

TOBB EKONOMİ VE TEKNOLOJİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI HIV/AIDS MODELLERİNİN KARARLILIK VE ÇATALLANMA
ANALİZLERİ**

DOKTORA TEZİ
Gamzegül KARAHİSARLI

Matematik Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hüseyin MERDAN

ARALIK 2021



TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, alıntı yapılan kaynaklara eksiksiz atf yapıldığını, referansların tam olarak belirtildiğini ve ayrıca bu tezin TOBB ETÜ Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlandığını bildiririm.

Gamzegül Karahisarlı

ÖZET

Doktora Tezi

BAZI HIV/AIDS MODELLERİNİN KARARLILIK VE ÇATALLANMA ANALİZLERİ

Gamzegül Karahisarlı

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Matematik Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hüseyin Merdan

Tarih: Aralık 2021

Bu tez çalışmasının amacı, HIV, tümör ve bağışıklık sistemi hücreleri arasındaki biyolojik dinamiği matematiksel model kullanarak araştırmaktır. Tez çalışması, bu biyolojik dinamiği tasvir eden iki farklı matematiksel modelden oluşmaktadır. Matematiksel modeller, dinamik sistemler yaklaşımıyla ifade edilmiştir. Modellerdeki popülasyonların zamana göre değişimleri adi diferensiyel denklemler kullanılarak tanımlanmıştır. Modellerin analizindeki ilk adım olarak, ifade edilen diferensiyel denklem sistemlerinin çözümlerinin tekliği ve pozitifliği gösterilmiştir. Bu adım, modeller biyolojik bir dinamik tasvir ettiğinden gereklidir. Devamında, dinamik sistemlerin pozitif denge noktaları belirlenmiştir.

Birinci sisteme ait denge noktalarının global asimptotik kararlılığı araştırılmıştır. Bu sistem için enfeksiyon üretme eşik değeri, sistemdeki parametrelere bağlı olarak belirlenmiştir. Bu sisteme gerekli noktalara iki farklı zaman gecikmesi eklenerek sistem iyileştirilmiş; böylece dinamik sistemin biyolojik dinamiği daha iyi tasvir etmesi amaçlanmıştır. Elde edilen yeni gecikmeli sistemin davranışları analiz edilmiştir. Bu analizlerde, gecikme terimleri çatallanma parametresi olarak seçilerek; fold-Hopf çatallanmanın varlık analizi tamamlanmıştır. Böylece sistemde periyodik çözümlerin görüldüğü koşullar bulunmuştur.

İkinci sistemde, denge noktalarının lokal asimptotik kararlılığı araştırılmıştır. Ek olarak, enfeksiyon üretme eşik değeri, sistemdeki parametrelere bağlı olarak ifade

edilmiştir. Sistemdeki denge noktalarının kararlılık yapılarından yola çıkılarak, transkritik çatallanmanın varlığı araştırılmıştır. Normal form teorisi kullanılarak, sistemin transkritik çatallanmaya ait normal formu elde edilmiştir. İlk modeldeki bakış açısına benzer şekilde, sistemin biyolojik dinamiği daha iyi tasvir etmesi amacıyla zaman gecikmesi eklenerek sistem iyileştirilmiştir. Elde edilen yeni sistemin davranışlarının analizi, çatallanma parametresi olarak gecikme terimi seçilerek tamamlanmıştır. Hopf çatallanmanın varlık ve yön analizi tamamlanmıştır. Böylece sistemde periyodik çözümlerin görüldüğü koşullar belirlenmiş; ayrıca bu periyodik çözümlerin özellikleri, sistemin merkez manifolduna indirgenmesiyle bulunmuştur.

Son olarak, çalışılan tüm sistemler için elde edilen teorik ve analitik sonuçlar, nümerik olarak desteklenmiş ve genişletilmiştir. Bunun için MATLAB programı kullanılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Matematiksel modelleme, Dinamik sistemler, Kararlılık analizi, Zaman gecikmesi, Hopf çatallanma, fold-Hopf çatallanma, Transkritik çatallanma, HIV, Tümör.

ABSTRACT

Doctor of Philosophy

STABILITY AND BIFURCATION ANALYSIS OF SOME HIV/AIDS MODELS

Gamzegül Karahisarlı

TOBB University of Economics and Technology
Institute of Natural and Applied Sciences
Department of Mathematics

Supervisor: Prof. Dr. Hüseyin Merdan

Date: December 2021

The aim of this thesis is to investigate the biological dynamics between HIV, tumor and immune system cells using mathematical modelling. For this purpose, the thesis consists of two different mathematical models that describe this biological dynamic. Mathematical models are obtained through a dynamical system approach. The change of the populations in the models is described using ordinary differential equations. As a first step, the positivity of the solutions of the differential equation systems is proved, as desired in any population dynamics. Then, positive equilibrium points of dynamical systems is determined.

The global stability of equilibrium points of the first system are analyzed. The basic reproduction number is determined depending on the parameters. Then, the system has been improved by integrating two different time delays into the system. Here, the dynamical system is aimed to better describe the biological dynamics. In the analyses of the delayed system, the delay term is chosen as bifurcation parameter. Then, the conditions under which fold-Hopf bifurcation will occur in the system is determined. Thus, the conditions in which periodic solutions are observed in the system have been determined.

For the second system, we analyse the local stability of equilibrium points of the model. In addition, the basic reproduction number is determined depending on the parameters in the system. the existence of transcriptional bifurcation is investigated. Using the normal form theory, the normal form for the transcriptional bifurcation of the system

is obtained. Similar to the point of view in the first model, the system is improved by incorporating a discrete time delay into the system. Then, by choosing the delay term as bifurcation parameter we determine the conditions under which Hopf bifurcation will occur in the system. Thus, the conditions in which periodic solutions are seen in the system are determined. In addition, in order to determine the properties of the periodic solutions whose existence is guaranteed in this way the system is reduced to the center manifold.

Finally, the theoretical and analytical results obtained for all the studied systems are numerically supported and expanded using the MATLAB program.

Keywords: Mathematical modelling, Dynamical systems, Stability analysis, Time delay, Hopf bifurcation, fold-Hopf bifurcation, Transcritical bifurcation, HIV, Tumor.



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca beni her aşamada destekleyen, yardımları ve katkılarıyla beni yönlendiren değerli hocam Prof. Dr. Hüseyin MERDAN'a teŐekkürlerimi sunarım. Ayrıca kıymetli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Matematik Bölümü öğretim üyelerine; tez çalışmamdaki yardım ve desteklerinden ötürü tez izleme kurulunun değerli üyeleri Prof. Dr. Fatma KARAKOÇ'a ve Dr. Öğretim Üyesi Meltem GÖLGELİ'ye teŐekkürlerimi bir borç bilirim. Destekleri ile her zaman yanımda olan asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her koşulda desteklerini hissettiğim sevgili anne ve babama ise bütün fedakarlıkları ve emekleri için; beni özenle büyütüp bugünlere getirdikleri için sonsuz teşekkür ve Őükranlarımı sunarım. Ayrıca, her anımda yanımda olan değerli eşim Erdem KARAHİSARLI'ya destekleri, teŐvikleri, anlayışı ve dostluğu için çok teşekkür ederim.

Son olarak doktora eğitimimde sağladığı burstan dolayı TÜBİTAK'a ve TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesine teŐekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİL LİSTESİ	xi
ÇİZELGE LİSTESİ	xiv
KISALTMALAR	xv
SEMBOL LİSTESİ	xvi
1. GİRİŞ	1
2. BİYOLOJİK KAVRAMLAR	5
2.1 Bağışıklık Sistemi Hakkında	5
2.2 Retrovirüsler, HIV ve AIDS	8
2.3 HIV ve Tümör	14
2.4 Hastalık Dinamiğinin Önemi Üzerine	16
3. MATEMATİKSEL ARAÇLAR	17
3.1 Dinamik Sistemler	17
3.2 Temel Kavram ve Tanımlar	19
3.3 Kararlılık Analizi	21
3.3.1 Lokal Kararlılık Analizi	21
3.3.2 Global Kararlılık Analizi	25
3.4 Çatallanma Teorisi	28
3.4.1 Merkez Manifold Teoremi ve Normal Form	29
3.4.2 Bazı Çatallanma Türleri	31
3.4.3 Fold-Hopf Çatallanma	37
3.5 Gecikmeli Diferensiyel Denklemler	39
3.6 Epidemolojik Modellerde Bazı Kavramlar	40
3.6.1 Kompartman Modeller	41
3.6.2 Gelecek Nesil Matrisi ve Salgın Üretme Temel Eşik Değeri	45
3.6.3 İleri ve Geri Çatallanma	45
4. LİTERATÜRDE HIV DİNAMİĞİNİN MATEMATİKSEL MODELLERİ	49
5. MODELLER VE MATEMATİKSEL ANALİZLER	53
5.1 Birinci Model ve Analizleri	53
5.1.1 Modelin İfadesi ve Temel Özellikleri	53
5.1.2 Denge Noktaları ve Lokal Kararlılık Analizi	57
5.1.3 Enfeksiyon Üretme Temel Eşik Değeri	58
5.1.4 Global Kararlılık Analizi	59
5.2 Birinci Modele Gecikme Terimi Eklenmesi	61
5.2.1 Eşit Gecikmeli Sistemin Analizi	62
5.2.2 İki Farklı Gecikmeli Sistemin Analizi	69
5.3 İkinci Model ve Analizleri	78
5.3.1 Modelin İfadesi ve Temel Özellikleri	78
5.3.2 Denge Noktaları ve Lokal Kararlılık Analizi	84

5.3.3 Enfeksiyon Üretme Temel Eşik Değeri	90
5.3.4 Çatallanma Analizi	92
5.4 İkinci Modele Gecikme Terimi Eklenmesi	95
5.4.1 Hopf Çatallanmanın Varlık Analizi	96
5.4.2 Hopf Çatallanmanın Yön Analizi	100
6. NÜMERİK SONUÇLAR	115
6.1 Parametre Değerleri	115
6.2 Birinci Model İçin Nümerik Çalışmalar	117
6.2.1 Gecikme Terimi İçeren Sistem İçin Nümerik Çalışmalar	121
6.3 İkinci Model İçin Nümerik Çalışmalar	127
6.3.1 Duyarlılık Analizi	131
6.3.2 Gecikme Terimi İçeren Sistem İçin Nümerik Çalışmalar	134
7. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	139
KAYNAKLAR	143
EKLER	149
ÖZGEÇMİŞ	157

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1: Matematiksel modelleme sürecinin detaylı olarak şematik gösterimi.	3
Şekil 2.1: Doğuştan gelen bağışıklık ve adaptif bağışıklık karşılaştırılması.	6
Şekil 2.2: Şematik olarak B ve T hücre yapılarının karşılaştırılması [8].	6
Şekil 2.3: Hümorale bağışıklık ve hücre aracılı bağışıklık karşılaştırılması.	7
Şekil 2.4: $CD4^+$ ve $CD8^+$ T hücrelerinin şematik olarak karşılaştırılması.	8
Şekil 2.5: Virüslerin temel özellikleri. (A) Solda, zarfsız bir virüsün basit diyagramı; sağda, bu tipteki bir virüsün elektron mikrofrafı. (B) Solda, sarmal bir nükleokapsidi olan zarflı virüsün basit diyagramı; sağda, bu özelliklere sahip bir virüsün elektron mikrofrafı. (C) Solda, zarflı bir virüsün basit diyagramı; sağda, bu tipteki bir virüsün elektron mikrofrafı [11].	9
Şekil 2.6: Şematik olarak ters transkriptaz sürecinin adımları	10
Şekil 2.7: (A) HIV'in kesitsel şematik diyagramı. (B) HIV'in 200.000 kez büyütülmüş elektron mikrofrafı [9].	11
Şekil 2.8: HIV ile $CD4^+$ T hücresi arasında kurulan bağın şematik gösterimi.	11
Şekil 2.9: Enfekte $CD4^+$ T hücresi ve hedef $CD4^+$ T hücresi arasında kurulan bağın şematik gösterimi [12].	11
Şekil 2.10: Enfekte bir T hücresinin yüzeyinden ayrılan HIV'nin elektron mikroskobu görüntüsü [9].	12
Şekil 2.11: HIV'in konak hücredeki yaşam döngüsü [13].	12
Şekil 2.12: HIV enfeksiyonunun aşamaları.	13
Şekil 2.13: 2020 yılı için yayınlanan HIV raporunun özeti (Url-4).	14
Şekil 2.14: HIV enfeksiyonunun aşamaları.	15
Şekil 3.1: Matematiksel biyolojide modelleme sürecinin şematik gösterimi.	17
Şekil 3.2: Dinamik sistemler teorisinin tarihsel gelişimi.	18
Şekil 3.3: Kararlılık türlerinin geometrik yorumu.	20
Şekil 3.4: Tüm yörüngeler $V(\mathbf{X})$ grafiğinden orijine doğru monoton bir şekilde hareket eder [27].	27
Şekil 3.5: LaSalle Değişmezlik Prensipli'ne göre tanımlanan kümeler.	27
Şekil 3.6: Üzerinde yük olan bir tahta levhanın kararlılık durumları.	28
Şekil 3.7: $\mathbf{v} = \mathbf{V}(\mathbf{u})$ ile gösterilen merkez manifold [31].	31
Şekil 3.8: Eyer düğüm çatallanma için çatallanma diyagramı.	32
Şekil 3.9: Transkritik çatallanma için çatallanma diyagramı.	32
Şekil 3.10: Tırmık çatallanma için çatallanma diyagramı.	33
Şekil 3.11: Hopf çatallanma için çatallanma diyagramı.	33
Şekil 3.12: a ve b katsayılarının durumlarına bağlı olarak (3.12) sisteminin olası lokal dinamikleri.	34
Şekil 3.13: Denge noktasının çatallanma değerinden önce kararlı olduğu durum ([29]).	37

Şekil 3.14: Denge noktasının çatallanma değerinden önce kararsız olduğu durum ([29]).	38
Şekil 3.15: Literatürde karşılaşılan epidemolojik modellerden bazılarının diyagramları. (a) Temel SIR modeli diyagramı. (b) Temel SIS modeli diyagramı. (c) Temel SEIR modeli diyagramı	42
Şekil 3.16: i . kompartmandaki değişimler.	43
Şekil 3.17: (a) İleri çatallanma için çatallanma diyagramı. (b) Geri çatallanma için çatallanma diyagramı.	47
Şekil 5.1: (5.1) sistemi tarafından açıklanan dinamik için model diagramı.	54
Şekil 5.2: (5.38) sistemi tarafından açıklanan dinamik için model diagramı.	80
Şekil 6.1: (6.1) sisteminin farklı başlangıç değerleri için elde edilen tümör hücre popülasyonuna ait çözüm grafikleri.	118
Şekil 6.2: (6.1) sisteminin farklı başlangıç değerleri için elde edilen $CD4^+$ T hücre popülasyonuna ait çözüm grafikleri.	119
Şekil 6.3: (6.1) sisteminin farklı başlangıç değerleri için elde edilen enfekte olmuş $CD4^+$ T hücre popülasyonuna ait çözüm grafikleri.	119
Şekil 6.4: (6.1) sisteminin farklı başlangıç değerleri için elde edilen virüs popülasyonuna ait çözüm grafikleri.	120
Şekil 6.5: (6.2) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.	120
Şekil 6.6: (6.3) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.	121
Şekil 6.7: $\tau = 1.8 < \tau_0 = 1.9705$ iken (6.4) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.	122
Şekil 6.8: $\tau = \tau_0 = 1.9705$ iken (6.4) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.	123
Şekil 6.9: $\tau = 2.1 > \tau_0 = 1.9705$ iken (6.4) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.	123
Şekil 6.10: $\tau = 6.3 < \tau_1^{(0)} = 6.461$ ve $\tau_2 = 0$ iken (6.5) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.	124
Şekil 6.11: $\tau_1 = \tau_1^* = 6.461$ ve $\tau_2 = 0$ iken (6.5) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.	124
Şekil 6.12: $\tau = 6.5 > \tau_1^* = 6.461$ ve $\tau_2 = 0$ iken (6.5) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.	125
Şekil 6.13: $\tau_1 = \tau_1^* = 5.5$ ve $\tau_2 = 6.3 < \tau_2^{(0)} = 6.461$ iken (6.6) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.	126
Şekil 6.14: $\tau_1 = \tau_1^* = 5.5$ ve $\tau_2 = \tau_2^{(0)} = 6.461$ iken (6.6) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.	126
Şekil 6.15: $\tau_1 = \tau_1^* = 5.5$ ve $\tau_2 = 6.5 > \tau_2^{(0)} = 6.461$ iken (6.6) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.	127
Şekil 6.16: (6.7) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.	129
Şekil 6.17: (6.8) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.	130
Şekil 6.18: (6.8) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.	130
Şekil 6.19: (6.7) sisteminin için çatallanma diyagramı.	131
Şekil 6.20: Sistem (5.38)'de tümör hücre popülasyonu için çözüm grafiği.	133
Şekil 6.21: Sistem (5.38)'de tümör hücre popülasyonu için çözüm grafiği.	133
Şekil 6.22: $\tau = 2 < \tau_0 = 2.1828$ iken (6.9) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.	136
Şekil 6.23: $\tau = \tau_0 = 2.1828$ iken (6.9) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.	136
Şekil 6.24: $\tau = 2.5 > \tau_0 = 2.1828$ iken (6.9) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.	137

Şekil 6.25: $\tau = \tau_0 = 2.1828$ iken (6.9) sisteminin çözüm grafiği. 137



ÇİZELGE LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 5.1: Denge Noktalarının Pozitiflik ve Kararlılık Durumları	90
Çizelge 6.1: Parametrelerin Açıklamaları	115
Çizelge 6.2: Değer aralıkları ve referansları	117
Çizelge 6.3: (5.1) sistemi için yapılan nümerik çalışmalarda seçilen parametre değerleri.	118
Çizelge 6.4: (5.6) sisteminin için yapılan nümerik çalışmalarda seçilen parametre değerleri.	122
Çizelge 6.5: (5.38) sistemi için yapılan nümerik çalışmalarda seçilen parametre değerleri.	128
Çizelge 6.6: Seçilen parametre değerleri için hesaplanan değerler.	129
Çizelge 6.7: (5.1) sistemi için yapılan nümerik çalışmalarda seçilen parametre değerleri.	132
Çizelge 6.8: Seçilen k_1 değerleri için hesaplanan R_1 değerleri.	132
Çizelge 6.9: Seçilen r_1 değerleri için hesaplanan R_1 değerleri.	132
Çizelge 6.10: (6.9) sistemi için Hopf Çatallanma Varlık Analizi	134
Çizelge 6.11: (6.9) sisteminde Hopf çatallanmanın yön analizi için elde edilen değerler	135
Çizelge 6.12: (6.9) sistemi için yön analizi sonuçları	135

KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış olan kısaltmalar aşağıda sunulmuştur.

AIDS	: Acquired Immunodeficiency Syndrome
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
WHO	: World Health Organization
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
UNAIDS	: The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
TCR	: T-cell receptor
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
RNA	: Ribonükleik asid
TCR	: T hücresi reseptörü
RT	: Ters transkriptaz
<i>lok</i>	: yerel (lokal)
LAK	: Lokal asimptotik kararlı

SEMBOL LİSTESİ

Bu çalışmada kullanılmış olan simgeler açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
$C^k(\mathbb{R}^n, \mathbb{R}^m)$	\mathbb{R}^n den \mathbb{R}^m ye tanımlı, m -boyutlu, reel vektör değerli, k -kez türevlenebilen ve türevleri sürekli olan fonksiyonların uzayı, $k, n \in \mathbb{N} \setminus \{0\}$
$\dot{\mathbf{X}}$	\mathbf{X} in t ye göre türevi
$D_{\mathbf{X}}(\mathbf{F}(\mathbf{X}; \mu))$	Jakobiyen matris: $\left(\frac{\partial F_i(\mathbf{X}; \mu)}{\partial X_j} : i, j = 1, 2, \dots, n \right)$
T^{-1}	T matris dönüşümünün tersi
\mathcal{O}	Büyük-O notasyonu
$\mathbf{F}_{\mu}(\mathbf{X}; \mu)$	$\mathbf{F}(\mathbf{X}; \mu)$ fonksiyonunun μ ye göre kısmi türevi
$(X_1, X_2)^T$	(X_1, X_2) vektörünün devriği
$A(\mu)$	Sistemin denge noktasında hesaplanan ve çatallanma parametresine bağlı Jakobiyen matrisi
$\text{Re}(c_j(\mu))$	$c_j(\mu)$ fonksiyonunun reel kısmı
$\text{Im}(c_j(\mu))$	$c_j(\mu)$ fonksiyonunun sanal kısmı
$\lambda(\mu)$	Özdeğer
$\alpha(\mu)$	Özdeğerin reel kısmı
$\omega(\mu)$	Özdeğerin sanal kısmı
$\alpha'(\mu)$	$\alpha(\mu)$ fonksiyonunun μ ye göre türevi
$\exp(\alpha(\mu))$	$e^{\alpha(\mu)}$ üstel fonksiyonu
\mathfrak{R}_0	Salgın üretme temel eşik değeri
\approx	Yaklaşık olarak eşit

1. GİRİŞ

İnsanlar için çözüm bulunması gereken problemler sadece kağıt üzerindeki yazılı problemlerden oluşmaz. Dünyayı gözlemlemek ve doğal olayları anlamak da çözüm gerektiren problemlerden biridir. Bu nedenle, tarih boyunca insanlar doğayı gözlemlediler ve anlamaya çalıştılar. Bunu yaparken de çoğunlukla matematikten yararlandıkları söylenebilir. Örneğin 16. yüzyılda Johannes Kepler, gezegenleri ve güneş sistemini gözlemlemiş, hareketlerini anlamaya çalışmıştır. Bu gözlemlerin ışığında Kepler kanunları olarak bilinen yazılı ilkeleri elde etmiştir. Isaac Newton, Kepler kanunlarından çıkan sonuçları kullanarak evrensel kütle çekim kanunu matematiksel olarak ifade etmiştir. Sonraki bilim insanları ise bu kanundan yararlanarak yaptıkları matematiksel hesaplar sonucunda, gözlemsel olarak keşfedilmesinden daha önce Neptün gezegeninin olması gereken yeri belirleyebilmişlerdir.

Bilim insanlarının matematikten yararlanmalarına verilebilecek bir diğer örnek ise 1936'da Inge Lehmann tarafından Dünya'nın iç çekirdeğinin keşfedilmesi olabilir. Danimarka Jeodezi Enstitüsü'nde çalışan bu bilim insanı sismik istasyonlarda kaydedilen depremlerin yarattığı sismik dalga verilerine erişebiliyordu. Bu verilerin, o dönemde kabul edilen Dünya'nın iç yapı modeli ile tutarsız olduğunu fark etti. Sonrasında ise Lehmann, gözlemlerle uyumlu, çekirdeğin iki parçaya ayrıldığı yeni bir model önerdi. Verilen bu örnekler bize matematiğin ve gözlemlerin uyumunu açıkça göstermekte; bilimsel bulgular ile gözlenebilir dünya gerçekleri arasındaki ilişkide matematiğin yerinin ne denli önemli olduğunu vurgulamaktadır.

Son birkaç yüzyılda teknolojinin gelişmesiyle birlikte, matematiğin diğer bilim alanlarına uygulanması ve bu alanlarca kullanımı oldukça artmıştır. Günümüzde matematik; fizikten mühendisliğe, tıptan biyolojiye, finanstan bilgisayar bilimlerine kadar pek çok alanda aktif olarak kullanılmaktadır. Bu durum multidisiplinli bir çalışma alanı olan uygulamalı matematik alanını ortaya çıkartmıştır. Bu alan, matematiği bir araç olarak kullanarak gerçek dünya problemlerine çözüm aramakta ve pek çok disiplini bir araya getirerek bilimin ve teknolojinin gelişimine büyük katkı sağlamaktadır.

Doğadaki desenler nasıl üretilir? Hayvan sürülerinin hareketleri modellenebilir mi? Robotlar öğrenmeye nasıl programlanabilir? Hisse senedi piyasasında tahmin yapmak

mümkün müdür? Karmaşık bir ses dalgası daha basit dalgalara nasıl ayrılır? Bir bilgisayar programında renkler, ışık ve gölgeler nasıl oluşturulur? Bilgisayarda postalarımızın, verilerimizin, hesaplarımızın güvenliği nasıl sağlanır? MR tarayıcıları gibi teknolojik cihazlar ile medikal görüntüleme nasıl yapılır? İşte bu soruların cevapları verilirken vektörler, matrisler, doğrusal cebir, reaksiyon-difüzyon modelleri, fourier dönüşümleri, olasılık, istatistik, diferensiyel denklemler gibi pek çok matematiksel kavram ve teori kullanılır.

Uygulamalı matematiğin bir alt dalı olan matematiksel biyoloji, biyoloji alanındaki gerçek dünya problemlerine matematiksel yaklaşımlar getirir. Matematik, tarih boyunca biyolojik fenomenleri açıklamak için kullanılmış veya bu doğrultuda geliştirilmiştir. Tarihteki ilk örneklerden biri olarak 13. yüzyılın başlarında ortaya çıkan ünlü Fibonacci dizisi düşünülebilir. Bu dizi, Leonardo Fibonacci tarafından ortaya atılmıştır. Liber Abaci adlı kitabında yer alan "Kapalı bir yere bırakılan bir çift tavşan, bir yılın sonunda kaç çift tavşan olur?" problemine çözüm olarak geliştirilmiş ve tavşan popülasyonunun büyümesini açıklamıştır [1].

