

BİR HIV/AIDS ENFEKSİYON MODELİ VE KARARLILIK  
ANALİZİ

GAMZEGÜL AYDIN

YÜKSEK LİSANS TEZİ  
MATEMATİK BÖLÜMÜ

TOBB EKONOMİ VE TEKNOLOJİ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ARALIK 2015

ANKARA

Fen Bilimleri Enstitü onayı

---

Prof. Dr. Osman EROĞUL  
Müdür

Bu tezin Yüksek Lisans derecesinin tüm gereksinimlerini sağladığını onaylarım.

---

Prof. Dr. Oktay DUMAN  
Anabilim Dalı Başkanı

GAMZEGÜL AYDIN tarafından hazırlanan BİR HIV/AIDS ENFEKSİYON MODELİ VE KARARLILIK ANALİZİ adlı bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

---

Prof. Dr. Hüseyin MERDAN  
Tez Danışmanı

Tez Jüri Üyeleri

Başkan : Prof. Dr. Ömer AKIN

Üye : Prof. Dr. Hüseyin MERDAN

Üye : Yrd. Doç. Dr. Elif DEMİRCİ HAMAMCIOĞLU

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Gamzegül Aydın

Üniversitesi : TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi  
Enstitüsü : Fen Bilimleri  
Anabilim Dalı : Matematik Bölümü  
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Hüseyin MERDAN  
Tez Türü ve Tarihi : Yüksek Lisans – Aralık 2015

Gamzegül Aydın

## BİR HIV/AIDS ENFEKSİYON MODELİ VE KARARLILIK ANALİZİ

### ÖZET

Bu tezde, tümör hücrelerini içeren bir HIV enfeksiyon modeli verilmekte ve bu model analiz edilmektedir. Modelde, dört popülasyon bulunmaktadır: tümör hücreleri, yardımcı T-hücreleri, enfekte olmuş yardımcı T-hücreleri ve virüs. Bu popülasyonlar arasındaki ilişki, lineer olmayan dinamik sistemler yaklaşımıyla modellenmiştir. Bu popülasyonlardaki zamana göre değişim ise diferensiyel denklemler kullanılarak ifade edilmiştir. İlk olarak HIV, tümör ve bağışıklık sistemi etkileşimi üzerinde durulmuştur. Takiben, çözümün pozitifliğinden bahsedilmiş ve modelin denge noktaları belirlenerek bu denge noktalarının kararlılık analizi yapılmıştır. Son olarak; elde edilen analitik sonuçlar, nümerik çalışmalar ile desteklenerek, biyolojik açıdan yorumlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Dinamik Sistemler, Kararlılık Analizi, Matematiksel Biyoloji, Matematiksel Modelleme, HIV.



**University** : TOBB University of Economics and Technology  
**Institute** : Institute of Natural and Applied Sciences  
**Science Programme** : Department of Mathematics  
**Supervisor** : Prof. Hüseyin MERDAN  
**Degree Awarded and Date** : M.Sc. – DECEMBER 2015

**Gamzegül Aydın**

**A HIV/AIDS INFECTION MODEL AND ITS STABILITY  
ANALYSIS**

**ABSTRACT**

In this study, we propose a mathematical model of HIV infection with tumor cells. We model the interaction between tumor cells, helper T cells, infected helper T cells and virus cells by using a nonlinear dynamical system approach which gives rates of change of the four cell populations in the body. First, we prove the positivity of the solution, as desired in any population dynamics. Then, we analyze the local asymptotic stability of equilibrium points of the HIV infection model. In the end, we support our theoretical results by some numerical simulations.

**Keywords:** Dynamical Systems, Stability Analysis, Mathematical Biology, Mathematical Modelling, HIV.

## TEŞEKKÜR

İçinde bulunmaktan onur ve mutluluk duyduğum akademi dünyasındaki ilk meyvemi bu tez ile veriyorum. Büyük-küçük her çalışma, arkasında bir destek, önünde bir kılavuz ve mutlak bir disiplin ile başarıya ulaşır. Tez dönemi boyunca beni her aşamada destekleyen, gerek lisans gerek yüksek lisans hayatım boyunca öğrettikleriyle ufkumu genişleten; yol göstericim, değerli danışmanım Prof. Dr. Hüseyin MERDAN'a, emekleri için ne kadar teşekkür etsem az. O olmasaydı bu yola, matematiği bu kadar severek çıkamazdım.

Araştırmamın her adımındaki değerli eleştiri ve yorumları için Prof. Dr. Abdessamad TRIDANE'ye; tez jürime katılmayı kabul ettikleri için ise Prof. Dr. Ömer AKIN'a ve Yrd. Doç. Dr. Elif DEMİRCİ HAMAMCIOĞLU'na teşekkürlerimi sunarımteşekkürü bir borç bilirim. Çalışmalarımın olgunlaşmasında katkılarını esirgemeyen TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Matematik Bölümü öğretim üyelerine yardımları için ve TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi'ne burs sağladığı için teşekkür ederim. Ayrıca bu süreç boyunca beni dinleyip yanımda olan çalışma hayatımın renkli insanları, asistan arkadaşlarıma destekleri ve motive edici sözleri için teşekkür ederim.

Bugün buraya gelmemi, ben olmamı sağlayan ve her durumda yanımda olan, her koşulda desteklerini ve sıcaklıklarını sırtımda hissettiğim hayatımdaki en değerli varlıklara, sevgili anne ve babama ise bütün fedakarlıkları ve emekleri için; beni özenle büyütmeğe çalıştıkları için sonsuz teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Son olarak ise bu süreçte elimden tutan, sonsuz anlayış ve sabır gösteren, her türlü destek için bana kapısını açan Erdem KARAHİSARLI'ya hayatımda bu denli var olduğu için çok teşekkür ederim. Onun destekleri ve teşvikleri olmasaydı bu çalışma tamamlanamazdı.

# İÇİNDEKİLER

TEZ BİLDİRİMİ	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİL LİSTESİ	x
ÇİZELGE LİSTESİ	xiii
KISALTMALAR	xiii
<b>1 GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1 Biyolojik Bilgiler . . . . .	1
1.1.1 Bağışıklık Sistemi . . . . .	1
1.1.2 HIV/AIDS . . . . .	8
1.2 Dinamik Sistemler . . . . .	18
1.2.1 Kararlılık Tanımları . . . . .	21
1.2.2 Kararlılık Analizi . . . . .	23

1.3	Çalışılacak Model için Literatür İncelemesi . . . . .	28
1.4	Tez Çalışmasının Amacı . . . . .	32
<b>2</b>	<b>MODEL</b>	<b>35</b>
2.1	Modelin Analizi . . . . .	37
2.1.1	Denge Noktaları . . . . .	38
2.1.2	Denge Noktalarının Kararlılık Analizi . . . . .	40
2.2	Kontrol Modeli ve Analizi . . . . .	43
<b>3</b>	<b>NÜMERİK ÇALIŞMALAR</b>	<b>46</b>
<b>4</b>	<b>SONUÇ</b>	<b>52</b>
	<b>KAYNAKLAR</b>	<b>54</b>
	<b>EKLER</b>	<b>57</b>
A	Modelin Denge Noktalarının Bulunması	58
B	Denge Noktalarına Ait Karakteristik Polinomlar	63
C	Denge Noktalarının Kararlılığının Belirlenmesi	66
D	Terim Sözlüğü	71
	<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>72</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

1.1	Spesifik savunma mekanizması . . . . .	2
1.2	Elektromikroskop altında B ve T-hücreleri . . . . .	3
1.3	Makrofajlar . . . . .	4
1.4	$CD4^+$ T-hücreleri antijen ilişkisi . . . . .	5
1.5	Şematik olarak tümör hücreleri ve normal hücreler . . . . .	6
1.6	Elektromikroskop altında tümör hücreleri ve normal hücreler . . . . .	7
1.7	Kanser hücresi ve T-hücresi arasındaki ilişki . . . . .	7
1.8	HIV'in gen haritası . . . . .	9
1.9	HIV'in yapısı . . . . .	10
1.10	Şematik olarak bir T-hücreğine bağlanan HIV . . . . .	11
1.11	HIV ile T-hücreleri arasındaki uyum . . . . .	11
1.12	Elektron mikrografi taraması . . . . .	12
1.13	Elektron mikrografi ile hücreden ayrılan HIV . . . . .	12
1.14	HIV'in kendini kopyalama döngüsü . . . . .	13
1.15	HIV enfeksiyonunun aşamaları . . . . .	15
1.16	Dünya çapındaki HIV yaygınlık haritası . . . . .	17
1.17	Kararlılık çeşitleri . . . . .	22
3.1	Enfekte olmamış denge noktasının çözüm grafikleri . . . . .	47

3.2	Endemik enfekte olmuş denge noktasının çözüm grafikleri . . . . .	49
3.3	Kontrol modelinin çözüm grafikleri . . . . .	51
3.4	Endemik enfekte olmuş denge noktasının çözüm grafikleri . . . . .	51

## ÇİZELGE LİSTESİ

3.1	Birinci simülasyon için parametre değerleri . . . . .	46
3.2	İkinci simülasyon için parametre değerleri . . . . .	48

# KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış olan kısaltmalar açıklamaları ile birlikte aşağıda verilmiştir.

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklamalar</b>
<b>AIDS</b>	Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
<b>DNA</b>	Deoksiribo Nükleik Asit
<b>HAART</b>	Yüksek Ölçüde Aktif Antiretroviral Terapi
<b>HIV</b>	İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
<b>ILO</b>	International Labour Organization
<b>MHC</b>	Majör Doku Uygunluk Kompleksi
<b>RNA</b>	Ribo Nükleik Asit
<b>UNAIDS</b>	The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
<b>UNDP</b>	United Nations Development Programme
<b>UNFPA</b>	United Nations Population Fund
<b>UNHCR</b>	United Nations High Commissioner for Refugees
<b>UNICEF</b>	United Nations Children's Fund
<b>UNODC</b>	United Nations Office on Drugs and Crime
<b>WFP</b>	World Food Programme
<b>WHO</b>	World Health Organization



# 1. GİRİŞ

## 1.1 Biyolojik Bilgiler

### 1.1.1 Bağışıklık Sistemi

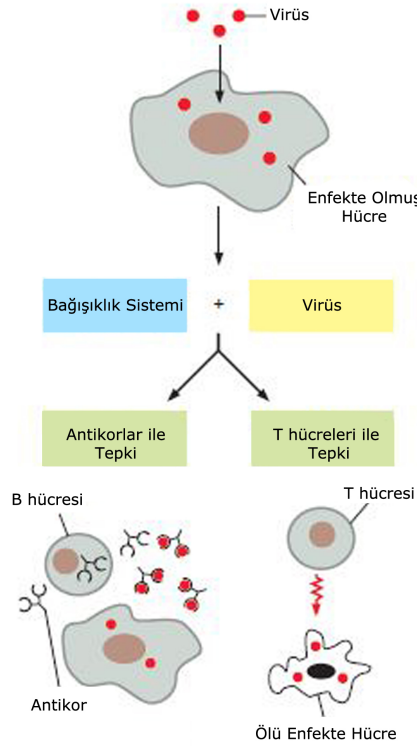
İçinde yaşadığımız dünya mikrobiyal yapıdadır. Yani temas edilen her yerde ve solunan havada mikroplarla karşılaşılır. İnsan vücudu böyle bir ortamda sürekli bakteri, mantar, parazit ve virüs saldırılarına maruz kalır. Bu saldırılara karşı kendini savunması gerekir. Bu savunma, askeri savunma sistemine benzer. Vücut, yapısına giren yabancı maddeleri tespit edip onlarla savaşır. Bu savaşı ise bağışıklık sistemi yürütür. Bağışıklık sistemini oluşturan organlar: lenf bezleri, bademcikler, timüs, karaciğer, dalak, kemik iliği ve lenftir. Bağışıklık sisteminin görevi vücutta hastalığa neden olan organizmaları ve tümörleri belirleyip yok etmektir.

Bağışıklık sisteminde, spesifik ve spesifik olmayan olmak üzere iki çeşit direnç mekanizması vardır. Spesifik olmayan mekanizmadaki ilk aşama, deri, vücut tarafından üretilen mukus benzeri salgılardan oluşurken, ikinci aşamanın savunma elemanları iltihap, ateş ve bazı tip beyaz kan hücreleridir. Spesifik olan mekanizma bağışıklık sisteminin verdiği asıl tepkiler olarak düşünülebilir. Bu mekanizmanın savunma elemanları ise özelleşmiş lenfositler ve antikorlardır.

## Nasıl Çalışır?

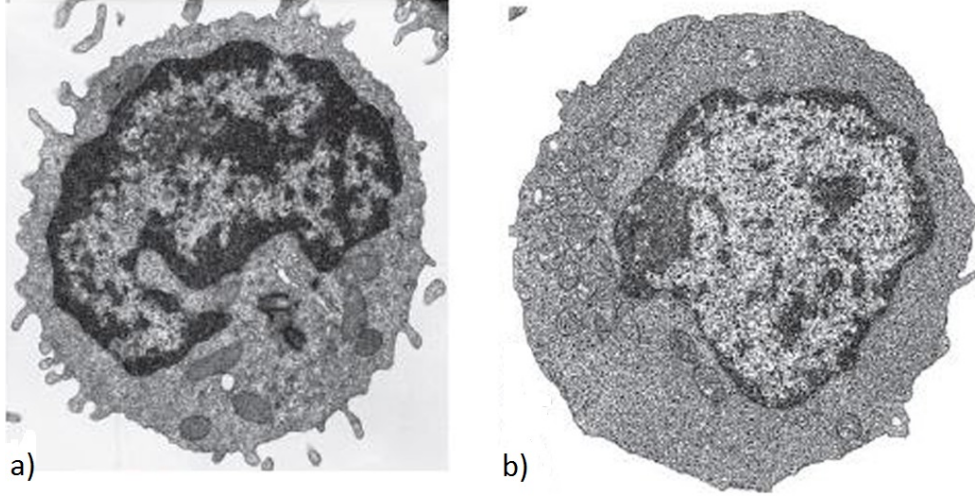
Canlının yapısına yabancı olan her yapıya antijen adı verilir. Canlı, ilk olarak koruyucu organları yardımıyla bu antijenlerin vücuda girmesini engeller. Bu başlangıç savunma mekanizmasını, vücutta bulunan bariyerler oluşturur. Bunlar ise deri, mide-bağırsak sisteminde bulunan safra ve asitler ile vücut tarafından üretilen mukus benzeri salgılardır.

Bahsedilen bu bariyerler aşıldığında veya başka herhangi bir yolla tanınmayan maddeler vücuda girdiğinde ise yerel milis kuvvetleri olarak görülen doğal bağışıklık sisteminin elemanları bu saldırıyı önlemek için devreye girerler. Kemik iliği, timüs, lenf bezleri ve dalak gibi organlarda bulunan öncü hücreler, bu aşamada antijenleri yok etmeye çalışır. Birçok molekül bu adımda yok edilebilir.



Şekil 1.1: Spesifik savunma mekanizması

Söz edilen adımların başarılı olamadığı durumlarda doğal savunma sistemi, vücuda giren yabancı maddelere göre özelleşmiş olan spesifik savunma mekanizmasını etkinleştirir. Bu mekanizmanın temel elemanları B ve T lenfositlerdir. Şekil 1.2-a'da elektromikroskop altında dinlenme halindeki B hücresi ve 1.2-b'de ise uyarıcı T-hücresi görülebilir.



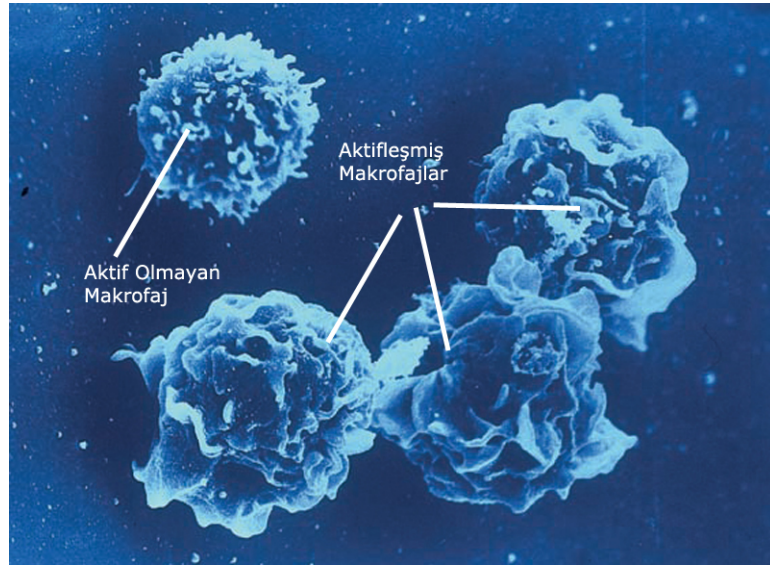
Şekil 1.2: Elektromikroskop altında B ve T-hücresi

Yabancı maddeleri fark eden T lenfositler diğer savunma hücrelerini de tetikleyerek karmaşık bir biyokimyasal süreç başlatır. Bu süreçte B hücreleri, vücuda giren antijenleri durduracak antikoru, antijenik özelliklerine göre ayrı ayrı sentezlemeye başlarken, T-hücrelerinin alt gruplarından olan öldürücü T-hücreleri ise antijenleri yok etmeye çalışır (Bkz. Şekil 1.1). Üretilen antikorlar, anahtar-kilit uyumu şeklinde özgül antijenlere bağlanarak antijenleri etkisiz hale getirir ya da diğer savunma hücrelerini harekete geçirerek antijenlerin yok edilmelerini sağlar.

## T-hücreleri

Spesifik savunma mekanizmasının bir elemanı olan T-hücreleri, kemik iliğinde üretilerek farklılaşması için timüse gönderilir. Burada olgunlaşarak, aktif hale getirilmeyi bekleyen farklı çeşit T-hücrelerini oluştururlar. Yüzeyinde bulundukları koreseptör çeşidine göre  $CD4^+$  T-hücreleri ve  $CD8^+$  T-hücreleri olmak üzere iki gruba ayrılırlar.

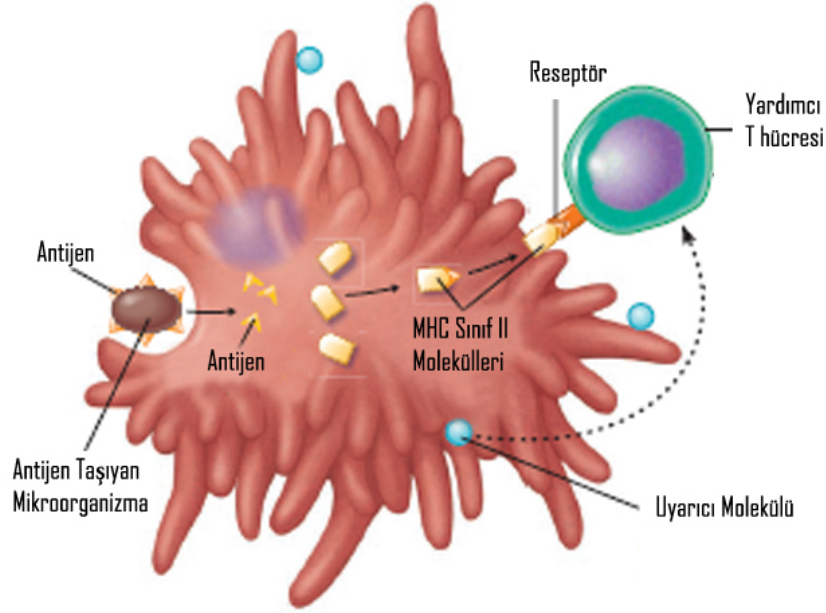
Majör doku Uygunluk Kompleksi (MHC) Molekülleri ise antijenler ile T-hücreleri arasında arabuluculuk eden ve bağışıklık sistemi içerisinde yer alan hücre yüzeyi molekülleridir. Bunlar antijenlere bağlanarak T-hücrelerine sunar ve onları aktive eder. MHC molekülleri antijenleri tanıyamaz, bir yapının canlıya ait olup olmadığını ayırt edemez. Antijene özgü bağışıklık yanıtı oluşmasında, önemli faktör MHC molekülü değil T-hücresinin kendisidir. MHC molekülleri, MHC I ve MHC II molekülleri olmak üzere iki gruba ayrılır. Bunlar yapıca birbirine çok benzer. Ancak MHC I molekülleri, vücuda yabancı olan antijenleri  $CD8^+$  T-hücrelerine sunarken, MHC II molekülleri ise  $CD4^+$  T-hücrelerine sunar.



