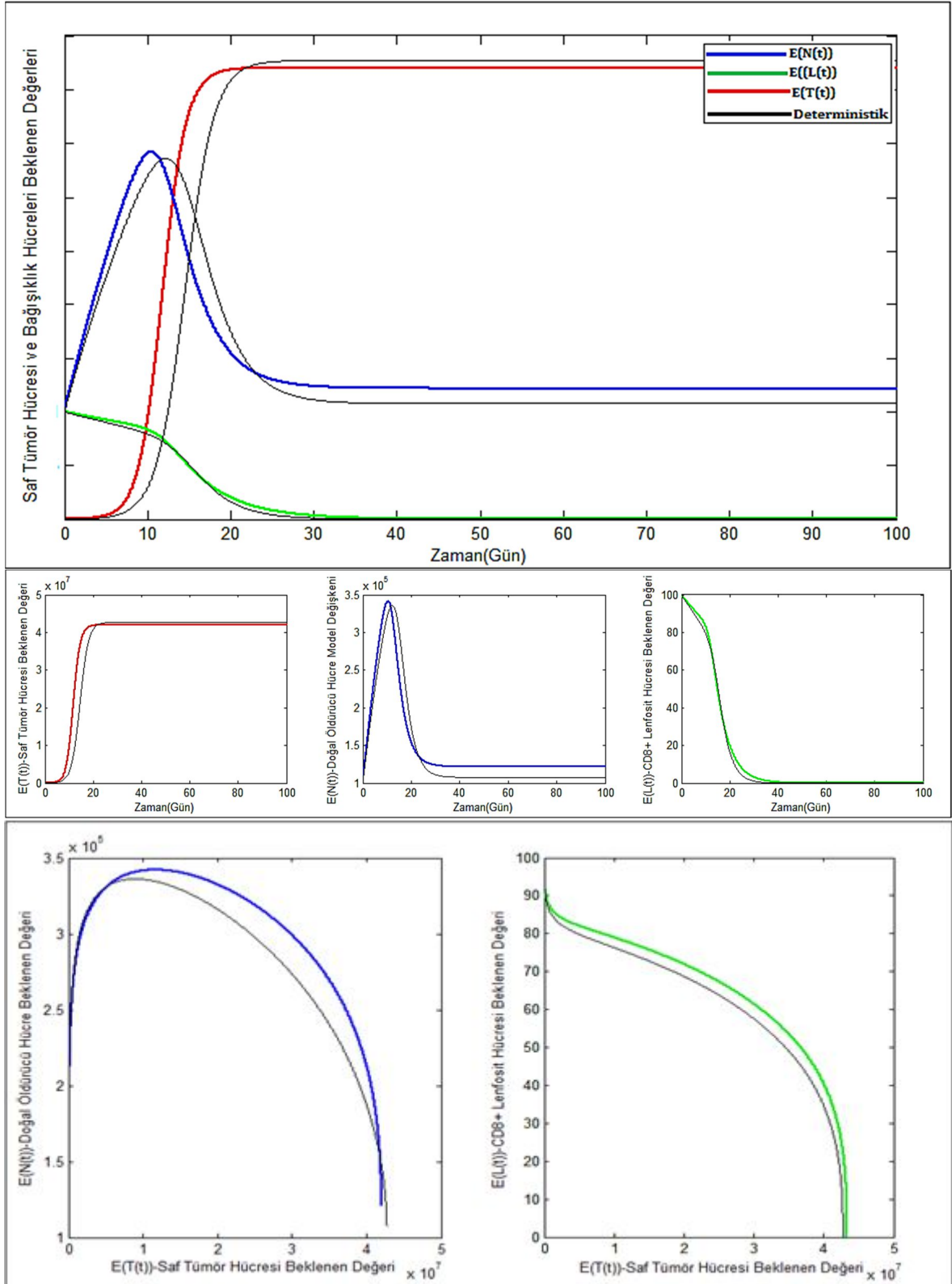
Saf tümör hücresi bağışıklık gözetimi modelinin (2.18) değişkenleri; birleşme, ayrılma, büyüme ve ölüm oranları gibi parametre değerleri vücutta yönü ve şiddeti belli olmayan birçok değişkenden (vücut sıcaklığı, genetik etkiler vb.) etkilenebilmektedirler. Bu bölümde Saf tümör hücresi bağışıklık gözetimi modelinin (2.18) parametre değerlerinin rastgele etkiler altındaki sonuçları incelenecektir. Bunun için Normal Dağılıma ait rastgele etkiler altındaki model (2.36) ile Genelleştirilmiş Beta Dağılımına ait rastgele etkiler altındaki modelin (2.38) sayısal sonuçları deterministik modelin (2.18) sayısal sonuçları (Şekil 2.4, Şekil 2.5) referans alınarak incelenecektir.

(2.18) modelinin parametrelerinin Normal Dağılıma sahip rastgele etkiler altında belirlenen parametre değeri ile değiştirilerek oluşturulan modelin (2.36) simülasyonu MATLAB programı ile yeteri kadar tekrar yapılarak hesaplanmıştır. $N(t)$, $L(t)$ ve $T(t)$ model değişkenlerinin rastgele durumlar altındaki beklentisi $E(N(t))$, $E(L(t))$, ve $E(T(t))$ beklenen değeri ile deterministik sonuçları Şekil 2.8’de verilmiştir.

(2.18) modelinin parametrelerinin Genelleştirilmiş Beta Dağılımına sahip rastgele etkiler altında belirlenen parametre değeri ile değiştirilerek oluşturulan modelin (2.38) simülasyonu MATLAB programı ile yeteri kadar tekrar yapılarak hesaplanmıştır. $N(t)$, $L(t)$ ve $T(t)$ model değişkenlerinin rastgele durumlar altındaki beklentisi $E(N(t))$, $E(L(t))$, ve $E(T(t))$ beklenen değeri ile deterministik sonuçları Şekil 2.9’da verilmiştir.



Şekil 2.8. (2.36) Normal dağılıma sahip rastgele etkiler altında model değişkenlerinin beklenen değerleri



Şekil 2.9. (2.38) Genelleştirilmiş Beta dağılımına sahip rastgele etkiler altındaki model değişkenlerinin beklenen değerlerinin çözümü

(2.18) modelinin Normal Dağılıma sahip rastgele etkiler altındaki sonuçları Şekil 2.8'den şu şekilde yazılabilir: $N(t)$ doğal öldürücü hücre değişkeni için minimum değer $t = 0$ anında 10^5 , maksimum değer ise $t = 11,67$ anında 3.338×10^5 olarak bulunmaktadır. $L(t)$ CD8+ lenfositleri değişkeni için minimum değer $t = 100$ anında 4.51×10^{-6} , maksimum değer ise $t = 0$ anında 100 olarak bulunmuştur. $T(t)$ saf tümör hücresi değişkeni için minimum değer $t = 0$ anında 10^4 , maksimum değer ise $t = 31.42$ anında 4.28×10^7 olarak bulunmaktadır. (2.36) modelinin saf tümör hücresi bağışıklık etkileşimi deterministik modelinin gidişatını başarılı bir şekilde temsil ettiği Şekil 2.8'de deterministik ve rastgele model sonuçlarında görülebilmektedir.

(2.18) modelinin Genelleştirilmiş Beta Dağılımına sahip rastgele etkiler altındaki sonuçları Şekil 2.9'dan şu şekilde yazılabilir: $N(t)$ doğal öldürücü hücre değişkeni için minimum değer $t = 0$ anında 10^5 , maksimum değer ise $t = 10,39$ anında 3.421×10^5 olarak bulunmaktadır. $L(t)$ CD8+ lenfositleri değişkeni için minimum değer $t = 100$ anında 7.546×10^{-6} , maksimum değer ise $t = 0$ anında 100 olarak bulunmuştur. $T(t)$ saf tümör hücresi değişkeni için minimum değer $t = 0$ anında 10^4 , maksimum değer ise $t = 38.31$ anında 4.204×10^7 olarak bulunmaktadır. (2.18) modelinin saf tümör hücresi bağışıklık etkileşimi deterministik modelinin gidişatını başarılı bir şekilde temsil ettiği Şekil 2.9'da deterministik ve Genelleştirilmiş Beta dağılımına sahip rastgele model sonuçlarında görülebilmektedir

Saf Tümör hücresi Bağışıklık etkileşiminde incelenen süreç içinde ($t \in [0,100]$) deterministik modelin değişkenleri ile rastgele parametrelili modelin beklenen değerlerine ait maksimum ve minimum değerleri ile uç değerlerine ($t = 0, t = 100$) ait sayısal veriler Tablo 2.3, Tablo 2.4 ve Tablo 2.5'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Deterministik ve rastgele modelin $N(t)$ değişkenine ait bazı sayısal verileri

$E(N(t))$	t	Minimum Değer	t	Maksimum Değer	Uç Değerler(Zamana göre)	
					$t = 0$	$t = 100$
Deterministik (MATLAB ode23)	0	10^5	12.15	3.362×10^5	10^5	1.075×10^5
Normal Dağılım	0	10^5	11.67	3.338×10^5	10^5	1.062×10^5
G. Beta Dağılımı	0	10^5	10.39	3.421×10^5	10^5	1.216×10^5

Tablo 2.4. Deterministik ve rastgele modelin $L(t)$ değişkenine ait bazı sayısal verileri

$E(L(t))$	t	Minimum Değer	t	Maksimum Değer	Uç Değerler(Zamana göre)	
					$t = 0$	$t = 100$
Deterministik (MATLAB ode23)	100	6.72×10^{-6}	0	100	100	6.72×10^{-6}
Normal Dağılım	100	4.51×10^{-6}	0	100	100	4.51×10^{-6}
G. Beta Dağılımı	100	7.546×10^{-6}	0	100	100	7.546×10^{-6}

Tablo 2.5. Deterministik ve rastgele modelin $T(t)$ değişkenine ait bazı sayısal verileri