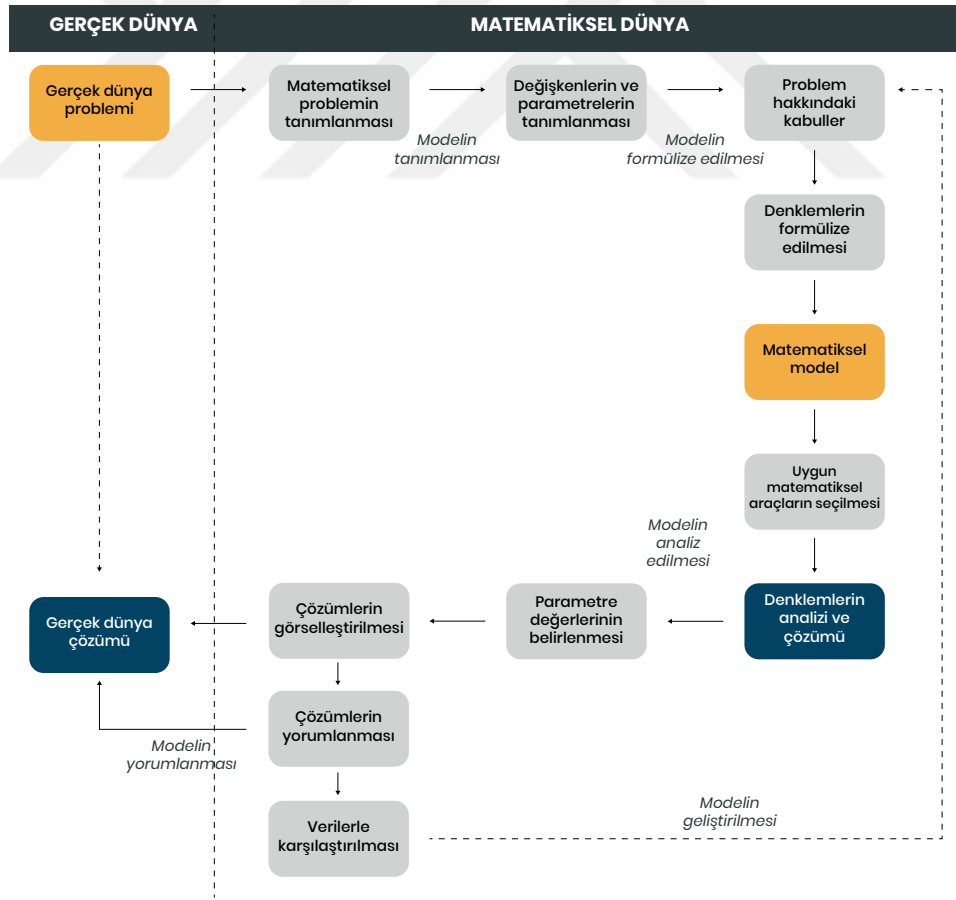
Benzer bir örnek ise, popülasyonların büyümesini modellemek için matematiksel fonksiyonların kullanılmasıdır. Thomas Robert Malthus "An Essay on the Principles of Population" adlı kitabında, insan nüfus artışı ve besin kaynakları arasındaki ilişki için bir yaklaşım ortaya atmıştır. Bu yaklaşımda, insanlar da dahil olmak üzere tüm yaşam formlarının, kaynaklar bol olduğu sürece üstel nüfus artışı eğilimine sahip olduğunu; ancak büyümenin mevcut kaynaklarla sınırlı olduğunu ifade etmiştir [2]. Sabit bir orana dayalı bu üstel büyüme modeline Malthus büyüme modeli de denmektedir. Malthus'tan sonra, 1838'de Pierre Francois Verhulst tarafından ortaya atılan modelde ise, sınırlı kaynaklar için sınırlı bir nüfus artışının olduğu öne sürülmüştür. Verhulst bu modele lojistik fonksiyon adını vermiştir.

Görüleceği üzere matematiğin biyolojiye olan katkıları uzun süredir devam etmektedir. Claude Bernard'ın ifade ettiği üzere "Biyolojide yaşam yasalarının anlaşılması isteniyorsa, sadece yaşamsal olayların gözlemlenmesi ve fark edilmesi yetmez. Bunların birbirleriyle kurdukları ilişkilerin yoğunluğu da sayısal olarak gözlemlenmelidir. Matematiğin biyolojik fenomenlere uygulanması bilimin bir yöntemi ve amacı olmalıdır. Çünkü doğa yasalarının ifadesi her zaman matematiksel olmalıdır" [3]. İnsanlık var oldukça da matematiğe olan ihtiyacın var olacağı söylenebilir.

Matematiksel modelleme, uygulamalı matematik alanında yapılan çalışmalarda kullanılmakta olan etkili araçlardan biridir. Karmaşık sistemler hakkında bildiklerimizi; sistemin elemanları arasındaki etkileşimleri ve sistem dinamiğini matematik yoluyla ifade etmeyi amaçlar. Bu bağlamda matematiksel model, gerçek dünya ile matematik dünyası arasında kurulan bir köprü olarak düşünülebilir. Modellerin oluşturulmasıyla gerçek dünyadan matematiksel kavramların soyut dünyasına geçilir. Burada matematiksel teknikler veya bilgisayar destekli sayısal hesaplamalar kullanılarak model analiz edilir, probleme matematiksel çözümler bulunur. Elde edilen matematiksel çözüm, gerçek dünya problemi için faydalı bir çözüme dönüştürülür. Böylece gerçek dünyaya dönüş yapılır. Dikkat edilirse, modelleme sürecinin başlangıç ve bitiş noktasının gerçek dünya olduğu görülür [4]. Şekil 1.1'de matematiksel modelleme sürecinin adımlarına detaylı olarak yer

verilmiştir.

Modeller belirli bir amaç göz önünde bulundurularak oluşturulur. Kimi zaman bu amaç, çalışılan sisteme dair bilimsel bir anlayış geliştirmek iken kimi zaman sistemdeki ufak bir değişikliğin ne gibi sonuçlar doğuracağını test etmek olabilir. Bu doğrultuda düşünüldüğünde, bir modelin başarısı amacını yerine getirip getirmediği ve elde edilen sonuçların gerçek dünyaya ne derece yol gösterici olduğu ile ölçülebilir. Ancak her zaman modeli kolayca analiz ederek sonuçlara ulaşmak mümkün olmayabilir. Analiz edilmek istenilen sistem veya çözüm aranılan problem ne kadar karmaşık ise matematiksel model de o kadar karmaşık olur. Bu durumda başarıya ölçüt olarak ek bir etmen de düşünülmelidir. O da modelin ne kadar kolay kullanılabilirliği. Bazı durumlarda modelin analiz edilebilmesi için modele dair tavizler verilerek basitleştirilmesi gerekebilir. Bu noktada, modelin, temsil ettiği sistemin bilinen özelliklerine sahip olduğundan emin olmak gereklidir. Modelleme sürekli gelişen bir süreçtir [5]. Bu süreç, basitten başlanarak gittikçe karmaşıklaşan modelleri ve analizleri içermektedir. Modeller, gözlemlenen eksiklerine göre iyileştirilir ve gerçeğe daha yakın hale getirilir. Bu iyileştirmeler, modeldeki parametre veya değişken sayısı değiştirilerek; modelin boyutu artırılarak; gecikme, reaksiyon-difüzyon gibi yeni terimler eklenerek veya bunlar gibi pek çok farklı yöntem kullanılarak yapılabilir.



Şekil 1.1: Matematiksel modelleme sürecinin detaylı olarak şematik gösterimi.

Bu tez çalışmasının amacı HIV, tümör ve bağışık sistemi hücreleri arasındaki biyolojik dinamiği anlamaktır. Bu biyolojik dinamiği anlamak için matematiksel

modeller oluşturulmuş ve analiz edilmiştir. Tez çalışmasına konu olan matematiksel modeller, ileriki bölümlerde açıklanacağı üzere, literatürde yer alan diğer modellere göre bazı açılardan iyileştirmeler içermektedir. Yapılan bu iyileştirmelerle modellenen biyolojik dinamiğe daha iyi bir yaklaşım sağlanması hedeflenmiştir.

Bu doktora tezi yedi ana bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde tez çalışmasının yöntemi olan matematiksel modellemeye kısa bir giriş yapılmıştır. Bu tez çalışmasına konu olan biyolojik dinamik ve kavramlarla ilgili bilinmesi gereken bilgiler Bölüm 2'de açıklanmıştır. Bir dinamik sistem için model formülasyonu oluşturduktan sonra modelin davranışlarının analiz edilmesi gerekir. Bu analizleri gerçekleştirmek için yararlı olan matematiksel teori ve tekniklere Bölüm 3'te yer verilmiştir. Bölüm 4'te, benzer modeller için literatür taraması yapılmıştır. Tez çalışması kapsamında oluşturulan matematiksel modellere ve bu modellerin matematiksel analizine Bölüm 5'te; sayısal analizlerine ise Bölüm 6'da yer verilmiştir. Son bölümde ise sonuç ve öneriler ifade edilmiştir.



2. BİYOLOJİK KAVRAMLAR

Uygulamalı matematik alanında çalışmalar yapan bilim insanları ilk olarak, matematiğin uygulanacağı alan ne ise o alandaki temel kavramlar ve dinamikler hakkında bilgi sahibi olur. Çünkü o alandaki temel fenomenleri anlamadan matematiksel modellerin geliştirilmesi mümkün değildir. Bu bilgiler, çalışılmak istenilen dinamiğe ait en temel kabul, parametre ve değişkenlerin doğru bir şekilde belirlenmesi için modelin oluşturulma aşamasında gereklidir. Benzer bir yaklaşımla, bu tez çalışmasına da modellenecek biyolojik dinamiğe dair temel kavramlar ve süreçler açıklanarak başlanacaktır.

2.1 Bağışıklık Sistemi Hakkında

Bağışıklık sistemi, yabancı maddelere karşı vücudu koruyan; beyaz kan hücreleri, timus, dalak, bademcikler, lenf düğümleri, lenf damarları ve kemik iliği gibi lenf sisteminin organlarını ve dokularını içeren karmaşık bir ağa sahiptir. Bu sistem, bağışıklık tepkisi oluşturarak vücudu savunur. Enfeksiyon esnasında ateşimizin yükselmesi, bir çeşit bağışıklık tepkisidir. Bu tepki sayesinde enfeksiyona neden olan patojenlerin çoğunun çoğalmaları için gerekli olan ortam şartları bozulmuş olur. Bağışıklık tepkisine farklı bir örnek olarak ise sinek ısırığından sonra oluşan kızarıklık ve kaşıntı verilebilir. Bu gibi tepkiler bağışıklık sisteminin işini yapıyor olduğunun bir göstergesidir.

Bağışıklık sistemi, hayatta kalmamız için vazgeçilmezdir. İyi çalışan bir bağışıklık sisteminin yokluğunda; parmağımızın kesilmesi, gıda zehirlenmesi ya da mevsimsel grip gibi küçük ve basit görülebilecek enfeksiyonlar bile bizler için ölümcül olabilir. Genel olarak görevi vücuttaki homeostazi¹ korumak olan bu sistem, birçok farklı kolu olan bir askeri sisteme benzetilebilir [6]. Bu sistem ilk olarak; doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemi olmak üzere kabaca iki gruba ayrılır. Bu iki grup vücuda güçlü bir savunma sağlamak için birlikte çalışır [7].

Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, yabancı maddelere karşı savunmanın ilk hattını oluşturur. Bu sistem oldukça hızlı bağışıklık yanıtı oluştururken; yabancı madde türüne özgü bağışıklık oluşturmaz ve onları tanıyamaz. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin elemanlarını üç kategoride belirtebiliriz: Fiziksel bariyerler, kimyasal bariyerler ve savunma hücreleri. Fiziksel bariyerler vücudu koruyan cilt ve kirpikler gibi yapıları içerir. Kimyasal bariyerler ise vücuda giren yabancı maddeleri yok edebilen savunma mekanizmalarıdır. Bunlara örnek olarak gözyaşı, mukus ve mide asidi verilebilir. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin elemanlarından olan savunma hücrelerinin bazıları ise nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, mast hücreler ve

¹Bir organizmanın devamı için koruduğu istikrarlı denge durumu veya böyle bir duruma yönelik bir eğilim. (Url-1).

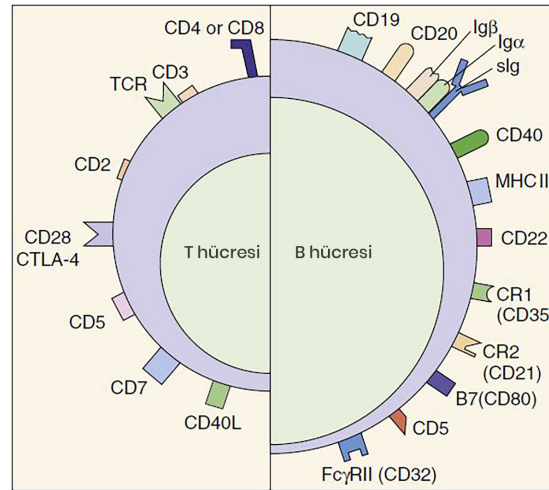
makrofajlardır [7].

Enfeksiyonlara karşı ikincil savunmaya aracılık eden adaptif bağışıklık sisteminde ise yabancı maddeler lenfositler tarafından tanınır. Böylece antijenlere özgü bir bağışıklık yanıtı oluşturulur. Bu durum yavaş gelişir ancak doğuştan gelen bağışıklık yanıtına göre daha etkilidir.

	Doğuştan gelen bağışıklık	Adaptif bağışıklık
Tepki süresi	Dakikadan saate	Günler
Özgüllük	Limitli ve sabit	Yüksek etkili ve enfeksiyon esnasında gelişebilir
Tekrarlayan enfeksiyona tepkisi	Her seferinde aynı	Her seferinde daha hızlı ve daha etkili
Ana bileşenler	Fiziksel ve kimyasal bariyerler, hücresel savunma elemanları	T hücreleri ve B hücreleri, antijene özgü reseptörler ve antikorlar

Şekil 2.1: Doğuştan gelen bağışıklık ve adaptif bağışıklık karşılaştırılması.

Adaptif bağışıklık sistemi, hümorale bağışıklık bileşenleri ve hücre aracılı bağışıklık bileşenlerinden oluşmaktadır. Hümorale bağışıklığa, B hücreleri aracılık ederken; hücre aracılı bağışıklık ise T hücreleri tarafından oluşturulur. Hem T hücreleri hem de B hücreleri kemik iliğinde üretilir. Bu hücre tipleri taşıdıkları reseptörlere göre birbirinden ayrılır. B ve T hücreleri vücutta bulunan lenfosit¹ çeşitleridir. Bu hücrelerin yapılarının şematik olarak karşılaştırılmasına Şekil 2.2’de yer verilmiştir.

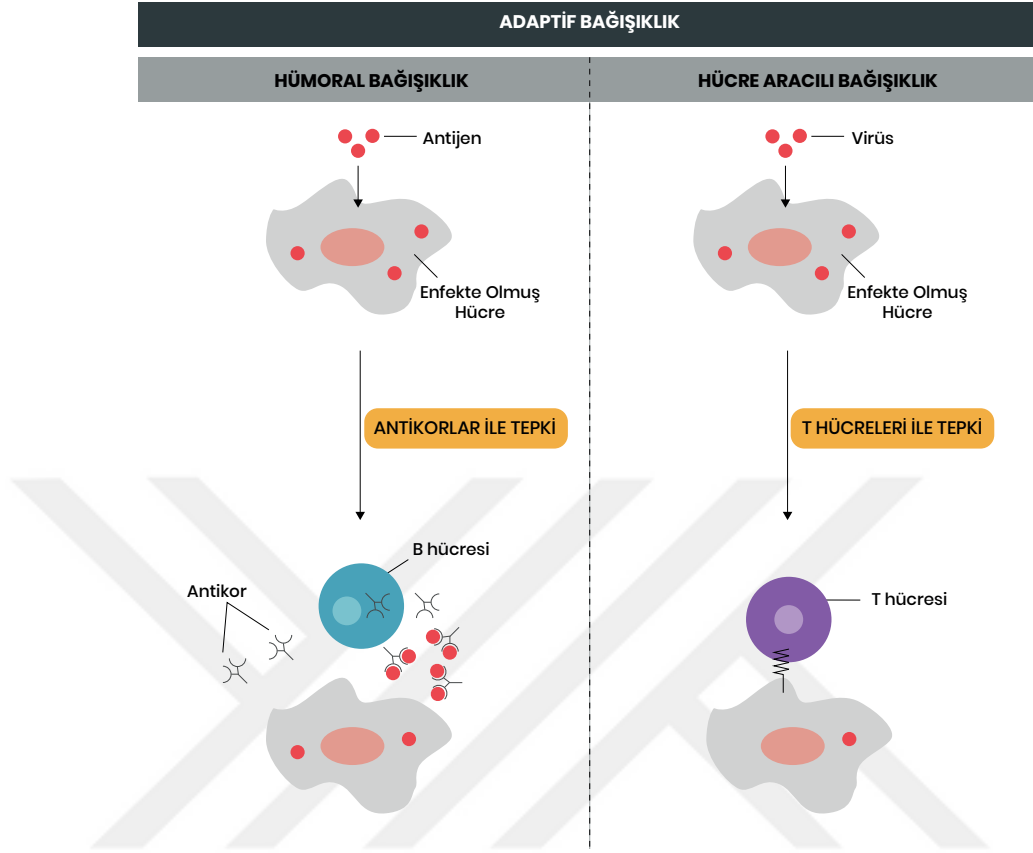


Şekil 2.2: Şematik olarak B ve T hücre yapılarının karşılaştırılması [8].

Sahip oldukları reseptör çeşidinden dolayı, B hücreleri hücre dışı antijenleri tanır. Antijenleri yok etmek için gerekli olan antikorların üretilmesine aracılık eder. Bu tez çalışmasındaki problemin odak noktası, adaptif bağışıklık sistemine ait bağışıklık yanıtlarından biri olan hücre aracılı bağışıklıktır. Bu nedenle hümorale bağışıklık ile

¹Vücutta bulunan lenfatik dokularda (lenf düğümleri, dalak, timus, bademcik ve bazen kemik iliği) üretilen ve bağışıklık yanıtının oluşmasında rol oynayan renksiz bir akyuvar türü (Url-2).

ilgili daha fazla bilgiye yer verilmeyecek ve hücre aracılı bağışıklık yanıtını sağlayan T hücreleri üzerinde daha detaylı durulacaktır.



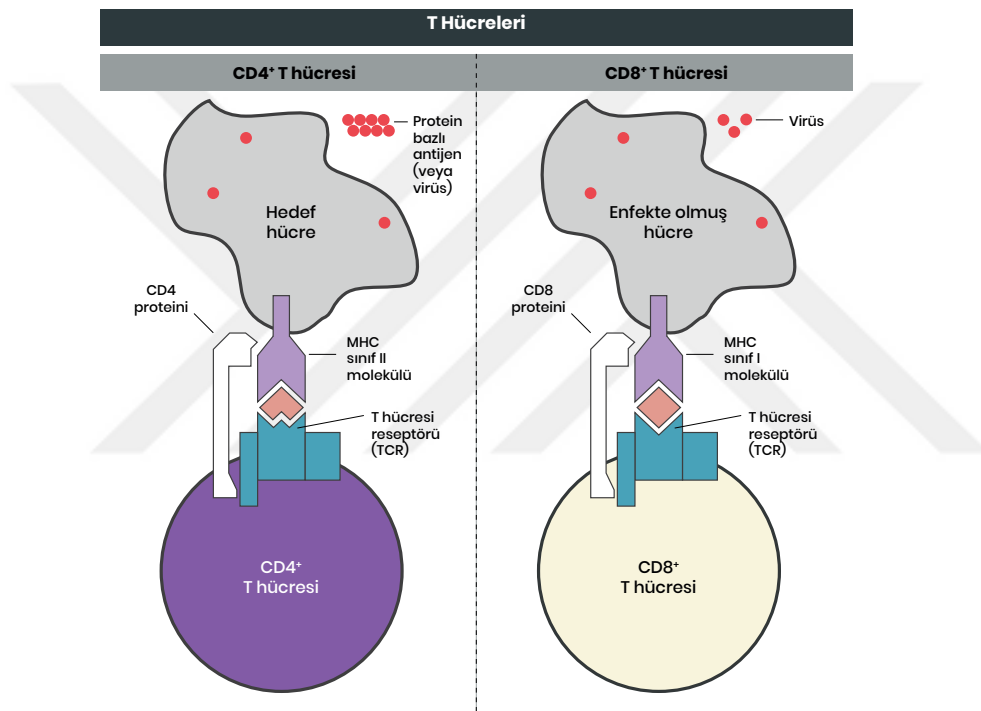
Şekil 2.3: Hümorale bağışıklık ve hücre aracılı bağışıklık karşılaştırılması.

Hücre aracılı bağışıklık; genelde hücrelerin hücre içi istilacı bir tarafından enfekte olduğu vücut bölgelerinde devreye girer. Bu istilacılar, virüs, bakteri veya mantar olabilir. T hücreleri sadece protein bazlı antijenleri yok edebilmekte ve kanserli hücreleri de tanıyabilmektedir [9]. T hücreleri, isimlerindeki harfi olgunlaşma bölgeleri olan timustan alır. Bu hücreler, T hücresi reseptörü (TCR) adı verilen bir antijen bağlayıcı ve tanıyıcı reseptöre sahiptir. T hücresi reseptörleri, antijenlere direkt olarak bağlanamazlar. Yalnızca MHC molekülleri aracılığıyla hücre zarlarında genetik olarak çeşitli proteinleri taşıyan antijenlere bağlanabilirler. MHC molekülleri antijenler ve T hücreleri arasında arabuluculuk görevi yapan hücre yüzeyi molekülleridir. Ancak bu moleküller antijenleri tanıyamaz veya ayırt edemez; antijeni tanıyıp ona özgü bağışıklık yanıtını oluşturan yapı T hücreleridir. MHC moleküllerinin ise MHC sınıf I molekülleri ve MHC sınıf II molekülleri olmak üzere iki çeşidi vardır [9].

T hücrelerinin iki temel görevi bulunmaktadır. Bunlardan biri, hücreden hücreye etkileşimlerle veya sitokinleri serbest bırakarak bağışıklık yanıtlarını etkinleştirmek, gerektiğinde bastırmak ve düzenlemek; diğeri viral olarak enfekte olmuş hücreleri, antijenleri ve tümörleri doğrudan öldürmektir. T hücreleri, yüzeylerinde buldukları protein çeşidine göre $CD4^+$ ve $CD8^+$ T hücreleri olmak üzere iki büyük gruba ayrılabilir. $CD8^+$ T hücreleri aynı zamanda sitolitik T hücreleri olarak

da adlandırılır. Aktive edilmiş $CD8^+$ T hücreleri, aracı olarak MHC sınıf I moleküllerini kullanır [8].

$CD4^+$ T hücreleri ise aynı zamanda yardımcı T hücreler olarak adlandırılır. Birincil rolleri, spesifik hücre-hücre etkileşimleri ile veya sitokinleri serbest bırakarak bağışıklık yanıtını aktive etmek ve kontrol etmektir [8]. Ayrıca $CD4^+$ T hücreleri yüzey proteinleri aracılığıyla hedef hücrelerini öldürebilmektedir. $CD4^+$ T hücreleri, aracı olarak MHC sınıf II moleküllerini kullanır. $CD4^+$ T hücreleri antijenlerine çeşidine özgü olarak salgıladığı spesifik sitokin çeşidine göre farklı alt tiplere ayrılır. Yapılan son çalışmalarda, bir tümör antijenine özgü $CD4^+$ T hücrelerinin, tümör hedeflerini doğrudan öldürme yoluyla işlevlerini yerine getirmesinin mümkün olduğu görülmüştür [10]. Bu tez çalışmasındaki problemin ana odak noktası da bu tümörlere özgü olan efektör $CD4^+$ T hücreleri olacaktır.

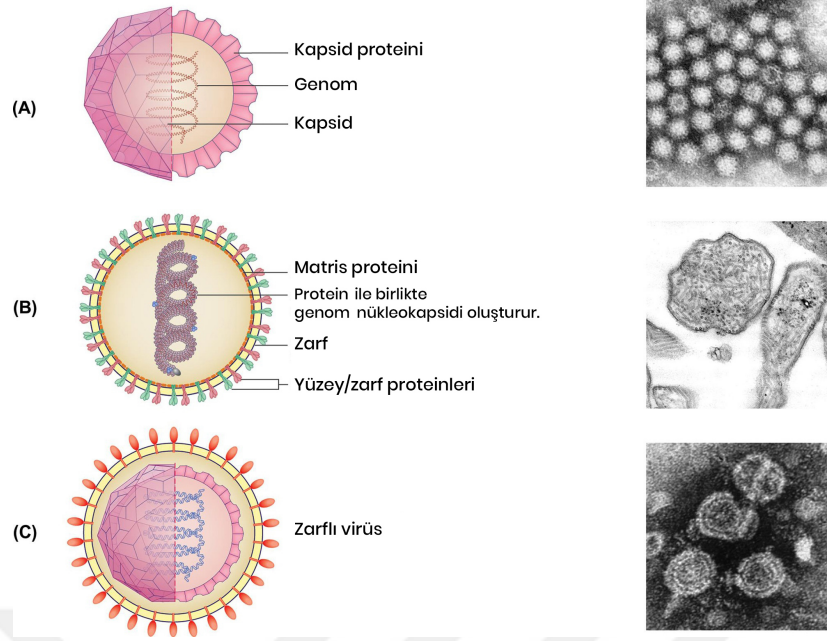


Şekil 2.4: $CD4^+$ ve $CD8^+$ T hücrelerinin şematik olarak karşılaştırılması.

2.2 Retrovirüsler, HIV ve AIDS

Virüsler, hüresel olmayan bulaşıcı makromoleküler organizmalardır. Kapsid adı verilen genleri koruyan bir protein kabuğu ve içinde paketlenmiş bir nükleik asit genomundan (DNA veya RNA) oluşurlar. Bu yapıya nükleokapsid denir. Bazı virüsler, nükleokapsidi çevreleyen zarf adı verilen ek bir katmana daha sahiptir [11]. Çoğalmak için canlı bir konak hücreye girmek zorunda olan bu virüsler, hücre içi parazitlerdir. Kendi replikasyonları için konak hücredeki birçok süreci bozarlar. Basit yapılarına rağmen hastalıklar büyük oranda virüslerden kaynaklanmaktadır.