Şekil 1.3: Makrofajlar

$CD8^+$  T-hücreleri, öldürücü T-hücreleri olarak bilinir. Yüzeylerinde bulunan reseptörler sayesinde, MHC I moleküllerini tanıyarak bu moleküllere bağlanır. Böylece, MHC I molekülleri tarafından kendilerine sunulan antijenleri, bu moleküller aracılığıyla öldürücü granüllerini kullanarak yok eder.

$CD4^+$  T-hücreleri ise yardımcı T-hücreleri olarak bilinirler. Yardımcı T-hücreleri, T-hücreleri arasında en büyük gruptur. Sağlıklı bir kişide T-hücre sayısı, bir mikrolitre kanda 800-1300 hücredir.



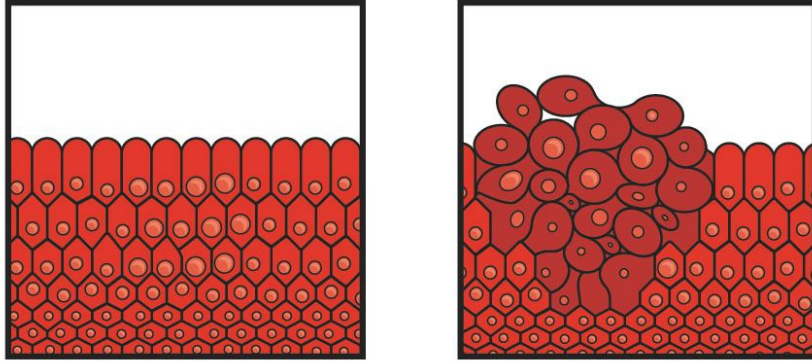
Şekil 1.4:  $CD4^+$  T-hücreleri antijen ilişkisi

$CD4^+$  T-hücreleri, MHC II moleküllerini tanıyarak bu moleküllere bağlanır. MHC II molekülleri tarafından aktive edilen  $CD4^+$  T-hücrelerinin, bu moleküller tarafından kendilerine getirilen antijenlere karşı izleyebileceği iki yol vardır. Bunlardan biri, B hücreleri ve makrofajlar gibi diğer bağışıklık hücrelerini aktive ederek üretilen antikorlar yardımıyla antijenlerin yok edilmesini sağlamaktır. Şekil 1.3'te dinlenme halinde ve aktive olmuş makrofajların yapısı görülür. Diğer

yol ise,  $CD8^+$  T-hücrelerini uyarıp birlikte çalışarak antijeni yok etmektir. Yani bu hücreler, antijenlere karşı vücudun verdiği tepkileri destekleyen hücrelerdir (Bkz. Şekil 1.4).

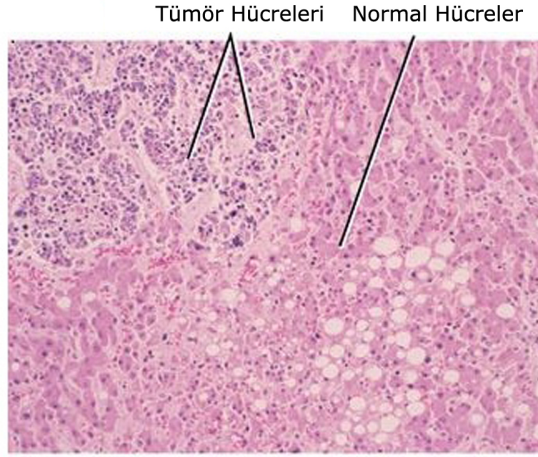
## Bağışıklık Sistemi Tümör İlişkisi

Tümör, normal hücre bölünmesi kurallarını hiçe sayarak kontrolsüzce büyüyen anormal hücre yapıları olarak tanımlanabilir [22]. Normal hücrelere vücut tarafından sürekli olarak bölünme, başka hücreye dönüşme veya ölme emri gelir. Tümör hücreleri bu emirleri yok sayar ve bunun sonucunda kontrolsüzce çoğalır. Ayrıca Şekil 1.5'te şematik olarak ve Şekil 1.6'da elektromikroskop altında bir dokudaki, normal hücreler ve tümör hücreleri görülür.



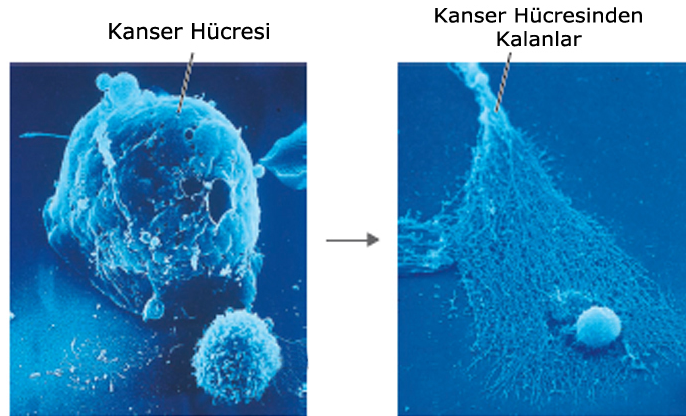
Şekil 1.5: Şematik olarak tümör hücreleri ve normal hücreler

Bir tümör hücresi, iyi huylu veya kanser olabilir. Tümörler vücuda yayılmadığı zaman iyi huylu olarak nitelendirilir, ancak tümörün çoğalması sürekli devam eder ve vücuda yayılmaya başlarsa canlı için ölümcül olabilir. Bu tip tümörler ise kötü huyludur ve kanser olarak adlandırılır [22].



Şekil 1.6: Elektromikroskop altında tümör hücreleri ve normal hücreler

Bağışıklık sisteminin bir diğer görevi ise tümörleri tanımak ve yok etmektir. Tümör hücreleri, değişime uğramış hücreler olduğundan bağışıklık sistemine yabancı olarak görünür. Bu nedenle bağışıklık sistemi hücreleri, yapısı tanıdık gelmeyen tümör hücrelerine saldırır. Yani, yardımcı T-hücreleri ile öldürücü T-hücreleri kullanılarak anormal hücreler bağışıklık sistemi tarafından yok edilmeye çalışılır (Bkz. Şekil 1.7).



Şekil 1.7: Kanser hücresi ve T-hücresi arasındaki ilişki

### 1.1.2 HIV/AIDS

1970'lerin sonunda ve 1980'lerin başında çok sayıda insanın sonucuna iyimser bakılan bir enfeksiyondan alışılmadık bir şekilde öldüğü belirtilmiştir. Bu hastalar, AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome/Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu) olarak adlandırılan bir hastalığın semptomlarını göstermekteydi. Bu durum, tıp dünyasının AIDS'i ilk kez fark etmesi olarak ifade edilebilir [25, 26].

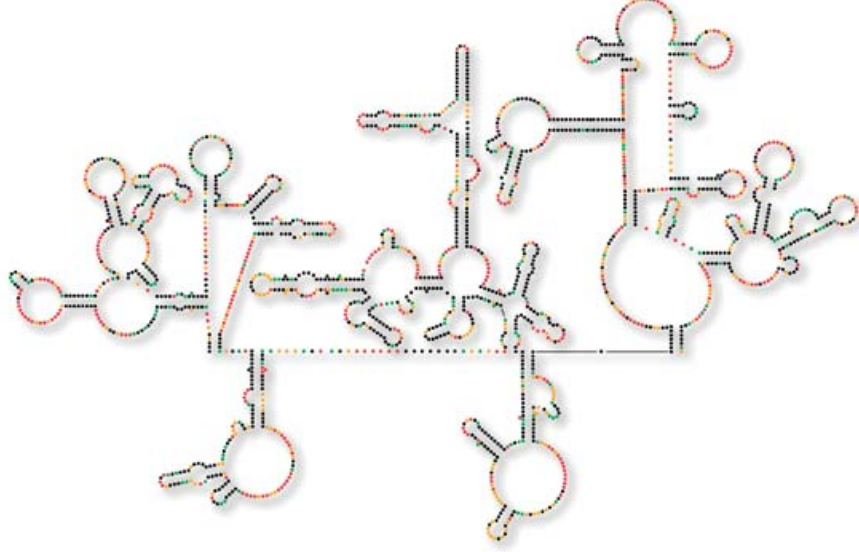
1983'te, Robert C. Gallo liderliğinde Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Luc Montagnier liderliğinde Paris'te ayrı ayrı bilimsel çalışmalar yürüten iki farklı çalışma grubu, AIDS hastalarının daha önce keşfedilmemiş bir retrovirüs tarafından enfekte edildiğini açıklamıştır. 1986'da ise bu virüs "HIV (Human Immunodeficiency Virus/İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü)" olarak isimlendirilmiştir [23].

Virüsün çıkış kaynağı araştırıldığında ise bulgular Afrika'yı işaret etmiştir. İlk olarak 1960'larda, Afrika'da şempanzelerden insanlara geçtiği düşünülmektedir [24, 25].

HIV'in, HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki türü vardır. Ancak, dünyadaki AIDS hastalığının büyük bir kısmı virüsün HIV-1 tipinden kaynaklanmaktadır. Günümüzde bu virüs ile ilgili sahip olunan bilgilerin büyük kısmı da HIV-1 üzerinde yapılan araştırmalardan elde edilmiştir [23–25].

Bulaşıcı hastalıklar bilimsel olarak araştırılmaya başlanıldığından beri neredeyse en büyük çaba, HIV salgınının araştırılması için gösterilmiştir. Bu çaba, daha önce eşi ve benzeri görülmemiş klinik araştırma çalışmalarına; moleküler biyoloji, immünoloji, hücre biyolojisi, epidemiyoloji ve matematiksel modelleme gibi pek çok disiplinin bir arada kullanılmasına olanak sağlamıştır [13].



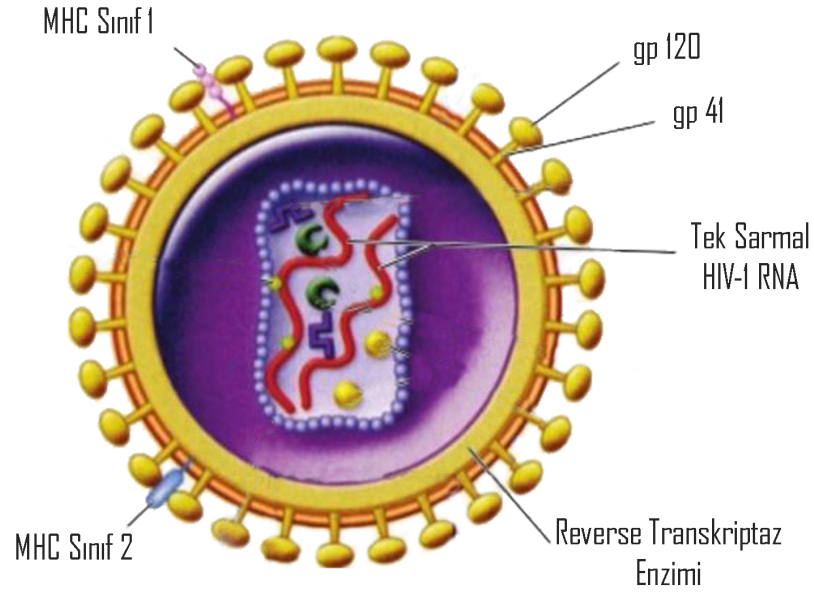


Şekil 1.8: HIV'in gen haritası

Zaman içinde yapılan disiplinler arası çalışmalarla bu virüsün özelliklerini kavrama adına büyük adımlar atılmış, Kuzey Carolina Üniversitesi'nden bilim insanları, HIV'in gen haritasını eksiksiz olarak çıkardıklarını açıklamıştır [16] (Bkz. Şekil 1.8). Bununla birlikte AIDS için bir tedavi veya HIV'den korunmak için bir aşı henüz bulunamasa da farklı bilim insanları tarafından bazı metotlar geliştirilmiş, HIV ile birlikte yaşayabilen sağlıklı insan sayısı arttırılmıştır. Günümüzde tedavi ile ilgili bilimsel çalışmalar sürmektedir.

### **HIV Nedir?**

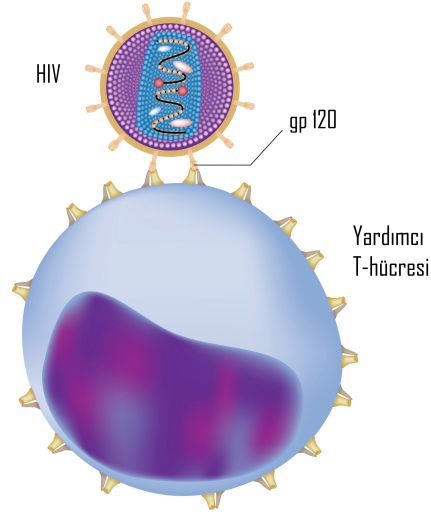
HIV, "lentivirus" ailesine mensup bir retrovirüstür. "Lenti" sözcüğü, yavaş anlamına gelir. Bu aileye mensup olan virüsler, nörolojik ve bağışıklık sistemini baskılayan hastalıklara neden olur. Retrovirüslerin hepsi oldukça benzer yapı ve bileşenlere sahiptir. Bu virüsler, tek iplikçikli Ribo Nükleik Asite (RNA) sahip, kompleks yapılı, zarflı virüslerdir ve genetik izlerini RNA'larında taşımaktadır. Bu yapıdaki virüslerden olan HIV'in yapısı ise Şekil 1.9'da görülebilir.



Şekil 1.9: HIV'in yapısı

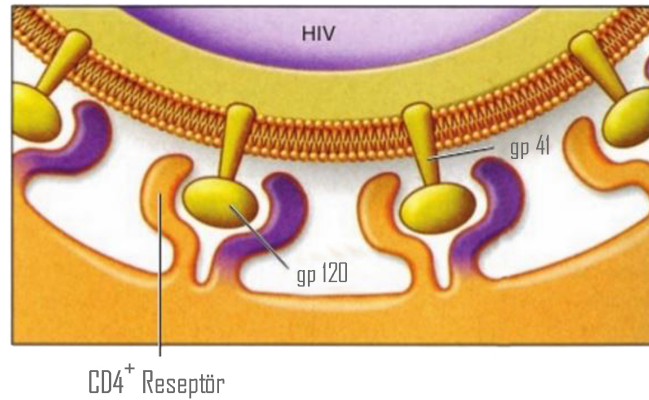
HIV bir canlıda iki şekilde yayılabilir. Bunlardan biri HIV'in hücreden hücreye geçişi (cell-to-cell) ile gerçekleşir, diğeri ise direkt olarak T-hücrelerine doğru yayılmasıyla (circulating free viral particles to T-cells directly) olur [17–19]. Hücreden hücreye geçiş, etkisizleştirici antikörlerle karşılaşmadan virüsün canlıda yayılmasını sağlar.

Bilim insanları tarafından uzun yıllar boyunca Deoksiribo Nükleik Asitin (DNA) RNA'yı, RNA'nın da proteinleri ürettiği bilinmekte, bu sistemin tersine çalışmayacağı düşünülmekteydi. Ancak; 1970'te Baltimore ve Temin, retrovirüslerin sahip olduğu ve "Revers Transkriptaz" adı verilen bir enzim ile RNA'dan DNA sentezleyebildikleri belirleyerek yıllar süren moleküler biyolojinin temel dogmasını yıkmıştır [28]. Bu keşif, 1975'te Baltimore ve Temin'e Nobel Ödülü kazandırmıştır.

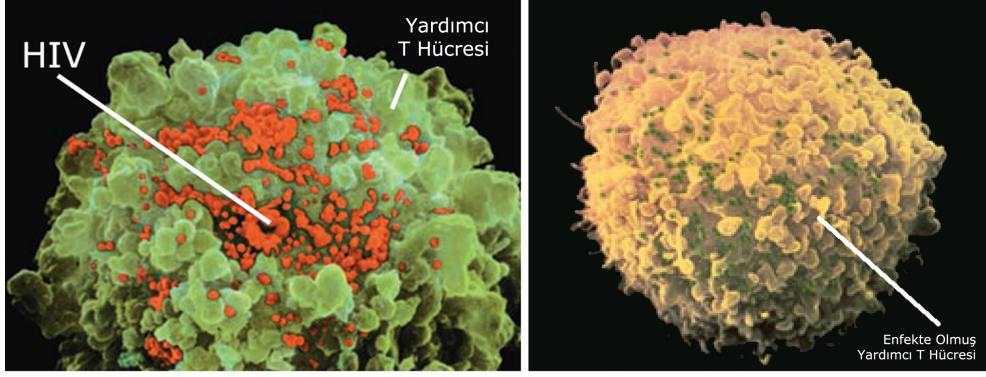


Şekil 1.10: Şematik olarak bir T-hücreesine bağlanan HIV

Diğer tüm virüs tipleri gibi HIV de doğrudan bağışıklık sistemine saldırır. Bu sistemde ise özellikle, bir tür T-hücreleri olan Yardımcı ( $CD4^+$ ) T-hücrelerine saldırır. Bu hücreler, HIV'in yüzeyinde olan "gp120" adlı proteine uyumlu yüzeyindeki reseptörler nedeniyle virüsün ana hedefidir (Bkz. Şekil 1.10 ve Şekil 1.11). Bu uyum, HIV'in konak hücreleri olan yardımcı T-hücrelerinin içerisine kolaylıkla girmesini sağlar. Böylece yardımcı T-hücreleri HIV ile enfekte olmuş hale gelir (Bkz. Şekil 1.12).