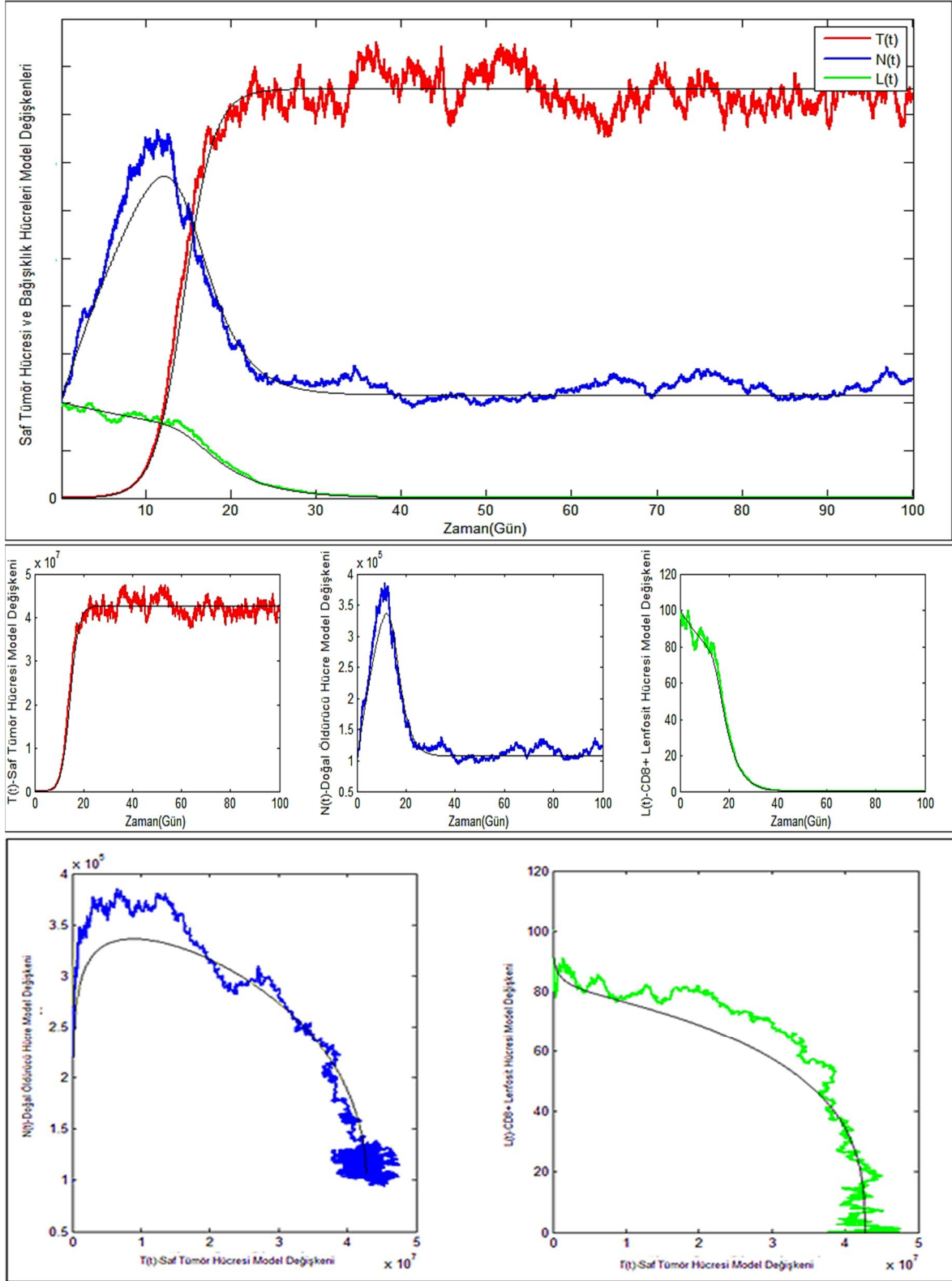
$E(T(t))$	t	Minimum Değer	t	Maksimum Değer	Uç Değerler(Zamana göre)	
					$t = 0$	$t = 100$
Deterministik (MATLAB ode23)	0	10^4	35.22	4.273×10^7	10^4	4.273×10^7
Normal Dağılım	0	10^4	31.42	4.28×10^7	10^4	4.28×10^7
G. Beta Dağılımı	0	10^4	38.31	4.204×10^7	10^4	4.204×10^7

Tablo 2.3, Tablo 2.4 ve Tablo 2.5 incelendiğinde (2.38) Normal dağılım ve (2.39) beta dağılımına ait rastgele modelin beklenen değeri deterministik modelin değişkenleri ile kıyaslandığında ise Normal dağılıma ait rastgele parametrelili modelin deterministik modelin sonuçlarına daha yakın olduğu görülmektedir. Ayrıca tümör hücresi temel üreme sayısı olan R_0 değeri de rastgele parametre değerlerinden etkilenmektedir. Normal dağılıma sahip rastgele parametreler altında temel üreme sayısı $R_0 = 31.7595$ iken, Genelleştirilmiş beta dağılımına sahip rastgele parametreler altında temel üreme sayısı $R_0 = 34.0985$ olmaktadır. Deterministik modelin $R_0 = 31.2326$ değeri ile kıyasladığımızda Normal dağılıma ait rastgele modelin deterministik modelin temel üreme sayısını daha iyi temsil ettiği sonucuna varılmaktadır. Saf tümör hücresi bağışıklık gözetimi modeline göre rastgele modellerde de $R_0 > 1$ olduğundan verilen deneysel ve teorik varsayımlara dayalı parametre değerlerinin rastgele etkiler sonucunda tümörün büyüme eğrisini değiştirmedeği Şekil 2.8 ve Şekil 2.9'dan görülmektedir.

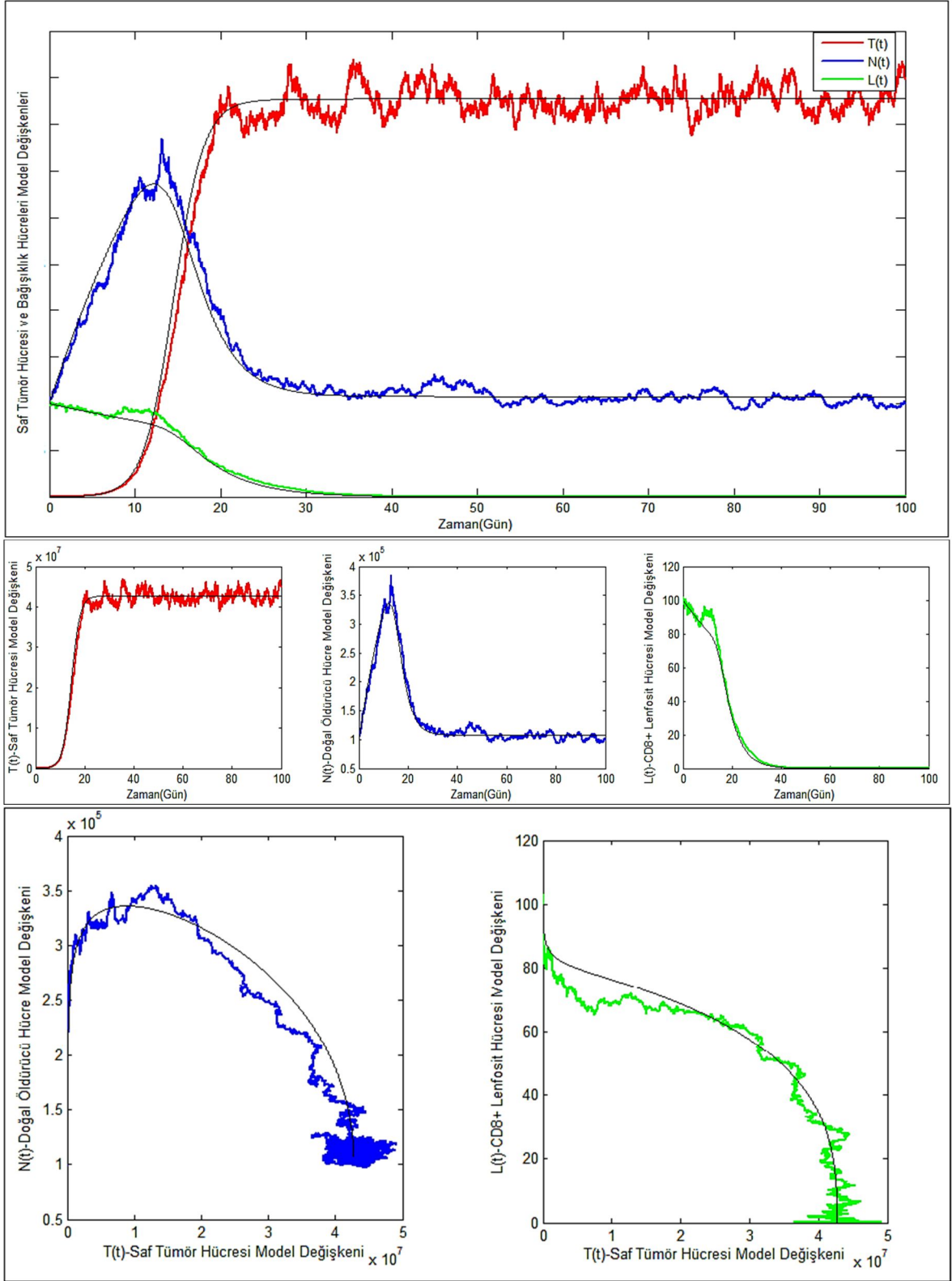
2.6.3. Stokastik Etkiler Altında Saf Tümör Hücresi Bağışıklık Gözetimi Modelinin Sonuçları

Modellenen saf tümör hücresi ile bağışıklık ilişkisinin vücutta meydana gelen değişikliklere bağlı olarak gerçek durumlardaki davranışlarını denklemlerde temsil etmenin diğer bir yolu da stokastik etkinin denklemlere uygulanarak stokastik diferansiyel denklemin elde edilmesidir. Rastgele diferansiyel denklemler kullanılarak oluşturulan modelde tümör-bağışıklık ilişkisi sonucunda ortaya çıkan parametre değerlerinin rastgele davranışları denkleme yansıtılmıştır. Stokastik gürültü terimi eklenerek oluşturulan stokastik modelde ise rastgele davranışın tüm yönleri ele alınmaktadır. Bu bölümde Stokastik Saf tümör Hücresi Bağışıklık gözetimi modelinin yaklaşık çözümleri Stokastik Euler-Maruyama, Stokastik Milstein, Stokastik 2. Mertebeden Runge-Kutta ve Stokastik 4. Mertebeden Runge-Kutta yöntemleri kullanılarak elde edilecektir. Ayrıca bu çözüm yöntemleri deterministik modelin (2.18) sayısal sonuçları (Şekil 2.4, Şekil 2.5) referans alınarak incelenecektir.