Bir virüs yaşam döngüsündeki ilk adım, konakçı hücreye bağlanmasıdır. Bu aşama, virüs ve konak hücrenin yüzeyindeki viral proteinler ve moleküller arasındaki



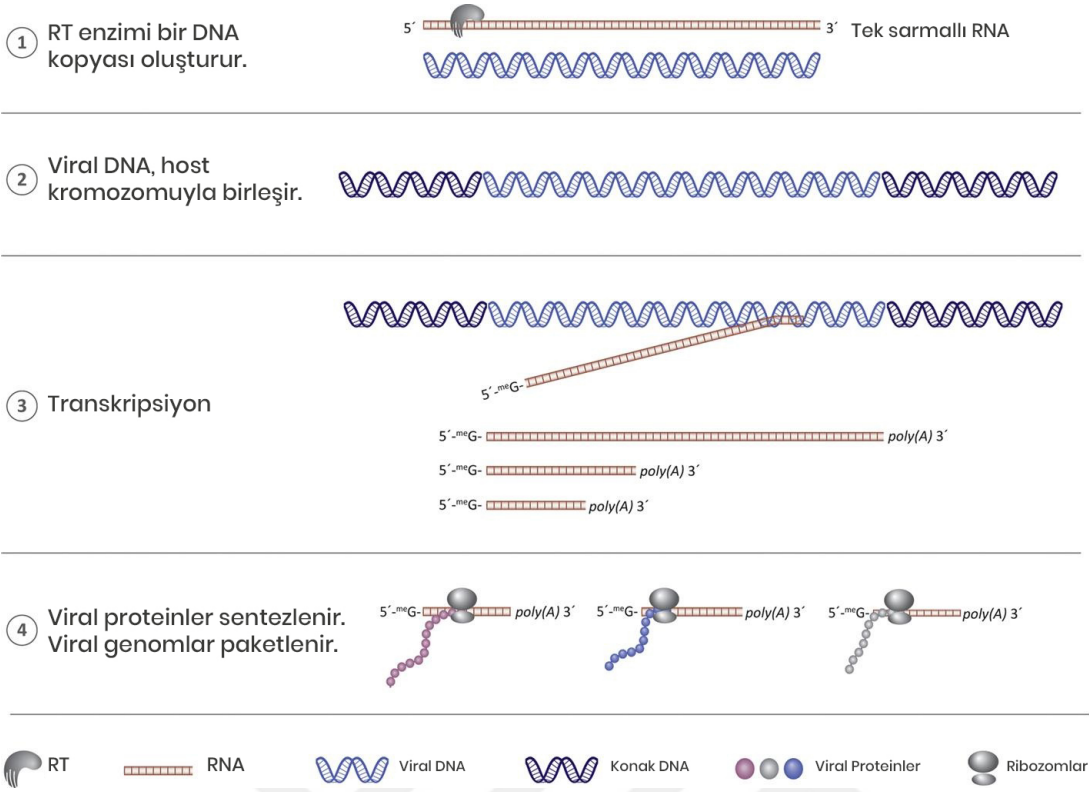
Şekil 2.5: Virüslerin temel özellikleri. (A) Solda, zarfsız bir virüsün basit diyagramı; sağda, bu tipteki bir virüsün elektron mikrografı. (B) Solda, sarmal bir nükleokapsidi olan zarflı virüsün basit diyagramı; sağda, bu özelliklere sahip bir virüsün elektron mikrografı. (C) Solda, zarflı bir virüsün basit diyagramı; sağda, bu tipteki bir virüsün elektron mikrografı [11].

etkileşimler sonucu oluşur. Bir sonraki adım ise virüse ait genomun konak hücreye nüfuz etmesidir. Bu süreçte virüs, kapsid yapısından kurtularak genetik materyallerini hücre içine bırakır. Böylece virüs aktif olur. Bu aşamadan sonra, konak hücrenin de yardımıyla yeni viral proteinler ve genomlar sentezlenir. Enfekte hücrede birikmeye başlayan bu genom ve protein bileşenlerinden yeni virüs parçacıkları oluşturulur. Virüs yaşam döngüsündeki son adım ise üretilen yeni virüslerin olgunlaşmak üzere konakçı hücreden salınmasıdır [11].

Virüsleri sınıflandırmak için en çok kabul gören yöntem, virüslerin yapısında buldukları nükleik asit (RNA veya DNA) türüne göre sınıflandırmaktır. Bu sınıflandırmaya göre ilk grup DNA virüsleri olup, replikasyon döngüsü sırasında yapısında bulunan viral DNA genomlarını ve konak hücreye ait DNA enzimlerini kullanarak yeni DNA sentezler. Diğer virüs grubu ise RNA virüsleri olup, replikasyon döngüsü sırasında yapısında bulunan RNA genomlarını kullanır. Ayrıca, DNA ve RNA virüsleri, genomlarının fiziksel yapısına göre daha da farklılaşarak çeşitli alt gruplara ayrılır. Bu alt gruplar üzerinde durulmayacak sadece teze konu olan HIV'in dahil olduğu retrovirüs ailesi üzerinde durulacaktır.

RNA virüslerinin bir kısmı, replikasyon döngüsü sırasında ters transkriptaz enzimini (RT¹) kullanır. Bu gruba dahil olan virüs ailelerinden biri de retrovirüs ailesidir. Bu virüs ailesinin üyeleri, RNA genomu taşıyan zarflı virüsler olup viral DNA sentezi için bu RNA genomunu ve RT enzimini kullanırlar. İsimlerindeki "retro" ifadesi, bu geriye dönük prosedüre atıf olarak kullanılmıştır [11]. Bu süreçte, retrovirüsler üretilen viral

¹Ters transkriptaz, DNA'dan RNA'ya olan bilgi akışının tersine, kalıp olarak RNA'yı kullanıp DNA sentezleyebilen bir çeşit enzimdir (Url-3).



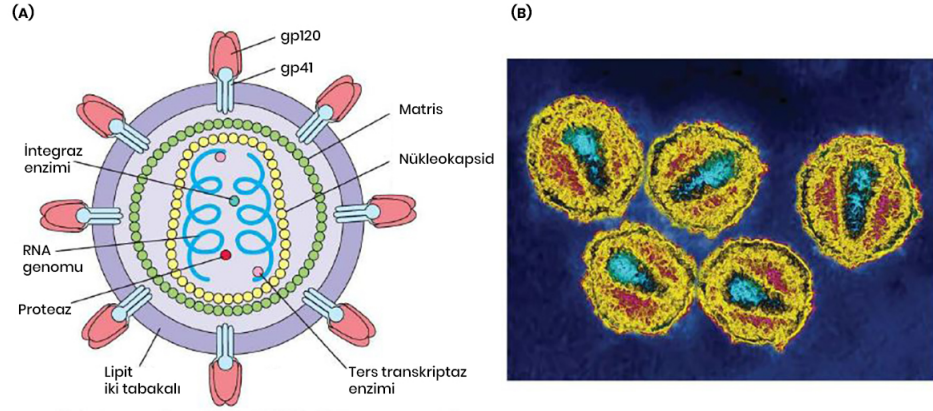
Şekil 2.6: Şematik olarak ters transkriptaz sürecinin adımları [11].

DNA'ları konakçı hücre kromozomuna eklerler. Bu işlem ise konakçı hücre genomunu değiştirir. Bu şekilde konak hücreden yeni viral genomlar üretilir.

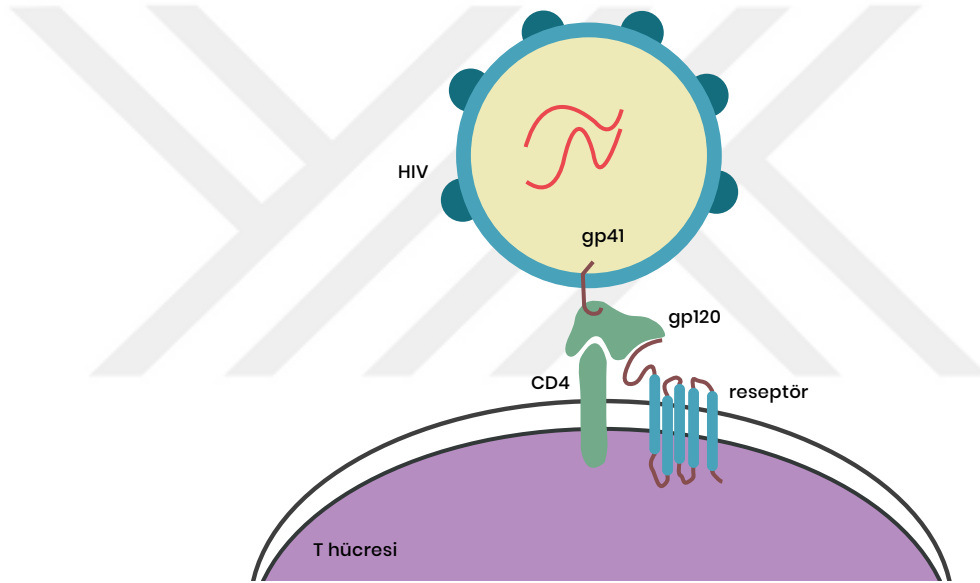
Virüslere dair genel bilgileri vermemizin ardından, şimdi de teze konu olan HIV'i yakından tanıyalım. Retrovirüs ailesinin lentivirus cinsinden olan HIV, bu ailenin tüm özelliklerine sahiptir. Bireyler arasında; cinsel temas, kan ve anneden çocuğa geçiş olmak üzere başlıca üç yol ile bulaşır. Vücuda girmesinden sonra ise bağışıklık sistemi hücrelerini hedef almaktadır. $CD4^+$ T hücreleri; yüzeylelerinde bulunan $CD4$ molekülü nedeniyle HIV'in ana hedefidir. Bu molekül, HIV'de bulunan gp120 proteini ile uyumludur. Bu durum HIV'in $CD4^+$ T hücrelerinde bulunan koreseptörelere rahatça bağlanabilmesini sağlar. HIV, enfekte olmamış bir $CD4^+$ T hücrelerine doğru yayılıp kurduğu doğrudan temas ile hücreyi enfekte edebilir. HIV ile $CD4^+$ T hücreleri arasında kurulan bu direkt bağın şematik gösterimi Şekil 2.8'de verilmiştir.

HIV, canlı içindeki yayılımını iki farklı yolla sağlayabilir. Bu yollardan biri yukarıda açıklandığı üzere; kan içerisinde $CD4^+$ T hücrelerine doğru sürüklenerek, kurduğu doğrudan temas ile hücreyi enfekte etmesidir. Bir diğer yol ise, enfekte olmuş bir T hücreleri ile enfekte olmamış hedef T hücreleri arasında oluşan virolojik bir sinaps sonucu HIV'in hücreden hücreye geçiş ile hedef hücreyi enfekte etmesidir [12]. Enfekte ve hedef $CD4^+$ T hücreleri arasında kurulan bağın şematik gösterimi ise Şekil 2.9'da yer almaktadır. Ayrıca, virüsün kendini kopyalama döngüsü Şekil 2.11'da şematik olarak gösterilmiştir. Enfekte bir T hücrelerinin yüzeyinden ayrılan HIV'nin elektron mikroskobu görüntüsü ise Şekil 2.10'de yer almaktadır.

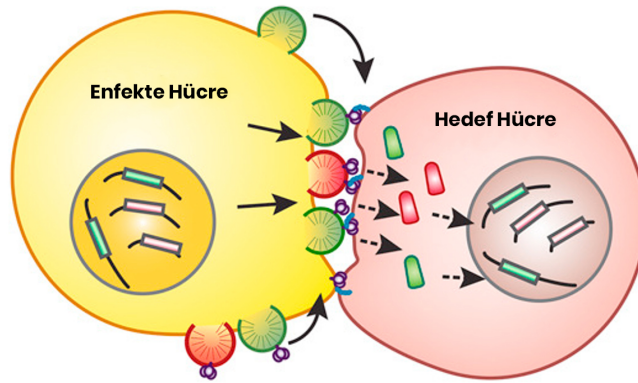
HIV için hedef hücreler $CD4^+$ T hücreleri olduğundan; $CD4^+$ T lenfosit sayısı,



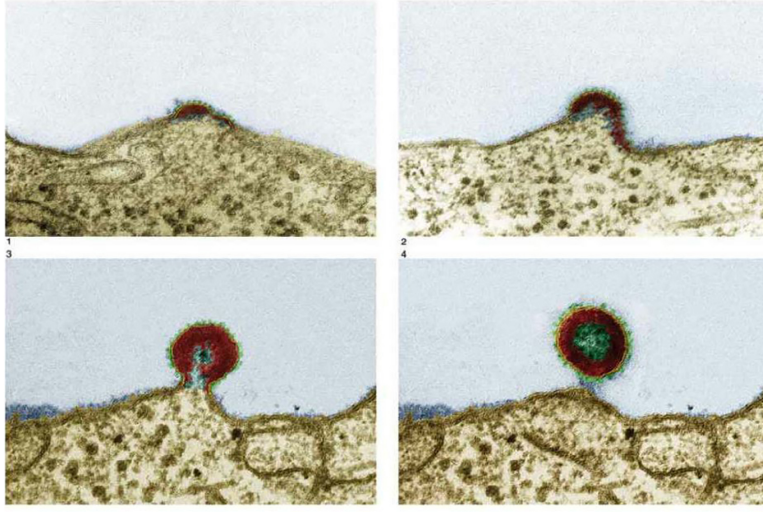
Şekil 2.7: (A) HIV'in kesitsel şematik diyagramı. (B) HIV'in 200.000 kez büyütülmüş elektron mikrosafı [9].



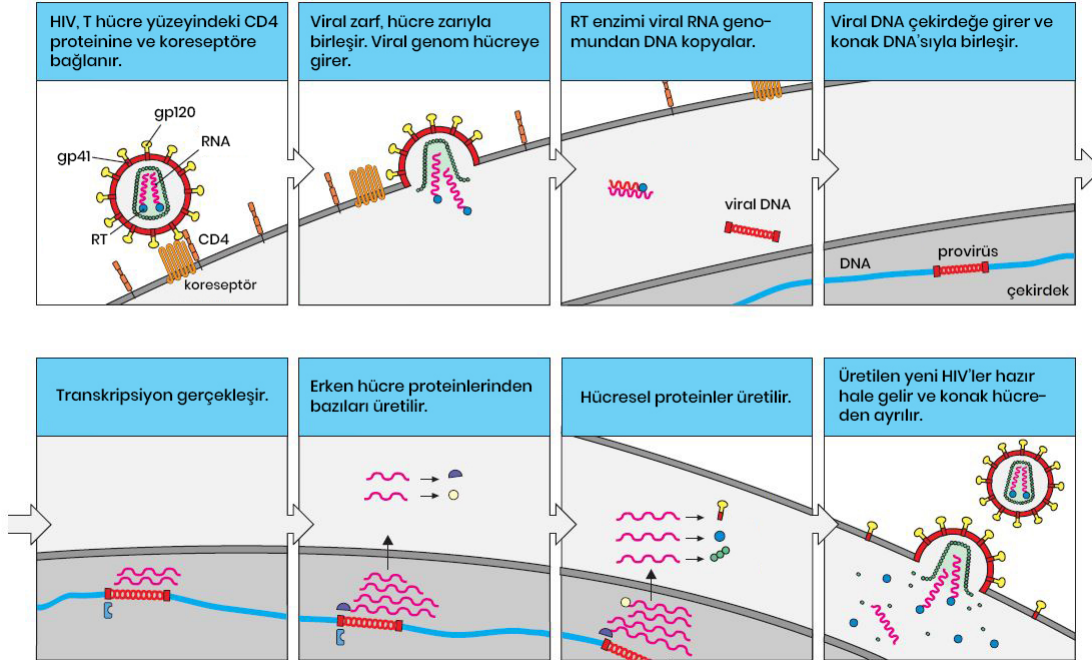
Şekil 2.8: HIV ile $CD4^+$ T hücresi arasında kurulan bağın şematik gösterimi.



Şekil 2.9: Enfekte $CD4^+$ T hücresi ve hedef $CD4^+$ T hücresi arasında kurulan bağın şematik gösterimi [12].



Şekil 2.10: Enfekte bir T hüresinin yüzeyinden ayrılan HIV'nin elektron mikroskobu görüntüsü [9].

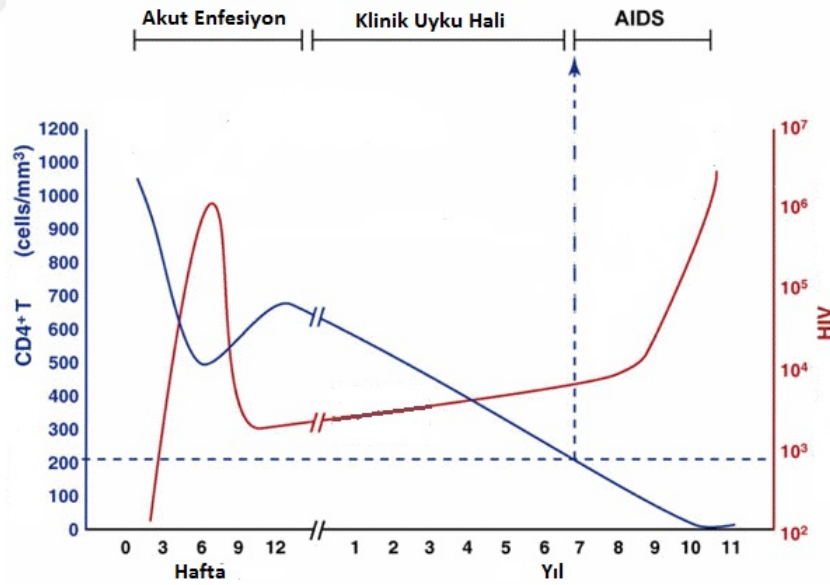


Şekil 2.11: HIV'in konak hücredeki yaşam döngüsü [13].

hastalığın ilerleme derecesinin bir göstergesi olarak kullanılır. $CD4^+$ T lenfosit sayısı ise bir milimetre küp kandaki bu hücrelerin sayısını ile bulunur. Yüksek bir sayı, güçlü bir bağışıklık sistemi anlamına gelir. HIV taşımayan sağlıklı bir kişide $CD4^+$ T lenfosit sayısı 500 ile 1500 arasında iken HIV enfekte bir kişide enfeksiyon sürecinin sonuna doğru bu sayının oldukça düştüğü görülür.

HIV enfeksiyonunun ilk aşaması akut enfeksiyon sürecidir. HIV'nin replikasyon hızı, vücuda girdikten sonraki ilk adımda oldukça fazladır. Üretilen yüksek miktardaki yeni virüs sayısına bağlı olarak $CD4^+$ T hücresi sayısında benzer oranda düşüş olmaktadır. Bu süreçte, enfekte bireyde grip benzeri belirtiler gözlemlenir. Yaklaşık 4-6 hafta içinde, vücut virüse karşı bağışıklık yanıtı üretmeye başlar ve $CD4^+$ T hücre sayısında yüksek oranda artış görülür. Ancak bu artış enfeksiyonu temizlemeye yetmez. Bu durumda enfekte birey, klinik uyku aşamasına girer. Klinik uyku aşamasında, virüs hala aktif ancak akut dönemdeki kadar etkisi yüksek değildir. Bu aşama 6 aydan 10 yıla kadar değişken süreçlerde kendini gösterebilir. Süreç boyunca, enfekte bireyde belirtiler görülme de enfeksiyona bağlı olarak bağışıklık sistemi zayıflamaya devam eder. HIV kendini kopyalama sürecini sürdürür.

Enfeksiyon sürecindeki son aşama ise AIDS dönemidir. $CD4^+$ T hücre sayısı 200'ün altına düştüğünde hasta AIDS olarak sınıflandırılır. Bu aşamada, enfekte birey ölümle sonuçlanabilecek her türlü enfeksiyona karşı savunmasızdır. Buna bağlı olarak, farklı çeşitlerde enfeksiyonlar veya tümörler gözlemlenir. Öyle ki, bu enfeksiyon ve tümörler AIDS tanımlayan enfeksiyon veya tümörler olarak adlandırılmaktadır. Açıklanan bu enfeksiyon sürecinin aşamaları Şekil 2.12'de görülebilir.




Şekil 2.12: HIV enfeksiyonunun aşamaları.

HIV'in 1980'li yılların başlarında keşfedilmesine rağmen, 1920'li yıllarda Demokratik Kongo Cumhuriyeti'ndeki Kinshasa'da, şempanzelerden insanlara geçmesiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir [14]. Keşfinden kısa bir süre sonra, CDC ilk kez AIDS terimini kullandı. Bu terimi, hücre aracılı bağışıklıkta en azından orta dereceli bir bozukluğa neden olan bir hastalığı tanımlamak amacıyla kullandı [15]. 1990'lı yıllarda AIDS, 25-44 yaş arası ABD'li erkeklerin bir numaralı ölüm nedeni

haline geldi [16]. 2000'li yıllara gelindiğinde ise HIV'nin önlenmesi ve HIV ile yaşayan insanlara dikkat çekilmesi adına çeşitli global AIDS program ve fonlamaları kurulmaya başlandı. Bu program ve fonlamalar 2010'lu yıllarda da büyüyerek devam etti.

HIV ortaya çıkmasından bu yana dünyanın her yerinden milyonlarca erkeğin, kadının ve çocuğun ölümüne neden olmuştur. Günümüzde de hala global olarak en ciddi sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. UNAIDS/WHO tarafında 2021 temmuz ayında yayınlanan rapora göre (Url-4), 2020'de dünya genelinde 37.7 milyon insan HIV ile yaşamaktadır. Dünyanın bazı bölgelerinde bu sayı 45.1 milyon kişiye kadar çıkmaktadır. Aynı rapora göre 2020'de, 1,5 milyon kişi HIV ile yeni enfekte olurken; 680 bin kişi ise AIDS'e bağlı hastalıklardan ölmüştür. Yayınlanan raporun özeti Şekil 2.13 ile verilen tabloda bulunmaktadır. Salgının başlangıcından bu yana yaklaşık 79,3 milyon kişi HIV ile enfekte olmuştur. Bu korkutucu sayılar, HIV enfeksiyonunun toplum sağlığı açısından çok önemli bir sorun olduğunu göstermektedir.

HIV enfeksiyonunu tedavi edecek ilaçların geliştirilmesi hala devam eden bir süreçtir. Şu anda, AIDS'in tedavisi için kullanılan tek bir ilaç yoktur. Farklı tipte ilaçların kombinasyonundan oluşan bir tedavi uygulanmaktadır. Bu tedavi "Yüksek derecede aktif antiretroviral tedavi (HAART)" olarak adlandırılmaktadır. Bu tedavi HIV replikasyonunu yavaşlatmaktadır. Böylece bağışıklık sistemine iyileşmesi ve diğer enfeksiyon veya tümörlerle savaşabilmesi için şans verilir. Sonucunda, enfekte bireyin daha uzun ve daha sağlıklı yaşaması amaçlanmaktadır.

2020 Yılı İçin Küresel Özet			
	HIV ile yaşayan bireyler	HIV ile yeni enfekte olmuş bireyler	HIV kaynaklı ölümler
Toplam 	37.7 milyon (30.2 - 45.1 milyon)	1.5 milyon (1 - 2 milyon)	680 000 (480 000 - 1 milyon)
Yetişkin (15+ yaş) 	36 milyon (28.9 - 43.2 milyon)	1.3 milyon (910 000 - 1.8 milyon)	580 000 (400 000 - 850 000)
Kadın (15+ yaş) 	19.3 milyon (15.5 - 23.1 milyon)	660 000 (450 000 - 920 000)	240 000 (170 000 - 360 000)
Erkek (15+ yaş) 	16.7 milyon (13.3 - 20.1 milyon)	640 000 (460 000 - 890 000)	340 000 (230 000 - 490 000)
Çocuk (<15 yaş) 	1.7 milyon (1.2 - 2.2 milyon)	150 000 (100 000 - 240 000)	99 000 (68 000 - 160 000)

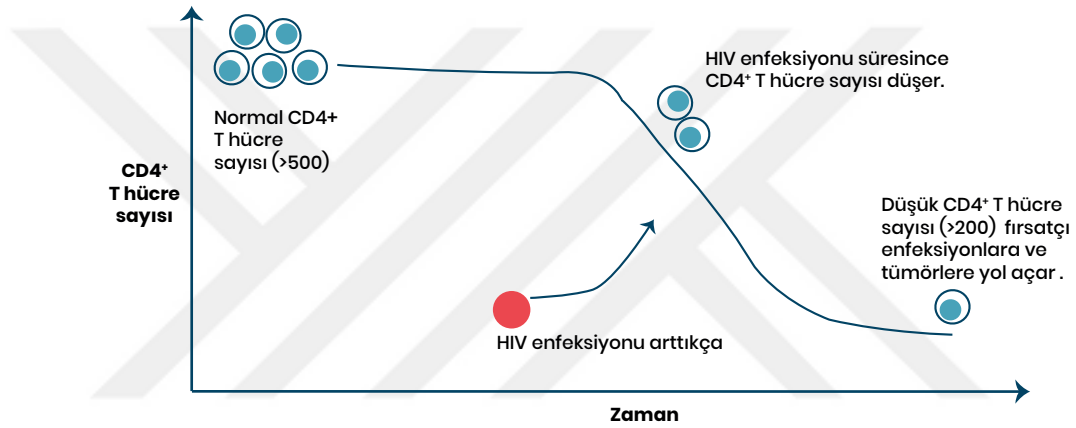
Şekil 2.13: 2020 yılı için yayınlanan HIV raporunun özeti (Url-4).

2.3 HIV ve Tümör

Sağlıklı bir vücutta hücreler; doğar, ölür ve kontrollü bir şekilde yenileri ile yer değiştirilir. Hücreler, yapılarındaki bazı bozukluklar sonucunda; kurlsız ve kontrolsüz olarak çoğalmaya başlar veya ölmesi gerekirken ölmezler. Bu durumda oluşan kitlelere tümör adı verilir. Tümörler iyi huylu veya kötü huylu olabilmektedir. İyi huylu tümörler büyüyebilir, ancak yakındaki dokulara veya vücudun diğer bölümlerine yayılmaz. Kötü huylu tümörler yakındaki dokulara yayılabilir. Bu tarz

tümörlere kanser adı verilmektedir.