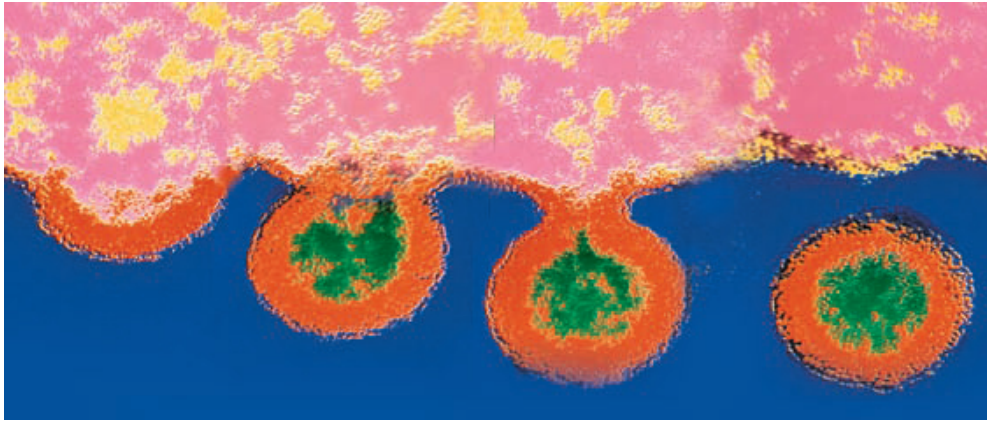


Şekil 1.11: HIV ile T-hücreleri arasındaki uyum

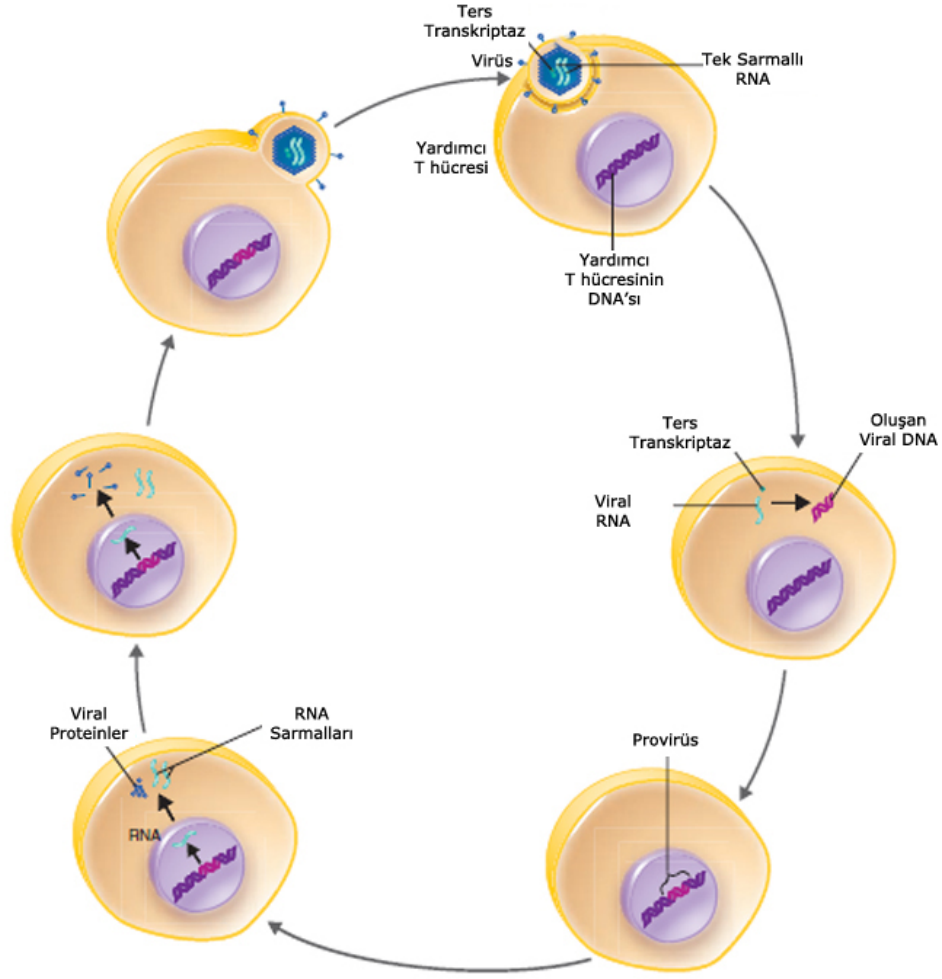


Şekil 1.12: Elektron mikrografi taraması

HIV'in kendini kopyalama döngüsü virüsün konak hücreye bağlanması ile başlar. Virüsün konak hücresi olan T-hücrelerinin içerisine girmesinden sonra revers transkriptaz enzimi RNA'dan çift sarmallı DNA sentezler. Oluşan DNA, konak hücrenin kromozomları ile bütünleşerek "provirus" adı verilen yapıyı oluşturur ve yeni virüsler için RNA üretimine başlar. Yeni virüslerin bu yapıdan ayrılmasıyla HIV'nin kendini kopyalama süreci biter (Bkz. Şekil 1.13). Açıklanan HIV'in kendini kopyalama döngüsü Şekil 1.14 ile şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 1.13: Elektron mikrografi ile hücreden ayrılan HIV



Şekil 1.14: HIV'in kendini kopyalama döngüsü

HIV'in konak hücre olarak yardımcı T-hücrelerini kullanması, bu virüsle enfekte olmuş bir insanda yardımcı T-hücrelerinin sayısını azaltarak bağışıklık sisteminin yavaş yavaş zarar görmesine neden olur. Bağışıklık sisteminin zarar görmesiyle, vücudun enfeksiyonlara karşı direnci yok olmaya başlar ve enfeksiyon kaynaklı tümörlere karşı savunmasızlaşır. Yani HIV'e bağlı olarak vücutta birçok kanser türü görülebilir. Bununla birlikte, hastalarda zamanla bağışıklık sistemi çöker ve AIDS adı verilen durum ortaya çıkar. Kısaca HIV, AIDS'e yol açan bir virüs olarak bilinir.

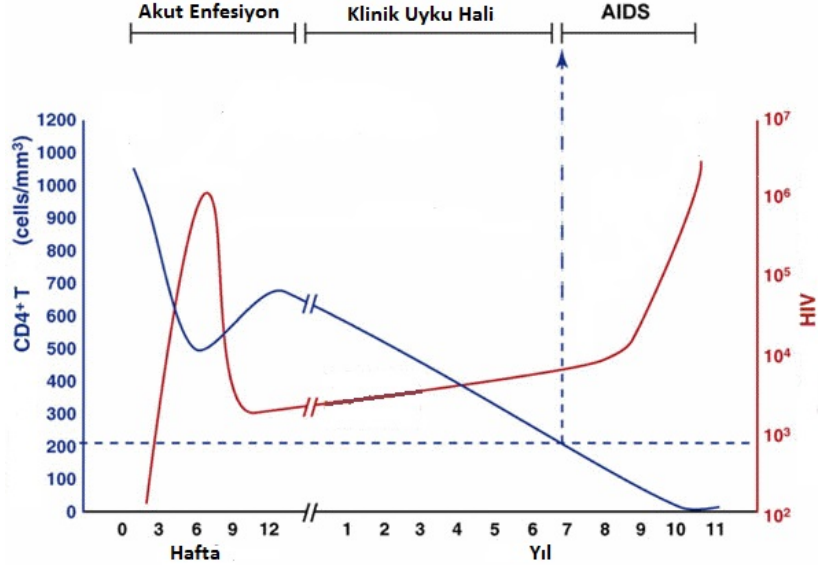
## HIV Enfeksiyonunun Aşamaları

HIV enfeksiyonunun gelişmesi kompleks bir süreçtir. Tipik bir enfeksiyon süreci 10 yıl sürer ve ölüme sonuçlanır. Bu enfeksiyon sürecinin aşamaları Şekil 1.15'te görülür.

HIV'in vücuda girmesini takiben birkaç hafta sonra "akut enfeksiyon" dönemi başlar. Akut enfeksiyon döneminde büyük miktarda virüs üretilir. Buna bağlı olarak, yardımcı T-hücrelerinin sayılarında önemli ölçüde bir düşüş gözlemlenir. Bu düşüşün nedeni, virüsün ana hedefinin yardımcı T-hücreleri olduğu için onlara saldırması ve onları enfekte etmesidir. 1-3 hafta içerisinde bağışıklık sistemi virüse tepki göstermeye başlar, çok sayıda yardımcı T-hücresi üretilir. Bu dönemde, yardımcı T-hücrelerinde hızlı bir döngü görülür.

İkinci aşama "Klinik Uyku Hali" olarak bilinir. Bu dönemin on yıla kadar uzadığı gözlenmiştir. Bu dönemde hastalığın semptomları fark edilmeyecek kadar az olabilir, ancak virüs hala aktiftir ve üretimi gerçekleşir. Dönemin sonuna doğru virüs miktarında yeniden hızlı bir artış, buna bağlı olarak T-hücrelerinde ise düşüş görülür. Bunun sonunda hastanın bağışıklık sistemi zayıflar ve HIV enfeksiyonunun belirtileri ortaya çıkmaya başlar. Yapılan çalışmalara bağlı olarak, bu dönemde bağışıklık sisteminin hastalığın ilk aşamalarında belli bir dereceye kadar kontrol edebilme yetisi olduğu ancak zaman içinde bu yetinin kaybedildiği veya virüsün kendini kopyalama hızının zaman içinde artış gösterdiği düşünülmektedir.

AIDS, HIV enfeksiyonunun üçüncü ve son aşamasıdır. Bu aşamada T-hücresi sayısı yok denilecek kadar azalır ve bağışıklık sistemi çökmüş olarak kabul edilir. Bu durum vücutta kendini farklı şekillerde gösterebilir. Başlıca tümör tipleri; lenf düğümlerinde görülen rahatsızlıklar ve ateş, fırsatçı enfeksiyonlar, enfeksiyon kaynaklı tümörlerdir. Bu tümörlerden en sık görülenleri ise Kaposi Sarkoma, lenfoma çeşitleri ve rahim ağzı kanseridir.



Şekil 1.15: HIV enfeksiyonunun aşamaları

Bağışıklık sistemi, hastalığın seyri boyunca hasar almaya devam ettiği için enfeksiyon kaynaklı tümörler HIV enfeksiyonunun her aşamasında görülebilir. HIV ile enfekte olmuş bir hasta AIDS olmadan önce, Klinik Uyku Hali Aşaması'nda en fazla 10 yıl yaşayabilir. Ancak genetik gibi çeşitli faktörlerden dolayı bazı hastalarda bu aşama daha da kısa olabilir.

Yapılan klinik araştırmalar sonucunda, virüsleri tam anlamıyla yok etmese de hastaların HIV ile yaşama sürelerini uzatan HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy/Yüksek Ölçüde Aktif Antiretroviral Tedavi) geliştirilmiştir. Tedavi, HIV'in kendini kopyalamasını önleyici yapıların birleşiminden oluşmaktadır. Bu tedaviyi gören hastaların, normal yaşam kalitesinde hayatlarına devam etmesi sağlanır.

## HIV/AIDS ile Tümör İlişkisi

HIV ile enfekte olmuş veya AIDS aşamasına geçmiş bireyler, bazı kanserlerin gelişimine karşı büyük risk taşır. Bu hastalarda görülebilecek kanser tiplerinin başında Kaposi Sarkoma, Non-Hodgkin lenfoma ve rahim ağzı kanseri gelir. Ancak daha az yaygın olan başka kanser tipleri de görülmektedir. Bu kanserlerin gelişmesi, virüsle enfekte bireylerin AIDS aşamasına geçtiğinin göstergesi olarak kabul edilir [22,23,26].

Kaposi Sarkoma olarak adlandırılan kanser türü, deri üzerinde oluşan sistemli bir doku bozulması şeklinde tanımlanabilir. Ayrıca lenf düğümlerinde karaciğer, dalak, akciğer gibi organlarda da doku bozulmaları görülebilir. AIDS hastaları gözlenmeye başlamadan önce, bu kanser oldukça nadir bir kanser tipi olarak bilinmekteydi [23–26]. AIDS hastalarında Kaposi Sarkoma, sağlıklı bireylerden 20000 kat daha sık görülmektedir. Bu nedenle Kaposi Sarkoma, "AIDS belirleyici" olarak adlandırılır.

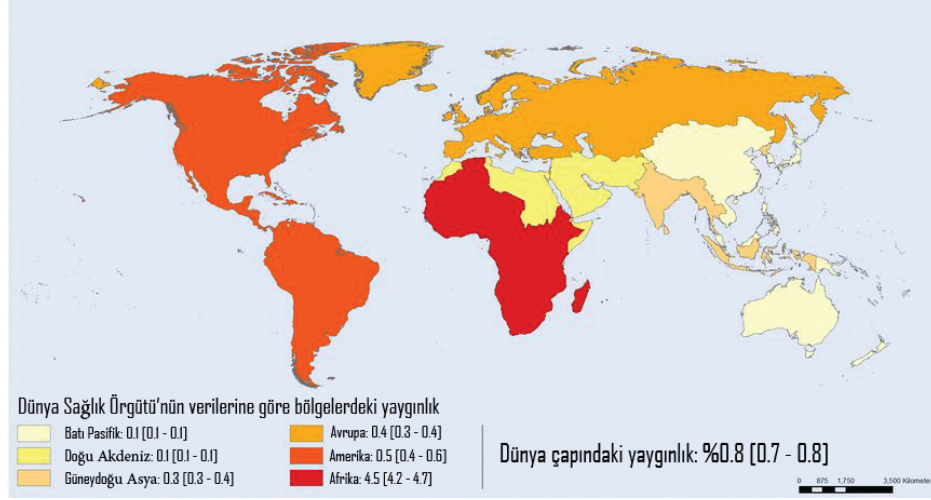
Lenf düğümleri başta olmak üzere lenf sistemi organlarındaki hücreler farklılaşmaya ve kontrol edilemeyen hızda çoğalmaya başlar. Bu durum, lenf sisteminde görülen ve Non-Hodgkin lenfoma olarak adlandırılan kanser türüdür. Birçok çeşidi bulunmaktadır.

HIV/AIDS ve yukarıda bahsedilen bazı kanser tipleri arasındaki ilişki günümüze kadar hala tam olarak anlaşılammış olsa da bu kanserlerin oluşma nedenlerinin başında bağışıklık sisteminin zayıflaması olduğu düşünülmektedir.



## HIV'in Dünya Üzerindeki Yayılımı

HIV'in yayılmaya başlamasından itibaren dünya çapında 39 milyon insanın ölümüne neden olduğu bilinmekte ve günümüzde hala ciddi bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün verilerine göre dünya çapındaki HIV enfeksiyonunun yaygınlık haritası Şekil 1.6'da görülebilir.



Şekil 1.16: Dünya çapındaki HIV yaygınlık haritası

UNAIDS (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS), 11 organizasyonun (UNHCR, UNICEF, WFP, UNDP, UNFPA, UNODC, UN Women, ILO, UNESCO, WHO and the World Bank) HIV/AIDS salgınına karşı birleşmesiyle oluşan bir programdır. Detaylı bilgi için [27] incelenebilir.

UNAIDS tarafından yayımlanan raporun verilerine göre;

- 2014 yılında dünya çapında, AIDS hastalığından 1.2 milyon insan hayatını kaybetmiş ve 2 milyon insan HIV ile yeni enfekte olmuştur.
- 2015 Mart itibariyle ise dünya üzerinde HIV ile birlikte yaşayan insan sayısı yaklaşık olarak 36.9 milyona ulaşmıştır.
- Bu insanlardan sadece 15 milyonu HAART ile tedavi görmektedir.

## 1.2 Dinamik Sistemler

Dinamik sistem kavramı zamanla değişen fiziksel, biyolojik, ekolojik ve benzeri olguların matematiksel modellemesi olarak açıklanabilir. Uygulamalı matematiğin bir çalışma alanıdır. Bu modellerin klasik mekanik ve fizik, popülasyon dinamiği, tıp, finans gibi alanlarda yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir.

İki çeşit dinamik sistem mevcuttur. Bunlardan biri olan fark denklemleri ayrık zamanlı olaylar için kullanılırken (Örneęin, böcek popülasyonlarının modellenmesi), diferensiyel denklemler sürekli zamanlı olaylar için kullanılır. Diferensiyel denklemler ise içerdiği bağımsız değişken sayısına göre adi diferensiyel denklemler ve kısmi diferensiyel denklemler olmak üzere iki kola ayrılır.

Bu tez çalışmasında sürekli zamanlı adi diferensiyel denklem sistemleri incelenmektedir. Bu nedenle bu kesimde diferensiyel denklemlerin teorisine ve özellikle adi diferensiyel denklemlere odaklanılacaktır. Ayrıca, tez çalışmasının kalan kısmında adi diferensiyel denklemler, diferensiyel denklemler olarak isimlendirilecektir.

**Tanım 1.2.1** *Tek değişkenli fonksiyonlar ile bu fonksiyonların türevlerini ilişkilendiren denklemlere diferensiyel denklem denir.*

**Tanım 1.2.2**  *$f$  reel değerli bir fonksiyon olmak üzere  $n$ . mertebeden en genel diferensiyel denklem*

$$f(t, x, dx/dt, d^2x/dt^2, \dots, d^n x/dt^n) = 0 \quad (1.1)$$

*formundadır. Burada  $f$  fonksiyonu,  $t$ 'ye bağlı değil ise diferensiyel denkleme otonom,  $t$ 'ye bağlı ise bu diferensiyel denkleme otonom olmayan denir.*

**Tanım 1.2.3** Aşağıdaki formda ifade edilen bir diferensiyel denklem için

$$\frac{d^n x}{dt^n} + a_1(t) \frac{d^{n-1} x}{dt^{n-1}} + \dots + a_{n-1}(t) \frac{dx}{dt} + a_n(t) = g(t) \quad (1.2)$$

$a_j$ ,  $j = 1, \dots, n$  katsayıları ve  $g$  fonksiyonu,  $x$ 'den bağımsız ise (1.2) diferensiyel denkleminin lineer (doğrusal), aksi takdirde lineer olmayan diferensiyel denklem adı verilir. Ayrıca  $g(t) \equiv 0$  ise bu diferensiyel denkleme homojen, değilse homojen olmayan denir.

**Tanım 1.2.4**  $n$ . mertebeden bir diferensiyel denklemin çözümü,  $n$  kez türevlenebilen ve

$$f(\phi(t), d\phi(t)/dt, d^2\phi(t)/dt^2, \dots, d^n\phi(t)/dt^n) = 0$$

eşitliğini sağlayan  $x = \phi(t)$  şeklinde bir fonksiyon olarak tanımlanır.

Şimdiye kadar verilen tüm tanımlar diferensiyel denklem sistemleri için de genişletilebilir. Birinci mertebeden diferensiyel denklem sistemlerinin en genel hali ise aşağıda verilmiştir.

**Tanım 1.2.5**  $i = 1, \dots, n$  için  $f_i$  reel değerli fonksiyonlar olmak üzere

$$\mathbf{F} = (f_1, f_2, \dots, f_n)^T \quad \text{ve} \quad \mathbf{X}(t) = (x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t))^T$$

olsun. Bu takdirde, birinci mertebeden  $n$ -tane diferensiyel denklemin oluşturduğu bir diferensiyel denklem sistemi:

$$\frac{d\mathbf{X}}{dt} = \mathbf{F}(\mathbf{X}(t), t) \quad (1.3)$$

formundadır.

Ayrıca, (1.1) ile verilen  $n$ . mertebeden bir diferensiyel denklem, uygun dönüşümler ile birinci mertebeden  $n$ -tane diferensiyel denklemden oluşan Sistem (1.3)'e dönüştürülebilir.

**Tanım 1.2.6** Sistem (1.3)'te  $\mathbf{F}$  fonksiyonu,  $t$ 'ye bağlı değil ise bu diferensiyel denklem sistemine otonom,  $t$ 'ye bağlı ise otonom olmayan denir.

**Tanım 1.2.7** Sistem (1.3),  $i = 1, \dots, n$  için

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{j=1}^n a_{ij}(t) x_j + g_i(t) \quad (1.4)$$

formunda yazılabiliyor ise bu sisteme lineer, aksi takdirde lineer olmayan diferensiyel denklem sistemi adı verilir. Ayrıca  $\forall i$  için  $g_i(t) \equiv 0$  ise bu diferensiyel denklem sistemine homojen, değilse homojen olmayan diferensiyel denklem sistemi denir.

**Teorem 1.2.1**

$$\mathfrak{R} = \{(t, x_1, x_2, \dots, x_n) : |t - t_0| \leq h, |x_i - \alpha_i| \leq b_i, i = 1, 2, \dots, n\} \subseteq \mathbb{R}^{n+1}$$

$n + 1$ -boyutlu dikdörtgensel prizma şeklinde bir bölge ve

$$\mathbf{X}(t_0) = (x_1(t_0), x_2(t_0), \dots, x_n(t_0)) = (\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n) = \boldsymbol{\alpha}$$

(1.3) sistemi için bir başlangıç değer olsun.  $\forall j, k = 1, 2, \dots, n$  için  $f_j$  fonksiyonları ve  $\frac{df_j}{dx_k}$  türevleri  $\mathfrak{R}$  bölgesi üzerinde sürekli ise verilen başlangıç değer ile birlikte (1.3) diferensiyel denklem sisteminin  $I = [t_0 - h, t_0 + h]$  aralığında tanımlı olan  $\boldsymbol{\phi}(t, \mathbf{X}_0)$  çözümü vardır ve bu çözüm tektir.