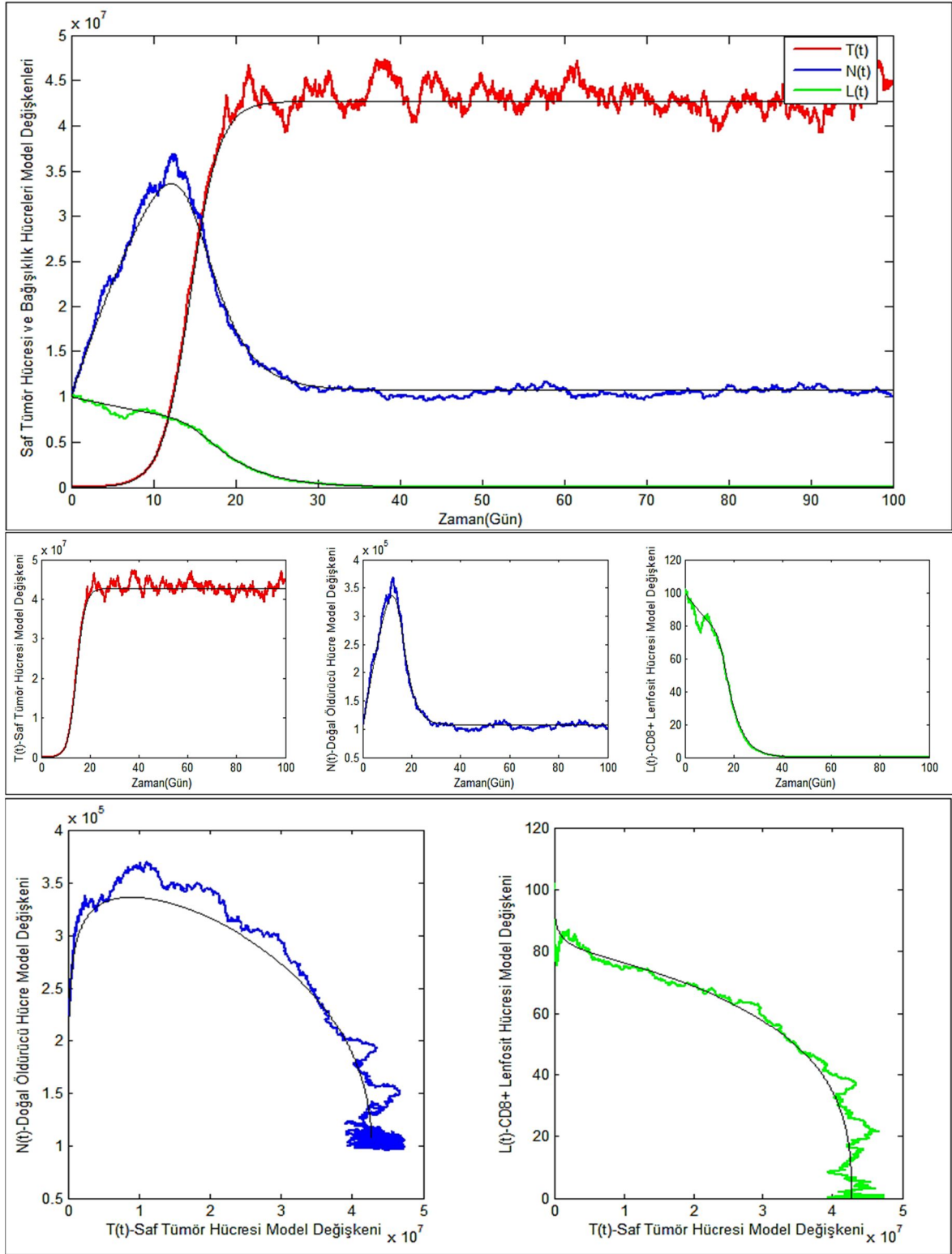
(2.18) modeline stokastik gürültü (Beyaz Gürültü) terimi eklenerek oluşturulan Stokastik Saf tümör Hücresi Bağışıklık gözetim modelinin (2.39) simülasyonu MATLAB programı ile yeteri kadar tekrar yapılarak hesaplanmıştır. Stokastik Euler-Maruyama yöntemi ile çözümleri Şekil 2.10'da, Stokastik Milstein yöntemi ile çözümleri Şekil 2.11'de Stokastik 2. Mertebeden Runge-Kutta yöntemi ile çözümleri Şekil 2.12'de ve Stokastik 4. Mertebeden Runge-Kutta yöntemi ile çözümleri Şekil 2.13'te deterministik modelin çözümleri ile birlikte verilmiştir.



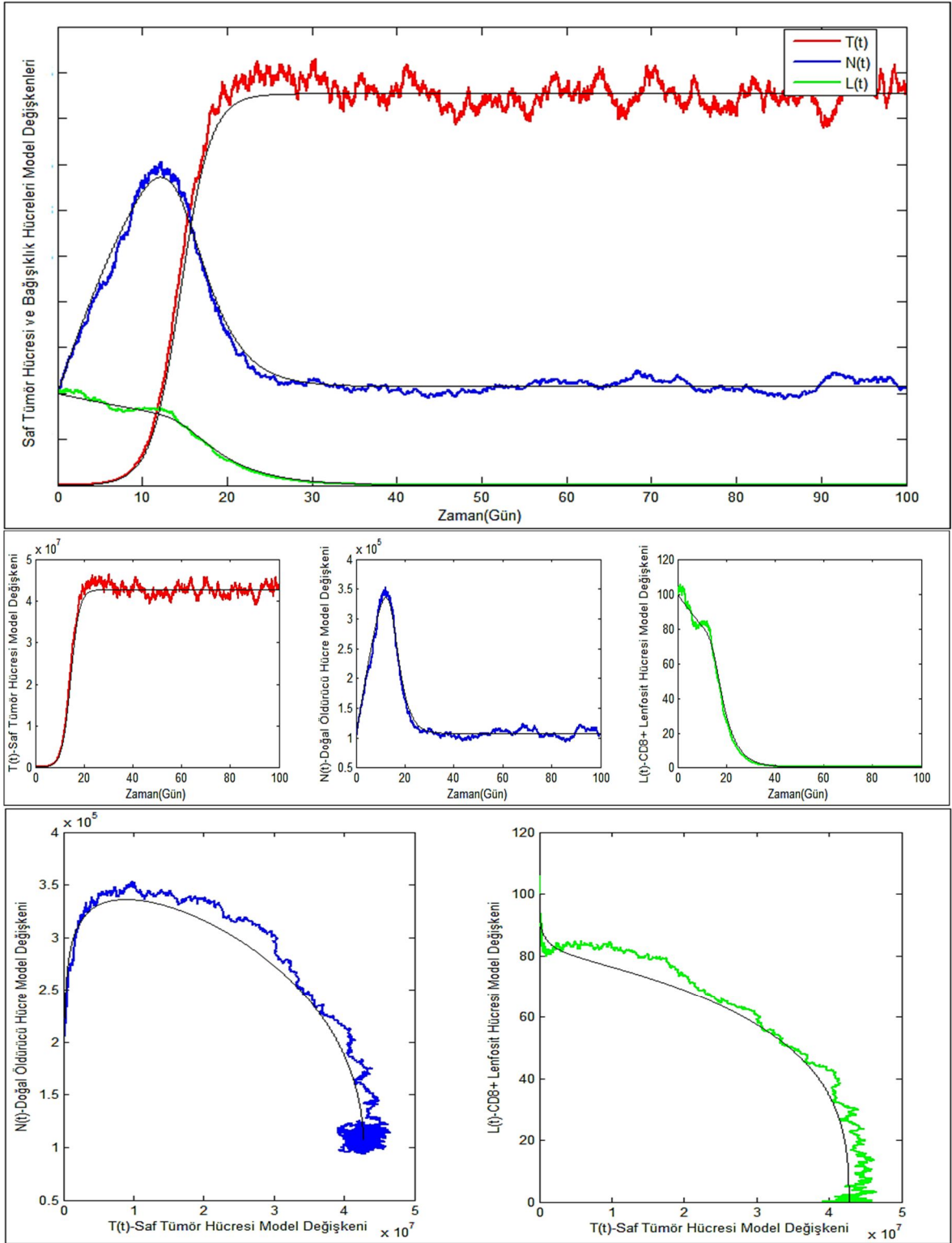
Şekil 2.10. (2.39) modelinin Stokastik Euler-Maruyama yöntemi ile çözümleri



Şekil 2.11. (2.39) modelinin Stokastik Milstein yöntemi ile çözümleri



Şekil 2.12. (2.39) modelinin Stokastik 2. Mertebeden Runge-Kutta yöntemi ile çözümleri



Şekil 2.13. (2.39) modelinin Stokastik 4 .Mertebeden Runge-Kutta yöntemi ile çözümleri

(2.39) stokastik modelinin Stokastik Euler-Maruyama Yöntemi ile elde edilen bazı sayısal veriler Şekil 2.10'dan şu şekilde yazılabilir: $N(t)$ doğal öldürücü hücre değişkeni için minimum değer $t = 0$ anında 10^5 , maksimum değer ise $t = 11.43$ anında 3.854×10^5 olarak bulunmaktadır. $L(t)$ CD8+ lenfositleri değişkeni için minimum değer $t = 100$ anında 7.132×10^{-6} , maksimum değer ise $t = 0$ anında 100 olarak bulunmuştur. $T(t)$ saf tümör hücresi değişkeni için minimum değer $t = 0$ anında 10^4 , maksimum değer ise $t = 37.1$ anında 4.756×10^7 olarak bulunmaktadır.

(2.39) stokastik modelinin Stokastik Milstein Yöntemi ile elde edilen bazı sayısal veriler Şekil 2.11'den şu şekilde yazılabilir: $N(t)$ doğal öldürücü hücre değişkeni için minimum değer $t = 0$ anında 10^5 , maksimum değer ise $t = 13.22$ anında 3.846×10^5 olarak bulunmaktadır. $L(t)$ CD8+ lenfositleri değişkeni için minimum değer $t = 100$ anında 5.785×10^{-6} , maksimum değer ise $t = 0.33$ anında 101.7 olarak bulunmuştur. $T(t)$ saf tümör hücresi değişkeni için minimum değer $t = 0$ anında 10^4 , maksimum değer ise $t = 35.56$ anında 4.703×10^7 olarak bulunmaktadır.

(2.39) stokastik modelinin Stokastik 2.Mertebeden Runge-Kutta Yöntemi ile elde edilen bazı sayısal veriler şekil 2.12'den şu şekilde yazılabilir: $N(t)$ doğal öldürücü hücre değişkeni için minimum değer $t = 0$ anında 10^5 , maksimum değer ise $t = 12.26$ anında 3.693×10^5 olarak bulunmaktadır. $L(t)$ CD8+ lenfositleri değişkeni için minimum değer $t = 100$ anında 6.725×10^{-6} , maksimum değer ise $t = 0$ anında 100 olarak bulunmuştur. $T(t)$ saf tümör hücresi değişkeni için minimum değer $t = 0$ anında 10^4 , maksimum değer ise $t = 38.26$ anında 4.734×10^7 olarak bulunmaktadır.

(2.39) stokastik modelinin Stokastik 4.Mertebeden Runge-Kutta Yöntemi ile elde edilen bazı sayısal veriler Şekil 2.13'ten şu şekilde yazılabilir: $N(t)$ doğal öldürücü hücre değişkeni için minimum değer $t = 0$ anında 10^5 , maksimum değer ise $t = 12.17$ anında 3.536×10^5 olarak bulunmaktadır. $L(t)$ CD8+ lenfositleri değişkeni için minimum değer $t = 100$ anında 4.257×10^{-6} , maksimum değer ise $t = 1.09$ anında 105.9 olarak bulunmuştur. $T(t)$ saf tümör hücresi değişkeni için minimum değer $t = 0$ anında 10^4 , maksimum değer ise $t = 30.43$ anında 4.655×10^7 olarak bulunmaktadır.

Saf Tümör hücresi Bağışıklık etkileşiminde incelenen süreç içinde ($t \in [0,100]$) deterministik modelin değişkenleri ile stokastik model değişkenlerine ait maksimum ve minimum değerleri ile uç değerlerine ($t = 0, t = 100$) ait sayısal veriler Tablo 2.6, Tablo 2.7 ve Tablo 2.8'de gösterilmiştir.