Bazı virüs ve bakterilerin kansere yol açabildiği bilinmektedir. Her yıl enfeksiyon kaynaklı 2 milyon yeni kanser vakasının yaklaşık 1,5 milyonu virüs enfeksiyonu sonucu gelişmektedir [17]. Hatta, insanlarda görülen kanserlerin tahmini yüzde 15'i virüslere bağlanabilir [18]. Görülür ki, küresel kanser yükünün önemli bir bölümü virüslere aittir. Hem DNA hem de RNA virüslerinin insanlarda kansere neden olabileceği gösterilmiştir. Örneğin, insan papilloma virüsü (HPV), rahim ağzı kanserine ve diğer birçok kansere neden olabilir. Hepatit C, karaciğer kanserine ve Hodgkin olmayan lenfomaya (NHL) yol açabilir. Bu örneklerle ek olarak Epstein-Barr virüsü, hepatit B virüsü (HBV) ve insan herpes virüsü-8 (HHV-8), Merkel hücreli poliooma virüsü (MCPyV) ve insan T hücresi lenfotropik virüs-1 (HTLV-1) kansere neden olan virüsler arasında sayılabilir [19]. Bu tip virüslere onkojenik virüsler adı verilir.



Şekil 2.14: HIV enfeksiyonunun aşamaları.

Biliyoruz ki HIV bağışıklık sistemine saldırılmaktadır. Özellikle ana hedefi, bağışıklık sistemi için oldukça önemli olan $CD4^+$ T hücreleridir. HIV enfekte bireyde, HIV sayısının artmasıyla enfeksiyon artar. Bu durum zaman içerisinde $CD4^+$ T hücrelerinin sayısında düşüşe neden olur. Böylece bağışıklık sistemini baskılayan HIV, vücudun enfeksiyonlarla savaşma yeteneğini oldukça azaltır. Sonuç olarak birey, iyi çalışan bir bağışıklık sisteminin eksikliğinde her türlü enfeksiyonlara ve tümör gelişmesine açık hale gelir. Yani doğrudan kansere neden olmasa da vücudun diğer onkovirüslere karşı savunmasını azaltarak dolaylı yoldan kansere neden olmaktadır [20]. HIV enfekte bireyler, bağışıklık sisteminin zarar görmesi ile birlikte Epstein Barr virüsü, HPV ve Hepatit B ve Hepatit C virüsü dahil olmak üzere diğer virüslerle kolayca enfekte olabilir hale gelir. Yani HIV, diğer onkovirüslerin kansere neden olmasını sağlayabilir.

İstatistiklere göre HIV enfekte olmuş kişilerde, belirli kanser türlerine enfekte olmayan kişilere oranla daha sık rastlanmaktadır. Öyle ki bu durum, o kanser türlerinin HIV ile ilişkili kanserler olarak adlandırılmasına neden olmuştur. HIV ile ilişkili kanserler arasında Kaposi sarkomu, Hodgkin ve Hodgkin olmayan lenfoma, rahim ağzı kanseri bulunur [21]. Kaposi sarkomu (KS), lenf veya kan damarlarındaki hücrelerden gelişen bir damar kanseridir. Hodgkin olmayan lenfoma (NHL) ise lenfoid dokuda başlayan ve

diğer organlara yayılabilen bir kanser türüdür. Rahim ağzı kanseri, kadınlarda rahminin alt kısmında görülmektedir.

HIV ile enfekte olan ve enfekte olmamış bireyler karşılaştırıldığında HIV'in etkilerine dair bazı dikkat çekici veriler göze çarpmaktadır: Kaposi sarkomu tanısı alma olasılığı HIV ile enfekte olan bireylerde yaklaşık 500 kat fazla olmakla birlikte, Hodgkin olmayan lenfoma tanısı alma olasılığı 12 kat daha fazladır. HIV ile enfekte kadınlarda ise rahim ağzı kanseri enfekte olmayanlara oranla 3 kat daha olasıdır [20]. HIV ile ilişkili kanserler olarak anılmasa da; anüs, karaciğer, ağız ve boğaz ve akciğer gibi kanserler türlerinin de HIV enfekte bireylerde görülme riski oldukça yüksektir. HIV ile enfekte kişilerde genel popülasyona kıyasla; anal kanser olasılığı 19 kat, karaciğer kanseri olasılığı 3 kat, akciğer kanseri tanısı alma olasılığı ise 2 kat daha fazladır [22]. Üstelik tedavi edilmeyen HIV enfekte bireylerin %25-40'ında hastalığın bir evresinde mutlaka bir tümör geliştireceği tahmin edilmektedir [23].

2.4 Hastalık Dinamiğinin Önemi Üzerine

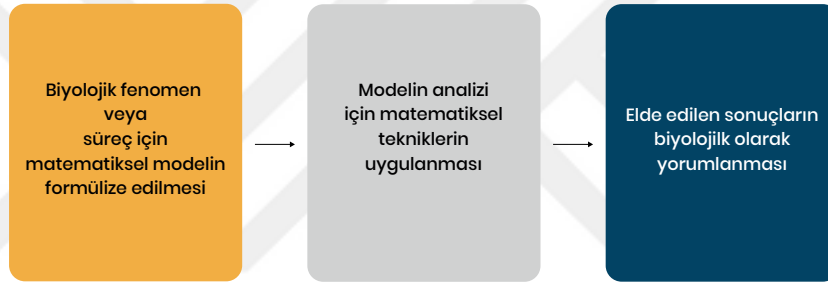
Bir önceki bölümde üzerinde durulan istatistiklerden görüleceği üzere kanser, HIV enfekte bireylerde oldukça sık görülmektedir. Yapılan araştırmalarda, HIV enfekte bireylerin kanserde hayatta kalma oranlarının enfekte olmayan kişilere oranla daha düşük olduğu görülmüştür. Özellikle; tedavi olmayan veya tedaviye erişimi olmayan enfekte bireylerin, önde gelen ölüm nedenlerinden biri kanser olmaya başlamasıdır [24]. Bu durumun nedeni tam olarak bilinmese de HIV enfekte kişilerin zayıflamış bağışıklık sisteminden kaynaklandığı düşünülmektedir.

HIV, tümör hücreleri ve bağışıklık sistemi arasındaki dinamiğin araştırılmasının gerekli olduğu açıktır. HIV ve tümörleri incelemek, araştırmacıların kanser riskini azaltmak için aşular ve başka yollar geliştirmelerine yardımcı olmaktadır. Belki de yapılan araştırmalar; dünya çapında HIV ile enfekte olan 35 milyondan fazla insan arasında kanserin önlenmesi, teşhisi ve tedavisi için yeni yaklaşımlara kapı açacaktır.

Bu doğrultuda, bu tez çalışması ile yapılan araştırmalara matematiği kullanarak katkı sağlanmak istenmiştir. İnsanlarla klinik deney yapmanın zorlukları matematiksel biyolojiyi kullanarak aşılabilir istenilmiştir. Klinik araştırmalar devam etse de HIV enfeksiyonunun dinamiği henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bu tez çalışmasındaki amacımız da, HIV ile enfekte bir bireyde HIV, tümör ve bağışıklık sistemi hücreleri arasındaki etkileşimi daha iyi anlamaktır.

3. MATEMATİKSEL ARAÇLAR

Biyolojik sistemlerin matematiksel modellemesi düşünüldüğünde bu süreç üç temel adım içerir. Bu adımlar; çalışılan biyolojik sistemin formülize edilmesi; modelin davranışlarının anlaşılması için matematiksel tekniklerle analiz edilmesi ve elde edilen sonuçların biyolojik olarak yorumlanması olarak özetlenebilir [25]. Modelin doğru bir şekilde formüle edilebilmesi için biyolojik sistem hakkında yeterince bilgi sahibi olunması gereklidir. Bu nedenle Bölüm 2’de teze konu biyolojik sisteme dair açıklamalara detaylıca yer verilmiştir. Ayrıca bu üç adımı uygulamak için, matematiksel teori, araçlar ve teknikler iyice anlaşılmalıdır. Bu bölümde; sonraki bölümlerde ihtiyaç olacak bazı temel matematiksel teori, araçlar ve teknikler özetlenmiştir.



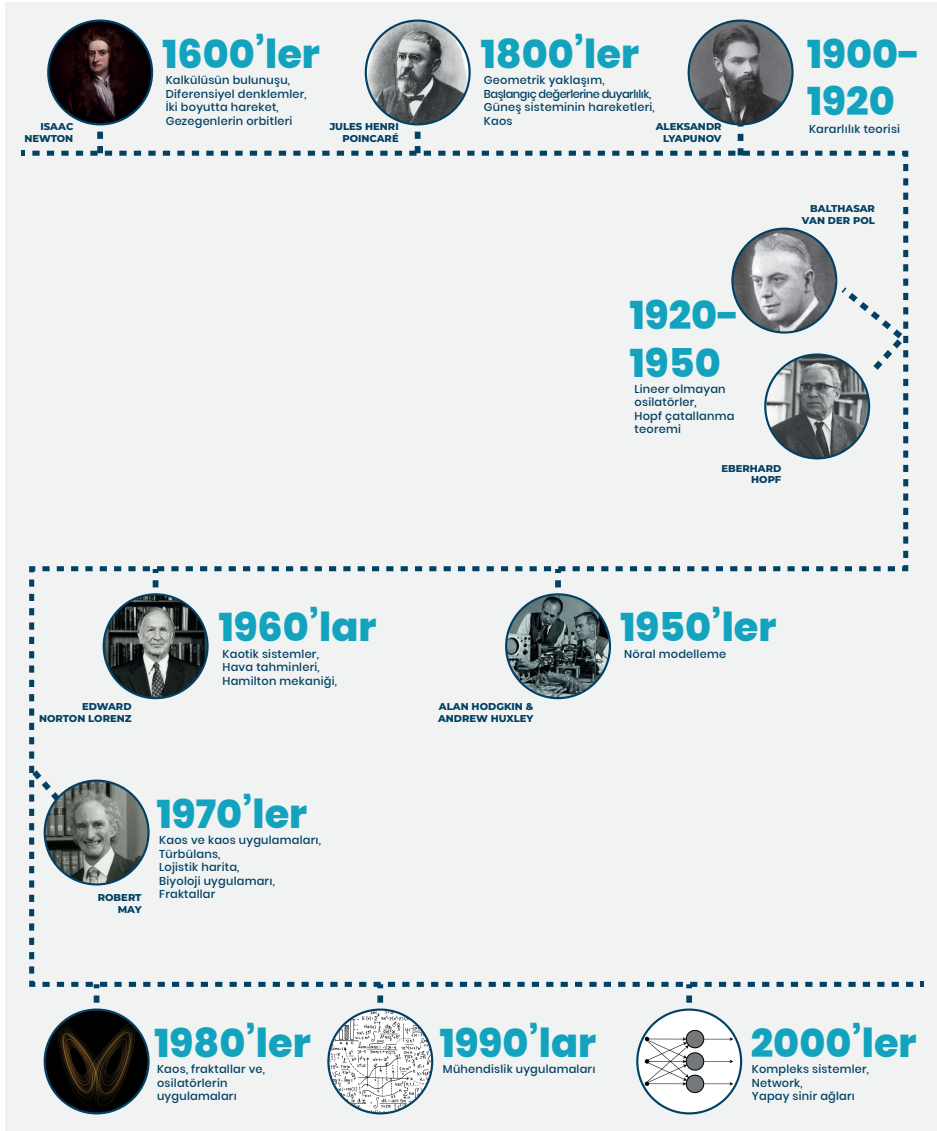
Şekil 3.1: Matematiksel biyolojide modelleme sürecinin şematik gösterimi.

3.1 Dinamik Sistemler

Dinamik sistemler teorisi, gelişen sistemlerin uzun vadeli davranışlarının incelenmesini içerir. Bu teori, 19. yüzyılın sonunda, güneş sisteminin kararlılığı ve evrimi ile ilgili temel sorularla ortaya çıkmıştır. Bu soruları yanıtlama girişimleri, fizik, biyoloji, meteoroloji, astronomi, ekonomi ve diğer alanlardaki uygulamalarla zengin ve güçlü bir alanın gelişmesine zemin hazırlamıştır. Bu teorinin gelişim sürecine dair zaman çizelgesi Şekil 3.2’de bulunmaktadır.

Dinamik sistemleri, fiziksel sistemlerin zaman evrimi olarak düşünebiliriz. Genellikle ele alınan bir sistemin uzun süredeki davranışının ne olacağını bilmek isteriz. Örneğin, kendi yerçekimi kuvvetlerinin etkisi altındaki birkaç gezegeni içeren bir fiziksel sistem düşünüldüğünde: Gezegenler sonunda çarpışacak mı? Yoksa bu sistem her zaman değişmeden mi devam edecek? Veya gelecekte alacakları pozisyon ne olacak? gibi pek çok soru sistemin merak konusu olur. Bazı sistemler için (örneğin sadece iki gezegen), sistemin hareketi düzenli olduğundan bu soruların yanıtlanması nispeten basittir. Ancak, dünyada birçok ilgi çekici sistem o kadar düzenli değildir [26]. Bu tarz sistemlerle ilgili soruların yanıtlanabilmesi, bu sistemlerin

davranışlarının analiz edilmesini gerektirir. Yapılacak olan analizler için dinamik sistemler teorisinden yararlanır. İçerisinde olduğumuz bölümün ana konusu da bu teori üzerine olacaktır.



Şekil 3.2: Dinamik sistemler teorisinin tarihsel gelişimi.

Dinamik sistemler, diferansiyel denklemler veya fark denklemleri kullanılarak ifade edilir. Diferansiyel denklemler, sistemlerin sürekli zaman içindeki evriminin tanımlanmasında kullanılırken; fark denklemleri zamanın kesikli olduğu sistemlerde ortaya çıkar [27]. Diferansiyel denklemler, adi diferansiyel denklemler ve kısmi diferansiyel denklemler olarak adlandırılan çok geniş iki kategoriye ayrılır. Denklemdeki bağımsız değişken sayısı tek ise, denklem adi diferansiyel denklem olarak adlandırılır. Denklemdeki bağımsız değişken sayısı birden fazla ise, denklem kısmi diferansiyel denklem olarak adlandırılır ve bu durumda denklemde görünen türevler kısmi türev olacaktır. Bu tez çalışmasında sürekli zamanlı bir sistem incelenmektedir. Bu nedenle, diferansiyel denklemlerin teorisi ve özellikle adi diferansiyel denklemler üzerinde durulacaktır.

Adi diferensiyel denklemler, lineer ve lineer olmayan diferensiyel denklemler olmak üzere ikiye ayrılır. Bağımlı değişken ile bağımlı değişkenin bağımsız değişkene göre türevleri denklemden yalnızca birinciden ortaya çıkıyor ise adi diferensiyel denklem lineer diferensiyel denklem olarak adlandırılır. Aksi takdirde ise lineer olmayan diferensiyel denklemdir. Bu noktadan itibaren adi diferensiyel denklemler, diferensiyel denklemler olarak kullanılacaktır.

Lineer sistemleri parçalara ayırarak çözmek mümkündür. Öncelikle her bölüm kendi içerisinde ayrı bir problem olarak ele alınır ve çözülür. Sonrasında bölümlere ait elde edilen bu çözümler bir araya getirilerek lineer sistemin çözümüne ulaşılır. Öte yandan, doğadaki pek çok fenomen lineer olmayan davranış sergiler. Bir sistemin parçaları, birbirleri ile iş birliği yaptığında veya yarıştığında, birbirlerine müdahale ettiğinde, bu sistem içerisinde doğrusal olmayan kimi etkileşimler ortaya çıkar. Bu etkileşimlerden dolayı, lineer olmayan sistem parçalara ayrılarak çözüm elde edilemez. Bu durumu günlük yaşamdan bir benzetmeyle açıklayalım: Aynı anda çok sevdiğimiz iki şarkıyı dinlediğimizde iki kat keyif alamayız. Yani günlük yaşamda lineer olmayan etkileşimlerden ötürü süperpozisyon prensibi başarısız olur. Bu nedenle, lineer olmayan çoğu sistemin analitik olarak çözümü mümkün değildir [27]. Dolayısıyla lineer olmayan sistemlerin analizi lineer sistemlere göre daha zordur.

3.2 Temel Kavram ve Tanımlar

$\mathbf{X} \in \mathbb{R}^n$ ve $\mathbf{F} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ bir fonksiyon olmak üzere

$$\dot{\mathbf{X}} = \mathbf{F}(\mathbf{X}), \quad \mathbf{X}(0) = \mathbf{X}_0 \quad (3.1)$$

diferensiyel denklem sistemini düşünelim. Eşitlik (3.1)'de \mathbf{X} 'in üzerindeki nokta, zamana göre türevi temsil eder. Bu eşitlikteki gibi zamandan bağımsız olan sistemler otonom, açıkça zamana bağlı olan sistemler ise otonom olmayan olarak adlandırılır. Bu tez çalışması sadece otonom sistemleri ele almaktadır.

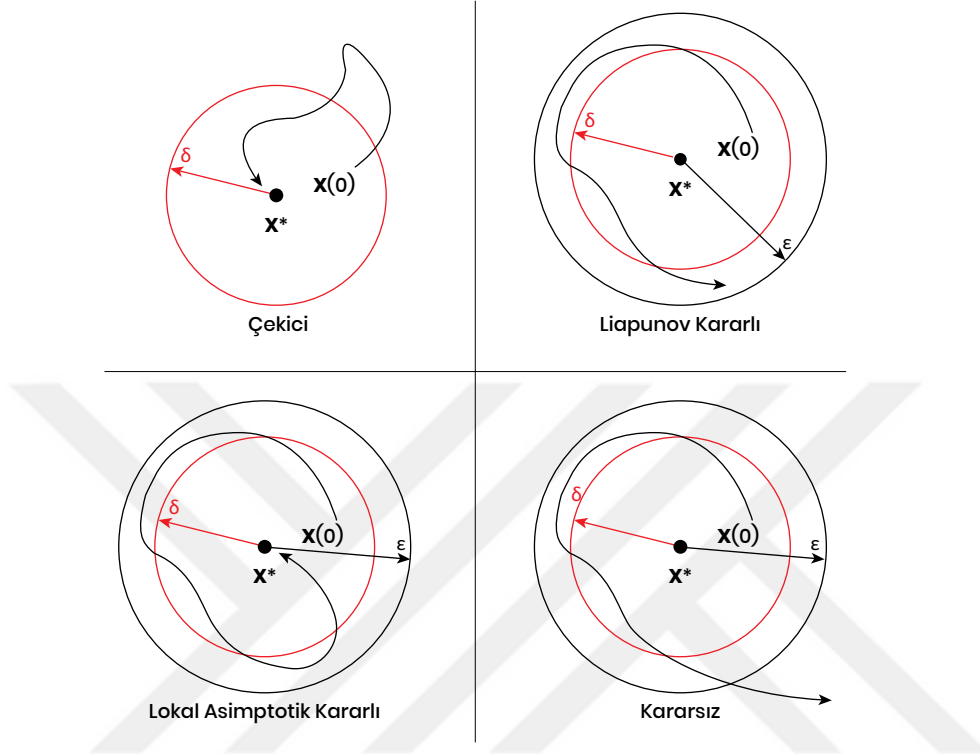
Teorem 3.1 (Varlık ve Teklik [25]). *Kabul edelim ki $\mathbf{F} \in C^1(\mathbb{R}^n, \mathbb{R}^n)$ olsun. Öyleyse (3.1) başlangıç değer probleminin bir $\epsilon > 0$ için $(-\epsilon, \epsilon)$ aralığında tanımlı tek bir çözümü vardır.*

(3.1) sistemi \mathbb{R}^n üzerinde bir vektör alanı olarak kabul edilebilir. Bu sistemin bir çözümü, \mathbb{R}^n 'de her noktada bu vektör alanına teğet olan parametrik bir eğri tanımlar. Bu eğriye yörünge denir. Ayrıca, çözümlerin neye benzediğine dair geometrik bir fikir elde etmek için sisteme karşılık gelen vektör alanı çizilebilir. Varlık ve teklik teoreminin önemli bir sonucu vardır: Farklı yörüngeler asla kesişmez. Şimdi ise, dinamik sistemler için önemli bir çözüm türü tanımlayacağız.

Tanım 3.1. (3.1) sisteminin denge noktası, $\mathbf{F}(\mathbf{X}^*) = \mathbf{0}$ eşitliğini sağlayan \mathbf{X}^* çözümleri olarak tanımlanır.

Denge noktası, sistemin zaman içerisinde değişmeyen, sabit kalan çözümüdür. Sistemin durgun veya durağan durumlarını temsil ettiği için oldukça önemlidir. Popülasyon dinamiğinde sıfır denge noktası, popülasyonun yok olmasını temsil

ederken pozitif bir denge noktası popülasyonun hayatta kalmasını temsil eder. Denge noktasının kararlı olup olmaması bir dinamik sistemin uzun veya kısa vadeli davranışı araştırılırken incelenmesi gereken bir özelliktir. Bununla ilgili olarak farklı kararlılık türlerinin tanımları aşağıda yapılmıştır. Bu tanımların geometrik yorumu ise Şekil 3.3'te yer almaktadır.



Şekil 3.3: Kararlılık türlerinin geometrik yorumu.

Tanım 3.2 (Kararlılık Türleri [27]). \mathbf{X}^* , (3.1) sisteminin bir denge noktası olsun.

- \mathbf{X}^* denge noktası aşağıdaki şartı sağlıyor ise lokal çekicidir denir.

$$\|\mathbf{X}(0) - \mathbf{X}^*\| < \delta \text{ iken } \lim_{t \rightarrow \infty} \mathbf{X}(t) = \mathbf{X}^* \text{ olacak şekilde bir } \delta > 0 \text{ mevcuttur.}$$

Başka bir deyişle, bir denge noktasının çekici olması, denge noktasının yakın bir komşuluğunda başlayan her çözümün $t \rightarrow \infty$ iken denge noktasına ulaştığı anlamına gelir.

- \mathbf{X}^* denge noktasına aşağıdaki şartı sağlıyor ise (Liapunov anlamda) kararlıdır denir.

$$\forall \varepsilon > 0 \text{ için } \|\mathbf{X}(0) - \mathbf{X}^*\| < \delta \text{ iken } t \geq 0 \text{ için } \|\mathbf{X}(t) - \mathbf{X}^*\| < \varepsilon \text{ olacak şekilde bir } \delta > 0 \text{ vardır.}$$

Diğer bir ifadeyle, Liapunov (Lyapunov) anlamda kararlılık, denge noktasının yakın bir komşuluğunda başlayan çözümlerin bütün t zamanlarında denge noktasına yakın kalmasıdır.

- Bir denge noktası hem lokal çekici hem de (Liapunov anlamda) kararlı ise o denge noktasına lokal asimptotik kararlıdır denir. Bir denge noktası asimptotik kararlı ise yeterince küçük tüm bozulmalar zamanla sönümlenir.

- Bir denge noktası için çekim bölgesi, yörüngeleri denge noktasına çekilen tüm başlangıç noktalarının kümesi olarak tanımlanır.
- Bir denge noktasının çekim bölgesi, \mathbb{R}^n (veya dinamik sistemin tanım kümesi) ise denge noktasına global çekicidir denir.
- Bir denge noktası hem global çekici hem de (Liapunov anlamda) kararlı ise o denge noktasına global asimptotik kararlı denir.
- Bir denge noktası (Liapunov anlamda) kararlı değil ise o denge noktasına kararsız denir. Bir denge noktası kararsız ise zamanla düzensizlikler kontrol edilemez.

3.3 Kararlılık Analizi

Bir dinamik sistemin uzun veya kısa vadeli davranışı araştırılırken, denge noktasının kararlılık analizinin yapılmasının önemli bir adım olduğu önceki bölümlerde belirtilmişti. Bu araştırmanın yapılabilmesi için gerekli kararlılık tanımlarına ise bir önceki bölümde yer verildi. Bu bölümde ise dinamik sistemler için lokal ve global kararlılık analizlerinin nasıl yapılacağına dair temel teoremler ifade edilecektir.

3.3.1 Lokal Kararlılık Analizi

Bir dinamik sistemin kararlılık analizi çalışmalarına ilk olarak sistemin lokal davranışlarının incelenmesiyle başlanır. Bu bölümde, sırasıyla lineer ve lineer olmayan dinamik sistemler için lokal kararlılık analizine dair teori ve yöntemler ifade edilecektir.

Lineer sistemler için lokal kararlılık analizi

$\mathbf{X} \in \mathbb{R}^n$ ve \mathbf{A} ise $n \times n$ boyutunda reel bir matris olmak üzere

$$\dot{\mathbf{X}} = \mathbf{A}\mathbf{X} \quad (3.2)$$

lineer sistemini ele alalım. Bu sistem için \mathbf{v} sıfırdan farklı skalar bir vektör ve $\lambda \in \mathbb{C}$ olmak üzere

$$\mathbf{X}(t) = e^{\lambda t} \mathbf{v}$$

formunda çözümler ararız. \mathbf{v} ve λ üzerindeki şartları bulmak için bu çözüm sistemde yerine yazılırsa

$$\lambda e^{\lambda t} \mathbf{v} = \mathbf{A} e^{\lambda t} \mathbf{v}$$

elde edilir ve sıfır olmayan üstel terim sadeleştirilmesiyle

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

eşitliği elde edilir. Burada λ , \mathbf{A} matrisinin bir özdeğeri ve \mathbf{v} vektörü ise bu özdeğere karşılık gelen özvektördür. \mathbf{A} matrisinin özdeğerleri ise $\det(\mathbf{A} - \lambda\mathbf{I}) = 0$ eşitliği çözümlenerek bulunur. $i = 1, \dots, n$ için a_i reel katsayılar olmak üzere $\det(\mathbf{A} - \lambda\mathbf{I}) = 0$ eşitliğinden elde edilen

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n = 0 \quad (3.3)$$

denkleminin kökleri \mathbf{A} matrisinin özdeğerlerini verir. Burada $P(\lambda)$ polinomu \mathbf{A} matrisinin karakteristik polinomu ve $P(\lambda) = 0$ denklemi \mathbf{A} matrisinin karakteristik denklemi olarak tanımlanır. Dikkat edilirse lineer ve homojen (3.2) diferensiyel denklem sistemi için orijin her zaman bir denge noktasıdır. Bu sistem için çözümler $\mathbf{X}(t) = e^{\lambda t} \mathbf{v}$ formunda olduğundan, sıfır denge noktasının kararlılığı \mathbf{A} matrisinin özdeğerlerinin durumuna bağlıdır. Bununla ilgili teoremin ifadesi aşağıda yer almaktadır.