Burada dikkat edilirse  $\boldsymbol{\phi}(t, \mathbf{X}_0)$  çözümü  $\mathbf{X}_0$  başlangıç değerine bağlıdır.

**Tanım 1.2.8**  $\mathbf{X}_0$ , (1.3) diferensiyel denklem sistemi için bir başlangıç değeri olmak üzere bu diferensiyel denklem sisteminin zamana bağlı çözümünü veren  $\phi(t, \mathbf{X}_0)$  fonksiyonu, parametrize edilmiş bir eğri tanımlar ve bu eğriye akış denir. Bu eğri üzerinde bulunan noktaların kümesine ise yörünge denir.

**Tanım 1.2.9**  $\phi(t; \mathbf{X}_0)$  fonksiyonu, (1.3) diferensiyel denklem sisteminin akışı olsun.  $S \subseteq \mathbb{R}^n$  olmak üzere,  $\forall \mathbf{X}_0 \in S$  ve  $\forall t \geq 0$  için  $\phi(t, \mathbf{X}_0) \in S$  ise  $S$  kümesine pozitif değişmeyen denir. Benzer şekilde  $\forall \mathbf{X}_0 \in S$  ve  $\forall t \leq 0$  için  $\phi(t, \mathbf{X}_0) \in S$  ise  $S$  kümesine negatif değişmeyen denir. Hem pozitif hem de negatif değişmeyen kümeler ise değişmeyen denir.

## 1.2.1 Kararlılık Tanımları

Bir önceki kesimde verilen tanımlara ek olarak, diferensiyel denklem teorisinden bu tez çalışmasında ihtiyaç duyulan diğer kavramlar ise, denge noktası ile kararlılık kavramlarıdır.

**Tanım 1.2.10** Sistem (1.3) için  $\mathbf{F}(\mathbf{X}^*) = 0$  koşulunu sağlayan  $\mathbf{X}^*$  noktasına denge noktası (sabit nokta veya sabit çözüm) adı verilmektedir. Denge noktasında başlayan bir çözümün hareketi durağandır. Yani  $\forall t$  için  $\phi(t; \mathbf{X}^*) = \mathbf{X}^*$  eşitliği sağlanmaktadır.

Şimdi ise bir denge noktasının kararlılığı için birkaç farklı tanım verilecektir. Bu tanımlar sistem (1.3) için yapılacaktır.

**Tanım 1.2.11** Denge noktasıya yakın seçilen bir başlangıç noktası,  $\mathbf{X}_0$  olsun. Bu noktadan başlayan  $\phi(t; \mathbf{X}_0)$  çözümü  $\forall t \geq 0$  için denge noktasına yakın kalıyor ise, bu denge noktasına Lyapunov kararlı veya L-kararlı adı verilir. Başka bir ifade ile;  $\forall \varepsilon > 0$  verildiğinde

$$\|\mathbf{X}_0 - \mathbf{X}^*\| < \delta \text{ iken } \|\phi(t; \mathbf{X}_0) - \mathbf{X}^*\| < \varepsilon, \forall t \geq 0$$

olacak şekilde  $\exists \delta > 0$  sayısı var ise  $\mathbf{X}^*$  denge noktasına L-kararlı denir.

**Tanım 1.2.12**  $L$ -kararlı olmayan bir denge noktasına ise kararsız adı verilir. Başka bir ifade ile;  $\forall \delta > 0$  verildiğinde

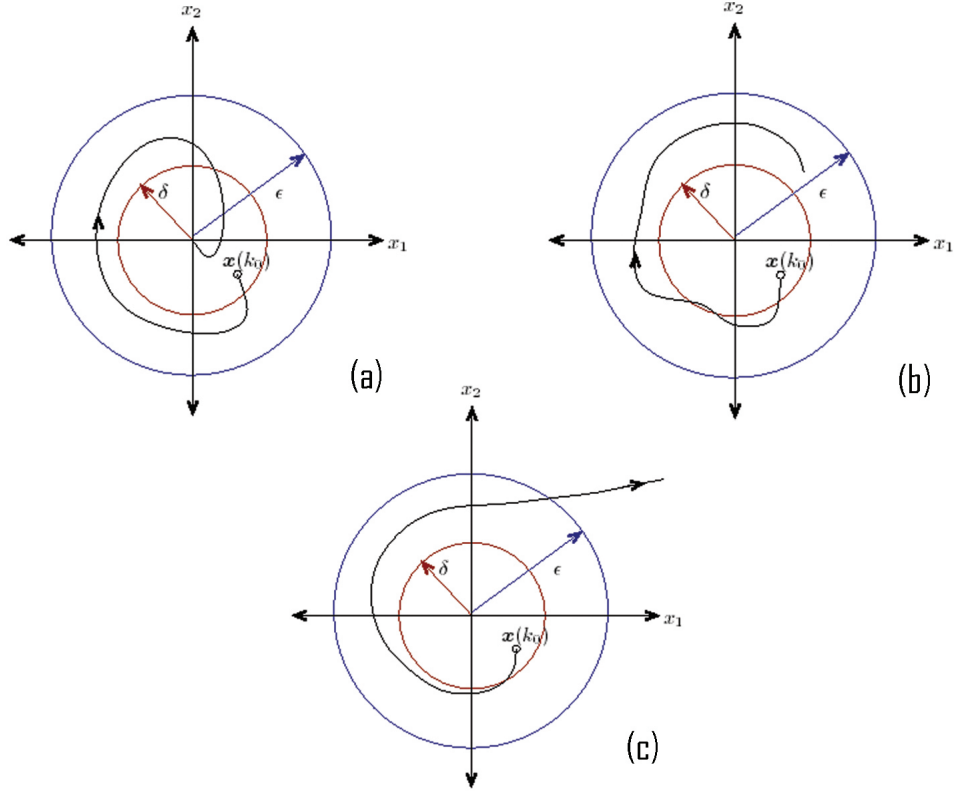
$$\|X_\delta - X^*\| < \delta \text{ iken } \|\phi(t_1; X_\delta) - X^*\| > \varepsilon_1$$

olacak şekilde bir  $t_1 > 0$  için  $\exists \varepsilon_1 > 0$  sayısı var ise  $X^*$  denge noktası kararsızdır. Yani kararsız bir denge noktasına yakın başlayan yörüngeler bir  $t_1$  zamanında bu denge noktasından en az  $\varepsilon_1$  kadar uzaklaşmaktadır.

**Tanım 1.2.13** Bir denge noktası  $L$ -kararlı ve her  $\|X_0 - X^*\| < \delta_1$  için

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \|\phi(t; X_0) - X^*\| = 0$$

şartı sağlanıyorsa ise bu denge noktasına yerel asimptotik kararlı denir.



Şekil 1.17: Kararlılık çeşitleri

Yukarıda tanımlanan kararlılık çeşitleri, Şekil 1.17'de geometrik olarak verilmiştir. Burada (a) yerel asimptotik kararlı denge noktasını, (b) L-kararlı denge noktasını, (c) ise kararsız denge noktasını göstermektedir.

## 1.2.2 Kararlılık Analizi

Bu kesimde ayrı başlıklar altında lineer ve lineer olmayan sistemlerde kararlılık analizinde kullanılacak olan bazı tanımlar verilecek ve bu analizin nasıl yapılacağına dair teoriye değinilecektir.

### Lineer Sistemlerde Kararlılık Analizi

$$A\mathbf{X} = \mathbf{Y} \quad (1.5)$$

şeklinde bir denklem verilsin. Bu denklemi  $\mathbf{X}$  vektöründen  $\mathbf{Y}$  vektörüne tanımlanmış bir lineer dönüşüm olarak düşünebiliriz. Çözümünü bulmak için ise  $\lambda$  bir skalar olmak üzere  $\mathbf{Y} = \lambda\mathbf{X}$  diyelim. Öyleyse

$$A\mathbf{X} = \lambda\mathbf{X}$$

olup

$$A\mathbf{X} - \lambda\mathbf{X} = 0$$

elde edilir. Bu eşitliğin sıfırdan farklı çözümlerinin olabilmesi için

$$\det(A\mathbf{X} - \lambda\mathbf{X}) = 0 \quad (1.6)$$

eşitliği sağlanmalıdır. Şimdi, aşağıdaki iki tanımı verebiliriz:

**Tanım 1.2.14**  $a_1, a_2, \dots, a_n$  sabit katsayılar olmak üzere (1.6) eşitliğinden elde edilen

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n \quad (1.7)$$

polinomuna  $A$  matrisinin karakteristik polinomu denir.

**Tanım 1.2.15** (1.7) denklemi ile verilen karakteristik polinomun köklerine  $A$  matrisinin özdeğerleri adı verilir. Her özdeğere karşılık bulunan (1.5) denkleminin sıfırdan farklı çözümüne ise bir özvektör denir.

Şimdi de aşağıdaki lineer diferensiyel denklem sistemini düşünelim:

$$\dot{\mathbf{X}} = \mathbf{A}\mathbf{X}. \quad (1.8)$$

Orijin, (1.8) sistemi için her zaman bir denge noktasıdır. Eğer sistemin  $\lambda = 0$  olacak şekilde bir özdeğeri yok ise, bu durumda oijin sistemin tek denge noktası olur.

**Teorem 1.2.2** (1.8) lineer sistemi için:

- a)  $A$  matrisinin tüm  $\lambda$  özdeğerlerinin reel kısımları negatif ise orijin yerel asimptotik kararlıdır.
- b)  $A$  matrisinin en az bir tane pozitif reel kısma sahip  $\lambda$  özdeğeri var ise orijin kararsızdır.

Routh-Hurwitz kriteri, bir karakteristik polinomun tüm köklerinin negatif reel kısma sahip olması için gerek ve yeter şartları vermektedir. Aşağıdaki teoremden bu kriter ifade edilmiştir.



**Teorem 1.2.3**  $\forall i$  için  $a_i$ 'ler reel sabitler olmak üzere (1.7) ifadesi ile verilmiş polinom için  $j > n$  iken  $a_j$  olmak üzere Hurwitz matrisleri:

$$H_1 = (a_1), H_2 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix}, H_3 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix}$$

ve

$$H_n = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \dots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & a_n \end{pmatrix}$$

şeklinde tanımlanır. (1.7) polinomunun tüm köklerinin negatif reel kısımlara sahip olması için gerek ve yeter koşul tüm Hurwitz matrislerinin determinantlarının pozitif olmasıdır, yani  $j = 1, 2, \dots, n$  için  $\det(H_j) > 0$  olmalıdır.

Genel hali bir önceki teoremde verilmiş Routh-Hurwitz kriterinin  $n = 2, 3$  ve 4 için sağlaması gereken koşullar:

$$n = 2 \text{ için: } a_1 > 0 \text{ ve } a_2 > 0,$$

$$n = 3 \text{ için: } a_1 > 0 \text{ ve } a_3 > 0 \text{ ve } a_1 a_2 > a_3,$$

$$n = 4 \text{ için: } a_1 > 0 \text{ ve } a_3 > 0 \text{ ve } a_4 > 0 \text{ ve } a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_1^2 a_4$$

olarak elde ederiz.

## Lineer Olmayan Sistemlerde Kararlılık Analizi

$i = 1, \dots, n$  için  $f_i$  fonksiyonları reel değerli fonksiyonlar olsun.

$$\mathbf{F} = (f_1, f_2, \dots, f_n)^T \text{ ve } \mathbf{X}(t) = (x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t))^T$$

olmak üzere lineer olmayan

$$\dot{\mathbf{X}} = \mathbf{F}(\mathbf{X}) \tag{1.9}$$

sistemini düşünelim. Bu sistemin kararlılık analizini yapmak için denge noktalarını belirlemek ve bu noktalar civarında sistemin yörüngelerinin hareketlerini açıklamak gereklidir. Öncelikle (1.9) sistemi için bazı tanımları verelim.

**Tanım 1.2.16**  $\mathbf{F}$ , diferensiyellenebilir bir fonksiyon ise  $i, j = 1, \dots, n$  için

$$D\mathbf{F} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_i}{\partial x_j} \end{bmatrix} \tag{1.10}$$

ile tanımlanan  $n \times n$  boyutlu matrise  $\mathbf{F}$ 'nin Jakobiyen matrisi denir.

**Tanım 1.2.17** Sistem (1.9)'un denge noktası  $\mathbf{X}^*$  olmak üzere  $\mathbf{F}$  fonksiyonunun bu denge noktasındaki Jakobiyen matrisi  $J = D\mathbf{F}(\mathbf{X}^*)$  ile gösterilsin.  $J$ 'nin tüm özdeğerlerinin reel kısmı sıfırdan farklı ise bu denge noktasına hiperbolik, aksi halde hiperbolik olmayan denge noktası denir.

**Tanım 1.2.18**  $J = D\mathbf{F}(\mathbf{X}^*)$   $n \times n$ -boyutlu bir matris olmak üzere

$$\dot{\mathbf{X}} = J\mathbf{X} \tag{1.11}$$

sistemine (1.9) sisteminin  $\mathbf{X}^*$  noktasındaki lineerleştirilmesi denir.

Sistem (1.9) için denge noktası  $\mathbf{X}^* = \mathbf{0}$  ise  $\mathbf{F}(\mathbf{0}) = \mathbf{0}$  olur. Öyleyse, Taylor teoreminden

$$\mathbf{F}(\mathbf{X}) = D\mathbf{F}(\mathbf{0})\mathbf{X} + \frac{1}{2}D^2\mathbf{F}(\mathbf{0})(\mathbf{X}, \mathbf{X}) + \dots$$

elde edilir.  $D\mathbf{F}(\mathbf{0})\mathbf{X}$  lineer fonksiyonu  $\mathbf{X}^* = \mathbf{0}$  noktası civarında lineer olmayan  $\mathbf{F}(\mathbf{X})$  fonksiyonuna iyi bir yaklaşım olduğu buradan açıkça görülür.

Bu takdirde  $\mathbf{X}^* = \mathbf{0}$  civarında, lineer olmayan Sistem (1.9)'un yerel davranışları ve lineerleştirilmiş Sistem (1.11)'in yerel davranışları topolojik olarak birbirine denktir. Bu durum sadece hiperbolik denge noktaları için geçerlidir. Ayrıca herhangi bir sıfırdan farklı denge noktası değişken değiştirme yardımıyla orijine taşınarak daha kolay analiz edilebilir. Bu adımda yapılan sadece değişken değiştirme olduğundan denge noktası kararlılık açısından tüm özelliklerini korur.

Buraya kadar ifade edilenlerden hareketle, lineer olmayan bir sisteme hiperbolik denge noktası civarında yapılan lineerleştirme ile elde edilen yaklaşım, lineer olmayan bu sistemin denge noktasının kararlılığını ve kararlılık tipini belirlemede kolaylık sağladığını söyleyebiliriz.

Sistem (1.9)'un herhangi bir hiperbolik denge noktasının kararlılığı,  $D\mathbf{F}(\mathbf{X}^*)$  Jakobiyen matrisinin karakteristik denkleminin özdeğerlerine göre belirlenir. Lineer sistemlerde olduğu gibi, buradaki Jakobiyen matrisin karakteristik denklemin özdeğerlerinin işaretleri de Teorem 1.2.3 kullanılarak belirlenir.

Hiperbolik olmayan denge noktalarının kararlılıklarını belirlemek ise daha zordur. Lineer yaklaşım, bu tipteki denge noktaları için her zaman doğru sonuç vermediğinden dolayı kullanılamaz. Onun yerine Lyapunov fonksiyonları yardımıyla bu tipteki denge noktalarının kararlılığı belirlenebilir. Ancak bu tez çalışmasında bu konuya değinilmeyecektir.

### 1.3 Çalışılacak Model için Literatür İncelemesi

Bu kesimde, tez çalışmasına konu olan matematiksel modelle ilgili önceden geliştirilmiş modellerin yer aldığı ve incelendiği çalışmalar üzerinde durulacaktır.

1980'lerde HIV'in yaygınlaşmasıyla beraber, HIV enfeksiyonunu anlamaya yönelik pek çok matematiksel model geliştirilmiş ve analiz edilmiştir [1,11]. Bu modellerin çoğunda HIV'in bağışıklık sistemi üzerindeki etkisine odaklanılmıştır. Buradaki amaç, HIV-bağışıklık sistemi dinamiğinin iyi şekilde anlaşılması ve bu enfeksiyona karşı bir tedavinin geliştirilmesine yardımcı olacak bilgilerin açığa çıkartılmasıdır.

Hastalığın ve virüsün mekanizması günümüzde hala tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle, geliştirilen modellerden elde edilen sonuçların klinik çalışmalarla örtüşmediği durumlar ortaya çıkabilmektedir. Dolayısıyla bu konu çalışılmaya ve geliştirilmeye açık bir alandır.

Şimdiye kadar geliştirilen modellerde farklı yaklaşımlar kullanılmıştır. 1995'ten önce geliştirilen modellerde genellikle T-hücrelerindeki düşüş kinetiğini açıklamaya odaklanılmıştı. 1995'ten sonra geliştirilen modellerin odaklandığı noktalar değişiklik göstermeye başlamış, buna bağlı olarak dikkate alınan popülasyonlar çeşitlilik göstermiştir. Çoğu modelde  $CD4^+$  T-hücreleri (yardımcı T-hücreleri) dikkate alınmış olsa da bağışıklık sisteminin bir diğer hücresi olan  $CD8^+$  T-hücrelerini inceleyen modeller de vardır. Üstelik bazı modeller gecikme terimi eklenerek de incelenmiştir.

HIV enfeksiyonunun, tümörlere yol açtığı Kesim 1.1.2'de belirtildi. Öyleyse, buradan hareketle HIV enfeksiyonu altında tümör büyümesini inceleyen çalışmalar da oldukça önemlidir.

Bu kesimin kalan kısmında ise literatürde yer alan bazı çalışmalara değinilecektir. Çalışılan matematiksel modellerdeki notasyonlar;  $T(t)$ ,  $E(t)$ ,  $I(t)$ ,  $V(t)$  sırasıyla herhangi bir  $t$  zamanındaki tümör hücreleri, yardımcı T-hücreleri, HIV ile enfekte olmuş yardımcı T-hücreleri ve serbest HIV virüs parçacıkları yoğunluğunu göstermektedir.