Tablo 2.6. Deterministik ve stokastik Modelin $N(t)$ değişkenine ait bazı sayısal verileri

$N(t)$	t	Minimum Değer	t	Maksimum Değer	Uç Değerler(Zamana göre)	
					$t = 0$	$t = 100$
Deterministik (MATLAB ode23)	0	10^5	12.15	3.362×10^5	10^5	1.075×10^5
Stokastik Euler-Maruyama	0	10^5	11.43	$3,854 \times 10^5$	10^5	$1,253 \times 10^5$
Stokastik Milstein	0	10^5	13.22	$3,846 \times 10^5$	10^5	1.002×10^5
Stokastik Runge Kutta 2	0	10^5	12.26	$3,693 \times 10^5$	10^5	1.007×10^5
Stokastik Runge Kutta 4	0	10^5	12.17	$3,536 \times 10^5$	10^5	1.067×10^5

Tablo 2.7. Deterministik ve stokastik Modelin $L(t)$ değişkenine ait bazı sayısal verileri

$L(t)$	t	Minimum Değer	t	Maksimum Değer	Uç Değerler(Zamana göre)	
					$t = 0$	$t = 100$
Deterministik (MATLAB ode23)	100	6.72×10^{-6}	0	100	100	6.72×10^{-6}
Stokastik Euler-Maruyama	100	7.132×10^{-6}	0	100	100	7.132×10^{-6}
Stokastik Milstein	100	5.785×10^{-6}	0.33	101.7	100	5.785×10^{-6}
Stokastik Runge Kutta 2	100	6.725×10^{-6}	0	100	100	6.725×10^{-6}
Stokastik Runge Kutta 4	100	4.257×10^{-6}	1.09	105.9	100	4.257×10^{-6}

Tablo 2.8. Deterministik ve stokastik modelin $T(t)$ değişkenine ait bazı sayısal verileri

$T(t)$	t	Minimum Değer	t	Maksimum Değer	Uç Değerler(Zamana göre)	
					$t = 0$	$t = 100$
Deterministik (MATLAB ode23)	0	10^4	35.22	4.273×10^7	10^4	4.273×10^7
Stokastik Euler-Maruyama	0	10^4	37.1	4.756×10^7	10^4	4.216×10^7
Stokastik Milstein	0	10^4	35.56	4.703×10^7	10^4	4.484×10^7
Stokastik Runge Kutta 2	0	10^4	38.26	4.734×10^7	10^4	4.448×10^7
Stokastik Runge Kutta 4	0	10^4	30.43	4.655×10^7	10^4	4.293×10^7

Deterministik modelin yanında vücutta gerçekleşen rastgele davranışı tüm yönleriyle ele alabilmek ve gerçek durumların temsili oluşturabilmek için stokastik model geliştirilmiş ve $\sigma_i = 0.05$, $i = \overline{1,3}$ difüzyon katsayısı kullanılarak stokastik sayısal çözüm yöntemleri ile modelin simülasyonu yapılmıştır. Yapılan simülasyon sonucunda Stokastik sonuçların deterministik sonuçların gidişatını takip ettiği Şekil 2.10, Şekil 2.11, Şekil 2.12 ve Şekil 2.13'te görülmüştür.

Stokastik diferansiyel denklemlerin sayısal çözümlemelerinde küçük hata paylarının stokastik etki sonucunda büyüyerek elde edilen deterministik sonuçlardan uzaklaşacağı değerlendirilmektedir. Bu yüzden farklı hata oranlarına sahip stokastik sayısal çözüm yöntemleri kullanılarak stokastik modelin çözümlerinin genel yaklaşımı hakkında bilgi sahibi olunması amaçlanmıştır. Model değişkenlerinin stokastik sayısal çözüm yöntemleri kullanılarak elde edilen sonuçlar incelendiğinde $T(t)$ tümör hücresi değişkeninin, $N(t)$ ve $L(t)$ bağışıklık hücresi değişkenlerine göre daha fazla etkiye maruz kaldığı görülmektedir. Bu durumun en önemli sebebi tümör hücresi denklem sisteminde doğrusal olmayan etkileşim terimlerinin bağışıklık hücresi denklem sistemine göre fazla olmasıdır. Yani tümör hücreleri yönü ve şiddeti belli olmayan vücutta meydana gelen değişimlerden bağışıklık hücrelerine göre daha fazla etkilenmektedir.

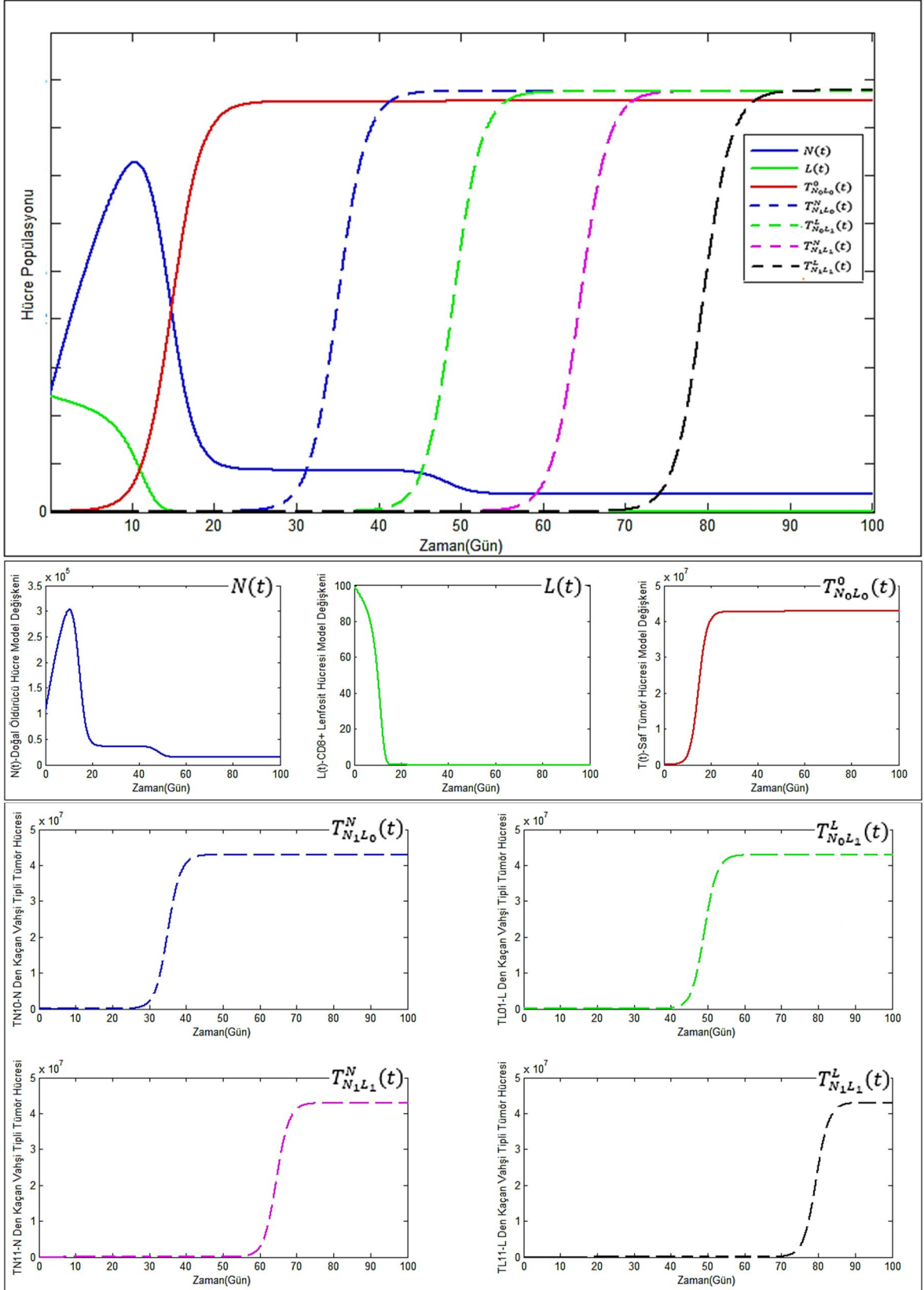
Tablo 2.6, Tablo 2.7, ve Tablo 2.8'deki sayısal veriler değerlendirildiğinde stokastik sayısal çözüm yöntemleri arasında deterministik değere en yakın yöntemin Stokastik 4. Mertebeden Runge-Kutta yöntemi olduğu görülmektedir. Özellikle $N(t)$ doğal öldürücü hücre değişkeni ile $T(t)$ tümör hücresi değişkeninin uç değerlerindeki sayısal sonuçları deterministik sonuçlara oldukça yakın olması 4. Mertebeden Runge-Kutta yönteminin diğer stokastik sayısal yöntemlere göre hata oranının çok düşük olması ile açıklanabilmektedir. Ayrıca bu durum 2. ve 4. Mertebe Runge-Kutta yöntemlerinin deterministik sonuçlar ile karşılaştırılmasıyla da görülebilmektedir. Adi diferansiyel denklemlerde fark şemalarında olduğu gibi yüksek dereceli Stokastik Runge-Kutta yöntemleri ile hata oranı düşürülüp hesaplama yapılabilir.

2.6.4. Vahşi Tümör Hücresi Bağışıklık Gözetimi Modelinin Sonuçları

Önceki bölümlerde bağışıklık hücrelerine karşı kaçış mekanizması geliştirmemiş tümör hücreleri (saf tümör hücreleri) ile bağışıklık arasındaki ilişkinin deterministik analizi yapılmış ve stokastik ve rastgele modeller oluşturulmuştur. Bu bölümde bağışıklık gözetiminden kaçan veya bağışıklık hücrelerine karşı kaçış mekanizması geliştiren tümör

hücrelerine (vahşi tümör hücreleri) yönelik oluşturulan deterministik modelin (2.18) sayısal sonuçları incelenecektir. Genişletilmiş Tümör hücresi-bağışıklık gözetimi modelinde $T_{N_0L_0}^0$ model değişkeni ile saf tümör hücresi temsil edilmişti. NK doğal öldürücü hücreden kaçan vahşi tipli tümör hücresi değişkenleri $T_{N_1L_0}^N, T_{N_1L_1}^N$ ile CD8+ Lenfosit hücrelerinden kaçan tümör hücresi değişkenleri ise $T_{N_0L_1}^L, T_{N_1L_1}^L$ ile temsil edilmektedir. Vahşi tümör hücresi modelini oluşturmamızın amacı tümör hücrelerinin bağışıklık sisteminin bir veya her iki kolundan (uyarlanabilir ve doğuştan olan bağışıklık) nasıl sızdığını ve tümör hücrelerinin konak bağışıklık sisteminin bir veya her iki kolundan kaçtıktan sonra nasıl geliştiğini göstermektir. Ayrıca NK doğal öldürücü hücrenin (doğuştan olan) kaynak oranının artırılması sonucu elde edilen saf tümör hücresi temel üreme sayısı (R_0) değerinin tümör hücrelerini nasıl etkilediğini ve bu etki sonucunda tümör hücrelerinin nasıl geliştiğini göstermektir.

Saf tümör hücresi bağışıklık gözetim modelinin deterministik sonuçlarında temel üreme sayısı $R_0 > 1$ olduğunda saf tümör hücresi lojistik olarak büyüme devam etmiş $R_0 < 1$ olduğunda ise tümör hücreleri etkisiz hale gelmişti. Saf tümör hücresinin etkisiz hale gelmesi için eşik parametresi olarak kabul edilen R_0 değerini vahşi tipli tümör hücreleri için uygulayıp $R_0 > 1$ ve $R_0 < 1$ olduğunda ortaya çıkan sayısal sonuçlar yorumlanacaktır. Vahşi tümör hücresi bağışıklık gözetim modelinde $R_0 > 1$ için çözümleri Şekil 2.14' te, $R_0 < 1$ için çözümleri ise Şekil 2.15' te gösterilmiştir.



Şekil 2.14. Vahşi tümör hücresi bağışıklık gözetimi modelinin çözümleri

Vahşi tümör hücresi bağışıklık etkileşiminde incelenen süreç içinde ($t \in [0,100]$) $R_0 > 1$ için modelin değişkenlerinin maksimum ve minimum değerleri ile uç değerlerine($t = 0, t = 100$) ait sayısal veriler Tablo 2.9’da gösterilmiştir.