Teorem 3.2. (3.2) diferensiyel denklem sistemini ele alalım.

- \mathbf{A} matrisinin tüm özdeğerlerinin reel kısmı sıfırdan küçük, yani $\text{Re}(\lambda) < 0$, ise orijin lokal asimptotik karardır.
- \mathbf{A} matrisinin en az bir özdeğerinin reel kısmı sıfırdan büyük, yani $\text{Re}(\lambda) > 0$, ise orijin kararsızdır.
- Eğer \mathbf{A} matrisinin en az bir çift özdeğerinin reel kısmı sıfır, yani $\text{Re}(\lambda) = 0$, ve geri kalan özdeğerlerinin reel kısmı sıfırdan küçük, yani $\text{Re}(\lambda) < 0$, ise denge noktası Liapunov karardır.

Öyleyse; karakteristik polinomun tüm kökleri negatif reel kısma sahipse (3.2) ile verilen lineer ve homojen diferensiyel denklem sisteminin sifira yeterince yakın başlayan herhangi bir çözümü sifira yakınsar. Yani buradan, karakteristik polinomun köklerinin işaretini belirlemenin, denge noktasının kararlılığını belirlemek için önemli bir adım olduğu görülür.

Reel katsayılı n . mertebeden bir polinomun tüm köklerinin negatif reel kısma sahip olması için gerek ve yeter şartları veren teorem Routh-Hurwitz kriteri olarak bilinir. Ayrıca bu kriter lineer olmayan diferensiyel denklem sistemleri için de denge noktasının lokal asimptotik kararlılığını belirlemek için kullanılmaktadır. Routh-Hurwitz kriteri aşağıdaki teoremden ifade edilmiştir.

Teorem 3.3 (Routh-Hurwitz Kriteri [25]). $i = 1, \dots, n$ için a_i reel sabitler olmak üzere

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

polinomu verilsin. $P(\lambda)$ polinomunun n . Hurwitz matrisi, polinomdaki a_i katsayıları kullanılarak

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

ve $j > n$ ise $a_j = 0$ olmak üzere

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

şeklinde tanımlanır. $P(\lambda)$ polinomunun tüm kökleri negatif veya negatif reel kısma sahip olması için gerek ve yeter şart tüm Hurwitz matrislerinin determinantının pozitif olmasıdır, yani $j = 1, 2, \dots, n$ için

$$\det(H_j) > 0$$

olmasıdır. Özel olarak $n = 2, 3, 4$ için Routh-Hurwitz kriteri:

$$\begin{aligned} n = 2 & : a_1 > 0, \quad a_2 > 0. \\ n = 3 & : a_1 > 0, \quad a_3 > 0 \quad \text{ve} \quad a_1 a_2 > a_3. \\ n = 4 & : a_1 > 0, \quad a_3 > 0, \quad a_4 > 0 \quad \text{ve} \quad a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_1^2 a_4. \end{aligned}$$

şeklindedir.

Sonuç olarak, (3.2) ile verilen lineer diferensiyel denklem sisteminin lokal kararlılık analizinin yapılabilmesi için öncelikle denge noktasının bulunması ve $\det(\mathbf{A} - \lambda \mathbf{I}) = 0$ eşitliğinden elde edilen (3.3) ile verilen karakteristik denkleminin hesaplanması gereklidir. Elde edilen karakteristik denklemin köklerinin işareti belirlendikten sonra Teorem 3.2 kullanılarak sistemin denge noktalarının lokal kararlılığına dair sonuçlara ulaşılır. Karakteristik denklemin köklerinin işaretini belirlemek için ise bu bölümde Teorem 3.3 ile verilen Routh-Hurwitz Kriteri'nden yararlanılabilir.

Lineer olmayan sistemler için kararlılık analizi

Lineer diferensiyel denklem sistemlerinin lokal kararlılık analizinin nasıl yapılacağı bir önceki bölümde ifade edildi. Şimdi ise, lineer olmayan diferensiyel denklem sistemlerinin lokal kararlılık analizine dair teori ve tekniklerin neler olduğuna bakalım.

Bir denge noktasının lokal kararlılığını belirlemek, yakınındaki çözümlerin doğasının anlaşılmasını gerektirir. Lineer olmayan sistemlerde, bazı durumlarda denge noktasının yakınındaki çözümlerin araştırılması lineerleştirme yöntemiyle yapılır. Peki bu yöntem ile ikinci dereceden terimleri ihmal etmek ne derece doğrudur? Başka bir deyişle, lineerleştirilmiş sistem, lineer olmayan sistemin dinamiği için niteliksel olarak doğru bir yaklaşım verir mi? Hangi durumlarda lineerleştirme doğru bir yöntem değildir? sorularının cevabı ise bu bölümde yer alan Hartman-Grobman

Teoremi ile cevaplanabilir. Bu teoremi ifade etmeden önce, genel bir lineer olmayan diferensiyel denklem sistemi için lineerleştirmenin nasıl yapılacağını açıklayalım:

$\mathbf{F} \in C^2(\mathbb{R}^n, \mathbb{R}^n)$ öyle ki $\mathbf{F} = (f_1, f_2, f_3, \dots, f_n)^T, \forall i = 1, \dots, n$ için $f_i: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ reel değerli fonksiyonlar ve $\mathbf{X}(t) = (x_1(t), x_2(t), x_3(t), \dots, x_n(t))^T \in \mathbb{R}^n$ olmak üzere

$$\dot{\mathbf{X}} = \mathbf{F}(\mathbf{X}) \quad (3.4)$$

lineer olmayan diferensiyel denklem sistemini ele alalım. Bu sistemin denge noktası \mathbf{X}^* olmak üzere

$$\mathbf{X} = \mathbf{X}^* + \mathbf{Y}, \mathbf{Y} \in \mathbb{R}^n$$

değişken değiştirmesi ve \mathbf{F} fonksiyonun \mathbf{X}^* noktasındaki Taylor açılımı kullanılarak (3.4) sisteminden

$$\dot{\mathbf{X}} = \mathbf{F}(\mathbf{X}^*) + D(\mathbf{F}(\mathbf{X}^*))\mathbf{Y} + \mathcal{O}(|\mathbf{Y}^2|) \quad (3.5)$$

elde edilir. Burada $|\cdot|$ notasyonu \mathbb{R}^n üzerindeki normu göstermektedir. (3.4) sisteminin \mathbf{X}^* denge noktasında hesaplanan Jakobiyen matrisi

$$D(\mathbf{F}(\mathbf{X}^*)) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1(\mathbf{X}^*)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1(\mathbf{X}^*)}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_1(\mathbf{X}^*)}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2(\mathbf{X}^*)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2(\mathbf{X}^*)}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_2(\mathbf{X}^*)}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ \frac{\partial f_n(\mathbf{X}^*)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n(\mathbf{X}^*)}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_n(\mathbf{X}^*)}{\partial x_n} \end{pmatrix}_{n \times n} \quad (3.6)$$

olarak hesaplanır. Şimdi (3.5)'deki ikinci dereceden terimler oldukça küçük olduğundan ihmal edilebilir. Sonuç olarak, lineerleştirilmiş sistem elde edilir. Öyleyse (3.4) sisteminin \mathbf{X}^* denge noktasında lineerleştirmesi

$$\dot{\mathbf{Y}} = D(\mathbf{F}(\mathbf{X}^*))\mathbf{Y} \quad (3.7)$$

sistemi ile tanımlanır. Dikkat edilirse, bu sistem bir lineer diferensiyel denklem sistemidir. Dolayısıyla bir önceki bölümde yer alan yöntemler kullanılarak bu sistemin kararlılık analizi gerçekleştirilebilir. Yani lineerleştirme, lineer olmayan bir sistemin denge noktasının bir komşuluğunda kendisine karşılık gelen lineer sistemin belirlenmesine olanak sağlar. Böylece, lineer olmayan sistemin denge noktasının kararlılık analizi, kendisine karşılık gelen lineer sistem yardımıyla denge noktasının bir komşuluğunda gerçekleştirilir. Lineerleştirmeye denge noktasının komşuluğunda lineer olmayan terimler ihmal edilir.

Şimdi ise lineer olmayan sistemin ve lineerleştirmeye elde edilen lineer sistemin dinamikleri arasında ilişki kurulmasına yardımcı olan önemli bir kavramı ifade edeceğiz.

Tanım 3.3. $D(\mathbf{F}(\mathbf{X}^*))$ matrisinin tüm özdeğerlerinin reel kısmı sıfırdan farklı ise \mathbf{X}^* denge noktasına hiperbolik denge noktası denir. Eğer $D(\mathbf{F}(\mathbf{X}^*))$ matrisinin en az bir tane reel kısmı sıfır olan özdeğeri varsa \mathbf{X}^* denge noktasına hiperbolik olmayan denge noktası denir.

(3.4) lineer olmayan sisteminin denge noktası hiperbolik ise bu sistemin denge noktası civarındaki lokal davranışı ile (3.7) lineer sisteminin lokal davranışı arasında bir ilişki kurulabilir. Dinamikler arasındaki ilişkiyi ortaya koyan Hartman-Grobman Teoremi aşağıda ifade edilmiştir.

Teorem 3.4 (Hartman-Grobman Teoremi [28]). $\mathbf{E} \in \mathbb{R}^n$ orijini içeren bir açık küme olmak üzere; $\mathbf{F} \in C^1(\mathbf{E})$ ve (3.4) lineer olmayan sistemine karşılık gelen bir akış¹ φ_t olsun. Kabul edelim ki, $\mathbf{F}(\mathbf{0}) = \mathbf{0}$ ² ve $\mathbf{J} = D(\mathbf{F}(\mathbf{0}))$ Jakobiyen matrisinin tüm özdeğerlerinin reel kısmı sıfırdan farklı olsun. Bu takdirde, $U, V \in \mathbb{R}^n$ açık kümeler olmak üzere her bir $\mathbf{X}_0 \in U$ için sıfırı içeren açık bir $I_0 \in \mathbb{R}$ aralığı vardır ve $\forall \mathbf{X}_0 \in U, \forall t \in I_0$ için

$$H \circ \varphi_t(\mathbf{X}_0) = e^{\mathbf{J}t} H(\mathbf{X}_0)$$

eşitliğini sağlayan bir $H : U \rightarrow V$ homeomorfizmi vardır.

İspat. Bakınız [28]. □

Bu teorem, eğer lineer olmayan (3.4) sisteminin denge noktası hiperbolik ise bu lineer olmayan sistem ile kendisine karşılık gelen (3.7) lineer sisteminin dinamik yapılarının, denge noktasının bir komşuluğunda tamamen aynı nitel yapıya sahip olduğunu söyler. Böylelikle, (3.4) lineer olmayan sisteminin denge noktasının kararlılık yapısını ve sistemin çözümlerinin denge noktası civarındaki lokal davranışını belirlemek için bu sistemin lineerleştirilmesi olan (3.7) lineer sisteminin dinamik yapısını incelemek yeterli olacaktır.

Hiperbolik denge noktalarının kararlılık yapıları küçük lineer olmayan terimlerden etkilenmez iken hiperbolik olmayan denge noktalarının kararlılık yapıları bu terimlerden etkilenmektedir. Bu nedenle, hiperbolik olmayan denge noktaları daha detaylı analiz gerektirir.

3.3.2 Global Kararlılık Analizi

Bir dinamik sistemin kararlılık analizi çalışmalarındaki bir sonraki adım ise sistemin global kararlılık analizidir. Böylece sistemin sadece denge noktasının bir komşuluğundaki davranışı değil, tanımlı olduğu bölgelerdeki davranışı belirlenebilir. Bu bölümde global kararlılık analizi ile ilgili temel teorem ve yöntemler ifade edilecektir.

Liapunov Direkt Yöntemi

Liapunov direkt yöntemi, denge noktalarının global kararlılığını analiz ederken kullanıldığı gibi, lineerleştirmeden elde edilen bilgiler sonsuz olduğunda da (özellikle, hiperbolik olmayan denge noktaları için) denge noktalarının kararlılığını

¹ $\mathbf{X} \in \mathbb{R}^n, \mathbf{F} \in C^1(\mathbf{E})$ için $\dot{\mathbf{X}} = \mathbf{F}(\mathbf{X}), \mathbf{X}(0) = \mathbf{X}_0$ başlangıç değer problemi verilsin. $\varphi(t, \mathbf{X}_0)$, başlangıç değer probleminin $I(\mathbf{X}_0)$ aralığında tanımlı bir çözümü olsun. Bu takdirde, $t \in I$ için $\varphi_t(\mathbf{X}_0) = \varphi(t, \mathbf{X}_0)$ ile tanımlanan eğriye akış denir.

²Sistemin sıfırdan farklı denge noktası değişken değiştirme kullanılarak orijine taşınabilir.

belirlemek için kullanılabilir. Bu yöntemde, denge noktasının kararlılığını analiz etmek için Liapunov fonksiyonu olarak bilinen belirli özelliklere sahip bir fonksiyon oluşturulur. İlk olarak Liapunov fonksiyonunu tanımlayalım. Bu bölümde, denge noktası olarak orijin kabul edilmiştir. Sıfırdan farklı denge noktası değişken değiştirme ile orijine taşınabilir.

Tanım 3.4 (Pozitif Tanımlılık [25]). $\mathbf{U} \in \mathbb{R}^n$ orijini içeren bir açık küme olmak üzere; $V \in C^1(\mathbf{U})$ ve $V : \mathbf{U} \rightarrow \mathbb{R}$ fonksiyonu aşağıda verilen şartları sağladığı takdirde \mathbf{U} kümesi üzerinde pozitif tanımlıdır denir:

- Her $\mathbf{x} \neq \mathbf{0}$ için $V(\mathbf{x}) > 0$,
- $V(\mathbf{x}) = 0$ ancak ve ancak $\mathbf{x} = \mathbf{0}$.

Ayrıca, V fonksiyonuna pozitif tanımlı değil ise negatif tanımlıdır denir.

Tanım 3.5 (Liapunov Fonksiyonu [25]). Orijinin açık bir \mathbf{U} komşuluğunda pozitif tanımlı olan bir V fonksiyonu

$$\dot{V}(\mathbf{X}) \leq 0, \forall \mathbf{x} \in \mathbf{U} \setminus \{\mathbf{0}\}$$

şartını sağlanıyorsa diferensiyel denklem sistemi için bir Liapunov fonksiyon olur.

Şimdi ise Liapunov fonksiyonu yardımıyla bir denge noktasının kararlılığının belirlenmesine dair ilgili teoremi ifade edelim.

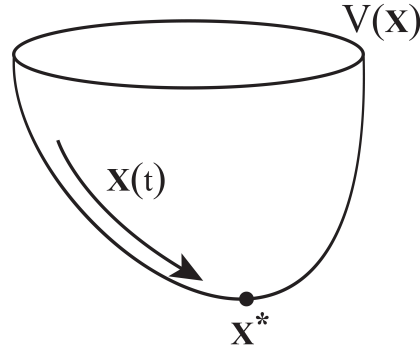
Teorem 3.5 (Liapunov Kararlılık Teoremi [25]). Orijin (3.1) sisteminin bir denge noktası ve $\mathbf{U} \in \mathbb{R}^n$ orijini içeren bir açık küme olmak üzere; $V \in C^1(\mathbf{U})$ pozitif tanımlı bir fonksiyon olsun. Öyleyse,

- (i) Her $\mathbf{x} \in \mathbf{U} \setminus \{\mathbf{0}\}$ için $\dot{V}(\mathbf{X}) \leq 0$ ise orijin kararlıdır.
- (ii) Her $\mathbf{x} \in \mathbf{U} \setminus \{\mathbf{0}\}$ için $\dot{V}(\mathbf{X}) < 0$ ise orijin lokal asimptotik kararlıdır.
- (iii) Her $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n \setminus \{\mathbf{0}\}$ için $\dot{V}(\mathbf{X}) < 0$ ise orijin global asimptotik kararlıdır.
- (iv) Her $\mathbf{x} \in \mathbf{U} \setminus \{\mathbf{0}\}$ için $\dot{V}(\mathbf{X}) > 0$ ise orijin kararsızdır.

Liapunov direkt yöntemini kullanarak kararlılığı belirlemenin zor tarafı her zaman uygun bir Liapunov fonksiyonu bulunamamasıdır. Liapunov fonksiyonlarının oluşturulması genellikle zordur ve bu fonksiyonları oluşturmak için sistematik bir yöntem mevcut değildir. Ancak bazı tipteki sistemler için daha kolay bir şekilde oluşturulabilmektedir.

LaSalle Değişmezlik Prensibi

Liapunov Kararlılık Teoremi, oluşturulan Liapunov fonksiyonun pozitif tanımlı olmasını gerektirmektedir. Bu sağlanması oldukça zor bir şarttır. Aşağıda ifade edilen



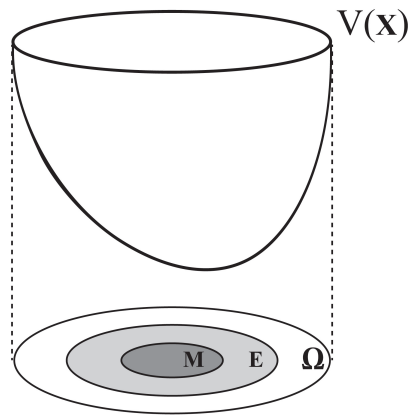
Şekil 3.4: Tüm yörüngeler $V(\mathbf{X})$ grafiğinden orijine doğru monoton bir şekilde hareket eder [27].

teorem ise Liapunov Kararlılık Teoremi'nde olduğu gibi fonksiyonun pozitif tanımlı olmasını gerektirmez. Bu nedenle, bazı durumlarda Liapunov Kararlılık Teoremi'nden daha kullanışlı olabilir.

Tanım 3.6 (Değişmez Küme [29]). $S \in \mathbb{R}^n$ bir küme olsun. Eğer her $\mathbf{X}(0)$ başlangıç değeri için her $t \in \mathbb{R}$ zamanında $\varphi_t(\mathbf{X}_0) \in S$ oluyorsa S kümesine (3.1) vektör alanı altında değişmezdir denir.

Yani S değişmez kümesinde başlayan çözümler tüm zamanlar için orada kalır. Örneğin, bir sistemin denge noktası değişmez kümedir. Aynı şekilde çekim bölgesi de değişmez kümedir. Tanımı pozitif zamanlar ile kısıtlarsak, S kümesine pozitif değişmez küme denir. Negatif zaman ile kısıtlanırsa da küme negatif değişmezdir.

Teorem 3.6 (LaSalle Değişmezlik Prensibi [29]). $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ (3.1) sistemine göre pozitif değişmez, kompakt¹ bir küme ve V fonksiyonu Ω üzerinde (3.1) sistemi için bir Liapunov fonksiyonu olsun. Ayrıca $E = \{\mathbf{X} \in \Omega \mid \dot{V}(\mathbf{X}) = 0\}$ olmak üzere, M kümesi E kümesinin alt kümesi olan en geniş pozitif değişmez küme olsun. Öyleyse her $\mathbf{X} \in \Omega$ için $t \rightarrow \infty$ iken $\varphi_t(\mathbf{X}) \rightarrow M$ dir.



Şekil 3.5: LaSalle Değişmezlik Prensibi'ne göre tanımlanan kümeler.

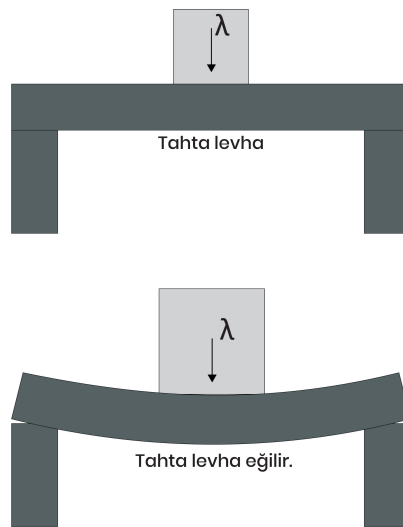
¹Topoloji uzayında her açık örtüsü için bileşimleri kendisini kapsayan sonlu sayıda kümelerin o örtüden alınabileceği altküme (Url-20).

Bu teorem, M kümesi hakkında bilgi sahibi olduğunda oldukça kullanışlıdır. Özellikle M kümesi denge noktasından oluşuyorsa, denge noktasının global asimptotik kararlı olduğunu göstermek için kullanılabilir.

3.4 Çatallanma Teorisi

Bir sistemdeki herhangi bir parametrenin değişmesi, bu sistemin dinamiklerinin değişmesine neden olabilir. Bu değişimin nasıl olduğu sorusu da dinamik sistemlerin ilgilendiği ve cevap aradığı önemli bir sorudur. Çatallanma, bir parametredeki küçük bir değişiklik sonucu, sistemin dinamiğinde meydana gelen niteliksel bir değişiklik olarak tanımlanır. Yeni denge noktalarının ortaya çıkması, var olan denge noktalarının yok olması veya kararlılık yapılarının değişmesi gibi niteliksel değişiklikler, sistemin dinamiğinde meydana gelebilecek değişikliklere birkaç örnektir. Bunların yanında parametredeki ufak değişiklikler, sistem dinamiğinde kapalı yörüngelerin veya eyer noktalarının ortaya çıkması veya bunların kararlılık yapılarının değişmesi gibi sonuçlara da neden olabilmektedir. Sistemin yapısında değişime neden olan parametre çatallanma parametresi ve değişikliklerin ortaya çıktığı parametre değeri ise çatallanma değeri olarak adlandırılır [27].

Örneğin, basit bir deney olarak, her iki ucundan da desteklenen ve üzerinde yük olan bir tahta levha düşünelim (Bakınız Şekil 3.5). Eğer yük λ çok büyük değilse levha eğilmeden yükü taşıyabilir, yani levha denge durumunda kalır. Fakat yükün ağırlığı arttırıldığında levha λ 'nın büyüklüğüne bağlı olarak bir deformasyonla bükülmüş bir şekil alacaktır. Yani levhanın denge durumu bozulur ve kararsız hale geçer. Ayrıca yük miktarı eski haline getirildiğinde tahta levha orijinal şekline geri döner. Burada, yük miktarı çatallanma parametresi ve çubuğun eğilmeye başladığı yük miktarının değeri ise çatallanma değeri olarak düşünülebilir. Benzer durum, çatallanma parametresi olarak levhanın malzeme özelliği (sertlik gibi) alındığında da gözlemlenebilir.



Şekil 3.6: Üzerinde yük olan bir tahta levhanın kararlılık durumları.

Bir başka örnekle devam edelim. Sabit hızla düz bir yolda ilerleyen bir otomobil

düşünelim. Bu otomobilin hareketi dengede olarak düşünülebilir. Ancak otomobilin hızı belirli bir kritik değeri aştığında araç artık salınma eğilimindedir. Bu örnekte hız çatallanma parametresi ve aracın salınmaya başladığı hız değeri ise çatallanma değeri olarak düşünülebilir. Benzer durum, çatallanma parametresi olarak yoldaki rüzgârın şiddeti alındığında da gözlemlenebilir. Farklı disiplinlere ait benzer örnekler vermek mümkündür.

3.4.1 Merkez Manifold Teoremi ve Normal Form

Bu bölümde matematiksel analizlerin daha kolay gerçekleştirilmesi amacıyla kullanılan iki genel teknik üzerinde durulacaktır: Merkez Manifold Teoremi ve Normal Form. Bu tekniklerin kullanılmasındaki amaç, analiz edilen sistemi, her bir çatallanma türüne özgü en temel özelliklere sahip diferensiyel denklem sistemine indirgeyebilmektir. Yani bu tekniklerin kullanılmasıyla, davranışları her bir çatallanma türünün nitel özelliklerini belirleyen birkaç özel diferensiyel denklem sistemi elde edilir. Ancak bu tekniklerin sadece lokal analizler için kullanıldığını vurgulamak önemlidir.

İlk olarak, sürekli bir diferensiyel denklem sisteminde görülen çatallanmaları analiz ederken göz önünde bulundurulması gereken durum uzaylarının boyutunu azaltmak için bir araç sağlayan Merkez Manifold Teoremini ifade edelim. Bunun için $\mathbf{X} \in \mathbb{R}^n$ ve $\mathbf{F} : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ bir fonksiyon olmak üzere

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

ile verilen lineer olmayan diferensiyel denklem sistemini ele alalım. Bu sistemin orijinde hesaplanan Jakobiyen matrisi

$$A = D(\mathbf{F}(0)) \quad (3.8)$$

olmak üzere, (3.4.1) sisteminin lineerleştirilmiş hali

$$\dot{\mathbf{X}} = A\mathbf{X} \quad (3.9)$$

ile verilen lineer sistemdir. Burada A matrisinin özdeğerleri $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ olarak verilsin. Burada n_0 ile özdeğerlerden reel kısmı sıfır olanların sayısını; n_- ile negatif olanların sayısını ve n_+ ile pozitif olanların sayısını gösterelim.