Culshaw ve Ruan 2000 yılında, Perelson'un [8] yaptığı çalışmadaki modeli basitleştirerek gecikmeli olarak incelemiştir. Bu çalışmadaki model  $CD4^+$  T-hücreleri, enfekte olmuş  $CD4^+$  T-hücreleri ve virüs olmak üzere üç popülasyon içermektedir [11] ve aşağıdaki denklem sistemi ile verilmiştir.

$$\begin{aligned}\frac{dE}{dt} &= s - \mu_E E(t) + rE(t) \left(1 - \frac{E(t) + I(t)}{E_{max}}\right) - k_1 V(t)E(t) \\ \frac{dI}{dt} &= k'_1 E(t)V(t) - \mu_1 I(t) \\ \frac{dV}{dt} &= N\mu_b I(t) - k_1 V(t)E(t) - \mu_V V(t).\end{aligned}$$

Lou, Ruggeri ve Tebaldi; 2006 ve 2007 yılında yaptıkları çalışmalarda HIV'in hücreden hücreye yayıldığını kabul etmiştir. Bu çalışmalarda; tümör hücreleri,  $CD4^+$  T-hücreleri, enfekte olmuş  $CD4^+$  T-hücreleri olmak üzere üç popülasyondan oluşan model gecikmeli ve gecikmesiz olarak analiz edilmiştir [4, 5]. Ayrıca, bahsedilen modellerde virüs göz önüne alınmamış ve hedef hücrelerin enfekte olma zamanı gecikme terimi olarak düşünülmüştür. Model aşağıdaki denklem sisteminden oluşmaktadır:

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= T(t) \left[ r_1 \left(1 - \frac{T(t) + E(t) + I(t)}{m}\right) - k_1 E(t) \right] \\ \frac{dE}{dt} &= E(t) \left[ r_2 \left(1 - \frac{T(t) + E(t) + I(t)}{m}\right) - pk_1 T(t) - k_2 I(t) \right] \\ \frac{dI}{dt} &= I(t) (k_2 T(t) - \mu_1).\end{aligned}$$

Bodnar, Forys ve Szymanska ise yaptıkları çalışmada [2], iki farklı model inceleyerek karşılaştırmıştır. İlk model sadece tümör hücreleri,  $CD4^+$  T-hücreleri içermekte iken ikinci model bunlara ek olarak enfekte olmuş  $CD4^+$  T-hücrelerini de içermektedir. Bodnar, Forys ve Szymanska, bu iki modelin kararlılık analizlerini çalışılarak ayrıca gecikmeli durumu da incelemiştir. Ekledikleri gecikme terimi [5] çalışmasındakinden farklıdır. Modelleri ise aşağıdaki şekildedir:

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= r_1T(t) - \alpha k_1T(t)E(t) \\ \frac{dE}{dt} &= r_2E(t) \left(1 - \frac{E(t) + I(t)}{m}\right) - k_1T(t)E(t) + (1 - \varepsilon)k_1T(t - \tau)E(t - \tau) \\ &\quad - k_2E(t)I(t) \\ \frac{dI}{dt} &= k_2E(t)I(t) - \mu I(t)\end{aligned}$$

2011 yılında Forys ve Poleszczuk [3], [4, 5]'ten farklı olarak HIV parçacıklarının canlı içinde ikinci yolla, yani direkt olarak T-hücrelerine doğru, yayıldığını kabul etmiş ve modele virüs popülasyonunu da dâhil ederek [4, 5]'te çalışılan modeli değiştirmiştir. Ayrıca, [3]'te bu değişen model, gecikme terimi eklenerek çalışılmıştır. Eklenen gecikme terimi [5] çalışmasındakinden farklıdır. Çalışılan model:

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= r_1T(t) - k_1T(t)E(t) \\ \frac{dE}{dt} &= r_2T(t) + \alpha - \mu_1E(t) - k_1T(t)E(t) + (1 - \varepsilon)k_1T(t - \tau)E(t - \tau) \\ &\quad - k_2'E(t)I(t) - k_3E(t)V(t) \\ \frac{dI}{dt} &= k_2'E(t)I(t) + k_3E(t)V(t) - \mu_1I(t) \\ \frac{dV}{dt} &= N\delta I(t) - cV(t)\end{aligned}$$

dir.

Bahsedilecek olan son çalışma, Riha ve Raħman tarafından yapılan [1] çalışmasıdır. Burada, [3] çalışmasındaki model farklı bir gecikme terimi ile çalışılmıştır. Modelde yine, HIV parçacıklarının direkt olarak T-hücrelerine doğru yayıldığı kabul edilmiştir. Bu çalışmadaki model:

$$\begin{aligned}
\frac{dT}{dt} &= r_1T(t) - k_1T(t)E(t) \\
\frac{dE}{dt} &= r_2T(t) + \alpha - \mu_1E(t) - \varepsilon k_1T(t)E(t) - k_3E(t)V(t) - k'_2E(t)I(t) \\
\frac{dI}{dt} &= k_3E(t)V(t) + k'_2E(t)I(t) - \mu_2I(t) \\
\frac{dV}{dt} &= N\delta I(t) - cV(t)
\end{aligned}$$

şeklindedir.

Bu tez çalışmasında ele alınan model ise [1] ve [3] çalışmalarında yer alan modelden yola çıkılarak elde edilmiştir. HIV parçacıklarının hücreden hücreye geçişle yayılmasının, diğer yayılma türüne göre daha önemli ve etkili olduğu [20, 21] çalışmalarından bilinmektedir. Bu nedenle, bu tez çalışmasında [1] ve [3] çalışmalarından farklı olarak, HIV parçacıklarının hücreden hücreye geçişle yayıldığı varsayılmış ve modelin kararlılık analizi boyut indirgmeden yapılmıştır. Modele olan bu yaklaşımlardan dolayı [1] ve [3] çalışmaları geliştirilmiştir.

## 1.4 Tez Çalışmasının Amacı

HIV, ortaya çıkışından bu yana pek çok kişinin ölümüne neden olmuş tehlikeli bir virüstür. Bir kere enfekte olan birey hayatının sonuna kadar bu virüsü vücudunda taşır. HIV, bağışıklık sisteminde uzun süre uyku sürecinde kalabilen bir virüstür ve bu nedenle enfekte olan kişiler virüs taşıdıklarının bilincinde olamayabilir. Ta ki AIDS olduklarını öğrenene kadar. Bu durum bile HIV'in yayılmaya ne kadar müsait olduğunu gösterir. HIV'in son aşaması olan AIDS, bu şekilde etki kapsamını farklı coğrafik bölgelerdeki popülasyonlara genişleterek zaman içinde dünya çapında bir salgın hastalık haline gelmiştir.

HIV'in dünyadaki sayısal değerleri ele alındığında, her gün 8 kişinin bu virüs nedeniyle öldüğü ve her gün 2 kişinin HIV tedavisi gördüğü ve 5 kişinin de enfekte olduğu gerçeği elde edilir. Bugün ise dünya üzerinde HIV ile enfekte şekilde hayatını sürdüren 30 milyonun üzerinde insan vardır. Bütün bu korkutucu değerler ışığında, AIDS'in 21. yüzyılda halkın sağlığını tehdit eden en büyük tehlikelerden biri olduğu söylenebilir.

Bilim dünyası, halk sağlığını tehdit eden bu çapta bir tehlikeyi yok edebilmek veya en azından önleyebilmek amacıyla sürekli çalışmaktadır. Yapılan bütün çalışmalara rağmen günümüzde, ne HIV'in bulaşmasını engelleyici bir aşı geliştirilebilmiş ne de AIDS'e bir çare bulunulabilmiştir. Elde edilen en büyük başarı HAART terapisinin geliştirilmesidir. Ancak, bu da bir tedavi yöntemi değildir. Bu terapide yapılan; HIV'in kendisini kopyalamasını, birleştirilen çeşitli ilaçlardan oluşan bir terapi ile engellemektir. Böylece enfekte bireylerde AIDS'in ortaya çıkışı geciktirilmeye çalışılmaktadır.



Ayrıca, HIV ile enfekte olmuş veya AIDS aşamasına geçmiş bireyler, bazı kanserlerin gelişimine karşı büyük risk taşır. Hatta, önceki kesimlerde de belirtildiği üzere kanserlerin gelişmesi, virüsle enfekte bireylerin AIDS aşamasına geçtiğinin göstergesi olarak kabul edilir. HIV/AIDS ve kanser arasındaki ilişki günümüzde hala tam olarak anlaşılammış olsa da bu kanserlerin oluşma nedenlerinin başında bağışıklık sisteminin zayıflaması olduğu düşünülmektedir.

Kanser de insanlığın hayatına girdiği andan itibaren mücadele edilmesi gereken bir unsur olmuş ve her dönemde bu hastalıkla mücadele etmenin yolları aranmıştır. Büyük çapta bilimsel gelişmelerin gerçekleştiği 18. yy'da kanser tedavisine karşı önemli adımlar atılmış, gerçekleştirilen çalışmalarla olumlu sonuçlar elde edilmiştir. İçinde bulunduğumuz yüzyılda ise kanserle mücadelede muazzam miktarlarda para ve insan gücü harcanmaktadır.

HIV/AIDS ya da kanser ile ilgili yapılan her çalışmada amaç, insan sağlığında büyük ölçüde etkileri olan bu problemlere karşı stratejiler belirlemektir. Bunun için ise ilk olarak yapılması gereken, bu hastalıkları tamamen anlayabilmektir. Son yıllarda, bilimin gelişmesiyle birlikte yapılan çalışmalar neticesinde kanser biyolojisi, bağışıklık sistemi ve HIV/AIDS hakkındaki insanlığın bilgisi ve bu konuları anlayabilme oranı artsa da hala tam anlamıyla yeterli değildir. Gelecekte, araştırmalar için daha büyük çabaların harcanacağı aşikârdır. Buradaki umut, bu problemlerin çözülmesi ve insanlığın kazanmasıdır.

Bu noktada, uzun süredir devam eden bu savaşın kazanılması için gereken, farklı alanlardaki bilim insanlarının birlikte çalışmasıdır. Bu alanlar biyoloji, immünoloji, tıp başta olmak üzere fizik, mühendislik ve matematiktir. Biyologların ve tıp dünyasındaki bilim insanlarının bu konuda yapılan çalışmalara katkısı büyük olsa da son yıllarda matematik dünyasındaki bilim insanlarının da azımsanamayacak katkıları fark edilmeye başlanmıştır. Matematik tek başına var olan bu problemi çözmekte belki yeterli değildir ancak problemin anlaşılmasında ve yorumlanabilmesinde büyük katkı sağlamaktadır.

Matematik ve doğa bilimleri arasındaki etkileşim özellikle kompleks sistemlerin modellenmesinde gözlemlenir. Matematiksel model, gerçek dünya ile sayılar arasında yer alır. Model, gerçek dünyayı ilk etapta tamamen yansıtamasa da bazı açılardan elde edilebilecek en iyi yaklaşımı verir. Esas olarak, bir matematiksel model gerçek dünyanın anlaşılabilmesine yardımcı olur. Üstelik, modelin mevcut labortuvar verileriyle yapılan simülasyonları gerçeğe daha yakından bakabilmeyi ve önemli noktaları fark edebilmeyi sağlar.

Matematiksel modellemenin amacı, sürekli yeni modeller geliştirmek, var olan modellere farklı açılardan bakmak veya modellere eklemeler yaparak iyileştirmektir. Yani, bilim yığılarak değil üzerine eklenerek gider. Bu tez çalışmasının da bilimin gelişimindeki merdivenlerin bir basamağı olması amaçlanmıştır.

Çalışmanın buraya kadar olan kısımda, HIV enfeksiyonu ve bağışıklık sistemi ile ilgili bazı temel biyolojik bilgiler ve dinamik sistemler teorisindeki bazı temel kavramlar ve teoremler verilmiştir. İkinci kesimde tez çalışmasının konusu olan model tanıtılmış ve model için matematiksel analizler yapılmıştır. Üçüncü kesimde ise ikinci kesimdeki modelle ilgili elde edilen matematiksel sonuçlar nümerik çalışmalar ile desteklenmiştir.

## 2. MODEL

Önceki kesimlerde, HIV'e bağlı olarak vücutta birçok kanser türünün görülebileceği ifade edilmişti. Bu kesimde ise bu tümörlerin bağışıklık sistemiyle ilişkisini inceleyen bir matematiksel model verilecek ve analizi yapılacaktır.

HIV enfeksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkmış tümör hücreleri ve bağışıklık sistemi hücreleri arasındaki etkileşim

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= r_1T(t) - k_1T(t)E(t) \\ \frac{dE}{dt} &= r_2T(t) - \mu_1E(t) - \theta k_1T(t)E(t) - k_2E(t)V(t) \\ \frac{dI}{dt} &= k_2E(t)V(t) - cI(t) \\ \frac{dV}{dt} &= N\delta I(t) - \mu_2V(t).\end{aligned}\tag{2.1}$$

diferensiyel denklem sistemi ile ifade edilmiştir. Kesim 1.3'te daha önce ifade edildiği üzere, bu tez çalışmasında ele alınan model, [1] ve [3] çalışmalarında yer alan modelden yola çıkarak oluşturulmuştur.

Yine, Kesim 1.3'te daha önce ifade edildiği üzere; HIV parçacıklarının hücreden hücreye geçişle yayılmasının, diğer yayılma türüne göre daha önemli ve etkili olduğu yapılan çalışmalarda yer almaktadır [20, 21]. Bu nedenle, bu tez çalışmasında yer alan modelde HIV parçacıklarının hücreden hücreye geçişle yayıldığı varsayılmıştır.

Ayrıca, bağışıklık sisteminin tümöre karşı lineer bir tepki verdiği kabul edilmiş ve basitlik için bağışıklık sisteminin virüse karşı tepkisi bu çalışmada dikkate alınmamıştır.

Model, tümör hücreleri, yardımcı T-hücreleri, serbest HIV virüs parçacıkları ve HIV ile enfekte olmuş yardımcı T-hücreleri olmak üzere dört popülasyon içermektedir ve modeldeki her parametrenin pozitif olduğu kabul edilmiştir.

Burada  $T(t)$ ,  $E(t)$ ,  $I(t)$ ,  $V(t)$  sırasıyla herhangi bir  $t$  zamanındaki tümör hücreleri, yardımcı T-hücreleri, HIV ile enfekte olmuş yardımcı T-hücreleri ve serbest HIV virüs parçacıkları yoğunluğunu göstermektedir.

Tümör hücrelerinin  $r_1$  sabit katsayısıyla üstel olarak büyüdüğü varsayılmaktadır. Yardımcı T-hücreleri ise tümör hücrelerinin bir sonucu olarak  $r_2$  sabit katsayısı ile oluşmaktadır.

Her bir hücrenin sonlu bir yaşam süresi olduğundan,  $\mu_1, \mu_2$  ve  $c$  parametreleri sırasıyla yardımcı T-hücrelerinin, serbest HIV virüs parçacıklarının ve HIV ile enfekte olmuş yardımcı T-hücrelerinin doğal ölüm oranlarını belirtmektedir.

Tümör ve yardımcı T-hücreleri arasındaki etkileşimin, sabit  $k_1$  katsayısı ile tümör hücrelerinin yoğunluğunu düşürdüğü varsayılmaktadır. Ayrıca, bu etkileşim yardımcı T-hücrelerinin de yoğunluğunu  $\theta$  ( $\theta \leq 1$ ) parametresiyle azaltmaktadır.

Enfeksiyon oranı olarak alınan  $k_2$  parametresi, HIV ile enfekte olmuş yardımcı T-hücreleri yoğunluğunu artırmaktadır. Burada  $N$  katsayısı ise her bir enfekte olmuş hücreden salınan serbest virüs yoğunluğu olup  $\delta$  parametresiyle kalibre edilmektedir.

## 2.1 Modelin Analizi

Bu tez çalışmasına konu olan model, popülasyon yoğunluklarını içeren biyolojik bir modeldir. Öyleyse, bu modelin biyolojik açıdan kabul edilebilir olabilmesi için bu yoğunlukların negatif olmaması gerekmektedir. Bu durumda, diğer analizlere geçmeden önce, negatif olmayan bir bölgede başlayan yörüngelerin, negatif olmayan bölgede devam ederek o bölgede kaldığını göstermek gerekmektedir. Kesim 1.2’de bu özelliklere sahip bölgeler, pozitif değişmeyen bölge olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma göre, pozitif değişmeyen bölgede başlayan yörüngelerin bu bölgede kaldığı bilinmektedir. Yani çalışılan model için değişmeyen bölgenin belirlenmesi gereklidir.

Serbest HIV parçacıklarının değişim hızının diğer hücrelerdeki değişim hızından daha büyük olduğu varsayımı altında; serbest HIV parçacıkları, doygunluk durumuna kolayca ulaşabilir. Bu doygunluk durumunda,  $\frac{dV}{dt} = 0$  olur. Bu nedenle, matematiksel analizlerin yapılması daha kolay olacağından (2.1) sistemi  $k_3 = \frac{N\delta k_2}{\mu_2}$  olmak üzere

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= r_1T(t) - k_1T(t)E(t) \\ \frac{dE}{dt} &= r_2T(t) - \mu_1E(t) - \theta k_1T(t)E(t) - k_3E(t)I(t) \\ \frac{dI}{dt} &= k_3E(t)I(t) - cI(t)\end{aligned}\tag{2.2}$$

sistemine indirgenebilir. Şimdi, çözümlerin negatif olmaması ile ilgili olarak aşağıdaki lemmayı verebiliriz.

**Lemma 2.1.1**  $T_0, E_0$  ve  $I_0$  negatif olmayan başlangıç koşulları ile birlikte (2.2) sistemini düşünelim. Sistemin,  $[T_0, E_0, I_0]$  noktasından başlayan yörüngesi,

$$\mathbb{R}_+^3 = \{\mathbf{X} \in \mathbb{R}^3 \mid \mathbf{X} \geq 0\}$$

olarak tanımlanan bölgede vardır ve bu bölgede kalır.

**İspat 2.1.1** Sistem (2.2)'deki birinci ve üçüncü denklemlerden,

$$T(t) = T_0 \frac{e^{r_1 t}}{e^{k_1 \int_0^t E(s) ds}} \geq 0, \forall t \geq 0,$$

$$I(t) = I_0 \frac{e^{k_3 \int_0^t E(s) ds}}{e^{ct}} \geq 0, \forall t \geq 0$$

olarak bulunur. Bu çözümlerin, (2.2) sistemindeki ikinci denklemde yerine yazılmasıyla elde edilen diferensiyel denklemin integral çarpanı yardımıyla çözümlenmesiyle ise

$$E(t) = e^{-\int_0^t \mu_1 + \theta k_1 T(s) - k_3 I(s) ds} \left( E_0 + \frac{r_2}{\mu_0} \int_0^t T(s) ds \right) \geq 0 \quad \forall t \geq 0$$

elde edilir.  $\square$

Sonuç olarak, (2.1) sisteminin  $\mathbb{R}_+^4$  bölgesinde başlayan yörüngelerinin, yine aynı bölgede kaldığı görülür.

### 2.1.1 Denge Noktaları

Bu tez çalışmasında ele alınan modelde biyolojik açıdan, denge noktaları için üç farklı durum mevcuttur. Enfekte olmamış denge noktası adı verilen denge noktası, virüsün tamamen yok olduğu durumu açıklamaktadır. İkinci olarak, tümörün sürekli büyümeye devam etmesine bağlı olarak yardımcı T-hücreleri de aynı oranda üretilmeye devam edilecektir. Bu durumda, denge noktasında tümör hücreleri ve yardımcı T-hücreleri birlikte var olmaktadır. Bu denge noktasına endemik enfekte denge noktası denir. Son olarak, tümör hücrelerinin tamamen yok olması mümkündür. Buna tümörsüz denge noktası denir. Ancak, bu ifade edilen ve de biyolojik açıdan mümkün olabilecek durumlardan hangilerinin, ele alınan (2.1) sistemi için gerçekleştiği yapılacak matematiksel incelemeler ile belirlenecektir.