Tablo 2.9. Vahşi tümör hücresi bağışıklık gözetim modelinin değişkenlerine ait bazı sayısal veriler

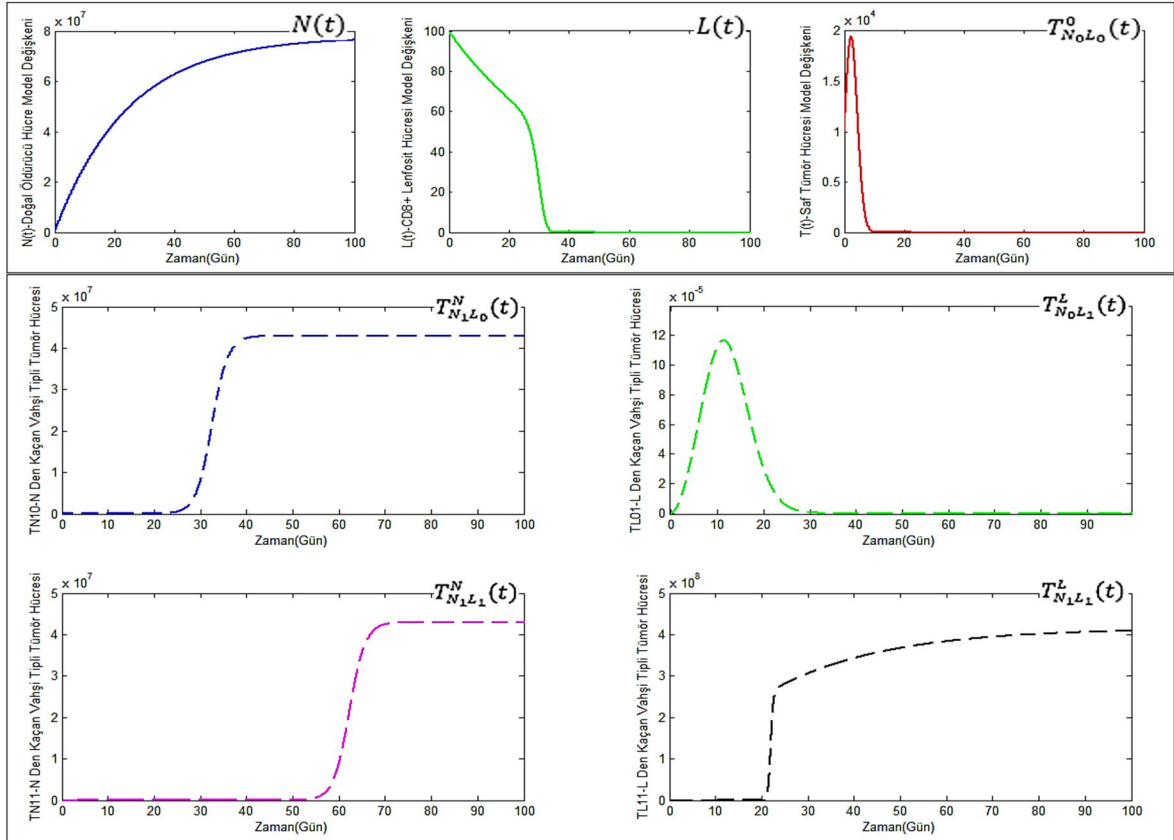
$R_0 > 1$	t	Minimum Değer	t	Maksimum Değer	Uç Değerler(Zamana göre)	
					$t = 0$	$t = 100$
$N(t)$	0	1.465×10^4	10.23	3.032×10^5	10^5	1.465×10^4
$L(t)$	100	0	0	100	100	0
$T_{N_0L_0}^0$	0	10^4	55.82	4.283×10^7	10^4	4.283×10^7
$T_{N_1L_0}^N$	0	0	51.31	4.292×10^7	0	4.292×10^7
$T_{N_0L_1}^L$	0	0	66.41	4.29×10^7	0	4.29×10^7
$T_{N_1L_1}^N$	0	0	80.85	4.292×10^7	0	4.292×10^7
$T_{N_1L_1}^L$	0	0	94.21	4.299×10^7	0	4.299×10^7

Tümör uyuşukluğu, potansiyel olarak ölümcül tümör hücrelerinin, tümör hücresi popülasyonunda çok az veya hiçbir artış olmadan uzun bir süre boyunca devam ettiği bir durumu tarif etmek için kullanılan bir terimdir. Bir tümöre ilerleyen büyüme için gerekli olan bir faktörün yokluğundan ötürü, tümör hücrelerinin uyku hali sırasında hızlı bir oranda büyümediği deneysel sonuçlardan görülmektedir (Kuznetsov vd, 1994). Hareketsiz durumlar sadece bir tümörün radikal tedavisinden sonra değil, aynı zamanda tümör ilerlemesinin erken aşamalarında ortaya çıkmaktadır. Hareketsiz durumdan sonra kaçan tümör hücreleri hastanın kansere yakalanıp yakalanamayacağını belirlemektedir (Kuznetsov vd, 1994). CTL'nin tümör hareketsiz durumunun desteğine doğrudan katılması bazı deney modellerinde gösterilmiştir. CTL'nin yanı sıra, makrofajlar ve NK hücreleri gibi başka tipte bağışıklık sistemi hücreleri de, bir tümör hareketsiz durumunun sürdürülmesine katılabilmektedir.

Oluşturulan model kapsamında; model değişkenleri için Şekil 2.14’de elde edilen sonuçlar incelendiğinde $T_{N_1L_0}^N$, $T_{N_0L_1}^L$, $T_{N_1L_1}^N$, $T_{N_1L_1}^L$ tümör hücrelerinin belli bir zaman diliminde uykuda kaldığı (hareketsiz kaldığı) daha sonra bağışıklık gözetiminde kaçış gerçekleştirdiği görülmektedir. Tablo 2.9’dan tümör hücrelerinin maksimum değerleri ve zamanları incelendiğinde, tümör hücrelerinin kaçışı ve sonrasındaki gelişiminin bağışıklık

hücreleri ile karşılaşma sayısına ve bağışıklık hücresi cinsine (NK ve CTL) bağlı olarak değiştiği sonucuna varılmaktadır. Bir kez kaçış gerçekleştiren $T_{N_1L_0}^N$ ile $T_{N_0L_1}^L$ vahşi tipli hücreler karşılaştırıldığında CTL (CD8+ Lenfositleri)'den kaçan $T_{N_0L_1}^L$ tümör hücresi maksimum değerini $t = 66.41$ anında, NK'dan kaçan $T_{N_1L_0}^N$ tümör hücresi ise maksimum değerini $t = 51.31$ anında almaktadır. Bu durum NK den kaçan tümör hücrelerinin CTL'den kaçan tümör hücrelerine göre daha dirençli olduğu anlamına gelmektedir. Aynı yorum $T_{N_1L_1}^N$ ve $T_{N_1L_1}^L$ vahşi tipli tümör hücreleri arasındaki maksimum değerler karşılaştırarak yapılabilir. Ayrıca NK doğal öldürücü hücreler tümörün hareketsiz durumunun desteğine daha fazla katıldığı CTL den kaçan ve NK ile karşılaşan $T_{N_0L_1}^L$ ve $T_{N_1L_1}^L$ tümör hücrelerinin Tablo 2.9'daki sayısal verilerine bakarak yorumlanabilmektedir.

Vahşi tümör hücresi bağışıklık gözetim modelinde $R_0 > 1$ ($\sigma = 3.2 \times 10^4$) için sonuçlar incelenmiştir. NK hücresi kaynak oranını keyfi olarak $\sigma = 3.2 \times 10^6$ alınıp $R_0 < 1$ için sonuçlar incelenecektir (Şekil 2.15, Tablo 2.10)



Şekil 2.15. $R_0 < 1$ için vahşi tümör hücresi bağışıklık gözetimi modelinin sonuçları

Vahşi tümör hücresi bağışıklık etkileşiminde incelenen süreç içinde ($t \in [0,100]$) $R_0 < 1$ için modelin değişkenlerinin maksimum ve minimum değerleri ile uç değerlerine ($t = 0, t = 100$) ait sayısal veriler Tablo 2.10'da gösterilmiştir.

Tablo 2.10. $R_0 < 1$ için vahşi tümör hücresi bağışıklık gözetim modelinin değişkenlerine ait bazı sayısal veriler

$R_0 < 1$	t	Minimum Değer	t	Maksimum Değer	Uç Değerler(Zamana göre)	
					$t = 0$	$t = 100$
$N(t)$	0	10^5	100	7.642×10^7	10^5	7.642×10^7
$L(t)$	100	0	0	100	100	0
$T_{N_0 L_0}^0$	100	0	2.36	1.946×10^4	10^4	0
$T_{N_1 L_0}^N$	0	0	49.13	4.292×10^7	0	4.292×10^7
$T_{N_0 L_1}^L$	0	0	11.71	1.16×10^{-4}	0	0
$T_{N_1 L_1}^N$	0	0	77.12	4.292×10^7	100	4.292×10^7
$T_{N_1 L_1}^L$	0	0	100	4.09×10^8	0	4.09×10^8

Araştırmalar tümör sahasında çok sayıda NK hücresinin varlığının konakçının bağışıklık gözetimine önemli ölçüde katkıda bulunduğunu göstermektedir (Mahasa vd, 2016). Tümörlerde düşük NK hücre sayısının tümörden bağışıklık gözetimden kaçma şansını arttırdığı öne sürülmüştür. Doğal bağışıklığın bir parçası olan NK hücreleri, güçlü kesin immünite ortaya çıkmadan önce gelişmekte olan tümör hücrelerine saldırıda ilk etkilenen etkidir (Dunn vd, 2004). Klinik çalışmalardan elde edilen bulgular, gastrik karsinomalı hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesinin, NK kaynak oranı (σ) yüksek olan hastalarda, NK kaynak oranı düşük olanlara göre anlamlı derecede arttığını göstermektedir (Mahasa vd, 2016).

Saf tümör hücresi modelinde elde edilen R_0 değerinin NK hücresinin kaynak oranı arttırıldığında yani $\sigma = 3.2 \times 10^6$ için $R_0 < 1$ olduğunda elde edilen sonuçlar daha önce paylaşılmıştı (Şekil 2.6). Vahşi tümör hücresi modelinde de kaynak oranı artırılarak $\sigma = 3.2 \times 10^6$ için $R_0 < 1$ olduğunda ne gibi sonuçların ortaya çıkacağı araştırılmıştır. Yapılan araştırmalarda oluşturulan vahşi tümör hücresi bağışıklık gözetimi modeli kapsamında saf tümör hücrelerinin önceki deterministik saf tümör hücresi bağışıklık gözetimi modelinde (2.18) olduğu gibi tamamen etkisiz hale geldiğini görmekteyiz. Bunun yanında kaynak oranının artırılmasıyla ortaya çıkan R_0 değeri sonucunda CTL 'den kaçan tümör hücresinin