Tanım 3.7. *Reel kısmı sıfır özdeğerlere karşılık gelen genelleştirilmiş özvektörlerin gerdiği altuzaya merkez özuzay denir. Benzer şekilde, reel kısmı negatif ve reel kısmı pozitif olan özdeğerlere karşılık gelen genelleştirilmiş özvektörlerin gerdiği altuzaylar sırasıyla kararlı ve kararsız özuzay olarak tanımlanır.*

Şimdi ise E^c , E^s ve E^u ile sırasıyla n_0 boyutlu merkez, n_- boyutlu kararlı ve n_+ boyutlu kararsız özuzayları sırasıyla gösterelim. Öyleyse,

$$\mathbb{R}^n = E^c \oplus E^s \oplus E^u, \quad n_0 + n_- + n_+ = n$$

ve $(\mathbf{u}, \mathbf{v}, \mathbf{y})^T \in \mathbb{R}^{n_0} \times \mathbb{R}^{n_-} \times \mathbb{R}^{n_+}$ olmak üzere (3.4.1) sistemi kendi özuzayındaki

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{u}} = A_c \mathbf{u} + \mathbf{f}_c(\mathbf{u}, \mathbf{v}, \mathbf{y}) \\ \dot{\mathbf{v}} = A_s \mathbf{v} + \mathbf{f}_s(\mathbf{u}, \mathbf{v}, \mathbf{y}) \\ \dot{\mathbf{y}} = A_u \mathbf{y} + \mathbf{f}_u(\mathbf{u}, \mathbf{v}, \mathbf{y}) \end{cases} \quad (3.10)$$

sistemi ile ifade edilebilir [30]. Burada, A_c , A_s ve A_u matrisleri sırasıyla $n_0 \times n_0$ boyutlu ve reel kısmı sıfır olan özdeğerlere sahip; $n_- \times n_-$ boyutlu ve reel kısmı negatif olan özdeğerlere sahip; $n_+ \times n_+$ boyutlu ve reel kısmı pozitif olan özdeğerlere sahip matrislerdir. Ayrıca, \mathbf{f}_c , \mathbf{f}_s ve \mathbf{f}_u fonksiyonları, lineer olmayan terimleri içermektedir. Öyleyse şimdi de Merkez Manifold Teoremi'nin ifadesini verebiliriz.

Teorem 3.7 (Merkez Manifold Teoremi-Varlık [29]).

$n_+ = 0$ olmak üzere, $n_0 \neq 0$ olsun. Yani orijin (3.10) sisteminin hiperbolik olmayan bir denge noktası olsun. Öyleyse (3.10) sisteminin lokal tanımlı, n_0 -boyutlu bir $\mathbf{W}_{lok}^c(0)$ merkez manifoldu vardır. Ek olarak, bu manifold aşağıdaki özelliklere sahiptir:

- (i) $\mathbf{W}_{lok}^c(0)$ manifoldu, E^c özuzayına orijinde teğettir.
- (ii) $\mathbf{W}_{lok}^c(0)$ manifoldu lokal değişmezdir.
- (iii) Denge noktasının bir $\delta > 0$ komşuluğu için $\mathbf{V} \in C^k(N_\delta(\mathbf{0}), \mathbb{R}^{n_-})$ olmak üzere $\mathbf{W}_{lok}^c(0)$ merkez manifoldu

$$\mathbf{W}_{lok}^c(0) = \{(\mathbf{u}, \mathbf{v}) \in \mathbb{R}^{n_0} \times \mathbb{R}^{n_-} \mid \mathbf{v} = \mathbf{V}(\mathbf{u}), \|\mathbf{u}\| < \delta, \mathbf{V}(\mathbf{0}) = \mathbf{0}, D\mathbf{V}(\mathbf{0}) = \mathbf{0}\}$$

olarak ifade edilebilir.

Ayrıca (3.10) sistemi, yeterince küçük $\tilde{\mathbf{u}}$ değerleri için aşağıda verilen sistemi topolojik olarak denktir:

$$\begin{cases} \dot{\tilde{\mathbf{u}}} = A_c \tilde{\mathbf{u}} + \mathbf{f}_c(\tilde{\mathbf{u}}, \mathbf{V}(\tilde{\mathbf{u}})) \\ \dot{\mathbf{v}} = A_s \mathbf{v} \end{cases}$$

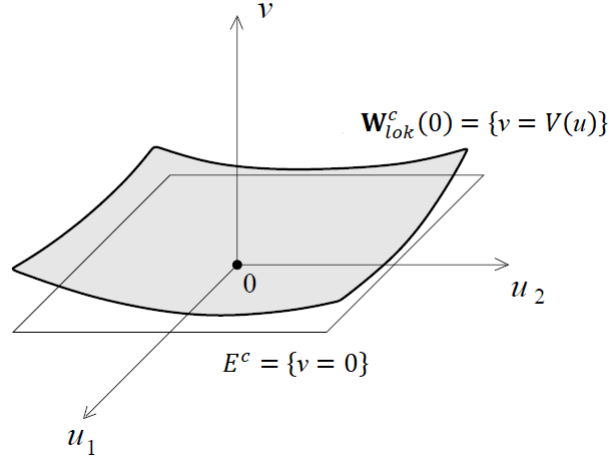
Yani (3.10) sisteminin dinamiği, yeterince küçük $\tilde{\mathbf{u}}$ değerleri için

$$\dot{\tilde{\mathbf{u}}} = A_c \tilde{\mathbf{u}} + \mathbf{f}_c(\tilde{\mathbf{u}}, \mathbf{V}(\tilde{\mathbf{u}})) \quad (3.11)$$

sistemi ile belirlenir. Burada (3.11) sistemi, (3.10) sisteminin merkez manifolduna kısıtlaması olup n_0 boyutludur.

Bu tez çalışması için merkez manifold hakkında daha detaylı bilgiye ihtiyaç duyulmayacaktır. Ancak merkez manifoldun tekliği, kararlılığı, nasıl bulanacağı veya merkez manifoldda yaklaşım teoremi hakkında daha fazla bilgi için [29] ve [31] kaynaklarına başvurulabilir.

Merkez Manifold Teoremi'ni ifade ettikten sonra, normal formlar tekniğine geçelim. Normal formlar tekniğindeki ana fikir, dinamik sistemi basitleştiren koordinat dönüşümleri bulmaktır. İşte bu koordinat dönüşümleri sonucu ortaya çıkan



Şekil 3.7: $v = \mathbf{V}(\mathbf{u})$ ile gösterilen merkez manifold [31].

"basitleştirilmiş" vektör alanlarına normal formlar denir. Daha teorik bir tanım ile ifade etmek gerekirse aşağıdaki tanım verilebilir.

Tanım 3.8. *Normal form, analizi daha basit olan ve diferensiyel denklem sisteminin temel özelliklerini koruyan bir dönüşüm ile elde edilen sistemdir.*

Sonuç olarak, merkez manifold tekniği ile bir diferensiyel denklem sisteminde görülen çatallanmaları analiz ederken göz önünde bulundurulması gereken durum uzaylarının boyutu azaltılırken; normal form tekniği ile merkez manifold üzerindeki (3.11) ile verilen vektör alanının analitik ifadesini basitleştiren ek koordinat dönüşümleri bulunarak sistem daha basit bir forma indirgenir. Böylece, her çatallanma tipinin çözümlerinin niteliksel bir resmini veren bir normal form elde edilir.

3.4.2 Bazı Çatallanma Türleri

Bu bölümde bir diferensiyel denklem sisteminin dinamik yapısında nasıl değişikliklerin olabileceğini görmek için $\mathbf{X} \in \mathbb{R}^n$, $\mu \in \mathbb{R}$ ve $\mathbf{F} : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ bir fonksiyon olmak üzere

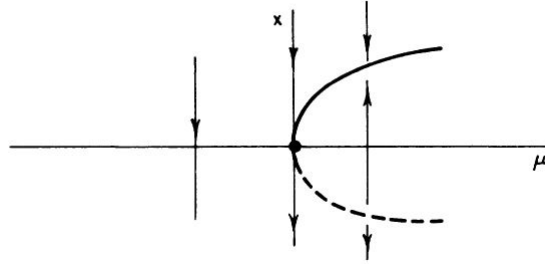
$$\dot{\mathbf{X}} = \mathbf{F}(\mathbf{X}, \mu) \quad (3.12)$$

ile verilen diferensiyel denklem sistemini ele alalım. Kabul edelim ki (3.12) sistemi için orijin¹ kararlı bir denge noktası olsun. Cevaplamak istediğimiz soru: "Bu denge noktasının kararlılık yapısında μ parametresi değişirken nasıl değişiklikler olur?"

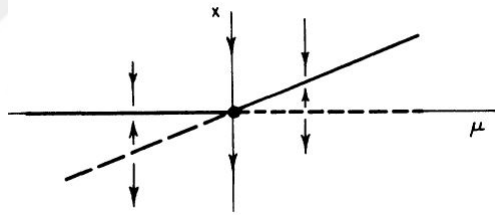
Öncelikle, önceki bölümlerden biliyoruz ki sistemin denge noktalarının kararlılığı Jakobiyen matrisinin özdeğerlerinin reel kısmının işareti ile belirlenir. Eğer özdeğerlerin hepsi negatif reel kısma sahip ise denge noktası kararlı, en az bir özdeğer pozitif reel kısma sahip ise denge noktası kararsızdır. Özdeğerlerin negatif (veya pozitif) reel kısma sahip olması ise bu özdeğerlerin reel ve negatif (veya pozitif)

¹Biliyoruz ki sıfırdan farklı herhangi bir denge noktası değişken değiştirme kullanılarak orijine taşınabilir.

olması ya da özdeğerlerin kompleks eşlenik ve negatif (veya pozitif) reel kısma sahip olması ile mümkündür. Yani bir denge noktasının kararlılığının değişmesi için belirli bir μ değerinden sonra en az bir özdeğerin ya da bir çift özdeğerin reel kısmının işaret değiştirmesi gerekir. Bu durum ise ancak sistemin çatallanma değeri olarak adlandırılan parametre değerinde en az bir sıfır özdeğerine veya en az bir çift sıfır sanal özdeğere sahip olması ile mümkündür. Öyleyse (3.12) diferensiyel denklem sisteminin denge noktasının kararlılık yapısında gözlemlenebilecek değişiklikler, özdeğerlerin durumuna bağlıdır. Bu değişiklikler ise farklı çatallanma tiplerini oluşturur.



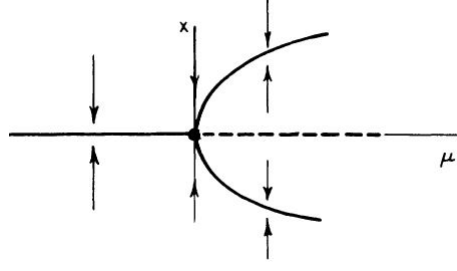
Şekil 3.8: Eyer düğüm çatallanma için çatallanma diyagramı.



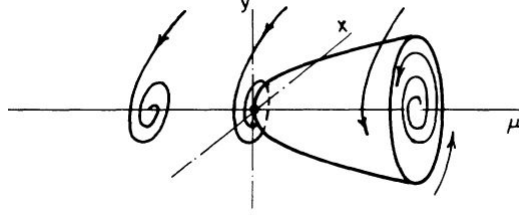
Şekil 3.9: Transkritik çatallanma için çatallanma diyagramı.

(3.12) sisteminde gözlemlenmesi mümkün olan dört çeşit çatallanma vardır. Çatallanma değerinin bir tarafında denge noktasının olmadığı ve diğer tarafında iki tane denge noktasının olduğu çatallanma tipine *eyer düğüm çatallanma* denir. *Transkritik çatallanmada*, biri kararlı diğeri kararsız olan iki denge noktası çatallanma değerinden sonra kararlılık yapılarını değiştirirler, yani kararlı denge noktası kararsız olurken kararsız denge noktası kararlı olur. Çatallanma değerinin bir tarafında bir denge noktası kararlı durumda iken, çatallanma değerinin diğer tarafında kararsızlaşıp etrafında iki kararlı denge noktasının daha ortaya çıktığı çatallanma tipine *tırmık çatallanma* denir. Eğer özdeğerlerden biri sıfır ve kalan özdeğerler sıfırdan farklı reel kısma sahip ise, bu üç çatallanma tipinden biri meydana gelebilir. Bu durumdaki çatallanmalar, *fold çatallanma* olarak adlandırılır. Bir çift sıfır sanal özdeğerin ortaya çıktığı ve kalan özdeğerlerin sıfırdan farklı reel kısma sahip olduğu durumda ise, tek boyutlu sistemlerde ortaya çıkmayan periyodik çözümlerin görüldüğü *Hopf çatallanma* meydana gelebilir.

Bu tez çalışması kapsamında özellikle transkritik ve Hopf çatallanma ile ilgileniyoruz. Şimdi bu çatallanma çeşitleri ile ilgili teoremleri ifade edelim.



Şekil 3.10: Tırmık çatallanma için çatallanma diyagramı.



Şekil 3.11: Hopf çatallanma için çatallanma diyagramı.

Transkritik Çatallanma

İlk olarak, $\mathbf{F} \in C^2(\mathbb{R}^n \times \mathbb{R})$ olmak üzere (3.12) sistemini ele alalım. Ayrıca bu sistem için orijin μ parametresinin her değeri için bir denge noktası olsun. Yani her μ için $\mathbf{F}(\mathbf{0}, \mu) = 0$ eşitliği sağlansın. Öyleyse, Merkez Manifold Teorisi'ne dayanan aşağıdaki teoremi verebiliriz. Transkritik çatallanma teorisine dair daha detaylı bilgi için [32] ve [33] kaynaklarına başvurulabilir.

Teorem 3.8 (Transkritik Çatallanma Teoremi [32]).

Kabul edelim ki aşağıdaki koşullar sağlansın.

- (T₁) $A = D_{\mathbf{x}}\mathbf{F}(\mathbf{0}; 0)$ Jakobiyen matrisi basit (tek katlı) sıfır özdeğerine sahiptir. Jakobiyen matrisinin geriye kalan özdeğerlerinin reel kısmı negatiftir.
- (T₂) A matrisinin sıfır özdeğerine karşılık, negatif olmayan w sağ özvektörü ve negatif olmayan v sol özvektörü vardır.

Ayrıca

$$a = \frac{1}{2} \sum_{k,i,j=1}^n v_k w_i w_j \frac{\partial^2 \mathbf{F}_k}{\partial x_i \partial x_j}(\mathbf{0}; 0), \quad (3.13a)$$

$$b = \sum_{k,i=1}^n v_k w_i \frac{\partial^2 \mathbf{F}_k}{\partial x_i \partial \mu}(\mathbf{0}; 0). \quad (3.13b)$$

olarak tanımlansın. Bu takdirde, sistemin normal formu $u \in \mathbb{R}$ olmak üzere

$$\dot{u} = au^2 + b\mu u$$

ile verilir. Yani, (3.12) sisteminin orijin etrafındaki lokal dinamiği a ve b katsayıları ile belirlenir.

İspat. Bakınız [32]. □

a ve b	orijinin kararlılığı	X^* in işareti ve kararlılığı	diyagram
$a > 0, b > 0$	$\mu < 0$ ise LAK $\mu > 0$ ise kararlı	$\mu < 0$ ise $X^* > 0$, kararlı $\mu > 0$ ise $X^* < 0$, LAK	
$a < 0, b < 0$	$\mu < 0$ ise kararlı $\mu > 0$ ise LAK	$\mu < 0$ ise $X^* > 0$, LAK $\mu > 0$ ise $X^* < 0$, kararlı	
$a < 0, b > 0$	$\mu < 0$ ise LAK $\mu > 0$ ise kararlı	$\mu < 0$ ise $X^* < 0$, kararlı $\mu > 0$ ise $X^* > 0$, LAK	
$a > 0, b < 0$	$\mu < 0$ ise kararlı $\mu > 0$ ise LAK	$\mu < 0$ ise $X^* < 0$, LAK $\mu > 0$ ise $X^* > 0$, kararlı	

Şekil 3.12: a ve b katsayılarının durumlarına bağlı olarak (3.12) sisteminin olası lokal dinamikleri.

Teorem 3.9 (Transkritik Çatallanmanın Yönü [32]).

Kabul edelim ki (3.12) sistemi T_1 ve T_2 şartlarını sağlasın. Öyleyse aşağıdaki ifadeler sağlanır:

i. $a > 0, b > 0$ ise

- $|\mu| \ll 1$ olmak üzere $\mu < 0$ olduğunda, orijin lokal asimptotik karardır. Ayrıca sistemde pozitif kararlı bir denge noktası vardır.
- $0 < \mu \ll 1$ olduğunda, orijin karardır. Ayrıca sistemde lokal asimptotik kararlı negatif bir denge noktası vardır.

ii. $a < 0, b < 0$ ise

- $|\mu| \ll 1$ olmak üzere $\mu < 0$ olduğunda, orijin karardır.
- $0 < \mu \ll 1$ olduğunda, orijin lokal asimptotik karardır. Ayrıca sistemde karardır pozitif bir denge noktası vardır.

iii. $a > 0, b < 0$ ise

- $|\mu| \ll 1$ olmak üzere $\mu < 0$ olduğunda, orijin karardır. Ayrıca sistemde lokal asimptotik kararlı negatif bir denge noktası vardır.

- $0 < \mu \ll 1$ olduğunda, orijin lokal asimptotik karardır. Ayrıca sistemde kararsız pozitif bir denge noktası vardır.

iv. $a < 0$, $b > 0$ ise μ negatiften pozitive değiştiğinde, orijin lokal asimptotik karardan kararsız hale değişir. Bununla birlikte, kararsız negatif bir denge noktası ise pozitif ve lokal asimptotik kararlı hale gelir.

Özel olarak $a > 0$, $b > 0$ ise sistemde geri çatallanma; $a < 0$, $b > 0$ ise sistemde ileri çatallanma görülür.

İspat. Bakınız [32]. □

Hopf Çatallanma

Bir sistemde, Hopf çatallanmada periyodik çözümlerin görüldüğünü biliyoruz. Denge durumunu periyodik hareketle birleştiren çatallanma türü Hopf çatallanmasıdır. Peki, periyodik davranışın varlığını araştırmak neden bu kadar önemlidir? Öncelikle, yapay ve doğal pek çok süreçte periyodik çözüm gözlemlenebilir. Birçok biyolojik süreç de eşik seviyesinde uyarıldığında periyodik davranışlar sergiler. Dünyanın kendi etrafında dönmesinden uyku döngümüze, kalbin kanı periyodik olarak pompalamasından hormon döngüsüne kadar pek çok farklı periyodik davranış örnekleri verilebilir.

Periyodik çözümler farklı dinamik sistemler için farklı anlamlar ifade eder. Bir av-avcı popülasyon dinamiğinde periyodik çözüm görülmesi iki türün aynı anda aynı ortamda birlikte yaşamaya devam edeceği anlamına gelir. Finansal piyasalardaki hisse senedi fiyatlarının dinamiği göz önüne alındığında ise periyodik çözümlerin ortaya çıkması yatırımcıların bu döngüye göre alım satım stratejilerini belirleyebileceğini gösterir. Kanser dinamiğinde görülen periyodik davranışların ise, hastaların yaşamsal fonksiyonlarının sonlanmaya yakın olduğu son dönemlerini uzattığı görülmüştür. Görüldüğü gibi pek çok farklı alanda karşımıza çıkan periyodik davranışların varlığı dinamik sistemlerin analizi için önemli ve araştırılması gereken bir konudur.

şimdi ifade edeceğimiz Hopf Çatallanma Teoremi, periyodik çözümlerin varlığı için yeterli koşulları belirtir. Bir sistemde periyodik çözümlerin varlığı bu teoremin uygulanması ile gösterilebilir.

Teorem 3.10 (Hopf Çatallanma Teoremi [34]).

Kabul edelim ki (3.12) sistemi için

(H₁) $I \subset \mathbb{R}$ sıfırın açık bir komşuluğu verilsin. Her $\mu \in I$ için $\mathbf{F}(\mathbf{0}; \mu) = \mathbf{0}$ olup $\mathbf{0} \in \mathbb{R}^n$, \mathbf{F} fonksiyonunun ayrık bir denge noktasıdır.

(H₂) $(\mathbf{0}, 0) \in \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}$ nin bir komşuluğuunda, $L \geq 2$ için $\mathbf{F}(\mathbf{X}; \mu) \in C^{L+2}(\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}, \mathbb{R}^n)$ dir.

(H₃) $A(\mu) = D_{\mathbf{X}}\mathbf{F}(\mathbf{0}; \mu)$ Jakobiyen matrisi

$$\lambda(\mu) = \alpha(\mu) + i\omega(\mu)$$

ve

$$\alpha(0) = 0, \quad \omega(0) = \omega_0 > 0 \quad \text{ve} \quad \alpha'(0) \neq 0 \quad (3.14)$$

olacak şekilde λ ve $\bar{\lambda}$ basit (tek katlı) kompleks eşlenik özdeğer çiftine sahiptir.

(H₄) $A(\mu)$ Jakobiyen matrisinin geriye kalan $n - 2$ tane özdeğerinin reel kısmı, $\mu = 0$ çatallanma değerinde negatiftir.

koşulları sağlansın. Bu takdirde, (3.12) sisteminde Hopf çatallanma meydana gelir.

Bir sistemde, Hopf çatallanmanın varlığı çalışıldıktan sonra çatallanma yönünün belirlenebilmesi için Liapunov katsayısının hesaplanması gereklidir. Şimdi bu katsayı bulunduğundan sonra periyodik çözümlerin yönünün, kararlılığının ve periyodunun bulunmasıyla ilgili teoremin ifadesini vereceğiz.

Teorem 3.11 (Hopf Çatallanmanın Yönü [34]).

Kabul edelim ki (3.12) sistemi için Liapunov katsayısı, $c_1(0)$ ile gösterilsin ve (H₁), (H₂), (H₃), (H₄) koşullarına ek olarak aşağıda ifade edilen koşul sağlansın.

(HG₁) $\text{Re}(c_1(0)) \neq 0$ olsun.

O halde, (3.12) sisteminin periyodik çözümleri için

$$\beta = -\frac{1}{\alpha'(0)} \text{Re}(c_1(0)) \quad (3.15)$$

olarak tanımlanmak üzere aşağıdaki ifadeler sağlanır.

1. Eğer $\beta > 0$ ise çatallanma süperkritik ²,
2. Eğer $\beta < 0$ ise $\mu = 0$ ise çatallanma subkritiktir. ³

Ek olarak,

1. Eğer $\text{Re}(c_1(0)) > 0$ ise periyodik çözümler kararsız,
2. Eğer $\text{Re}(c_1(0)) < 0$ ise periyodik çözümler lokal asimptotik kararlıdır.

Ayrıca

$$T_2 = -\frac{\omega'(0)\mu_2 + \text{Im}(c_1(0))}{\omega(0)} \quad (3.16)$$

olmak üzere periyodik çözümünün periyodu çatallanma değeri artıkça $T_2 > 0$ ise artar, $T_2 < 0$ ise azalır.

²Periyodik çözümler, $\mu = 0$ çatallanma değerinden sonra ortaya çıkar.

³Periyodik çözümler, $\mu = 0$ çatallanma değerinden önce ortaya çıkar.

Teorem 3.12 (Hopf Çatallanması için Normal Form [29]).

Kabul edelim ki (3.12) sistemi için yukarıdaki teoremden verilen (H_1) , (H_2) , (H_3) ve (H_4) koşulları ile (HG_1) koşulu sağlansın. Öyleyse bu sistemin normal formu polar koordinatlarda

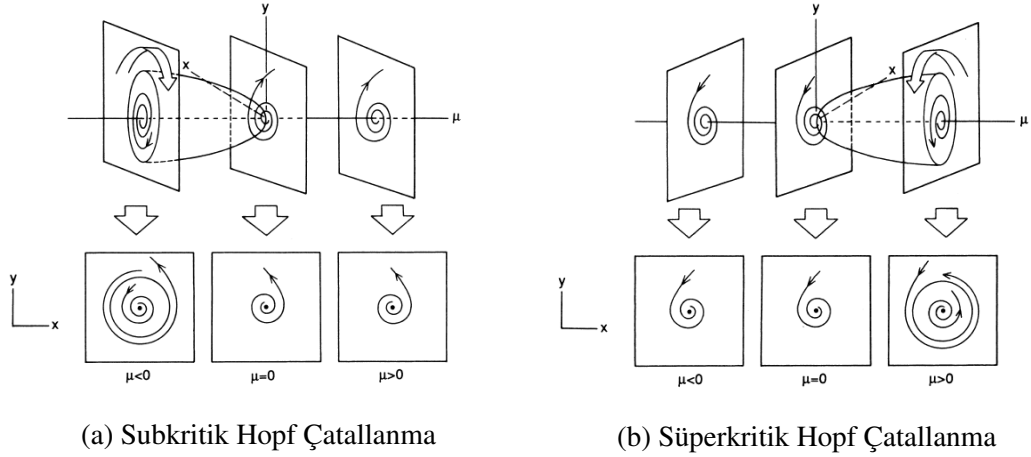
$$\begin{aligned}\dot{r} &= d\mu r + ar^3 \\ \dot{\theta} &= \omega + c\mu + br^2\end{aligned}$$

ile verilir. Burada

$$\begin{aligned}d &= \alpha'(0) \\ a &= \text{Re}(c_1(0)) \\ c &= \omega'(0) \\ b &= \text{Im}(c_1(0))\end{aligned}$$

şeklinde tanımlıdır.

Bu üç teoremin ispatı, merkez manifold ve normal form teoremlerinin doğrudan uygulanmasıyla kanıtlanabilir. Detaylı ispat için [30] kaynağına başvurulabilir.

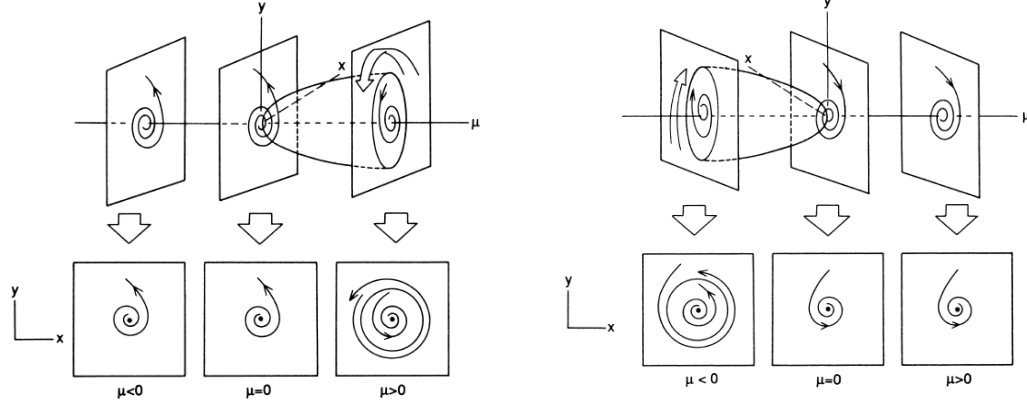


Şekil 3.13: Denge noktasının çatallanma değerinden önce kararlı olduğu durum ([29]).