Sistemin denge noktaları belirlenmeden önce,

$$\begin{aligned}
f_1(t) &= r_1T(t) - k_1T(t)E(t) \\
f_2(t) &= r_2T(t) - \mu_1E(t) - \theta k_1T(t)E(t) - k_2E(t)V(t) \\
f_3(t) &= k_2E(t)V(t) - cI(t) \\
f_4(t) &= N\delta I(t) - \mu_2V(t).
\end{aligned}$$

olmak üzere,  $\mathbf{X}(t) = (T(t), E(t), I(t), V(t))^T$  ve  $\mathbf{F}(t) = (f_1(t), f_2(t), f_3(t), f_4(t))^T$  olarak alınırsa Sistem (2.1)

$$\frac{d\mathbf{X}(t)}{dt} = \mathbf{F}(t, \mathbf{X}(t)) \tag{2.3}$$

olarak vektör diferensiyel denklem formunda yazılabilir. Kesim 2.1.2'de ifade edildiği üzere, denge noktaları:

$$\mathbf{F}(\mathbf{X}) = 0$$

denkleminin  $T, E, I$  ve  $V$  için çözülmesi ile bulunur. Bununla ilgili lemmaya geçmeden önce bundan sonraki analizlerde kullanılacak olan iki değeri modeldeki parametrelere bağlı olarak

$$\mathfrak{R}_0 = r_2 - \theta r_1 \text{ ve } \mathfrak{R}_1 = \frac{N\delta k_2 r_1}{ck_1\mu_2}$$

şeklinde tanımlayalım.

**Lemma 2.1.2** (2.1) sistemi için,  $\mathfrak{R}_0 > 0$  şartı sağlanıyor ise negatif olmayan iki tane denge noktası ortaya çıkar:

1.  $\mathfrak{R}_1 \neq 1$  koşulu altında, enfekte olmamış denge noktası elde edilir ve bu denge noktası  $\mathbf{P}_0 = \left( \frac{\mu_1 r_1}{k_1(r_2 - \theta r_1)}, \frac{r_1}{k_1}, 0, 0 \right)$  ile belirlenir.
2.  $\mathfrak{R}_1 = 1$  koşulu altında endemik enfekte olmuş denge noktası elde edilir ve bu denge noktası  $\mathbf{P}^* = \left( \frac{\mu_1 r_1 + k_2 r_1 V}{k_1(r_2 - \theta r_1)}, \frac{r_1}{k_1}, \frac{r_1 k_2}{k_1 c} V, V \right)$  ile belirlenir. Burada  $V \in \mathbb{R}^+ \cup \{0\}$  dir.

Lemmanın ispatı ve hesaplamaların detayları EK A'da verilmiştir. Dikkat edilirse, (2.1) sistemi için tümörsüz denge noktası olarak aslandırılan denge noktası mevcut deildir.

## 2.1.2 Denge Noktalarının Kararlılık Analizi

Kesim 2.1.1'de belirlenen denge noktalarının kararlılıklarının belirlenmesi ile ilgili teoremler bu kesimde verilecektir. Teorem 2.1.1, enfekte olmamış denge noktasının kararlılığı için gereken şartları belirlerken; Teorem 2.1.2, endemik enfekte olmuş denge noktasının kararlılığı için gerekli kararlılık şartları belirlemektedir.

**Teorem 2.1.1** Sistem (2.1) için,  $\mathfrak{R}_1 < 1$  koşulu sağlanıyor ise enfekte olmamış denge noktası  $\mathbf{P}_0$  yerel asimptotik kararlıdır.

**İspat 2.1.2** Sistem (2.3), enfekte olmamış denge noktası civarında lineerleştirilerek sistemin Jacobiyen matrisi

$$J = \begin{bmatrix} 0 & -\frac{\mu_1 r_1}{r_2 - \theta r_1} & 0 & 0 \\ r_2 - \theta r_1 & -\mu_1 - \frac{\theta \mu_1 r_1}{r_2 - \theta r_1} & 0 & -\frac{r_1 k_2}{k_1} \\ 0 & 0 & -c & \frac{r_1 k_2}{k_1} \\ 0 & 0 & N\delta & -\mu_2 \end{bmatrix} \quad (2.4)$$



olarak elde edilir. Daha önce ifade edildiği üzere, bu matrisin tüm özdeğerleri negatif reel kısma sahip ise denge noktası kararlıdır. (2.11) ile verilen Jakobiyen matrisinin karakteristik denklemi:

$$\begin{aligned}
a_1 &= \frac{1}{r_2 - \theta r_1} ((c + \mu_2)(r_2 - \theta r_1) + \mu_1 r_2) \\
a_2 &= \frac{1}{k_1(r_2 - \theta r_1)} ((c\mu_2 k_1 - N\delta k_2 r_1)(r_2 - \theta r_1) + \mu_1 k_1 r_2 (c + \mu_2) + \mu_1 k_1 r_1 (r_2 - \theta r_1)) \\
a_3 &= \frac{\mu_1}{k_1(r_2 - \theta r_1)} (k_1 r_1 (c + \mu_2)(r_2 - \theta r_1) + r_2 (c\mu_2 k_1 - N\delta k_2 r_1)) \\
a_4 &= \frac{\mu_1 r_1}{k_1} (c\mu_2 k_1 - N\delta k_2 r_1).
\end{aligned}$$

olmak üzere

$$P(\lambda) = \lambda^4 + a_1 \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_3 \lambda + a_4 \quad (2.5)$$

dır. Teorem 1.2.3 ile verilen Routh-Hurwitz Kriterinden,  $\mathfrak{R}_1 < 1$  şartı altında (2.5)'teki karakteristik denklemin tüm köklerinin negatif reel kısmı olduğu sonucuna ulaşılır (Bkz. EK C). O halde, enfekte olmamış denge noktası yerel asimptotik kararlıdır. Eğer  $\mathfrak{R}_1 > 1$  ise  $a_4 > 0$  olarak elde edilir ve bu ise denge noktasının yerel asimptotik kararlı olamayacağı anlamına gelir (Bkz. EK C).  $\square$

**Teorem 2.1.2** Sistem (2.1) için, endemik enfekte olmuş denge noktası  $\mathbf{P}^*$  L-kararlıdır.

**İspat 2.1.3** Sistem (2.1), enfekte olmamış denge noktası civarında lineerleştirilerek sistemin Jacobiyen matrisi,  $V \in \mathbb{R}^+ \cup \{0\}$  olmak üzere

$$J = \begin{bmatrix} 0 & -r_1 \frac{\mu_1 + k_2 V}{r_2 - \theta r_1} & 0 & 0 \\ r_2 - \theta r_1 & -\mu_1 - k_2 V - \theta r_1 \left( \frac{\mu_1 + k_2 V}{r_2 - \theta r_1} \right) & 0 & -\frac{r_1 k_2}{k_1} \\ 0 & k_2 V & -c & \frac{r_1 k_2}{k_1} \\ 0 & 0 & N\delta & -\mu_2 \end{bmatrix}. \quad (2.6)$$

olarak elde edilir. Daha önce ifade edildiği üzere, bu matrisin tüm özdeğerleri negatif reel kısma sahip ise denge noktası kararlıdır. (2.6) ile verilen Jakobiyen matrisinin karakteristik denklemi:

$$\begin{aligned}
a_1 &= c + \mu_1 + \mu_2 + k_2V + \theta r_1 \frac{\mu_1 + k_2V}{r_2 - \theta r_1} \\
a_2 &= \theta r_1 (c + \mu_2) \frac{\mu_1 + V k_2}{r_2 - \theta r_1} + (V k_2 + \mu_1)(c + \mu_2 + r_1) \\
a_3 &= c\mu_1 r_1 + \mu_1 \mu_2 r_1 + cV \mu_2 k_2 + cV k_2 r_1 + V \mu_2 k_2 r_1 \\
a_4 &= 0.
\end{aligned} \tag{2.7}$$

olmak üzere

$$P(\lambda) = \lambda^4 + a_1 \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_3 \lambda + a_4 \tag{2.8}$$

ile belirlenir. Buradan ise bir özdeğerin sıfır olması gerektiği sonucuna ulaşılır. Teorem 1.2.3 ile verilen Routh-Hurwitz kriteri indirgenmiş

$$P(\lambda) = \lambda^3 + a_1 \lambda^2 + a_2 \lambda + a_3$$

karakteristik polinomuna uygulanırsa kalan üç özdeğerin negatif reel kısıma sahip olduğu görülür. O halde, endemik enfekte olmuş denge noktası yerel L-kararlıdır (Bkz. EK C). □

Bu kesimdeki teoremlerin ispatlarıyla ilgili detaylar için EK B ve EK C'ye bakılabilir.

## 2.2 Kontrol Modeli ve Analizi

HIV enfeksiyonunun, bağışıklık sistemi üzerinde nasıl bir etkisi olduğunun gözlemlenebilmesi için ayrıca enfeksiyonun olmadığı durumu açıklayan

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= r_1T(t) - k_1T(t)E(t) \\ \frac{dE}{dt} &= r_2T(t) - \mu_1E(t) - \theta k_1T(t)E(t)\end{aligned}\tag{2.9}$$

iki boyutlu sistemin de kontrol modeli olarak incelenmesi gerekmektedir.

Model, tümör hücreleri, yardımcı T-hücreleri popülasyonlarını içermektedir ve modeldeki her parametrenin pozitif olduğu kabul edilmiştir.

Burada  $T(t)$  ve  $E(t)$  sırasıyla herhangi bir  $t$  zamanındaki tümör hücreleri ve yardımcı T-hücreleri yoğunluğunu göstermektedir. Tümör hücrelerinin  $r_1$  sabit katsayısıyla üstel olarak büyüdüğü varsayılmaktadır. Yardımcı T-hücreleri ise tümör hücrelerinin bir sonucu olarak  $r_2$  sabit katsayısı ile oluşmaktadır. Her bir hücrenin sonlu bir yaşam süresi olduğundan,  $\mu_1$  parametresi yardımcı T-hücrelerinin doğal ölüm oranlarını belirtmektedir. Tümör ve yardımcı T-hücreleri arasındaki etkileşimin, sabit  $k_1$  katsayısı ile tümör hücrelerinin yoğunluğunu düşürdüğü varsayılmaktadır. Ayrıca, bu etkileşim yardımcı T-hücrelerinin de yoğunluğunu  $\theta$  ( $\theta \leq 1$ ) parametresiyle azaltmaktadır.

İlk olarak, Teorem 2.1.1'den bu sisteminin yörüngelerinin  $\mathbb{R}_+^2$  bölgesinde değişmeyen olduğu söylenebilir. Sistemin denge noktaları belirlenmeden önce,

$$\begin{aligned}f_1(t) &= r_1T(t) - k_1T(t)E(t) \\ f_2(t) &= r_2T(t) - \mu_1E(t) - \theta k_1T(t)E(t)\end{aligned}$$

olmak üzere,  $\mathbf{X}(t) = (T(t), E(t))^T$  ve  $\mathbf{F}(t) = (f_1(t), f_2(t))^T$  olarak alınırsa Sistem (2.9)

$$\frac{d\mathbf{X}(t)}{dt} = \mathbf{F}(t, \mathbf{X}(t)) \quad (2.10)$$

olarak vektör diferensiyel denklemformunda yazılabilir.

## Denge Noktaları

Sistem 2.9'un denge noktaları,

$$\mathbf{F}(\mathbf{X}) = 0$$

denkleminin  $T$  ve  $E$  için çözülmesi ile  $\Re_0 > 0$  şartı altında

$$\mathbf{S}_0 = (0, 0) \quad \text{ve} \quad \mathbf{S}^* = \left( \frac{\mu_1 r_1}{k_1(r_2 - \theta r_1)}, \frac{r_1}{k_1} \right)$$

olarak bulunur.

## Denge Noktalarının Kararlılık Analizi

Kontrol modelinin denge noktalarının kararlılığı aşağıdaki teorem geçerlidir.

**Teorem 2.2.1** *Sistem (2.9) için, tümörsüz denge noktası  $\mathbf{S}_0$  kararsız,  $\mathbf{S}^*$  denge noktası ise yerel asimptotik karardır.*

**İspat 2.2.1** *Sistem (2.9) için Jacobiyen matrisi*

$$J(T, E) = \begin{bmatrix} r_1 - k_1 E & -k_1 T \\ r_2 - \theta k_1 E & -\mu_1 - \theta k_1 T \end{bmatrix} \quad (2.11)$$

olarak elde edilir. Öyleyse  $S_0$  denge noktası için

$$J(\mathbf{S}_0) = \begin{bmatrix} r_1 & 0 \\ r_2 & -\mu_1 \end{bmatrix}$$

olarak yazılabilir. Burada  $\det(J(S_0)) < 0$  olduğundan bu denge noktası kararsızdır.

Diğer denge noktası için ise

$$J(\mathbf{S}^*) = \begin{bmatrix} 0 & -\frac{\mu_1 r_1}{(r_2 - \theta r_1)} \\ r_2 - \theta r_1 & -\frac{\mu_1 r_2}{(r_2 - \theta r_1)} \end{bmatrix} \quad (2.12)$$

olmak üzere  $\det(J(\mathbf{S}^*)) > 0$  ve  $\text{tr}(J(\mathbf{S}^*)) < 0$  olduğu görülür. Öyleyse bu denge noktası yerel asimptotik karardır.  $\square$

### 3. NÜMERİK ÇALIŞMALAR

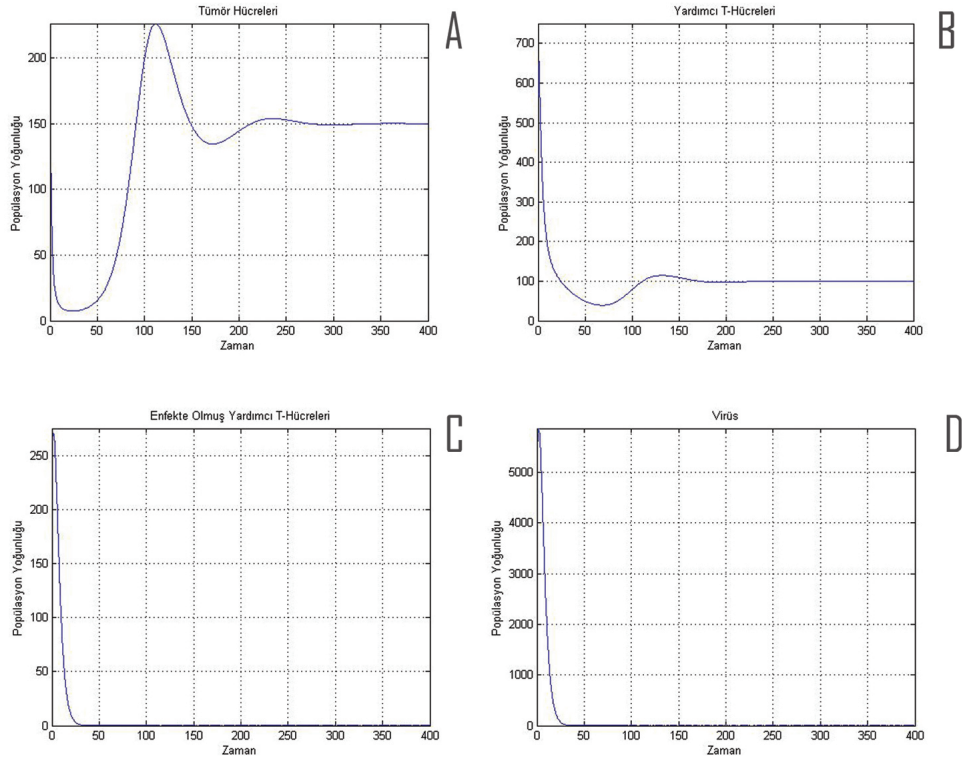
Biyolojik yapıları anlamak için kullanılan matematiksel modellerin çoğunda, modeli oluşturan diferensiyel denklem sisteminin analitik bir çözümünü bulmak her zaman mümkün değildir. Bu nedenle, bu tarz problemlerde nümerik metotlar kullanılarak çözüme yaklaşık çözüm üretmek önemlidir.

Bu kesimde amaç, (2.1) sistemindeki virüs ve tümör dinamiğini nümerik olarak da gözlemek ve incelenmektir. Yapılan her bir nümerik simülasyon için MATLAB programı ve bu programdaki ODE paketi (ode45) kullanılmıştır. Bu kesimde elde edilen sonuçlar, Kesim 2’de yapılan teorik çalışmaların daha iyi anlaşılmasına ve bu çalışmaların geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

Çizelge 3.1: Birinci simülasyon için parametre değerleri

Parametreler	Anlamları	Değerleri
$r_1$ [7]	Tümör hücrelerinin büyüme oranı	0.1
$k_1$ [8]	Tümör hücrelerinin etkileşimden ölüm oranı	0.001
$r_2$ [8]	Yardımcı T-hücrelerinin üretilme oranı	0.03
$\mu_1$ [1]	Yardımcı T-hücrelerinin ölüm oranı	0.03
$\theta$ [1]	Yardımcı T-hücrelerinin etkileşimden ölüm oranı	0.1
$k_2$ [3]	Enfeksiyon oranı	$2.4 \times 10^{-5}$
$c$ [1]	Enfekte yardımcı T-hücrelerinin ölüm oranı	0.3
$N$ [3]	Enfekte hücre yoğunluğu	275
$\delta$ [3]	Enfekte hücrelerden salınan serbest virüs oranı	0.3
$\mu_2$ [1]	Serbest HIV parçacıklarının ölüm oranı	3.8

Herhangi sayısal bir çalışma yapmadan önce, bu çalışmalarda kullanılacak olan parametre değerlerinin seçilmesi gerekmektedir. Bu kesimde yer alan nümerik yaklaşımlarda kullanılan parametre değerleri, biyolojik klinik deneyleri içeren veya benzer matematiksel modelleri inceleyen çalışmaların literatür incelemesi ile belirlenmiştir. Kullanılan parametrelerin tüm listesi, değerleri ve alındıkları referanslar ile birlikte Çizelge 3.1 ve Çizelge 3.2’de verilmiştir.



Şekil 3.1: Enfekte olmamış denge noktasının çözüm grafikleri

İlk olarak, Sistem (2.1) için başlangıç koşulları belirlenmiş ve parametre değerleri Çizelge 3.1'deki gibi seçilmiştir. Seçilen bu parametreler neticesinde Teorem 2.1.2'nin hipotezleri sağlanmaktadır. Öyleyse Kesim 2.1.1'de enfekte olmamış denge noktası olarak adlandırılan denge noktası elde edilir. Ayrıca, seçilen bu parametreler ile Teorem 2.1.1'in hipotezleri de sağlanmaktadır. Yani bu teorem sonucunda enfekte olmamış denge noktası kararlıdır.

Enfekte olmamış denge noktası  $P_0$ 'ın kararlılığı Şekil 3.1'de görülmektedir. Bu şekilde (A): tümör hücreleri, (B): yardımcı T-hücreleri, (C): enfekte olmuş yardımcı T-hücreleri ve (D): virüs için çözüm grafiklerini göstermektedir. Canlıda, tümör ve yardımcı T-hücrelerinin belli bir değere sahip olduğu gözlenirken, virüs ve enfekte T-hücreleri tamamen yok olduğu gözlemlenir. Ancak HIV bulaşan bir canlının bu virüsü hayatının sonuna kadar taşıdığı bilinmektedir. Bu nedenle, bu denge noktasının elde edildiği durum biyolojik açıdan çok da uygun değildir. Dolayısıyla biyolojik olarak önemli olan denge noktası, endemik enfekte olmuş denge noktasıdır.

Şimdi ise Sistem (2.1) için başlangıç koşulları ile birlikte gereken parametreler seçilmiştir. Birinci çalışmadakinden farklı olarak seçilen parametre değerleri Çizelge 3.2'de görülebilir.