($T_{N_0L_1}^L$) önce küçük bir artış gösterdiği sonra tamamen yok olduğu Şekil 2.15 ve Tablo 2.10'dan görülmektedir. Fakat NK doğal öldürücü hücreden kaçan $T_{N_1L_0}^N$ tümör hücresinin Şekil 2.14 ve Tablo 2.9 ile karşılaştırıldığında herhangi bir değişikliğe uğramaması NK'den kaçan tümör hücrelerinin bağışıklık sistemine karşı oldukça dirençli olduğu anlamına gelmektedir. $T_{N_1L_1}^N$ ve $T_{N_1L_1}^L$ vahşi tümör hücresi artışına bakıldığında modelimiz sonucunda ortaya çıkan sonuç bize gösteriyor ki NK doğal öldürücü hücrenin kaynak oranının artırılması her zaman tümör kaçışına engel teşkil etmemektedir. Ayrıca kaynak oranı artırılması ile etkisiz hale gelen $T_{N_0L_1}^L$ vahşi tümör hücresi NK hücresi ile karşılaştığında $T_{N_1L_1}^N$ ($T_{N_0L_1}^L + N \rightarrow T_{N_1L_1}^N$) vahşi tümör hücresi olarak kaçışın gerçekleştiğini görmekteyiz. Bu durum oluşturulan modelimizin NK doğal bağışıklık hücrelerinin tümör hücrelerini uykuda tuttuğu gibi uykuda olan tümör hücresini de uyandırabildiğini göstermektedir. Araştırmalar gösteriyor ki farklı konakçı savunma hücreleri, tümör hücrelerinin büyümesini veya yok edilmesini baskılayabilir. Bununla birlikte, bir dizi deneysel ve klinik vakada, bağışıklık sisteminin immünoterapi ile uyarılmasının, bastırmadan ziyade tümör hücresi büyümesinin uyarılması ile sonuçlandığı gözlenmiştir (Kuznetsov vd, 1994). Ayrıca $T_{N_1L_0}^N$ vahşi tümör hücresinin CTL ile karşılaşması sonucunda ($T_{N_1L_0}^N + L \rightarrow T_{N_1L_1}^L$) kaçış gerçekleştiren tümör hücresi olan $T_{N_1L_1}^L$ 'nin kaynak oranı artırılmadan önceki durumu (Şekil 2.14, Tablo 2.9) ile karşılaştırıldığında önceki duruma göre maksimum seviyesinin arttığını görmekteyiz. Burdan da görülüyor ki NK kaynak oranının artırılması tümör hücrelerinin ilk kaçışlarını baskılayabilse bile sonraki aşamalarda tümörü, özellikle CTL bağışıklık hücrelerine karşı daha dirençli hale getirmektedir.

Genel olarak şu değerlendirme yapılabilir: Tümör hücresi bağışıklık etkileşiminde bağlı olarak oluşturulan model sonuçlarında tümör hücresinin rastgele parametre değerlerinden ve stokastik etkilerden dolayı fazla bir değişikliğe uğramadığı, NK kaynak oranının artırılmasıyla incelenen sonuçlarda saf tümör hücresi temel üreme sayısının $R_0 < 1$ olmasından dolayı saf tümör hücrelerinin etkisiz duruma geldiği, vahşi tümör hücresi modelinde kaynak oranının artırılmasının kaçış gerçekleştiren tüm hücrelerini etkisiz hale getirmediği ve bazı tümör hücrelerinin daha fazla direnç göstermesine sebep olduğu görülmüştür. Buna bağlı olarak vahşi tümör hücrelerinin yok edilmesi için NK ve CTL bağışıklık hücrelerinin güçlü bir desteğe ihtiyaç duyduğu yorumlanabilir. Bu destek uygulanan tedavi yöntemleri ile sağlanabilir. Kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi gibi tedavi yöntemleri uygulanıp sonuçlar incelenebilir.

3. BULGULAR

Bu çalışmada literatürde var olan deterministik tümör-bağışıklık etkileşim modelleri incelenerek tümörün ve bağışıklık sisteminin davranışlarını daha iyi açıklayabilmek için yeni bir tümör bağışıklık gözetim modeli oluşturulmuştur. Model bağışıklık hücreleri, saf tümör hücresi ve vahşi tipli tümör hücreleri (bağışıklık hücrelerinden kaçış gerçekleştiren tümör hücreleri) değişkenlerini içerdiğinden modelimiz genişletilmiş tümör-bağışıklık gözetim modeli olarak adlandırılmıştır.

Öncelikle tümör hücrelerinin bağışıklık hücrelerinden kaçış gerçekleştirmede varsayılarak saf tümör hücresi bağışıklık gözetim modeli oluşturulmuştur. Saf tümör hücresi bağışıklık gözetim modeli değişkenlerinin biyolojik olarak anlamlı olabilmesi için pozitifliği incelenmiş sınırlı olduğu durumlar araştırılmıştır. Modelin denge noktaları bulunmuş tümörsüz denge noktasına bağlı olarak tümör hücresi temel üreme sayısı (R_0) bulunarak R_0 'ın değerine göre yerel kararlılık ve global kararlılık durumları incelenmiştir. Saf tümör hücresi modelinin parametreleri üzerinde normal ve genelleştirilmiş beta dağılımına sahip rastgele etkiler uygulanmış ve uygulanan dağılımlarla ilgili sonuçlar deterministik değerlerle karşılaştırılarak çıkarımlar yapılmıştır. Saf tümör hücresi ile bağışıklık etkileşiminin rastgele davranışını modelleyebilmek adına diferansiyel denklem sistemine stokastik gürültü terimi eklenmiş elde edilen stokastik saf tümör hücresi bağışıklık gözetim modeli deterministik model ve rastgele modelin sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

Normal ve Genelleştirilmiş beta dağılımına sahip rastgele etkiler ile oluşturulan modelin sonuçlarının deterministik modelin sonuçları ile karşılaştırmanın yanı sıra rastgele etkilerin tümör hücresi temel üreme sayısı olan R_0 'ı nasıl etkilediği araştırılmış ve çıkan sonuçlara göre çıkarımlarda bulunulmuştur. Stokastik etki sonucunda oluşturulan stokastik modelin sonuçları Euler-Maruyama, Milstein, 2. Mertebeden Runge-Kutta ve 4.Mertebeden Runge-Kutta gibi stokastik sayısal çözüm yöntemleri kullanılarak bulunmuş ve stokastik çözümler ile genel bir yaklaşım elde edilmeye çalışılmıştır. Ayrıca stokastik sayısal çözüm yöntemleri sonucunda elde edilen sonuçlar deterministik sonuçlarla karşılaştırılarak sayısal çözüm yöntemleri hakkında değerlendirmelerde bulunulmuştur.

Tümör hücrelerinin bağışıklık hücrelerinden kaçış gerçekleştirdiği varsayılarak Genişletilmiş modelden vahşi tümör hücresi bağışıklık gözetim modeli oluşturulmuştur. Model var olan bilimsel parametre değerleri ile incelenerek kaçış gerçekleştiren tümör

hücre model değişkenlerinin davranışları tek tek yorumlanarak çıkarımlarda bulunulmuştur. Daha sonra parametre değerlerinden NK doğal bağışıklık hücre kaynak oranı (σ) artırılarak ortaya çıkan sonuçlar hakkında değerlendirmeler yapılmıştır.



4. İRDELEME

Yapılan çalışmada literatürdeki model çalışmaları incelenerek ve bilimsel varsayımlar kullanılarak oluşturulan Genişletilmiş Tümör-Bağışıklık Modeli bilimsel literatürde konakçı bağışıklık sisteminin iki kolundan da (NK ve CTL) birden fazla kaçıışı öngören ilk model olma özelliğine sahiptir. Dolayısıyla model üzerinde yapılan çalışmaların tümü modele özgü bir nitelik kazandığından yapılan çalışmaların tümü literatürde mevcut değildir. Genişletilmiş model tümör hücrelerinin bağışıklık sisteminin bir veya her iki kolundan nasıl sızdığını (yani, uyarlanabilir ve doğuştan olan bağışıklık) ve tümör hücrelerinin konak bağışıklık sisteminin bir veya her iki kolundan kaçtıktan sonra nasıl geliştiğine dair bir takım bilgiler sunmaktadır. Bu bilgilerin kanser araştırmalarını daha fazla derinleştireceği ve tedavi yöntemlerinin bu doğrultuda uygulanacağı düşünülmektedir.

Konakçı bağışıklık sisteminden kaçış gerçekleşmediği varsayılarak oluşturulan saf tümör hücresi bağışıklık gözetim modelinin tümör hücresi üreme sayısının (R_0) bulunması saf tümör hücresinin lojistik büyümeye bağlı olarak sağlıklı hücreleri etkileyip etkilemediğine yönelik sonuçların elde edilmesine imkan sağlamıştır. Bulunan R_0 değeri tümörsüz dengenin yerel kararlılığı ve global kararlılığı hakkında yorum yapmamızı sağlamıştır. Stokastik gürültü terimi eklenerek oluşturulan stokastik model ve parametrelerin rastgele davranışlarını temsil etmek için oluşturulan rastgele modelin literatürde çoğunlukla stokastik süreçler kullanılarak yapılan analizlerden daha basit ve hızlı bir şekilde sonuç elde edilmesine yönelik imkan tanımıştır. Stokastik sonuçları elde etmek için Stokastik Euler-Maruyama, Stokastik Milstein, Stokastik 2. Mertebeden Runge-Kutta ve 4. Mertebeden Runge-Kutta yöntemleri kullanılarak stokastik çözümler elde edilmiştir. Sayısal çözüm yöntemlerinden 2. Mertebeden Runge-Kutta ve 4. Mertebeden Runge-Kutta yaklaşımları ilk kez kullanılmış ve deterministik değere uyumluluğu açısından adım sayısına bağlı olarak hata oranının azaltılmasına yönelik çalışmalar ilk kez yapılmıştır.

Genişletilmiş modelden elde edilen vahşi tümör hücresi bağışıklık gözetim modeli literatürde benzer modeller olmasına karşın elde edilen özgün bir model olma özelliği taşımaktadır. Modelin sayısal sonuçları deneysel araştırmalara, bilimsel varsayımlara ve literatürdeki kaçış gerçekleştiren tümör hücrelerinin gelişmesine yönelik oluşturulan modellerin sonuçları ile uyumlu olmasının yanında yeni sonuçların elde edilmesini imkan sağlayacak bir model olma özelliğine sahiptir.

5. SONUÇLAR

Deneysel sonuçlara ve bilimsel varsayımlar ile uyumlu ve tümör hücrelerinin konakçı bağışıklık sisteminin iki kolundan da (NK ve CTL) birden fazla kaçışı öngören Genişletilmiş Tümör-Bağışıklık Gözetimi adında yeni bir model oluşturulup literatüre kazandırılmıştır.

Genişletilmiş modelden elde edilen saf tümör hücresi bağışıklık gözetim modelinin değişkenleri çözümlenmiş, pozitifliği ve $T(t) \geq \frac{\theta - \rho\gamma_1}{\gamma_1}$ koşulu altında sınırlılığı ispatlanmıştır.

Tümörsüz denge noktasının yerel ve global kararlılığını araştırmak için tümör hücresi temel üreme sayısı $R_0 = \frac{\alpha_1\mu_1}{\sigma\beta_2}$ olarak bulunmuş, modelin tümörsüz denge noktasında $R_0 < 1$ olduğunda asimptotik kararlı, $R_0 > 1$ olduğunda ise kararsız olduğu ispat edilmiştir. Ayrıca modelin global asimptotik kararlılığı incelenmiş ve asimptotik kararlı olduğu koşullar altında ($R_0 < 1$) global asimptotik kararlı olduğu görülmüştür.

Saf tümör hücresi bağışıklık gözetim modelinde belirlenen bilimsel parametreler kapsamında temel üreme sayısı hesaplandığında $R_0 = 31.2326$ değeri çıkmaktadır. $R_0 > 1$ olduğundan model tümörsüz denge noktasında kararsız olmaktadır. Bunun sonucunda tümör hücrelerinin lojistik olarak büyümesine devam ettiği model kapsamında elde edilen simülasyonlarla gösterilmiştir.