3.4.3 Fold-Hopf Çatallanma

Önceki bölümlerde ifade edilen tüm çatallanma türleri için $\mu \in \mathbb{R}$ dir. Ayrıca Hopf çatallanma hariç diğer tüm çatallanma türleri için merkez manifoldun boyutu birdir. Bu durum, dinamikte olabilecek en basit durum olup bir sistemde görülebilecek temel çatallanmalar için oluşmaktadır. Öte yandan, çoğu dinamikte merkez manifoldun boyutu birden büyük olmaktadır. Bu durum ise Hopf çatallanmada olduğu gibi oldukça ilginç ve analiz edilmesi gereken dinamikler ortaya koymaktadır.

İlk olarak $\mu \in \mathbb{R}^2$ olduğunda sistemde görülebilecek çatallanma tiplerinden kısaca bahsederek başlayalım. Çatallanma parametrelerinin kritik değerinde, iki özdeğerin sıfır olduğu durumda ortaya çıkan çatallanma *Bogdanov-Takens (double-zero) çatallanma* olarak adlandırılır. Bu çatallanma, sistemdeki parametrelerin değerine



(a) Subkritik Hopf Çatallanma

(b) Süperkritik Hopf Çatallanma

Şekil 3.14: Denge noktasının çatallanma değerinden önce kararsız olduğu durum ([29]).

bağlı olarak fold çatallanma veya Hopf çatallanma özelliği gösterebilir. Ayrıca, bir sıfır ve bir çift sıfır sanal özdeğerin olduğu durumda *fold-Hopf çatallanma* meydana gelir. Bu tip çatallanma aynı zamanda *Gavrillov-Guckenheimer*, *saddle-node Hopf* veya *zero-Hopf çatallanma* olarak da adlandırılır. Son olarak, iki çift sıfır sanal özdeğerin olduğu durumda *Hopf-Hopf çatallanma* meydana gelir. Çatallanma çeşitleri ile ilgili daha detaylı bilgiler için [29], [31] ve [35] kaynaklarına başvurulabilir. Bu tez çalışması kapsamında, bu çatallanma çeşitlerinden sadece fold-Hopf çatallanması ile ilgileniyoruz. Şimdi fold-Hopf çatallanması ile ilgili teoremleri ifade edelim.

Teorem 3.13 (Fold-Hopf Çatallanma Teoremi [31]).

Kabul edelim ki (3.12) sistemi için aşağıdaki koşullar sağlansın.

(FH₁) $U \subset \mathbb{R}^2$ sıfırın açık bir komşuluğu olmak üzere her $\mu \in U$ için $\mathbf{F}(\mathbf{0}; \mu) = \mathbf{0}$ dir.

(FH₂) $(\mathbf{0}, \mathbf{0}) \in \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^2$ nin bir komşuluğunda, $L \geq 2$ için $\mathbf{F}(\mathbf{X}; \mu) \in C^{L+2}(\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^2, \mathbb{R}^n)$ dir.

(FH₃) $A(\mu) = D_{\mathbf{X}}\mathbf{F}(\mathbf{0}; \mu)$ Jakobiyen matrisi

$$\lambda_1(\mu) = \nu(\mu) \text{ ve } \lambda_{2,3}(\mu) = \alpha(\mu) \pm i\omega(\mu),$$

olacak şekilde basit (tek katlı) sıfır özdeğerine ve kompleks eşlenik özdeğer çiftine sahiptir. Burada

$$\nu(0) = \alpha(0) = 0, \quad \omega(0) = \omega_0 > 0 \quad \text{ve} \quad \nu'(0) \neq 0, \quad \alpha'(0) \neq 0 \quad (3.17)$$

sağlanır.

(FH₄) $A(\mu)$ Jakobiyen matrisinin geriye kalan $n - 3$ tane özdeğerinin reel kısmı, $\mu = 0$ çatallanma değerinde negatiftir.

Bu takdirde, $\mu = \mathbf{0} \in \mathbb{R}^2$ iken (3.12) sisteminde fold-Hopf çatallanma meydana gelir.

3.5 Gecikmeli Diferensiyel Denklemler

Biyolojide, tıpta, kimyada, fizikte, mühendislikte, ekonomide gerçekleşen hemen hemen her süreçte zaman gecikmeleri o kadar sık meydana gelir ki, gerçek yaşam problemlerini modellemek isteyen bilim insanları için bu gecikmeleri göz ardı etmek mümkün değildir. Özellikle biyolojik sistemlerde belirli bir girdiye veya uyarana verilen tepki genellikle hemen değil, zaman içinde olur [25]. Örneğin, bir salgın dinamiği düşünüldüğünde, virüs bulaşan kişi, belirli bir gecikme süresi sonunda semptom göstermeye başlar veya bulaşıcı hale gelir. Başka bir örnek olarak bir popülasyon dinamiği düşünüldüğünde, bu popülasyondaki dişilerin doğurganlığa erişebilmeleri için geçen süre de bir gecikme olarak düşünülebilir. Son bir örnek olarak, kullanılan ilacın kan dolaşımına girmesinden önce geçmesi gereken süre verilebilir. Tüm bu gecikmeleri görmezden gelmek gerçeği görmezden gelmek demektir [36]. Bu nedenle, eğer problem zaman gecikmeleri içeriyorsa, modelin gecikme terimleri içermesi bir gerekliliktir.

Gelecekteki durumun geçmişten bağımsız olması ve yalnızca o an tarafından belirlenmesi varsayımı gerçek duruma sadece bir ilk yaklaşımdır. Daha gerçekçi bir model isteniyorsa sistemin geçmiş durumlarının mutlaka modele dahil edilmesi gerekir. Gecikmeli diferensiyel denklemler teorisinin motivasyonu da budur. Zaman gecikmeleri, kararlı bir denge noktasını kararsız hale getirebilir veya çözümlerde salınımlara neden olabilir. Küçük gecikmeler bile sistem dinamiğinin yapısında büyük değişimlere yol açabilir [36]. Bu nedenle gecikmeli diferensiyel denklemlerin analizi adi diferensiyel denklemden daha karmaşık ve daha ilginçtir. Simdi, gecikmeli diferensiyel denklemleri çalışabilmek adına bazı tanım ve teoremlere yer verelim.

$\mathbf{X} \in \mathbb{R}^n$ ve $\tau \in \mathbb{R}^+$ olmak üzere, tek gecikme içeren lineer olmayan bir diferensiyel denklem sistemi

$$\dot{\mathbf{X}}(t) = \mathbf{F}(t, \mathbf{X}(t), \mathbf{X}(t - \tau)) \quad (3.18)$$

şeklinindedir. Buradaki ilk matematiksel soru, (3.18) sisteminin çözümü (var mı, varsa tek mi?) araştırılmak istenirse ne tür başlangıç koşullarının kullanılması gerektiği sorusudur. Yapılabilecek ilk gözlem ise başlangıç değer probleminin anlamlı olabilmesi için başlangıç koşulunun, uzunluğu gecikme değerine eşit olan bir aralıkta verilmesi gerektiğidir. Ayrıca belirli bir t_0 anındaki zamana göre değişimi belirlemek için adi diferensiyel denklemlerde sadece $\mathbf{X}(t_0)$ bilgisine ihtiyaç varken; gecikmeli diferensiyel denklemlerde $\mathbf{X}(t_0)$ ve $\mathbf{X}(t_0 - \tau)$ e ihtiyaç vardır. Yani buradan görüleceği üzere, başlangıç değer problemleri gecikmeli diferensiyel denklemlerde adi diferensiyel denklemlerdekine göre daha çok bilgi gerektirir.

Öyleyse, (3.18) sistemi için başlangıç koşulunu

$$\mathbf{X}(t) = \mathbf{X}_0(t), \quad t_0 - \tau \leq t \leq t_0 \quad (3.19)$$

olarak tanımlayalım. O halde, ortaya çıkan başlangıç değer problemi için bir çözüm, $t_0 \leq t \leq t_0 + \tau$ iken (3.18) sistemini ve $t_0 - \tau \leq t \leq t_0$ iken (3.19) başlangıç koşulunu sağlayan $\mathbf{X}(t)$ çözümüdür. Öyleyse, bu çözümün varlığı ve tekliği ile ilgili teoremi ifade edelim.

Teorem 3.14 (Varlık ve Teklik [30]). *Eğer, \mathbf{F} fonksiyonu $(t_0, \mathbf{X}_0(t_0), \mathbf{X}_0(t_0 - \tau))$*

noktasının bir komşuluğunda sürekli ve bağımlı değişkene göre Lipschitz koşulunu sağlıyor ve $\mathbf{X}_0(t)$ başlangıç fonksiyonu $[t_0 - \tau, t_0]$ aralığında sürekli ise (3.19) başlangıç değer probleminin yeterince küçük bir $\delta > 0$ için $t_0 \leq t \leq t_0 + \delta$ aralığında tanımlı tek bir çözümü vardır.

Gecikmeli diferensiyel denklemlerin, adi diferensiyel denklemlerden farklılık gösterdiği bir başka nokta ise karakteristik denklemin tipidir. Biliyoruz ki adi diferensiyel denklemlerde karakteristik denklem polinom biçimindedir. Öte yandan, tek gecikme içeren diferensiyel denklem sistemine karşılık gelen lineer sistemin karakteristik denklemi, farklı olarak,

$$P(\lambda) + Q(\lambda)e^{-\lambda\tau} = 0$$

şeklindedir. Burada, P ve Q , λ nın polinomlarıdır. Bu tip denklemler, $e^{-\lambda\tau}$ terimini içerdiği için transandantal denklem olarak adlandırılır. Ayrıca kompleks düzlemde sonsuz çoklukta köke sahiptir. Bu durumda (3.19) sistemine karşılık gelen lineer sistemin sonsuz çoklukta lineer bağımsız çözümü vardır. Sonuç olarak gecikmeli diferensiyel denklem sistemlerinin çözüm uzayı sonsuz boyutludur [37]. Bu nedenle de sistemin özdeğerlerinin reel kısımlarını incelemek ve dolayısıyla sistemin kararlılık yapısını belirlemek adi diferensiyel denklemlere göre daha zordur. Transandantal denklemlerin kökleri hakkında daha fazla bilgi için [38] kaynağına başvurulabilir.

Gecikmeli diferensiyel denklemler ile modelleme yaparken sistemin sadece o anki durumunu göz önüne almak yerine sistemin geçmiş zamandaki durumunu da dikkate alırız. Bu nedenle gecikmeli diferensiyel denklemler bir gecikme terimi içermektedir. Buradaki gecikme teriminin ifade ettiği gecikme şekli iki farklı şekilde olabilir. Bir uyarının veya girdinin ardından reaksiyonun gerçekleşmesine kadar sabit bir süre geçiyorsa, bu gecikmeye kesikli gecikme denir. Yani bu durumda t zamanındaki bir girdi veya uyarıdan sonra verilen tepki $t + \tau$ zamanında meydana geldiği kabul edilir. Uyarıya veya girdiye verilen tepki belirli bir süre sonra değil de sürekli bir zaman aralığında meydana geliyorsa bu gecikmeye dağılımlı gecikme denir [25]. Bu gecikme tipinde ise tüm geçmişin birikimli etkisi görülmektedir. Bu tezde, sadece kesikli gecikme içeren sistemleri ele alacağız. Bu nedenle gecikme terimi ifadesi kesikli gecikme anlamında kullanılacaktır.

3.6 Epidemolojik Modellerde Bazı Kavramlar

Epidemolojik modellerde, hastalıklarla ilgili kavramlar matematiksel modellerin oluşturulmasında ve analizinde önemli rol oynamaktadır. Kullanılan bu kavramlardan bazılarını ve bazı teorilere bu bölümde değinilecektir. İlk olarak epidemiyolojinin tanımını yaparak başlayalım. **Epidemiyoloji**, popülasyonlardaki sağlık ve hastalık koşulları hakkında kalıplar, nedenler ve etkiler üzerine çalışan ve bu çalışmaların sonucunu sağlık sorunlarının kontrolü amacıyla uygulayan bir alandır [39]. Bu şekilde halk sağlığına kritik destek sağlar.

Epidemiyolojik çalışmaların başlıca alanları arasında hastalık nedenlerinin, hastalığın yok olma veya devam etme süreçlerinin ve tedavi etkilerinin araştırılması yer alır.

Hastalıkları daha etkili bir şekilde önlemek ve kontrol etmek için, hastalığın gerek canlı içinde gerekse canlılar arasında yayılma mekanizmalarını ve bulaşma dinamiklerini tam olarak anlamak önemlidir. Matematiksel modellerin kullanılması ile hastalık hakkında yararlı tahminler ve bilgiler elde edilebilir. Kazanılan bilgi ve tahminler ise bilim insanlarına rehberlik eder. Böylece hastalığın nasıl ele alınacağına, kontrol edileceğine veya mümkünse önleneneğine dair stratejiler geliştirilebilir.

3.6.1 Kompartman Modeller

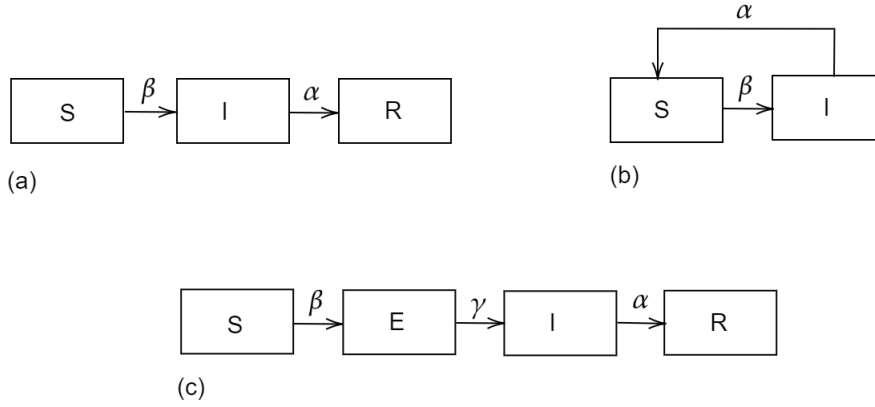
Çoğu epidemik model, ev sahibi popülasyonunu, her biri hastalık durumlarına göre özdeş bireyleri içeren bölümlere ayırmaya dayanır. Bu şekilde ana popülasyonun alt bölümlere ayrıldığı modellere **kompartman modeller** denilir. Bu tip modellerin temeli Kermack ve McKendrick'in 1927 yılında yaptığı [40] çalışmasına dayanmaktadır. S, E, I ve R harfleri ile ifade edilen bu kompartmanlar aşağıda açıklanmıştır:

- **S (Susceptible):** Enfekte olmamış ancak hastalığa yakalanmaya ve bulaşıcı hale gelmeye aday olan popülasyon.
- **I (Infected):** Enfekte olmuş ve hastalığı başkalarına bulaştırabilen popülasyon.
- **E (Exposed):** Enfekte olmuş ancak henüz enfeksiyonun ortaya çıkmadığı aşamadaki popülasyon.
- **R (Recovered or Removed):** Hastalığı geçirip iyileşen veya yok olan popülasyon.

Literatürde karşılaşılan epidemolojik modellerden bazıları SEIR, SEIRS, SIR, SIRS, SEI, SEIS, SI, ve SIS modelleridir. Bir modele hangi bölümlerin dahil edileceğinin seçimi, modellenen hastalığın belirli özelliklerine ve modelin amacına bağlıdır. Örneğin, SIR modelleri yeniden enfeksiyona karşı bağışıklık sağlayan bir hastalık için kullanılırken; SIS modelleri, yeniden enfeksiyona karşı bağışıklık yaratmayan hastalıklar için kullanılır. SIR modeli kullanılan bir hastalık dinamiğinde, S kompartmanının bir üyesi enfekte olduğunda I kompartmanına dahil olur. Devamında iyileştiğinde ise R kompartmanının bir üyesi haline gelir. Öte taraftan SIS kullanılarak modellenen bir hastalık dinamiğinde S kompartmanının bir üyesi enfekte olarak önce I kompartmanına geçer. Bu dinamikte enfekte olan bir birey iyileştiğinde yeniden enfekte olmaya aday hale gelir ve S kompartmanına geçer.

Bulaşıcı hastalık dinamiğindeki en önemli endişelerden biri, hastalığın popülasyonda varlığını sürdürüp sürdürmeyeceğidir. Bu tip bir dinamiği ele alan bir sistemde denge noktalarını hastalığın durumlarına göre isimlendirebiliriz. Popülasyonun hastalığın olmadığı denge durumunu tanımlayan denge noktası **enfeksiyonsuz denge noktası** olarak adlandırılır. Kompartman olarak bakılırsa bu denge noktasında I veya E kompartmanları yoktur. Bu kompartmanların yer aldığı **enfekte denge noktası** ise popülasyonda hastalığın mevcut olduğu denge durumunu ifade eder. Ayrıca, biyolojik modellerin çalışıldığı bölgeler için **uygulanabilir bölge** kavramı kullanılır. Biliyoruz ki popülasyon modelleri konu olduğunda negatif çözümler veya bölgeler biyolojik

açından çalışmanın ilgi alanında değildir. Öyleyse, bu modellerde uygulanabilir bölgelerin negatif olmama özelliğinin korunduğu bölgeler olmasına dikkat edilmelidir.



Şekil 3.15: Literatürde karşılaşılan epidemolojik modellerden bazılarının diyagramları. (a) Temel SIR modeli diyagramı. (b) Temel SIS modeli diyagramı. (c) Temel SEIR modeli diyagramı

Epidemik modellerde en sık kullanılan temel ölçütlerden biri **enfeksiyon üretme temel eşik değeridir** (\mathcal{R}_0). Bu değer genel olarak, bir popülasyonda tek bir enfekte birey tarafından üretilen ikincil enfeksiyon sayısı olarak tanımlanır [41]. Buradaki ikincil ifadesi bağlama bağlıdır: Ekolojide, \mathcal{R}_0 , türün tipik bir üyesinin yaşam boyu üreme başarısı olarak kullanılır. Epidemiyolojide, \mathcal{R}_0 bir popülasyonda, enfekte olmuş tek bir kişinin tüm bulaşıcı dönemi boyunca enfekte ettiği kişi sayısı olarak alınır. Konak içi dinamiklerde ise yaşam süresi boyunca bir enfekte hücre tarafından üretilen yeni enfekte olmuş hücrelerin sayısı \mathcal{R}_0 olarak kullanılır [42].

Salgın üretme temel eşik değeri, hastalığın yayılmasını ölçmek amacıyla kullanılır. Eğer $\mathcal{R}_0 < 1$ ise enfekte olmuş her birey ortalama olarak birden daha az yeni enfekte bireye neden olur. Bu nedenle hastalık popülasyonda yayılamaz ve yok olacağı tahmin edilir. Ancak $\mathcal{R}_0 > 1$ ise enfekte bireylerin sayısı giderek artar ve hastalık yayılır. Hastalığın popülasyonu istila edeceği tahmin edilir. Ayrıca bu değer, bir salgını kontrol etme veya hastalığı ortadan kaldırmanın zorluğunun da bir göstergesidir (\mathcal{R}_0 'nun değeri ne kadar büyükse, salgının kontrol edilmesi o kadar zor olur).

Salgın üretme temel eşik değeri \mathcal{R}_0 , farklı yöntemler kullanılarak hesaplanabilmektedir: Jakobiyen matrisi yaklaşımı ile hesaplanması bu yöntemler arasında bulunmaktadır. Detaylar için [43] referansına başvurulabilir. [42] referansında bulunan yöntemlerden biri olan hayatta kalma fonksiyonu yaklaşımı olarak tanımlanan yöntem, özünde \mathcal{R}_0 'ın bir tanımıdır. Dolayısıyla oldukça zengin bir kullanım geçmişine sahiptir. [44] çalışmasında ise \mathcal{R}_0 hesaplamak için graf teorisinin kullanıldığı bir yöntem yer almaktadır. Aynı çalışmada bu yöntem için bir algoritma verilmiştir. Bu tez çalışmasına kullanılan ve detayları verilecek olan gelecek nesil matrisi yaklaşımı ile \mathcal{R}_0 hesaplama yöntemi [45] çalışmasına dayanmaktadır.

Şimdi ise [46] çalışmasında Pauline van den Driessche ve James Watmough tarafından ortaya koyulan heterojen bir popülasyon için çok kompartmanlı genel bir hastalık modelinin ayrıntılarını vereceğiz. İlk olarak heterojen bir popülasyon düşünelim. Öyle ki popülasyondaki bireyler yaş, davranış ve/veya hastalığın evresi ile ayırt edilebilsin. Öyleyse bu heterojen popülasyonu, bir bölmedeki bireylerin birbirinden ayırt edilemeyeceği şekilde homojen alt popülasyonlara veya kompartmanlara bölebiliriz. Bu çalışmada bireylerin hastalığın varlığı veya yokluğu ile ayırt edilebileceği bir heterojen popülasyonu ele alıyoruz. Bir kompartmana, içindeki bireyler enfekte ise hastalık (enfeksiyon) kompartmanı; sağlıklı ise hastaliksız (enfeksiyon olmayan) kompartman denir.

Kabul edelim ki n tane kompartman içeren heterojen bir popülasyonda ilk m tanesi hastalık kompartmanına ve geriye kalanlar ise hastaliksız kompartmana karşılık gelsin. Yani x_i , $i = 1, 2, \dots, n$ için her i . kompartmana ait popülasyonlardaki birey sayısını göstermek üzere

$$\mathbf{X} = (X_1, X_2, \dots, X_m, \underbrace{X_{m+1}, \dots, X_n}_{\text{hastaliksız kompartman}})$$

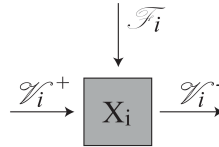
olsun. Öte taraftan her $i = 1, 2, \dots, n$ için \mathcal{F}_i , i . kompartmanda yeni enfeksiyonların ortaya çıkma oranı; \mathcal{V}_i , i . kompartmandaki hastalığın ilerleme/iyileşme hızı ile bireylerin ölüm oranını belirtsin. Yani

$$\mathcal{F} = (\mathcal{F}_1, \mathcal{F}_2, \dots, \mathcal{F}_n)^T \text{ ve } \mathcal{V} = (\mathcal{V}_1, \mathcal{V}_2, \dots, \mathcal{V}_n)^T$$

olsun. Sonuç olarak her $i = 1, 2, \dots, n$ için $f_i(\mathbf{X}) = \mathcal{F}_i(\mathbf{X}) - \mathcal{V}_i(\mathbf{X})$ ve $\mathbf{f} = (f_1, f_2, \dots, f_n)^T$ olmak üzere kompartmanlı model aşağıdaki biçimde yazılabilir:

$$\dot{\mathbf{X}} = \mathbf{f}(\mathbf{X}) = \mathcal{F}(\mathbf{X}) - \mathcal{V}(\mathbf{X}) \quad (3.20)$$

Burada \mathcal{V}_i^- bireylerin i . kompartmandan transfer (çıkış) oranı olsun. \mathcal{V}_i^+ bireylerin herhangi bir yolla i . kompartmanına transfer (giriş) oranı olmak üzere $\mathcal{V}_i = \mathcal{V}_i^- - \mathcal{V}_i^+$ şeklinde ifade edilebilir. Örneğin i . kompartmandaki hastalığın ilerleme hızı \mathcal{V}_i^+ ile belirtilirken, i . kompartmandaki bireylerin ölüm oranı \mathcal{V}_i^- ile ifade edilir.



Şekil 3.16: i . kompartmandaki değişimler.

Not. Kompartmanların enfekte ve enfekte olmayan olarak tanımlanması veya hastalığındaki dinamiklerin \mathcal{F} ve \mathcal{V} olarak ayrıştırılması tek değildir. Her modelin farklı epidemiyolojik yorumlarına karşılık gelen farklı ayrışmalar yapılabilir. Bu durumda enfeksiyon üretme temel eşik değeri için farklı ifadelerin elde edilmesine yol açabilir.

(3.20) sisteminin iyi tanımlı olabilmesi için modeldeki ayrıştırmaların aşağıdaki

varsayımları sağlaması gereklidir. Ek olarak, bu sistem için enfeksiyonsuz denge noktalarının kümesi $\mathbf{S} = \{\mathbf{X} \geq 0 \mid X_i = 0, i = 1, \dots, m.\}$ olarak tanımlansın ve her fonksiyonun her değişkene göre en az iki kez sürekli türevlenebilir olduğu varsayalım.

- (A1) Her fonksiyon bireylerin kompartmanlar arası transferini temsil ettiğinden, bu fonksiyonlar negatif olamaz. Yani,
 $\mathbf{X} \geq 0$ ise her $i = 1, 2, \dots, n$ için $\mathcal{F}_i(\mathbf{X}), \mathcal{V}_i^-(\mathbf{X}), \mathcal{V}_i^+(\mathbf{X}) \geq 0$ olur.
- (A2) Bir kompartman boş ise ölüm, enfeksiyon ya da başka bir nedenle o kompartman dışına transfer olamaz. Yani,
 $X_i = 0$ ise $\mathcal{V}_i^- = 0$ olur.
- (A3) Tüm yeni enfeksiyonlar, enfekte olmuş bireylerden kaynaklanan ikincil enfeksiyonlardır. Enfekte olmayan kompartmanlar için, yeni enfeksiyon oranı sıfırdır. Yani,
 $i > m$ için $\mathcal{F}_i = 0$ olur.
- (A4) Hastalığı yayan enfekte bireylerin kompartmanlar arası geçişi yoktur. Yani,
 $\mathbf{X} \in \mathbf{S}$ ise $i = 1, 2, \dots, m$ için $\mathcal{F}_i(\mathbf{X}) = 0$ ve $\mathcal{V}_i^-(\mathbf{X}) = 0, \mathcal{V}_i^+(\mathbf{X}) = 0$ olur.
- (A5) (3.20) sisteminin \mathbf{S} 'e kısıtlanması ile elde edilen hastalısız modelde enfeksiyonsuz denge noktası $\mathbf{X}_0 = (X_{0_1}, X_{0_2}, \dots, X_{0_m}, 0, \dots, 0) \in \mathbb{R}^n$ olmak üzere lokal asimptotik kararlıdır. Yani başlangıçta hastalısız olan enfekte olmuş bir birey sisteme dahil edildiğinde hastalığın popülasyonda yayılmasına neden olmaz. Yani,
 $\mathcal{F}(\mathbf{X}) = \mathbf{0}$ ise (3.20) sisteminin enfeksiyonsuz denge noktası \mathbf{X}_0 'da hesaplanan Jakobiyen matrisi $Df(\mathbf{X}_0)$ 'in özdeğerlerinin hepsinin reel kısmı negatif olur.