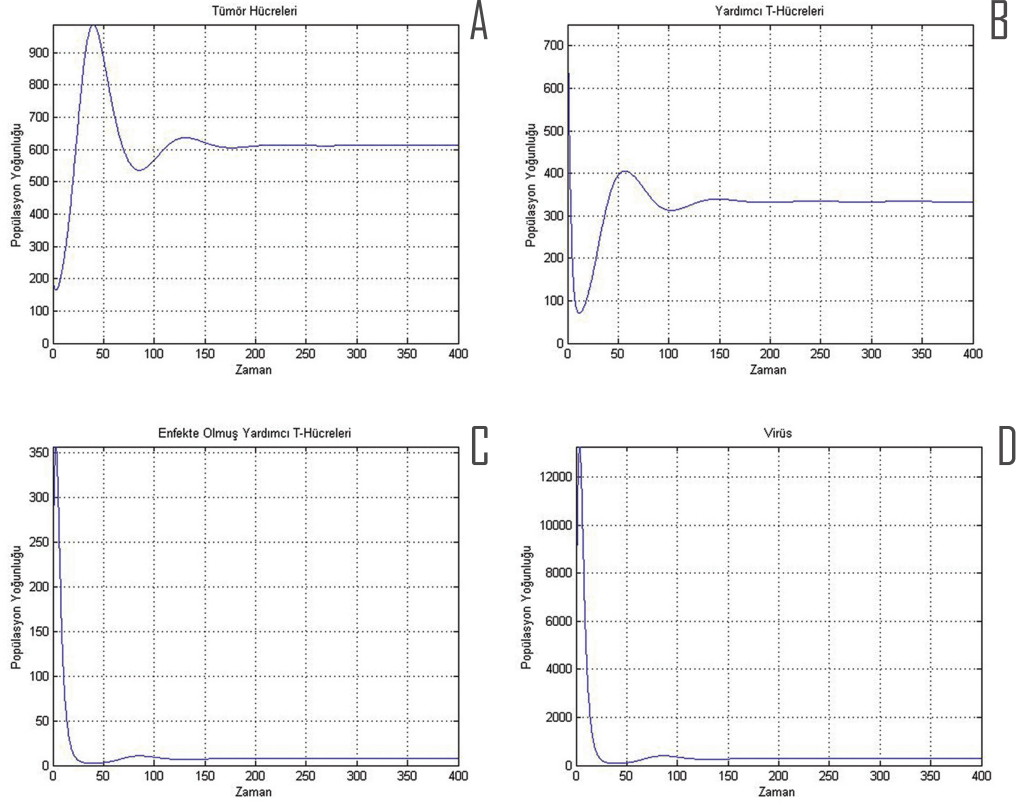
Çizelge 3.2: İkinci simülasyon için parametre değerleri

Parametreler	Anlamları	Değerleri
$k_1$ [8]	Tümör hücrelerinin etkileşimden ölüm oranı	0.0003
$\mu_2$ [1]	Serbest HIV parçacıklarının ölüm oranı	2.2

Bu parametre değerleri neticesinde Teorem 2.1.2'nin hipotezleri sağlanmaktadır. Öyleyse Kesim 2.1.1'de endemik enfekte olmuş denge noktası olarak adlandırılan denge noktası elde edilir. Ayrıca, Teorem 2.1.2'nin hipotezleri de sağlanmaktadır. Bu teorem sonucunda ise endemik enfekte denge noktasının kararlı olduğu sonucuna ulaşılır. Şekil 3.2'de ise endemik enfekte olmuş denge noktası  $P^*$ 'ın



kararlılığı görülmektedir. Bu şekilde (A): tümör hücreleri, (B): yardımcı T-hücreleri, (C): enfekte olmuş yardımcı T-hücreleri ve (D): virüs için çözüm grafiklerini göstermektedir. Canlıda, tümör ve yardımcı T-hücrelerinin belli bir değerde dengeye oturduğu görülür.

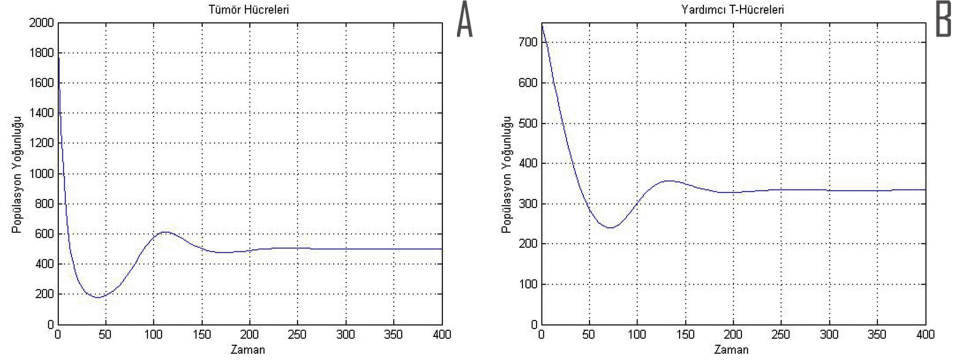


Şekil 3.2: Endemik enfekte olmuş denge noktasının çözüm grafikleri

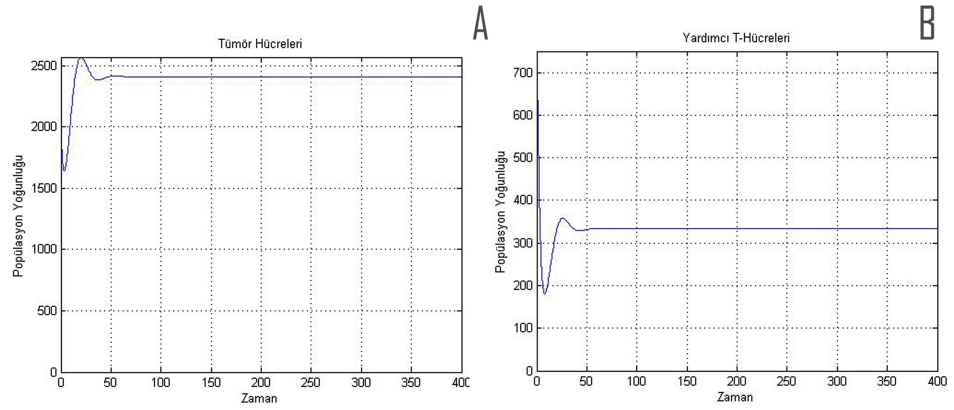
HIV enfeksiyonunun, bağışıklık sistemi üzerindeki etkisini gözlemek için; HIV enfeksiyonunun olmadığı durumu gösteren 2.9 kontrol modeli Kesim 2’de analiz edilmiştir. Yapılan son nümerik çalışmada ise modelde elde edilen  $S^*$  denge noktası ile HIV enfeksiyonlu durumu açıklayan Model 2.1’deki biyolojik açıdan mümkün olan  $P^*$  denge noktası ve bu denge noktalarının kararlılık durumları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, yukarıdaki parametre değerleri ile seçilen yeni başlangıç noktaları kullanılmıştır.

Kontrol modeli için elde edilen pozitif denge noktası  $S^*$ ’ın kararlılığı Şekil 3.3’te görülebilir. Bu şekilde (A): tümör hücreleri için çözüm grafiği iken (B): yardımcı T-hücreleri için çözüm grafiğidir. Ayrıca, Şekil 3.4’te ise Model 2.1’in tümör hücreleri ve yardımcı T-hücreleri için çözüm grafikleri görülebilir.

Dikkat edilirse, her iki modelde de tümör hücreleri belli bir noktada kararlı olarak dengeye oturmaktadır. Fakat HIV enfeksiyonlu modeldeki tümör hücrelerinin denge noktası kontrol modelindekinden büyüktür. Elde edilen bu nümerik sonuçlardan HIV enfeksiyonu altında bağışıklık sisteminin baskılandığı açıktır. HIV enfeksiyonu yokken bağışıklık sisteminin tümörü kontrol edebilmesi daha hızlıdır. Dolayısıyla HIV enfeksiyonu olan canlılarda tümör daha çok ve daha hızlı büyür.



Şekil 3.3: Kontrol modelinin çözüm grafikleri



Şekil 3.4: Endemik enfekte olmuş denge noktasının çözüm grafikleri

## 4. SONUÇ

Popülasyonların modellenmesi ve inşa edilen modellerin analiz edilmesi; yapılan çalışmalardaki dinamiklerin daha iyi anlaşılmasına, yorumlanmasına ve çözüm arayışlarının zenginleşmesine olanak sağlar. Bu tez çalışmasında da aynı şiar ile hareket edilmiş, ortaya çıkışından günümüze kadar pek çok kişinin ölümüne sebep olan HIV enfeksiyonunu anlamaya yönelik bir model geliştirilmiş ve analiz edilmiştir.

Matematiksel modellemede amaç, modellerin sürekli geliştirilerek gerçeğe daha yakın hale getirilmesidir. Tezin önceki kesimlerinde de belirtildiği üzere bilim, üzerine eklenerek gider. Yapılan bir çalışma, kendinden sonrakilere ışık tutar, kapı aralar. Bu tez çalışmasındaki model de; detaylı literatür incelemesi sonucunda ulaşılan tüm modellerden yola çıkılarak geliştirilmiştir.

İlk kesimde HIV virüsünün yapısı ve etkileri üzerinde durulmuş; dünyadaki güncel rakamlarla bu virüsün ne kadar yaygın olduğu gösterilmiştir. Daha sonra da tezin yol gösterici kavramı, lineer olmayan dinamik sistemler teorisi ele alınmıştır. Model üzerinde yapılan analizlerde ise sistemin denge noktaları belirlenmiş ve bu noktaların kararlılık analizleri yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar ise son kesimde yapılan nümerik çalışmalar ile desteklenmiş ve açıklanmıştır.

Bu çalışmada kontrol modelinin incelenmesi ile birlikte, HIV ile enfekte olmamış bireylerde bağışıklık sisteminin tümörleri daha hızlı kontrol altına alabildiği sonucuna ulaşılır. Bu sonuç, HIV enfeksiyonunun bağışıklık sistemini baskıladığı gerçeğini açıkça ortaya koymaktadır. HIV enfeksiyonu, bağışıklık sisteminin tümörlerle savaşma gücünü azaltmaktadır. Bu durum ise tümör hücrelerinin bağışıklık sistemi gözetiminden kaçarak yayılmasına olanak sağlamaktadır. Yani,

HIV enfeksiyonu bağışıklık sisteminin zayıflamasına neden olur. Ayrıca yapılan tez çalışmasında, bağışıklık sistemindeki bu zayıflığın bireylerde tümör gelişmesine ve bu tümörlerin yayılmasına öncülük ettiği sonucuna ulaşılır. Bu durum, klinik olarak da HIV ile enfekte olmuş bireylerde gözlemlenmektedir. Bu bireylerde, Kaposi sarkomu olmak üzere HIV enfeksiyonu kaynaklı tümör türleri görülür.

Her ne kadar incelenen model kompleks olmasa da elde edilen sonuçlar HIV enfeksiyonunu ve tümör bağışıklık sistemi dinamiğinin anlaşılmasına yardımcı olur. Ayrıca elde edilen bütün sonuçlar, bu modelin geliştirilmesinde kullanılabilir. Yaptığımız çalışmaları daha da genişleterek literatürün gelişmesine katkı sağlama amacındayız.

# KAYNAKLAR

- [1] Rihan F.A., Rahman D.H.A., Delay differential model for tumour-immune dynamics with HIV infection of CD4<sup>+</sup> T-cells, *International Journal of Computer Mathematics*, 90(3), 594-614, 2013.
- [2] Bodnar M., Forys U., Szymanska Z., Model of AIDS-related tumour with time delay, XI Congress of Applied Mathematics, 1-8, Ciudad Real, Spain, September 2009 .
- [3] Forys U., Poleszczuk J., A delay-differential equation model of HIV related cancer-immune system dynamics, *Mathematical Biosciences and Engineering*, 8(2), 627-41, 2001.
- [4] Lou J., Ruggeri T., Tebaldi C., Modelling cancer in hiv-1 infected individuals: equilibria,cycles and chaotic behavior, *Mathematical Biosciences and Engineering*, 3(2), 313-24, 2006.
- [5] Lou J., Ruggeri T., A time delay model about AIDS-related cancer: equilibria, cycles and chaotic behavior, *Ricerche di Matematica*, 56(2), 195-208, 2007.
- [6] Gerloni M., Zanetti M., CD4 T cells in tumor immunity, *Springer Seminars in Immunopathology*, 27(1), 37-48, 2005.
- [7] Qi A.S., Du Y., *The nonlinear models for immunity* , Shanghai Scientific and Technological Education Publishing House, 124-149, 1998 .
- [8] Perelson A.S., Kirschner D.E., Boer R.D., Dynamics of HIV infection of CD4<sup>+</sup> T cells, *Mathematical Biosciences*, 114(1), 81-125, 1993.

- [9] Kirchner D., Using Mathematics to Understand HIV Immune Dynamics, Notices of The AMS, 43(2), 191-202, 1996.
- [10] Hutter G., Schneider T., Thiel E., Transplantation of selected or transgenic blood stem cells-a future treatment for HIV/AIDS?, Journal of the International AIDS Society, 12(10), 2009.
- [11] Culshaw R.V., Ruan S., A delay differential equation model of HIV infection of CD4<sup>+</sup> T-cells, Mathematical Biosciences, 165, 27-395, 2000.
- [12] Thieme H.R., Mathematics in Population Biology, *Princeton University Press*, Princeton, 2003.
- [13] Crandall K.A., The Evolution of HIV, *Johns Hopkins University Press*, Baltimore, Maryland, 1999.
- [14] Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P., Molecular Biology of the Cell, *Garland Science*, New York, 2002.
- [15] Hoppensteadt F., Getting started in mathematical biology, Noticez Of The AMS, 42, 969-975, 1995.
- [16] Watts J.M., Dang K.K., Gorelick R.J., Leonard C.W., Bess J.W.Jr., Swanstrom R., Burch C.L., Weeks K.M., Architecture and secondary structure of an entire HIV-1 RNA genome, Nature, 460, 2009.
- [17] Cranage M.P., Macaques Infected with Live Attenuated SIVmac Are Protected against Superinfection via the Rectal Mucosa, Virology, 229(1), 143-154, 1997.
- [18] Klatzmann D., Barre-Sinoussi F., Selective tropism of lymphadenopathy-associated virus (LAV) for helper-inducer T-lymphocytes, Science. 225(4657), 59-62, 1984.
- [19] Klatzmann D., Champagne E., T-lymphocyte T4 molecule behaves as receptor for human retrovirus LAV, Nature, 312, 767-778, 1984.
- [20] Gupta P., Balachandran R., Cell-to-cell transmission of humman immunodeficiency virus type 1 in the presence of azidothymidine and neutralizing antibody, Journal Of Virology, 63(5), 2361-2365, 1989.

- [21] Pearce-Pratt R., Phillips D.M., Studies of adhesion of lymphocytic cells: Implications for sexual transmission of HIV, *Biology of reproduction*, 48(3), 431-435, 1993.
- [22] Adam J.A., Bellomo N., A Survey of Models for Tumor-Immune System Dynamics, *Birkhauser*, Boston, 1997.
- [23] Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A, Medical Microbiology, *Elsevier*, Philadelphia, 2013.
- [24] Brooks G.F., Carroll K.C., Butel J.S., Morse S.A., Mietzner T.A., Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology, *The McGraw-Hill Companies*, 2013.
- [25] Tortora G.J., Funke B.R., Case C.L. Microbiology An Introduction, *Benjamin Cummings*, San Francisco, 2002.
- [26] Ryan K.J., Ray C.G., Ahmad N., Drew W.L., Plorde J.J., Sherris Medical Microbiology, *The McGraw-Hill Companies*, 2010.
- [27] "AIDS by the numbers 2015" erişim adresi: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2015>, erişim tarihi: 27 Kasım 2015.
- [28] Coffin J.M., Hughes S.H., Varmus H.E., The Place of Retroviruses in Biology, *Cold Spring Harbor Laboratory Press*, New York, 1997.



# EKLER

## A. Modelin Denge Noktalarının Bulunması

Sistem (2.1)'in

$$\begin{aligned}f_1(t) &= r_1T(t) - k_1T(t)E(t) \\f_2(t) &= r_2T(t) - \mu_1E(t) - \theta k_1T(t)E(t) - k_2E(t)V(t) \\f_3(t) &= k_2E(t)V(t) - cI(t) \\f_4(t) &= N\delta I(t) - \mu_2V(t).\end{aligned}$$

olmak üzere,  $\mathbf{X}(t) = (T(t), E(t), I(t), V(t))^t$  ve  $\mathbf{F}(t) = (f_1(t), f_2(t), f_3(t), f_4(t))^t$  olarak alınırsa,

$$\frac{d\mathbf{X}(t)}{dt} = \mathbf{F}(t, \mathbf{X}(t))$$

şeklinde vektör diferensiyel denklem formunda yazılabileceği Kesim 2'de daha önce ifade edilmiştir. Denge noktaları ise

$$\mathbf{F}(\mathbf{X}) = 0$$

denkleminin  $T, E, I$  ve  $V$  için çözülmesi ile bulunur.

Yani

$$r_1T - k_1TE = 0 \quad (\text{A.1})$$

$$r_2T - \mu_1E - \theta k_1TE - k_2EV = 0 \quad (\text{A.2})$$

$$k_2EV - cI = 0 \quad (\text{A.3})$$

$$N\delta I - \mu_2V = 0 \quad (\text{A.4})$$

denklemlerinin ortak çözümü ile denge noktaları elde edilir. A.1 eşitliğinden elimizde:

$$T(r_1 - k_1E) = 0 \implies T = 0 \text{ veya } r_1 - k_1E = 0$$

denklemleri var olup, o halde iki durum vardır.

**Durum 1**  $T = 0$  olsun. Öyleyse A.2 eşitliğinden

$$-\mu_1E - k_2EV = 0 \implies E(\mu_1 + k_2V) = 0 \implies E = 0 \text{ veya } \mu_1 + k_2V = 0$$

elde edilir. Yani, bu durumda iki alt durum vardır.

**Alt Durum 1.1**  $E = 0$  olsun. A.3 eşitliğinden

$$-cI = 0 \implies I = 0$$

ve A.4 eşitliğinden

$$-\mu_2V = 0 \implies V = 0$$

elde edilir.

Sonuç olarak ise ilk denge noktası

$$\begin{bmatrix} T \\ E \\ I \\ V \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (\text{A.5})$$

ile verilir.

**Alt Durum 1.2** Şimdi de  $\mu_1 + k_2V = 0 \implies V = -\frac{\mu_1}{k_2}$  olsun. A.3 eşitliğinden,

$$-\frac{\mu_1}{k_2}k_2E - cI = 0$$

ve A.4 eşitliğinden

$$N\delta I + \mu_2 \frac{\mu_1}{k_2} = 0 \implies I = -\frac{\mu_1\mu_2}{k_2N\delta}$$

elde edilir. Ayrıca A.3 eşitliğinden

$$-\frac{\mu_1}{k_2}k_2E + c\frac{\mu_1\mu_2}{k_2N\delta} = 0 \implies E = \frac{c\mu_2}{k_2N\delta}$$

ulaşılır. Sonuç olarak, ikinci denge noktası

$$\begin{bmatrix} T \\ E \\ I \\ V \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{c\mu_2}{k_2N\delta} \\ -\frac{\mu_1\mu_2}{k_2N\delta} \\ -\frac{\mu_1}{k_2} \end{bmatrix} \quad (\text{A.6})$$

şeklinde elde edilir.

**Durum 2** İkinci durum ise  $E = \frac{r_1}{k_1}$  dir.

A.2'den

$$r_2 T - \mu_1 \frac{r_1}{k_1} - \theta k_1 \frac{r_1}{k_1} T - k_2 \frac{r_1}{k_1} V = 0 \implies T(k_1 r_2 - \theta k_1 r_1) - \mu_1 r_1 - k_2 r_1 V = 0$$

elde edilir. A.3'ten

$$k_2 \frac{r_1}{k_1} V - cI = 0 \implies k_2 r_1 V - ck_1 I = 0$$

ve A.4'ten

$$N\delta I - \mu_2 V = 0$$

ifadeleri elde edilerek

$$\begin{bmatrix} k_2 r_1 & -ck_1 \\ -\mu_2 & N\delta \end{bmatrix} \begin{bmatrix} V \\ I \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (\text{A.7})$$

sistemine ulaşılır. Bu sistemde

$$B = \begin{bmatrix} k_2 r_1 & -ck_1 \\ -\mu_2 & N\delta \end{bmatrix}$$

olarak alınırsa, sistemin çözümü  $\det(B)$  ye bağlı olarak iki alt duruma ayrılır.