Saf tümör hücresi modelinde tümörün büyümesini engellemek adına NK doğal bağışıklık hücresinin kaynak oranı artırılmış ve $R_0 < 1$ olması sağlanmıştır. Bu duruma bağlı olarak tümör hücresinin etkisiz hale geldiği simülasyonlarla gösterilmiştir. Ayrıca $R_0 < 1$ için global kararlılık şartlarını sağladığı ve tümör hücresinin farklı başlangıç koşulları altında kararlı olduğu grafikler ile gösterilmiştir.

Saf tümör hücresi modelinin parametre değerleri Normal ve Genelleştirilmiş Beta dağılımına sahip rastgele etkiler altında incelenmiş ve deterministik değerler ile karşılaştırılmıştır. Normal dağılımına sahip rastgele etkiler altında elde edilen sonuçların deterministik sonuçlara çok yakın olduğu gözlemlenmiştir.

Normal ve Genelleştirilmiş Beta dağılımına sahip rastgele etkiler altındaki temel üreme sayısı hesaplandığında Normal dağılım için $R_0 = 31.7595$ ve Genelleştirilmiş Beta dağılımı için $R_0 = 34.0985$ olmaktadır. Normal dağılım için hesaplanan R_0 değerinin deterministik R_0 değerine daha yakın olduğu görülmüştür. Ayrıca tümörün lojistik büyümesinin rastgele etkilerden çok fazla etkilenmediği simülasyonlarla gösterilmiştir.

Saf tümör hücresi modelindeki diferansiyel denklem sistemine Stokastik gürültü terimi eklenerek stokastik diferansiyel denklem sistemi oluşturulmuştur. Stokastik diferansiyel denklemlerin sayısal çözümlerinde küçük hata paylarının stokastik etki sonucunda büyüyerek elde edilen deterministik sonuçlardan uzaklaşacağı değerlendirilmektedir. Bu yüzden farklı stokastik sayısal çözüm yöntemleri kullanılarak stokastik modelin çözümlerinin genel yaklaşımları elde edilmiştir. Stokastik modelinin çözümlemesinde kullanılan Stokastik Euler-Maruyama, Stokastik Milstein, Stokastik 2. Mertebeden Runge-Kutta ve Stokastik 4. Mertebeden Runge-Kutta sayısal çözüm yöntemlerinin deterministik saf tümör hücresi modeli sonuçlarının gidişatını sürdürdüğü grafiklerle gösterilmiştir.

Adi diferansiyel denklemlerde fark şemalarında olduğu gibi yüksek dereceli Stokastik Runge-Kutta yöntemleri ile hata oranı düşürülüp hesaplama yapılabilir. Stokastik modelde de 4. Mertebeden Runge-Kutta yönteminin çok daha az hata içerdiği ve deterministik modelden elde edilen sonuçlara daha yakın olduğu görülmüştür.

Tümörün bağışık hücrelerinden kaçışını açıklayan vahşi tümör hücresi bağışıklık gözetimi modeli oluşturulmuştur. Modelin NK doğal öldürücü hücrelerden kaçan vahşi tipli tümör hücrelerinin $(T_{N_1L_0}^N, T_{N_1L_1}^N)$ CD8+ Lenfosit hücrelerinden kaçan tümör hücrelerine $(T_{N_0L_1}^L, T_{N_1L_1}^L)$ göre bağışıklık sistemine karşı daha dirençli olduğu yapılan simülasyonlarla gösterilmiştir.

Vahşi tümör hücresi modelinde NK doğal bağışıklık hücrelerinin kaynak oranı artırılarak saf tümör hücresi temel üreme sayısının $R_0 < 1$ olması sağlanmış ve bu doğrultuda kaçış gerçekleştiren tümör hücrelerinin gelişimi incelenmiştir. Elde edilen simülasyonlar sonucunda kaynak oranının artırılması $T_{N_0L_0}^0$ (saf tümör hücresi) ve $T_{N_0L_1}^L$ tümör hücrelerinin büyümesini durdurarak hareketsiz kalmasını sağlamıştır. Diğer yandan NK doğal bağışıklık hücrelerinden kaçan $T_{N_1L_0}^N$ ve $T_{N_1L_1}^N$ vahşi tipli tümör hücrelerinin büyümesini engellemediği ve CD8+ Lenfosit hücrelerden kaçan $T_{N_1L_1}^L$ hücrelerinin ise hızlı bir şekilde büyümesine neden olduğu görülmüştür.

6. ÖNERİLER

Saf tümör hücresine modeline ait tümörsüz denge noktası dışında kalan denge noktalarının yerel asimptotik kararlılık ve global asimptotik kararlılık durumları incelenebilir.

Saf tümör hücresi modeli Normal ve Genelleştirilmiş Beta dağılımının yanında Simetrik Üçgensel Dağılım ve Laplace Dağılımına sahip rastgele etkiler altında incelenip tüm dağılımların standart sapma, varyans, güven aralıkları, varyasyon katsayısı gibi farklı hesaplamalar sonucunda oluşan sayısal veriler ile modelin gidişatı yorumlanabilir.

Stokastik modellerin yaklaşık beklenen değerlerinin daha az hata içermesi için çok adımlı stokastik çözüm yöntemleri (6. Mertebeden Runge-Kutta gibi) kullanılabilir.

Saf tümör hücresinin temel üreme sayısı hesaplandığı gibi vahşi tümör hücresi modelinin de tüm tümör hücreleri için temel üreme sayısı hesaplanıp kararlılık analizleri yapılabilir.

Genişletilmiş tümör hücresi bağışıklık gözetimi modelinde $i = 0, 1, 2, \dots, m$ ve $j = 1, 2, \dots, m$ olmak üzere genel olarak N 'den kaçan tümör hücresi T_{NjLi}^N , L 'den kaçan tümör hücresi T_{NiLj}^L ile ifade edilmişti. Burada i indisi ancak $(j - 1)$ indisi ile j indisinin aldığı değerleri almaktadır. $m = 1$ için vahşi tümör hücresi modeli incelenip simülasyonlar aracılığı ile yorumlanmıştır. m değeri artırılarak oluşturulan tümör hücrelerinin bağışıklık gözetiminden birden fazla kaçışı öngören çok boyutlu modelin sayısal sonuçları MATLAB programı yardımı ile hesaplanıp yorumlanabilir.

Yapılan deneysel sonuçlara göre genişletilmiş modele bilimsel literatür kapsamında terim eklenip modelin gidişatı deneysel sonuçlarla uyumluluğu açısından değerlendirilebilir.

7. KAYNAKLAR

- Addison, L. M., Bhatt, B. ve Owen, D., 2017. A Financial Prey-predator Model with Infection in the Predator, Journal of Advances in Mathematics and Computer Science, 1-16, Brazil.
- Adam, J. A. ve Bellomo, N., 1997. A Survey of Models for Tumor-Immune System Dynamics, Springer Science and Business Media, New York, 356.
- Admon, M. R. ve Maan, N. 2017. Modelling Tumor Growth with Immune Response and Drug Using Ordinary Differential Equations, Jurnal Teknologi, 79, 5, Malaysia,
- Agarwal, M. ve Bhadauria, A. S., 2011. Mathematical Modeling and Analysis of Tumor Therapy With Oncolytic Virus, Applied Mathematics, 2, 1, 131, India,
- Akdeniz, F., 2014 Olasılık ve İstatistik, Akademiye Kitabevi, Ankara, Türkiye, 602s.
- Aliyev, R., 2010. Stokastik Süreçler Teorisine Giriş, Karadeniz Teknik Üniversitesi Matbaası, Trabzon, 135s.
- Allen, L. J. S., 2006. An Introduction to Mathematical Biology, Pearson Education, 365, United States of America,
- Al-Tameemi, M., Chaplain, M. ve d'Onofrio, A., 2012. Evasion of Tumours From the Control of the Immune System: Consequences of Brief Encounters, Biology direct, 7, 1, 31, Italy.
- Anisiu, M. C., 2014. Lotka, Volterra and Their Model, Didactica Mathematica, 32, 9, 9-17, Romanian.
- Bacaër, N., 2011. Verhulst and the Logistic Equation (1838), Springer-Verlag London Limited, 35-36, London.
- Bellomo, N. ve Preziosi, L., 2000. Modelling and Mathematical Problems Related to Tumor Evolution and Its Interaction With the Immune System, Mathematical and Computer Modelling, 32, 3-4, 413-452, Italy.
- Brauer, F. ve Castillo-Chavez, C., 2012. Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology, Springer Science Business Media, New York, 522p.
- Burnet, F. M., 1969. The Evolution of Adaptive Immunity in Vertebrates, Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica, 76, 1, 1-11, Australia.
- Callewaert, D. M., Meyers, P., Hiernaux, J. ve Radcliff, G., 1988. Kinetics of Cellular Cytotoxicity Mediated by Cloned Cytotoxic T Lymphocytes, Immunobiology, 178, 3, 203-214, USA.

- Chaplain, M. ve Matzavinos, A. 2006. Mathematical Modelling of Spatio-Temporal Phenomena in Timmunology, In Tutorials in Mathematical Biosciences III 131-183, Springer, Berlin, Heidelberg.
- Çapar, U., 2013. Ölçü Kuramsal Olasılık ve Stokastik Kalkülüse Giriş, Odtü Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş ODTÜ yayıncılık, Çankaya/Ankara, 410s.
- Diefenbach, A., Jensen, E. R., Jamieson, A. M. ve Raulet, D. H. 2001. Rae1 and H60 ligands of the NKG2D receptor stimulate tumour immunity, Nature International Journal of Science, 413, 6852, 165-171, USA.
- Donnelly, J., 2003. Cancer Vaccine Targets Leukemia, Nature Medicine, 9, 11, 1413-1417, USA.
- Doust, M. R. ve Haghighifar, F., 2011. The Lotka-Volterra Predator-Prey System; Having Interspecific Interactions or Harvested Factor, Journal of Intelligent System Research, 5, 2, 105-111, Iran.
- Dudley, M. E., Wunderlich, J. R., Robbins, P. F., Yang, J. C., Hwu, P., Schwartzentruber, D. J., Topalian, S. L., Sherry, R., Restifo, N. P., Hubicki, A. M., Robinson, M. R., Raffeld, M., Duray, P., Seipp, C. A., Rogers-Freezer, L., Morton, K. E., Mavroukakis, S. A., White, D. E. ve Rosenberg, S. A., 2002. Cancer Regression and Autoimmunity in Patients After Clonal Repopulation With Antitumor Lymphocytes, Science, 298, 5594, 850-854, USA.
- Dunn, G. P., Bruce, A. T., Ikeda, H., Old, L. J. ve Schreiber, R. D., 2002. Cancer Immunoediting: From Immunosurveillance to Tumor Escape, Nature Immunology, 3, 11, 991-998, USA.
- Dunn, G. P., Old, L. J. ve Schreiber, R. D., 2004. The Three Es of Cancer Immunoediting, Annual Reviews Immunol., 22, 329-360, Washington.
- Eladdadi, A., Kim, P. ve Mallet, D., 2014. Mathematical Models of Tumor-Immune System Dynamics, Springer Proceedings in Mathematics and Statistics, 107, New York, 282.
- Enderling, H. ve AJ Chaplain, M., 2014. Mathematical Modeling of Tumor Growth and Treatment, Current Pharmaceutical Design, 20, 30, 4934-4940, USA.
- Forys, U. ve Marciniak-Czochra, A., 2003. Logistic Equations in Tumour Growth Modelling, International Journal of Applied Mathematics and Computer Science, 13, 3, 317-326, Poland.
- Gard, T.C., 1988. Introduction To Stochastic Differential Equations, Marcel Dekker, 270 Madison Avenue, New York, 258p.
- Ghaffari, A. ve Nasserifar, N., 2009. Mathematical Modeling and Lyapunov-Based Drug Administration in Cancer Chemotherapy, Iranian Journal of Electrical and Electronic Engineering, 5, 3, 151-158, Iran

- Glendinning, P., 1994. Stability, Instability and Chaos: An Antroduction To the Theory of Nonlinear Differential Equations , Cambridge University Press, USA, 398p.
- Hassler, U., 2016. Stochastic Processes and Calculus, Springer International Publishing, Switzerland, 398p.
- Israel, G. ve Gasca, A. M., 2013. The Biology of Numbers: The Correspondence of Vito Volterra on Mathematical Biology, Birkhäuser, Vol.26, Switzerland, 413p.
- İto, K., 1944. Stochastic integral proceedings of the imperial Academi, 20, 8, 519-524p.
- Joshi, B., Wang, X., Banerjee, S., Tian, H., Matzavinos, A. ve Chaplain, M. A., 2009. On Immunotherapies and Cancer Vaccination Protocols: a Mathematical Modelling Approach, Journal of Theoretical Biology, 259, 4, 820-827, UK.
- Kara, R., 2006. Nonlinear Dinamik Sistemlerde Kaos Dallar ve Fraktaller, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 158s.
- Karaarslan, G., 2019. Biyokimyasal Reaksiyon Modelinin Rastgele Özelliklerinin Farklı Olasılık Dağılımları ile İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 67s.
- Karaoğlu, O., 2010. Asimptotik Kararlı Otonom Adi Diferensiyel Denklemlerin Çözümlerinin Kararlılığı Üzerine, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi, 2, 36, 113-116, Konya.
- Khan, M.A. ve Khan, Y., 2015. Global stability of SEIVR epidemic model with generalized incidence and preventive vaccination, International Journal of Biomathematics World Scientific Publishing Company, 8, 6, 1-19, Singapore.
- Khaniyev, T., Ünver, İ., Küçük, Z. ve Kesemen T., 2017. Olasılık Kuramında Çözümlü Problemler, Nobel Akademik Yayıncılık, İstanbul.
- Kloeden, P.E. ve Platen, E., 1999. Numerical Solution of Stochastic Differential Equations, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, 666p.
- Kolmogorov, A., N., 1956. Foundations of the Theory of Probability, 2. Baskı, Chelsea Publishing Co., New York.
- Kuznetsov, V. A., Makalkin, I. A., Taylor, M. A. ve Perelson, A. S. 1994. Nonlinear Dynamics of Immunogenic Tumors: Parameter Estimation and Global Bifurcation Analysis, Bulletin of Mathematical Biology, 56, 2, 295-321, Russia.
- Laaroussi, A. E., Hia, M. E., Rachik, M., Benlahmar, E. ve Rachik, Z., 2014. Analysis of a Mathematical Model for Treatment of Cancer with Oncolytic Virotherapy, Applied Mathematical Sciences, 9, 19, 929-940.

- Lejeune, O., Chaplain, M. A. ve El Akili, I, 2008. Oscillations and Bistability in the Dynamics of Cytotoxic Reactions Mediated by the Response of Immune Cells to Solid Tumours, Mathematical and Computer Modelling, 47, 5-6, 649-662, Belgium.
- Li, D. ve Cheng, F., 2017. Threshold for Extinction and Survival in Stochastic Tumor Immune System, Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation, 51, 1-12, China.
- Liu, P. ve Liu, X. 2017. Dynamics of a Tumor-Immune Model Considering Targeted Chemotherapy, Chaos, Solitons and Fractals, 98, 7-13, China.
- Lotka, A. J., 1920. Analytical Note on Certain Rhythmic Relations in Organic Systems, Proceedings of the National Academy of Sciences, 6, 7, 410-415, USA.
- Mahasa, K. J., Ouifki, R., Eladdadi, A. ve Pillis, L., 2016. Mathematical Model of Tumor–Immune Surveillance, Journal of Theoretical Biology, 404, 312-330, Africa.
- Malinzi, J., Ouifki, R., Eladdadi, A., Torres, D. F. ve White, K. A., 2018. Enhancement of Chemotherapy Using Oncolytic Virotherapy: Mathematical and Optimal Control Analysis, Mathematical Biosciences and Engineering, 1, 1, Africa.
- Malthus T., 1798. An Essay on the Principle of Population, Electronic Scholarly Publishing Project, London, 134.
- Matzavinos, A., Chaplain, M. A. ve Kuznetsov, V. A., 2004. Mathematical Modelling of the Spatio-Temporal Response of Cytotoxic T-Lymphocytes to a Solid Tumour, Mathematical Medicine and Biology, 2, 1, 1-34, UK.
- Merdan, M., Bekiryazici, Z., Kesemen, T. ve Khaniyev, T., 2017. Deterministic Stability and Random Behavior of a Hepatitis C Model, PloS One, 12, 7, Turkey
- Merrill, S. J., 1982. Foundations of the Use of an Enzyme-Kinetic Analogy in Cell-Mediated Cytotoxicity, Mathematical Biosciences, 62, 2, 219-235, New York.
- Merrill, S. J. ve Sathananthan, S., 1986. Approximate Michaelis-Menten Kinetics Displayed in a Stochastic Model of Cell-Mediated Cytotoxicity, Mathematical Biosciences, 80, 2, 223-238, Wisconsin.
- Mishkin, A., 2013 Modeling Cancer Growth Using Lotka-Volterra Predator Prey Model in Conjunction With Bifurcation Analysis, Doctoral dissertation, Florida Atlantic University, Florida, 54.
- Mojeeb, A. L. ve Adu, I. K., 2017. Simple Mathematical Model for Malaria Transmission, Journal of Advances in Mathematics and Computer Science, 25, 6, 1-24, China.
- Mukherjee, D., 2003. Stability Analysis of a Stochastic Model for Prey-Predator System with Disease in the Prey, Nonlinear Analysis: Modelling and Control, 8, 2, 83-92, India.

- Nasırova, T., Khaniyev, T., Yapar, C., Ünver, İ. ve Küçük, Z., 2009. Olasılık, KTÜ Matbaası, Trabzon.
- Ofomata, A. I. O., Inyama, S. C., Umana, R. A. ve Omame, A. 2017. A Stochastic Model of the Dynamics of Stock Price for Forecasting, Journal of Advances in Mathematics and Computer Science, 25, 6, 1-24, Nigeria.
- Perelson, A. S. ve Macken, C. A., 1984. Kinetics of Cell-Mediated Cytotoxicity: Stochastic and Deterministic Multistage Models, Mathematical Biosciences, 70, 2, 161-194, New Mexico.
- Pillis, L. G. ve Radunskaya, A., 2003a. A Mathematical Model of Immune Response to Tumor Invasion, In Computational Fluid and Solid Mechanics, Elsevier Science, 1, 1, 1661-1668, USA.
- Pillis, L. G., Radunskaya, A. ve Wiseman, C. L., 2005. A Validated Mathematical Model of Cell-Mediated Immune Response to Tumor Growth, Cancer Research, 65, 17, 7950-7958.
- Pillis, L. G., Gu, W. ve Radunskaya, A. E. 2006. Mixed Immunotherapy and Chemotherapy of Tumors: Modeling, Applications and Biological Interpretations, Journal of Theoretical Biology, 238, 4, 841-862, USA.
- Pillis, L., Renee Fister, K., Gu, W., Collins, C., Daub, M., Gross, D., Moore, J. ve Preskill, B. 2009. Mathematical Model Creation for Cancer Chemo-Immunotherapy, Computational and Mathematical Methods in Medicine, 10, 3, 165-184, USA.
- Pillis, L. G., Eladdadi, A. ve Radunskaya, A. E., 2014. Modeling Cancer-Immune Responses to Therapy, Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, 41, 5, 461-478, New York.
- Ross, M.S., 2004. Introduction to Probability and Statistics for Engineers and Scientists, Elsevier Academic Press, USA, 641p.
- Rozova, V. S. ve Bratus, A. S., 2016. Therapy Strategy in Tumour Cells and Immune System Interaction Mathematical Model, Applicable Analysis, 95, 7, 1548-1559, New York.
- Salleh, M. M., 2010. Performance of Euler-Maruyama, 2-Stage SRK and 4-Stage SRK in Approximating the Strong Solution of Stochastic Model, Sains Malaysiana, 39, 5, 851-857.
- Sarkar, R. R. ve Banerjee, S., 2005, Cancer Self Remission and Tumor Stability A Stochastic Approach, Mathematical Biosciences, 196, 65-81.
- Sastry, S., 1999. Nonlinear Systems: Analysis, Stability, and Control, Springer Science ve Business Media, USA, 697p.

- Sauer, T. 2012. Numerical Solution of Stochastic Differential Equations in Finance, Handbook of Computational Finance, Springer, Berlin, Heidelberg, 529-550.
- Sharma, S. ve Samanta, G. P., 2016. Analysis of the Dynamics of a Tumor–Immune System with Chemotherapy and Immunotherapy and Quadratic Optimal Control. Differential Equations and Dynamical Systems, 24, 2, 149-171, India.
- Slotine E.J.J. ve Weiping L., 1991. Applied Nonlinear Control, 461p, New Jersey
- Smith, D. P., 1977. A Note on the Law of Population Growth, Mathematical Demography, 10, 113-117, Berlin
- Soong, T. T., 1973. Random Differential Equations in Science and Engineering, Academic Press, New York.
- Starkov, K. E. ve Krishchenko, A. P., 2013. On the Global Dynamics of one Cancer Tumour Growth Model, Commun Nonlinear Sci Numer Simulat, 19, 1486-1495.
- Van den Driessche, P. ve Watmough, J., 2002. Reproduction Numbers and Sub-Threshold Endemic Equilibria for Compartmental Models of Disease Transmission, Mathematical Biosciences, 180, 1-2, 29-48, Canada.
- Valle, P. A., Starkov, K. E. ve Coria, L. N., 2016. Global Stability and Tumor Clearance Conditions for a Cancer Chemotherapy System, Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation, 1, 1-13.
- Volterra, V., 1926. Fluctuations in the Abundance of a Species Considered Mathematically, Nature Publishing Group, 118, 2972, 558-560, Italiano.
- Wang, C., 2017. Ruin Probabilities in a Discrete Semi-Markov Risk Model with Random Dividends to Shareholders and Policyholders, Journal of Advances in Mathematics and Computer Science, 24, 2, 1-9, China.
- World Health Organization(WHO), 2015. Cancer Fact Sheet N: 297, updated February 2015 (accessed 11-13-2015).

ÖZGEÇMİŞ

Semih ÇELENKLİ 1986 yılında Gümüşhane’de doğdu. İlk ve orta öğrenimini Gümüşhane/Merkez Tekke Köyü Tekke İlköğretim Okulunda ve lise öğrenimini Gümüşhane/Merkez Gümüşhane Lisesinde tamamladı. 2009 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Matematik Bölümünden mezun oldu. 2010 yılında Atatürk Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsünden Matematik Eğitimi alanında tezsiz yüksek lisans derecesini aldı. Gümüşhane Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesinde Matematik Öğretmeni olarak görev yapmaktadır. Evlidir ve iki çocuk babasıdır.