**Alt Durum 2.1**  $\det(B) \neq 0 \implies N\delta k_2 r_1 \neq ck_1 \mu_2$  olsun. Bu durumda A.7 sisteminin  $I = V = 0$  olacak şekilde tek bir çözümü vardır.  $r_2 \neq \theta r_1$  kabulü ile birlikte A.2'den

$$T(k_1 r_2 - \theta k_1 r_1) - \mu_1 r_1 = 0 \implies T = \frac{\mu_1 r_1}{k_1 (r_2 - \theta r_1)}$$

elde edilir. Öyleyse üçüncü denge noktası

$$\begin{bmatrix} T \\ E \\ I \\ V \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\mu_1 r_1}{k_1(r_2 - \theta r_1)} \\ k_1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (\text{A.8})$$

olarak belirlenir.

**Alt Durum 2.2** Şimdi de  $\det(B) = 0$  olsun. Öyleyse  $N\delta k_2 r_1 = ck_1 \mu_2$  elde edilir. Sistem A.7'nin çözümü  $V \in \mathfrak{R}$  ve  $I = \frac{\mu_2}{N\delta} V = \frac{r_1 k_2}{k_1 c} V$  olarak elde edilir.  $r_2 \neq \theta r_1$  kabülü ile birlikte A.2'den

$$T(k_1 r_2 - \theta k_1 r_1) - \mu_1 r_1 - k_2 r_1 V = 0 \implies T = \frac{\mu_1 r_1 + k_2 r_1 V}{k_1(r_2 - \theta r_1)}$$

ifadesine ulaşılır. Yani dördüncü denge noktası

$$\begin{bmatrix} T \\ E \\ I \\ V \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\mu_1 r_1 + k_2 r_1 V}{k_1(r_2 - \theta r_1)} \\ \frac{r_1}{k_1} \\ \frac{r_1 k_2}{k_1 c} V \\ V \end{bmatrix} \quad (\text{A.9})$$

olarak belirlenir.

Dört farklı denge noktası elde etmemize rağmen bunlardan sadece iki tanesi biyolojik açıdan kabul edilebilirdir. Bu denge noktaları ise  $\mathbf{P}_0 = \left( \frac{\mu_1 r_1}{k_1(r_2 - \theta r_1)}, \frac{r_1}{k_1}, 0, 0 \right)$  ve  $V \in \mathbb{R}^+ \cup \{0\}$  olmak üzere  $\mathbf{P}^* = \left( \frac{\mu_1 r_1 + k_2 r_1 V}{k_1(r_2 - \theta r_1)}, \frac{r_1}{k_1}, \frac{r_1 k_2}{k_1 c} V, V \right)$  dir.

## B. Denge Noktalarına Ait Karakteristik Polinomlar

Sistem 2.3 için Jakobiye matrisi

$$J = \begin{bmatrix} r_1 - Ek_1 & -Tk_1 & 0 & 0 \\ r_2 - \theta Ek_1 & -\mu_1 - Vk_2 - T\theta k_1 & 0 & -Ek_2 \\ 0 & Vk_2 & -c & Ek_2 \\ 0 & 0 & N\delta & -\mu_2 \end{bmatrix} \quad (\text{B.1})$$

şeklinde belirlenir. Öyleyse, bulunan denge noktaları için karakteristik denklemi belirleyelim. İlk olarak  $N\delta k_2 r_1 \neq ck_1 \mu_2$  şartı ile mevcut olan

$$\mathbf{P}_0 = \begin{bmatrix} T \\ E \\ I \\ V \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\mu_1 r_1}{k_1(r_2 - \theta r_1)} \\ \frac{r_1}{k_1} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

denge noktası, B.1 eşitliği ile verilen Jakobiye matriste yerine yazılırsa

$$J = \begin{bmatrix} 0 & -\frac{\mu_1 r_1}{r_2 - \theta r_1} & 0 & 0 \\ r_2 - \theta r_1 & -\mu_1 - \frac{\theta \mu_1 r_1}{r_2 - \theta r_1} & 0 & -\frac{r_1 k_2}{k_1} \\ 0 & 0 & -c & \frac{r_1 k_2}{k_1} \\ 0 & 0 & N\delta & -\mu_2 \end{bmatrix}$$

olarak bu denge noktası için Jakobiye matrisi bulunur.

Bulunan bu Jakobiye matrisi için karakteristik denklem ise

$$\begin{aligned}
a_1 &= \frac{1}{r_2 - \theta r_1} ((r_2 - \theta r_1)(c + \mu_2) + \mu_1 r_2) \\
a_2 &= \frac{1}{k_1(r_2 - \theta r_1)} ((r_2 - \theta r_1)(c\mu_2 k_1 - N\delta k_2 r_1) + \mu_1 k_1 r_2 (c + \mu_2) + \mu_1 k_1 r_1 (r_2 - \theta r_1)) \\
a_3 &= \frac{\mu_1}{k_1(r_2 - \theta r_1)} (k_1 r_1 (c + \mu_2) (r_2 - \theta r_1) + r_2 (c\mu_2 k_1 - N\delta k_2 r_1)) \\
a_4 &= \frac{\mu_1 r_1}{k_1} (c\mu_2 k_1 - N\delta k_2 r_1)
\end{aligned} \tag{B.2}$$

olmak üzere

$$P(\lambda) = \lambda^4 + a_1 \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_3 \lambda + a_4$$

ile belirlenir. İkinci olarak ise  $N\delta k_2 r_1 = c k_1 \mu_2$  koşulu altında ortaya çıkan

$$\mathbf{P}^* = \begin{bmatrix} T \\ E \\ I \\ V \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\mu_1 r_1 + k_2 r_1 V}{k_1(r_2 - \theta r_1)} \\ \frac{r_1}{k_1} \\ \frac{r_1 k_2}{k_1 c} V \\ V \end{bmatrix}$$

denge noktası, B.1 eşitliği ile verilen Jakobiyen matriste yerine yazılırsa

$$J = \begin{bmatrix} 0 & -r_1 \frac{\mu_1 + k_2 V}{r_2 - \theta r_1} & 0 & 0 \\ r_2 - \theta r_1 & -\mu_1 - k_2 V - \theta r_1 \left( \frac{\mu_1 + k_2 V}{r_2 - \theta r_1} \right) & 0 & -\frac{r_1 k_2}{k_1} \\ 0 & k_2 V & -c & \frac{r_1 k_2}{k_1} \\ 0 & 0 & N\delta & -\mu_2 \end{bmatrix}$$

olarak bu denge noktası için Jakobiyen matrisi bulunur.



Bulunan bu Jakobiyen matrisi için karakteristik denklem ise

$$\begin{aligned}a_1 &= c + \mu_2 + \frac{r_2}{r_2 - \theta r_1} (\mu_1 + k_2 V) \\a_2 &= \frac{r_2}{r_2 - \theta r_1} (c + \mu_2) (\mu_1 + k_2 V) + r_1 (\mu_1 + k_2 V) \\a_3 &= (\mu_1 r_1 + V k_2 r_1) (c + \mu_2) + c V \mu_2 k_2 \\a_4 &= 0\end{aligned}\tag{B.3}$$

olmak üzere

$$P(\lambda) = \lambda^4 + a_1 \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_3 \lambda + a_4$$

ile belirlenir.

## C. Denge Noktalarının Kararlılığının Belirlenmesi

İlk olarak

$$\mathfrak{R}_0 = r_2 - \theta r_1 \text{ ve } \mathfrak{R}_1 = \frac{N\delta k_2 r_1}{ck_1 \mu_2}$$

şeklinde tanımlansın. Kabul edelim ki  $\mathfrak{R}_1 \neq 1$  ve  $\mathfrak{R}_0 > 0$  şartları sağlansın. O halde Sistem 2.3 için sadece enfekte olmamış denge noktası mevcuttur. Öyleyse bu denge noktasının kararlılığı incelenirken

1.  $\mathfrak{R}_1 > 1$  ve  $\mathfrak{R}_0 > 0$
2.  $\mathfrak{R}_1 < 1$  and  $\mathfrak{R}_0 > 0$

olmak üzere iki ayrı durum mümkündür. Ancak  $\mathfrak{R}_1 > 1$  şartı ile  $a_4 < 0$  elde edilir. Bu ise bütün parametreler pozitif kabul edildiğinden, enfekte olmamış denge noktasının Teorem 1.2.3'ten lokal asimptotik kararlı olamayacağını gösterir. Öyleyse enfekte olmamış denge noktasının kararlı olabilmesi için yukarıdaki ikinci şart sağlanmalıdır.

Kabul edelim ki ikinci şart sağlansın. Bu durumda Teorem 1.2.3'in hipotezlerinin sağlanıp sağlanmadığına bakalım. Bunun için karakteristik denklemin katsayılarını basitleştirmek adına

$$\begin{aligned} A &= c + \mu_2 \\ B &= r_2 - \theta r_1 \\ C &= c\mu_2 k_1 - N\delta k_2 r_1. \end{aligned}$$

olarak tanımlanırsa  $A, B, C > 0$  olduğu görülür. Öyleyse enfekte olmamış denge noktası için karakteristik denklemin katsayıları:

$$\begin{aligned} a_1 &= \frac{1}{B}(AB + \mu_1 r_2) \\ a_2 &= \frac{1}{k_1 B}(BC + \mu_1 k_1 r_2 A + \mu_1 k_1 r_1 B) \\ a_3 &= \frac{\mu_1}{k_1 B}(k_1 r_1 AB + r_2 C) \\ a_4 &= \frac{\mu_1 r_1}{k_1} C. \end{aligned}$$

olarak yazılır. Bu durumda

$$\begin{aligned} a_1 a_2 a_3 &= \frac{\mu_1}{k_1^2 B^3} (AB + \mu_1 r_2) (BC + \mu_1 k_1 r_2 A + \mu_1 k_1 r_1 B) (k_1 r_1 AB + r_2 C) \\ &= \frac{\mu_1}{k_1^2 B^3} \left( \begin{aligned} &A^3 B^2 \mu_1 k_1^2 r_1 r_2 + A^2 B^3 C k_1 r_1 + A^2 B^3 \mu_1 k_1^2 r_1^2 \\ &+ A^2 BC \mu_1 k_1 r_2^2 + A^2 B \mu_1^2 k_1^2 r_1 r_2^2 + AB^2 C^2 r_2 \\ &+ 2AB^2 C \mu_1 k_1 r_1 r_2 + AB^2 \mu_1^2 k_1^2 r_1^2 r_2 + AC \mu_1^2 k_1 r_2^3 \\ &+ BC^2 \mu_1 r_2^2 + BC \mu_1^2 k_1 r_1 r_2^2 \end{aligned} \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
a_3^2 + a_1^2 a_4 &= \left( \frac{\mu_1}{k_1 B} (k_1 r_1 AB + r_2 C) \right)^2 + \left( \frac{1}{B} (AB + \mu_1 r_2) \right)^2 \left( \frac{\mu_1 r_1}{k_1} C \right) \\
&= \frac{\mu_1}{k_1^2 B^2} \left( \begin{aligned} &\mu_1 A^2 B^2 k_1^2 r_1^2 + 2\mu_1 ABC k_1 r_1 r_2 + \mu_1 C^2 r_2^2 \\ &+ C k_1 r_1 A^2 B^2 + 2C k_1 r_1 AB \mu_1 r_2 + C k_1 r_1 \mu_1^2 r_2^2 \end{aligned} \right)
\end{aligned}$$

olarak elde edilir. Ayrıca

$$\begin{aligned}
a_1 a_2 a_3 - a_3^2 - a_1^2 a_4 &= \frac{\mu_1}{k_1^2 B^3} \left( \begin{aligned} &A^3 B^2 \mu_1 k_1^2 r_1 r_2 + A^2 BC \mu_1 k_1 r_2^2 + A^2 B \mu_1^2 k_1^2 r_1 r_2^2 \\ &+ AB^2 C^2 r_2 - 2AB^2 C \mu_1 k_1 r_1 r_2 \\ &+ AB^2 \mu_1^2 k_1^2 r_1^2 r_2 + AC \mu_1^2 k_1 r_2^3 \end{aligned} \right) \\
&= \frac{\mu_1 r_2 A}{k_1^2 (r_2 - \theta r_1)^3} \left( \begin{aligned} &A^2 B^2 \mu_1 k_1^2 r_1 + ABC \mu_1 k_1 r_2 \\ &+ AB \mu_1^2 k_1^2 r_1 r_2 + B^2 (C - \mu_1 k_1 r_1)^2 \\ &+ C \mu_1^2 k_1 r_2^2 \end{aligned} \right)
\end{aligned}$$

şeklinde yazılır. Burada bütün parametrelerin pozitif olduğunu biliyoruz.

O halde,

$$a_1 a_2 a_3 - a_3^2 - a_1^2 a_4 > 0.$$

elde edilir. Sonuç olarak da 2. şart altında, Teorem 1.2.3'ten enfekte olmamış denge noktasının lokal asimptotik kararlı olduğu görülür.

İkinci olarak,  $\mathfrak{R}_1 = 1$  ve  $\mathfrak{R}_0 > 0$  iken Sistem 2.3 için endemik enfekte denge noktası olarak adlandırılan denge noktası elde edilir. Bu denge noktası için bulunan karakteristik denklemin katsayıları için  $a_4 = 0$  olduğundan indirgenmiş karakteristik polinom incelenmelidir.

İndirgenmiş karakteristik polinom polinom ise  $V \in \mathbb{R}^+ \cup \{0\}$  olmak üzere

$$\begin{aligned}
a_1 &= c + \mu_2 + \frac{r_2}{r_2 - \theta r_1} (\mu_1 + k_2 V), \\
a_2 &= \frac{r_2}{r_2 - \theta r_1} (c + \mu_2) (\mu_1 + k_2 V) + r_1 (\mu_1 + k_2 V), \\
a_3 &= (\mu_1 r_1 + V k_2 r_1) (c + \mu_2) + c V \mu_2 k_2
\end{aligned} \tag{C.1}$$

olmak üzere  $\lambda^3 + a_1 \lambda^2 + a_2 \lambda + a_3$  şeklindedir. Buradan ise

$$\begin{aligned}
a_1 a_2 &= \left( c + \mu_2 + \frac{r_2}{r_2 - \theta r_1} (\mu_1 + k_2 V) \right) \left( \frac{r_2}{r_2 - \theta r_1} (c + \mu_2) (\mu_1 + k_2 V) + r_1 (\mu_1 + k_2 V) \right) \\
&= \frac{1}{(r_2 - \theta r_1)^2} \left( \begin{aligned}
&-c^2 \theta \mu_1 r_1 r_2 - c^2 \theta k_2 r_1 r_2 V + c^2 \mu_1 r_2^2 \\
&+ c^2 k_2 r_2^2 V + c \theta^2 \mu_1 r_1^3 + c \theta^2 k_2 r_1^3 V \\
&- 2c \theta \mu_1 \mu_2 r_1 r_2 - 2c \theta \mu_1 r_1^2 r_2 - 2c \theta \mu_2 k_2 r_1 r_2 V \\
&- 2c \theta k_2 r_1^2 r_2 V + c \mu_1^2 r_2^2 + 2c \mu_1 \mu_2 r_2^2 \\
&+ 2c \mu_1 k_2 r_2^2 V + c \mu_1 r_1 r_2^2 + 2c \mu_2 k_2 r_2^2 V \\
&+ c k_2^2 r_2^2 V^2 + c k_2 r_1 r_2^2 V + \theta^2 \mu_1 \mu_2 r_1^3 \\
&+ \theta^2 \mu_2 k_2 r_1^3 V - \theta \mu_1^2 r_1^2 r_2 - \theta \mu_1 \mu_2^2 r_1 r_2 \\
&- 2\theta \mu_1 \mu_2 r_1^2 r_2 - 2\theta \mu_1 k_2 r_1^2 r_2 V - \theta \mu_2^2 k_2 r_1 r_2 V \\
&- 2\theta \mu_2 k_2 r_1^2 r_2 V - \theta k_2^2 r_1^2 r_2 V^2 + \mu_1^2 \mu_2 r_2^2 \\
&+ \mu_1^2 r_1 r_2^2 + \mu_1 \mu_2^2 r_2^2 + 2\mu_1 \mu_2 k_2 r_2^2 V \\
&+ \mu_1 \mu_2 r_1 r_2^2 + 2\mu_1 k_2 r_1 r_2^2 V + \mu_2^2 k_2 r_2^2 V \\
&+ \mu_2 k_2^2 r_2^2 V^2 + \mu_2 k_2 r_1 r_2^2 V + k_2^2 r_1 r_2^2 V^2
\end{aligned} \right)
\end{aligned}$$

ve

$$a_1 a_2 - a_3 = \frac{1}{(r_2 - \theta r_1)^2} \left( \begin{array}{c} \left( \begin{array}{c} -c^2 \theta \mu_1 r_1 r_2 + c^2 \mu_1 r_2^2 \\ -2c \theta \mu_1 \mu_2 r_1 r_2 + c \mu_1^2 r_2^2 \\ +2c \mu_1 \mu_2 r_2^2 - \theta \mu_1^2 r_1^2 r_2 \\ -\theta \mu_1 \mu_2^2 r_1 r_2 + \mu_1^2 \mu_2 r_2^2 \\ +\mu_1^2 r_1 r_2^2 + \mu_1 \mu_2^2 r_2^2 \end{array} \right) \\ +V \left( \begin{array}{c} -c^2 \theta k_2 r_1 r_2 + c^2 k_2 r_2^2 \\ -c \theta^2 \mu_2 k_2 r_1^2 + 2c \mu_1 k_2 r_2^2 \\ +c \mu_2 k_2 r_2^2 + c k_2^2 r_2^2 V \\ -2\theta \mu_1 k_2 r_1^2 r_2 - \theta \mu_2^2 k_2 r_1 r_2 \\ -\theta k_2^2 r_1^2 r_2 V + 2\mu_1 \mu_2 k_2 r_2^2 \\ +2\mu_1 k_2 r_1 r_2^2 + \mu_2^2 k_2 r_2^2 \\ +\mu_2 k_2^2 r_2^2 V + k_2^2 r_1 r_2^2 V \end{array} \right) \end{array} \right)$$

olarak bulunur. Burada bütün parametreler ve  $r_2 - \theta r_1$  ifadesi pozitif olduğundan  $a_1 a_2 - a_3 > 0$  elde edilir. Sonuç olarak da Teorem 1.2.3'nin şartları sağlanır ve endemik enfekte denge noktası Lyapunov kararlıdır.

## D. Terim Sözlüğü

### Türkçe Terim

değişmeyen

denge noktası

gecikme

kararlılık

karakteristik

lineer

lokal asimptotik kararlı

özdeğer

özvektor

yörünge

### İngilizce Terim

invariant

equilibrium point

delay

stability

characteristic

linear

local asymptotically stability

eigenvalue

eigenvector

trajectory

# ÖZGEÇMİŞ

## Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : AYDIN, Gamzegül  
Uyruğu : T.C.  
Doğum tarihi ve yeri : 23.04.1991 İzmir  
Medeni hali : Bekâr  
Telefon : (0312) 292 43 29  
e-mail : ggaydin@etu.edu.tr

## Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Y. Lisans	TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi	2015
Lisans	TOBB Ekonomi ve Teknoloji	2014

## İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2014-2015	TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi	Burslu Yüksek Lisans Öğrencisi

## Yabancı Dil

İngilizce (Çok iyi)

## Yayımlar

-