Şimdi ise yukarıda verilen varsayımların anlamları ve ne ifade ettikleri üzerine bazı açıklamalar yapalım. (3.20) ile verilen kompartmanlı sistemi ele alalım. (A1) ve (A2) özelliklerinin sağlanması $X_i = 0$ olduğunda $f_i(\mathbf{X}) \geq 0$ olmasını gerektirir. Yani çözümler negatif olmayan bölgede ileriye doğru değişmezdir. Sonuç olarak negatif olmayan bir başlangıç değer ile sistemin negatif olmayan tek bir çözümü vardır. (A3) ile hastalıktan arınan alt popülasyonun hastalısız kalacağı varsayılmaktadır. Bu varsayım ise hastalısız alt uzay \mathbf{S} 'nin değişmez olduğunu garanti eder. Yukarıda listelenen koşullar ile birlikte $Df(\mathbf{X}_0)$ Jakobiyen matrisi için aşağıdaki lemmayı verebiliriz.

Lemma 3.1. \mathbf{X}_0 , (3.20) sisteminin enfeksiyonsuz denge noktası olsun. (A1)-(A5) ile verilen koşullar sağlanırsa $D\mathcal{F}(\mathbf{X}_0)$ ve $D\mathcal{V}(\mathbf{X}_0)$ matrisleri aşağıdaki şekilde parçalanarak yazılabilir:

$$D\mathcal{F}(\mathbf{X}_0) = \begin{pmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, D\mathcal{V}(\mathbf{X}_0) = \begin{pmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{pmatrix}.$$

Burada F ve V matrisleri $m \times m$ boyutunda olup

$$F = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(\mathbf{X}_0) \right] \text{ ve } V = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(\mathbf{X}_0) \right], 1 \leq i, j \leq m$$

ile tanımlıdır. Ayrıca, F negatif olmayan bir matris ve V ise tekil olmayan bir M -matristir.¹ Ek olarak J_4 matrisinin tüm özdeğerleri pozitif reel kısma sahiptir.

İspat. Bakınız [46]. □

3.6.2 Gelecek Nesil Matrisi ve Salgın Üretme Temel Eşik Değeri

Öncelikle bir önceki bölümde tanımlanan matrislerin neyi ifade ettiklerini değerlendirelim. Burada F matrisinin F_{ij} elemanı j kompartmanındaki enfekte olmuş bireylerin i kompartmanında yeni enfeksiyonlar üretme hızı olarak yorumlanabilir. Ayrıca V matrisinin V_{jk} elemanı, hastalık içermeyen k kompartmanına dahil edilen enfekte bir bireyin ömrü boyunca j bölmesinde geçirdiği ortalama süre olarak değerlendirilebilir.

Ek olarak, Lemma 3.1'den V matrisinin tekil olmayan bir M -matris olduğunu biliyoruz. Bu nedenle tersi vardır ve negatif olmayan bir matristir. Öyleyse FV^{-1} matrisi de negatif olmayan bir matristir.

Tanım 3.9 (Gelecek Nesil Matrisi [45]). $K = FV^{-1}$ ile tanımlanan matrise, (3.20) sistemi için gelecek nesil matrisi denir.

Öyleyse, FV^{-1} matrisinin (i, k) elemanı, başlangıçta k kompartmanına dahil edilen enfekte bir birey tarafından i kompartmanında üretmesi beklenen yeni enfeksiyon sayısıdır. Sonuç olarak enfeksiyon üretme temel eşik değeri \mathfrak{R}_0 , gelecek nesil matrisi yardımı ile

$$\mathfrak{R}_0 = \rho(K) = \rho(FV^{-1}) \quad (3.21)$$

şeklinde hesaplanır. Burada $\rho(K)$, K matrisinin spektral yarıçapını² göstermektedir. Öyleyse K matrisinin mutlak değeri \mathfrak{R}_0 'dan daha büyük olacak şekilde bir özdeğeri yoktur. \mathfrak{R}_0 özdeğerine karşılık gelen özvektör ise nesil başına ikincil enfeksiyonların sayısını üreten enfekte bireylerin dağılımı olarak yorumlanabilir. Şimdi ise enfeksiyon üretme temel eşik değeri ile ilgili kararlılık teoremini verelim.

Teorem 3.15 (Kararlılık [45]). (3.20) ile verilen kompartmanlı sistemi ele alalım. (A1)-(A5) ile verilen koşullar sağlansın. \mathbf{X}_0 , (3.20) sisteminin enfeksiyonsuz denge noktası ve \mathfrak{R}_0 , (3.21) eşitliği ile tanımlı olmak üzere $\mathfrak{R}_0 < 1$ ise \mathbf{X}_0 lokal asimptotik kararlı; $\mathfrak{R}_0 > 1$ ise \mathbf{X}_0 kararsızdır.

İspat. Bakınız [46]. □

3.6.3 İleri ve Geri Çatallanma

Bir önceki bölümden biliyoruz ki, enfeksiyon üretme temel eşik değerinin $\mathfrak{R}_0 = 1$ kritik değeri civarında, sistemin dinamiğinde bazı değişiklikler meydana gelmektedir. \mathfrak{R}_0 parametresi değişirken enfeksiyonsuz denge noktası \mathbf{X}_0 'ın kararlılık yapısı

¹Köşegen dışı elemanlar sıfırdan küçük veya sıfıra eşit olan ve özdeğerleri reel kısımları negatif olmayan matrislere M -matris denir.

²Bir K matrisinin spektral yarıçapı, K 'nın özdeğerlerinin mutlak değerlerinin maksimumudur.

değişmektedir. Bu durum, $\mathfrak{R}_0 = 1$ kritik değeri için transkritik çatallanmanın sinyallerini vermektedir. Çoğunlukla, salgın modellerinde bu kritik değerde ileri (süperkritik) ve geri (subkritik) olmak üzere iki farklı çatallanma görülmektedir. İleri çatallanma, $\mathfrak{R}_0 < 1$ iken lokal asimptotik kararlı olan enfeksiyonsuz denge noktasının $\mathfrak{R}_0 > 1$ olduğunda kararlılığını kaybettiği ve pozitif lokal asimptotik kararlı bir enfekte denge noktasının ortaya çıktığı durumu ifade eder. Öte taraftan, geri çatallanma ortaya çıktığında dinamik bundan daha karışıktır. Geri çatallanma, $\mathfrak{R}_0 < 1$ olduğunda lokal asimptotik kararlı olan enfeksiyonsuz denge noktasına ek olarak, pozitif lokal asimptotik kararlı bir enfekte denge noktasının da var olabileceği anlamına gelir. Epidemiyolojik olarak geri çatallanma oldukça önemlidir. Çünkü enfeksiyon üretme temel eşik değeri \mathfrak{R}_0 artık hastalığın ortadan kaldırılmasını garanti etmek için yeterli bir parametre değildir. Salgın üretme temel eşik değerinden daha küçük bir eşik değerine ihtiyaç vardır.

Bu bölümde, çatallanma değeri $\mathfrak{R}_0 = 1$ ve denge noktası $\mathbf{X} = \mathbf{X}_0$ yakınında (3.20) sisteminin merkez manifoldunun davranışlarını incelemek amacıyla merkez manifold teorisini kullanacağız. Bu teori Pauline van den Driessche ve James Watmough tarafından yapılan [46] ve Carlos Castillo-Chavez ve Baojun Song tarafından yapılan [32] çalışmalarına dayanmaktadır. Detaylar için belirtilen kaynaklara başvurulabilir.

Öncelikle kolaylık olması açısından, $\mathfrak{R}_0 = 1$ çatallanma değerini orijine taşıyalım. Bunun için $\mu = \mathfrak{R}_0 - 1$ olarak yeni çatallanma parametresini tanımlayalım. Böylece $\mathfrak{R}_0 < 1$ olduğunda $\mu < 0$ ve $\mathfrak{R}_0 > 1$ olduğunda $\mu > 0$ olur. Öyleyse (3.20) sistemini bir önceki bölümde anlatılan tüm özellikler ve şartlar ile birlikte

$$\dot{\mathbf{X}} = \mathbf{f}(\mathbf{X}, \mu) \quad (3.22)$$

olacak şekilde yeniden yazalım. Kabul edelim ki \mathbf{f} fonksiyonu \mathbf{X} ve μ değişkenlerinin her ikisine göre en az iki kez sürekli türevlenebilir olsun. Ayrıca $D_{\mathbf{X}}\mathbf{f}(\mathbf{X}_0; 0)$ Jakobiyen matrisi basit (tek katlı) sıfır özdeğerine sahip olsun ve bu sıfır özdeğerine karşılık gelen, $w.v = 1$ olacak şekildeki sol ve sağ özvektörler v ve w olsun. Lemma 3.1 ve Teorem 3.15'ten söyleyebiliriz ki $D_{\mathbf{X}}\mathbf{f}(\mathbf{X}_0; 0)$ Jakobiyen matrisinin geriye kalan özdeğerleri negatif reel kısma sahiptir.

Şimdi de a ve b parametreleri için (3.13a) ve (3.13b) ile verilen eşitlikleri hatırlayalım. Teorem 3.15'ten görülebilir ki (3.22) sistemi için $b > 0$ olur. Öyleyse sistemdeki dinamiği belirleyebilmek için a parametresinin işaretine ihtiyacımız vardır. Bunu belirleyebilmek için ise (3.13a) eşitliği ile verilen a parametresinin ifadesini kompartmanlı sistemler için elde edilen teori ve sonuçlardan yararlanarak yeniden düzenleyelim.

Lemma 3.2 ([45]). *Kabul edelim ki (3.22) sistemi için \mathbf{f} fonksiyonu \mathbf{X} ve μ değişkenlerinin her ikisine göre en az iki kez sürekli türevlenebilir olsun. (A1)-(A5) ile verilen koşullar sağlansın ve $D_{\mathbf{X}}\mathbf{f}(\mathbf{X}_0; 0)$ Jakobiyen matrisi basit (tek katlı) sıfır özdeğerine sahip olsun. Öyleyse, bu sıfır özdeğerine karşılık gelen, $w.v = 1$ olacak şekilde seçilen sol ve sağ özvektörler $v = (v_1, v_2, \dots, v_n)$ ve $w = (w_1, w_2, \dots, w_n)^T$ için*

$i = 1, 2, \dots, m$ iken $v_i \geq 0$ ve $w_i \geq 0$; $i = m + 1, \dots, n$ iken $v_i = 0$ olur. Ayrıca

$$a = \sum_{i,j,k=1}^m v_i w_j w_k \left(\frac{1}{2} \frac{\partial^2 f_i}{\partial X_j \partial X_k}(\mathbf{X}_0, 0) + \sum_{l=m+1}^n \alpha_{lk} \frac{\partial^2 f_i}{\partial X_j \partial X_l}(\mathbf{X}_0, 0) \right) \quad (3.23)$$

şeklinde yeniden ifade edilebilir. Burada $[\alpha_{lk}]$ ifadesi, $l = m + 1, \dots, n$ ve $k = 1, \dots, m$ için $-J_4^{-1} J_3$ matrisinin $(l - m, k)$. elemanını belirtmektedir. J_3 ve J_4 matrisleri ise Lemma 3.1'de tanımlandığı üzere $D\mathcal{V}(\mathbf{X}_0)$ matrisinin alt bloklarıdır.

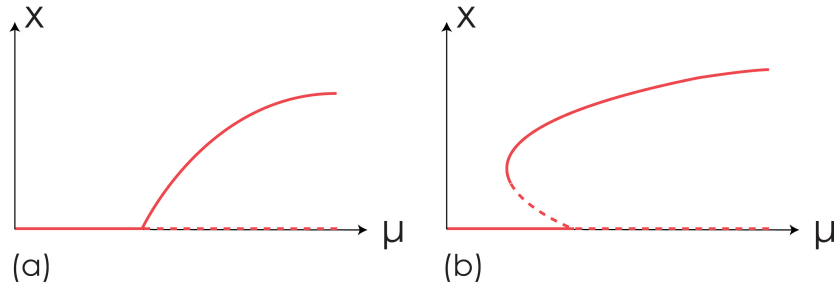
Sonuç olarak bu bölümün asıl sonucunu aşağıdaki teorem ile ifade edebiliriz.

Teorem 3.16 (İleri ve Geri Çatallanma [46]).

(3.22) ile verilen kompartmanlı modeli düşünelim. Bu sistemdeki f fonksiyonu (A1)-(A5) ile verilen koşulları sağlasın. Kabul edelim ki $D_{\mathbf{X}}\mathbf{f}(\mathbf{X}_0; 0)$ Jakobiyen matrisinin basit (tek katlı) sıfır özdeğeri olsun. a , (3.23) eşitliği ile tanımlansın. Öyleyse, aşağıdaki ifadeleri sağlayacak şekilde bir $\delta > 0$ vardır.

- i. $a < 0$ ise enfeksiyonsuz denge noktası \mathbf{X}_0 'ın yakınında $0 < \mu < \delta$ için lokal asimptotik kararlı bir enfekte denge noktası vardır.
- ii. $a > 0$ ise enfeksiyonsuz denge noktası \mathbf{X}_0 'ın yakınında $-\delta < \mu < 0$ için kararsız bir enfekte denge noktası vardır.

Özel olarak $a > 0$ ise sistemde geri çatallanma; $a < 0$ ise sistemde ileri çatallanma görülür.



Şekil 3.17: (a) İleri çatallanma için çatallanma diyagramı. (b) Geri çatallanma için çatallanma diyagramı.



4. LİTERATÜRDE HIV DİNAMİĞİNİN MATEMATİKSEL MODELLERİ

1980'lerde HIV'in keşfedilmesinden bugüne kadar, HIV enfeksiyonu için herhangi bir tedavi bulunamamıştır. Bu durum ise virüsün hem bireyler arasında hem de hücre içi düzeyde yayılmasının kontrol altına alınmasını sağlayacak bazı stratejilerin geliştirilmesini gerekli kılmıştır. Bu nedenle, son 30 yıldır HIV enfeksiyonunu araştıran pek çok matematiksel model geliştirilmiş ve analiz edilmiştir. Literatürde, popülasyonlarda HIV'in bireyler arasında yayılmasını çalışan modellerin [47, 48] yanı sıra, HIV enfeksiyonunu hücresel düzeyde inceleyen pek çok matematiksel model bulunmaktadır (Bakınız [49, 50]).

Bu tez çalışmasının odak noktası HIV enfeksiyonunun hücresel düzeydeki dinamiği olduğundan, literatürdeki bu tarz örnekler üzerinde durulacaktır. Literatürde bu dinamiğin araştırılmasını farklı perspektiflerden ele alan pek çok model bulunmaktadır. Temel olarak, enfekte olmamış ve enfekte olmuş hedef hücrelerin dinamikleri ile virüs üretim ve yok olma açısından viral dinamikler araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda ise HIV'in bağışıklık sistemi üzerindeki etkisine odaklanılmıştır. Antiretroviral terapi yöntemlerinin çıkmasıyla bazı çalışmalarda bu terapilerin etkinliğinin ölçülmesi amaçlanmıştır. Ek olarak, HIV enfeksiyonu bağışıklık sistemini zayıflatarak vücudu geliştirecek tümörlere ve fırsatçı bazı enfeksiyonlara karşı savunmasız bırakmaktadır. Bu nedenle HIV enfeksiyonunu ile tümör büyümesinin dinamiğini ve HIV enfeksiyonu ile ikincil enfeksiyonların dinamiğini ele alan çalışmalar da oldukça önem arz etmektedir. Tüm bu çalışmalardaki ana amaç ise hastalığın dinamiğini matematik yardımıyla anlayabilmek, böylece bu hastalığı kontrol edebilmek veya hastalığa karşı bir tedavinin geliştirilebilmesine bir adım daha yaklaşabilmektir. Bu bölümde, tez çalışmasındaki araştırma problemleri için bir çıkış noktası yaratan literatürden bazı çalışmalara yer verilecektir.

İlk olarak, 2000 yılında [49] çalışmasında Rebecca V. Culshaw ve Shigui Ruan; Perelson ve arkadaşları tarafından [51] çalışmasında önerilen ODE modelini, sağlıklı $CD4^+$ T hücreleri (T), enfekte olmuş $CD4^+$ T hücreleri (I) ve virüs (V) olmak üzere sadece üç popülasyonu göz önünde bulundurarak

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= s - \mu_T T(t) + rT(t) \left(1 - \frac{T(t) + I(t)}{T_{\max}}\right) - k_1 V(t)T(t), \\ \frac{dI}{dt} &= k_1' V(t)T(t) - \mu_I I(t), \\ \frac{dV}{dt} &= N\mu_b I(t) - k_1 V(t)T(t) - \mu_V V(t)\end{aligned}$$

modeline indirgenmiş ve bu modelin lokal kararlılık analizini tamamlamışlardır. Bu modelde HIV enfeksiyonunun hücre içindeki serbest virüsler ile yayıldığı kabul edilmiştir. Ayrıca modele, viral temas ile $CD4^+$ T hücresinde enfeksiyonun oluşması

arasındaki zamanı tanımlayacak şekilde kesikli bir gecikme terimi eklenmiş ve oluşan gecikmeli sistemin Hopf çatallanma analizinin varlığı çalışılmıştır.

Jie Lou ve çalışma arkadaşları tarafından; 2006 yılında yapılan [52] çalışmasında kanser hücreleri (C), sağlıklı $CD4^+$ T hücreleri (T), enfekte olmuş $CD4^+$ T hücreleri (I) olmak üzere üç popülasyondan oluşan

$$\begin{aligned}\frac{dC}{dt} &= C(t) \left(r_1 \left(1 - \frac{C(t) + T(t) + I(t)}{m} \right) - k_1 T(t) \right), \\ \frac{dT}{dt} &= T(t) \left(r_2 \left(1 - \frac{C(t) + T(t) + I(t)}{m} \right) - pk_1 C(t) - k_2 I(t) \right), \\ \frac{dI}{dt} &= I(t) (k_2 T(t) - \mu_1)\end{aligned}$$

modeli sunulmuştur.

Bu çalışmada sistemin denge noktaları belirlenmiş, denge noktaları için lokal kararlılık analizi gerçekleştirilmiştir. Bu modelde [49] çalışmasından farklı olarak HIV enfeksiyonunun hücreden hücreye yayıldığı kabul edilmiştir. Bu çalışma ile kurulan modelin kapsamlı olmaması ve gerçekleştirilen matematiksel analizlerin yetersiz olması açısından oldukça basit olduğu söylenebilir. Yine de bu çalışma, kanser ve HIV dinamiğinin araştırılması için bir temel oluşturmuştur.

[52] çalışmasından yola çıkan Marek Bodnar, Urszula Foryś ve Zuzanna Szymańska 2009 yılında yaptıkları [53] çalışmasında; kanser hücreleri (T), sağlıklı $CD4^+$ T hücreleri (E), enfekte olmuş $CD4^+$ T hücrelerini (I) içeren aşağıdaki modeli analiz etmişlerdir:

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= r_1 T(t) - k_1 T(t) E(t), \\ \frac{dE}{dt} &= r_2 E(t) \left(1 - \frac{E(t) + I(t)}{m} \right) - k_1 T(t) E(t) + (1 - \varepsilon) k_1 T(t - \tau) E(t - \tau) \\ &\quad - k_2 E(t) I(t), \\ \frac{dI}{dt} &= k_2 E(t) I(t) - \mu I(t).\end{aligned}\tag{4.1}$$

Bu çalışmada, $\tau = 0$ ve $\tau > 0$ iken lokal kararlılık analizi gerçekleştirilmiştir. Gecikme terimi olan τ 'nin anlamına dair bir yorum bulunmamaktadır. [52] çalışmasına benzer olarak bu çalışma için de modelin kapsamlı olmadığını ve matematiksel analizlerin yetersiz olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca yapılan yorumlar ve elde edilen sonuçlar bakımından da oldukça basit bir çalışma olarak kalmıştır.

Takiben 2011 yılında Urszula Foryś ve Jan Poleszczuk [52] ve [53] çalışmalarına bir değişiklik getirmiştir. Biliyoruz ki HIV enfeksiyonunun hücre içinde yayılması için iki yol vardır. [54] referansında çalıştıkları modele bu iki yolu da dahil etmişlerdir. Bu doğrultuda virüs popülasyonunu da göz önüne alarak; kanser hücreleri (T), sağlıklı $CD4^+$ T hücreleri (E), enfekte olmuş $CD4^+$ T hücreleri (I) ve HIV (V) popülasyonlarından oluşan bir model öne sürmüşlerdir. Ancak, virüs

popülasyonundaki değişim hızının, diğer hücre popülasyonlarının değişim hızına göre oldukça düşük olduğunu varsaymışlardır. Sonuç olarak, öne sürdükleri modeli $\frac{dV}{dt} \equiv 0$ varsayımı altında

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= r_1T(t) - k_1T(t)E(t), \\ \frac{dE}{dt} &= r_2T(t) + \alpha - \mu_1E(t) - k_1T(t)E(t) + (1 - \varepsilon)k_1T(t - \tau)E(t - \tau) - k_2E(t)I(t), \\ \frac{dI}{dt} &= k_2E(t)I(t) - \mu_1I(t).\end{aligned}$$

modeline indirgeyerek analizlerini gerçekleştirmişlerdir. Bu modeldeki τ gecikme terimi, $CD4^+$ T hücrelerin tümör hücrelerini öldürdükten sonra yenilenmek için ihtiyaç duyduğu süre olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada $\tau = 0$ iken denge noktalarının lokal kararlılık analizi ve $\tau > 0$ iken de Hopf çatallanma analizi gerçekleştirilmiştir.

Şimdi de son çalışma olarak, Fathalla A. Riha ve Duaa H. Abdel Rahman tarafından 2013 yılında yapılan [50] çalışmasından bahsedelim. Bu çalışmada, kanser hücreleri (T), sağlıklı $CD4^+$ T hücreleri (E), enfekte olmuş $CD4^+$ T hücreleri (I) ve HIV (V) popülasyonları dikkate alınarak sunulan bir model, [54] çalışmasındaki yaklaşıma benzer şekilde $\frac{dV}{dt} \equiv 0$ varsayımı altında

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= r_1T(t) - k_1T(t)E(t), \\ \frac{dE}{dt} &= r_2T(t) + \alpha - \mu_1E(t) - \varepsilon k_1T(t)E(t) - k_2E(t)I(t), \\ \frac{dI}{dt} &= k_2E(t)I(t) - \mu_2I(t)\end{aligned}$$

modeline indirgenerek denge noktalarının lokal kararlılık analizi gerçekleştirilmiştir.

Aynı çalışmada modele sağlıklı $CD4^+$ T hücrelerinin tümör hücrelerini ve virüsü tanıması için ihtiyaç duyduğu süreyi temsil edecek şekilde bir gecikme terimi eklenmiştir. Bu çalışma, gecikmeli diferensiyel denklem sisteminin Hopf çatallanma varlık analizini de içermektedir. [50] çalışması, kendinden önceki çalışmaların bazı eksiklerini kapatsa da tam olarak tüm eksikleri kapatamamış değildir. Öncelikle dinamiğe virüs popülasyonu dahil edilmiş olsa da analizler, dinamiğin virüse doyduğu varsayımı altında yapılmıştır. Yapılan bu varsayım tüm dinamiği anlamak adına yetersiz kalmıştır. Ayrıca global kararlılık analizi, Hopf çatallanmanın yönü gibi bazı matematiksel analizler açısından da çalışma yetersiz kalmaktadır.

Literatürde var olan matematiksel modellerde bazı eksikler gözlemlenmiştir. Bu eksikler iki ana kategoriye ayrılabilir: modelin dinamiği temsil yeteneğine dair eksikler, sistemin matematiksel analizine dair eksikler. Bu tez çalışmasında, literatürdeki modellere bu iki kategori açısından da bazı yenilikler katılmıştır. Modelin dinamiği temsil yeteneğine dair iyileştirmeler yapılmış, böylece çalışılan modellerin söz konusu biyolojik dinamiğe daha iyi bir yaklaşım sağlanması hedeflenmiştir. Literatürdeki modellerin analizlerine göre daha detaylı matematiksel analizler gerçekleştirilerek dinamiğin daha iyi anlaşılması amaçlanmıştır.



5. MODELLER VE MATEMATİKSEL ANALİZLER

Tezin ilk bölümünde; HIV ile enfekte olmuş kişilerde enfekte olmayan kişilere oranla belirli kanser türlerine daha sık rastlandığı ve o kanser türlerinin HIV ile ilişkili kanserler olarak adlandırıldığı ifade edildi. Ayrıca bu duruma dair, HIV enfekte olmuş kişilerdeki dikkat çekici kanser istatistiklerine de yer verildi. HIV ile ilişkili kanserlerin altında yatan dinamiğin anlaşılması, kanser bağışıklığının ve virüs-kanser ilişkisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir. Bu doğrultuda tamamlanan tez çalışmasının ana amacı; HIV, tümör ve bağışıklık sistemi hücreleri arasındaki biyolojik dinamiği matematiksel modeller yardımıyla anlamaktır. Bu amaç doğrultusunda öncelikle, tez çalışması kapsamında, HIV, tümör ve bağışık sistemi hücreleri arasındaki biyolojik dinamiğin anlaşılması amacıyla iki temel model oluşturulmuş ve analiz edilmiştir. Bu modellere ve modellerin matematiksel analizlerine dair detaylar bu bölümde yer almaktadır.

5.1 Birinci Model ve Analizleri

5.1.1 Modelin İfadesi ve Temel Özellikleri

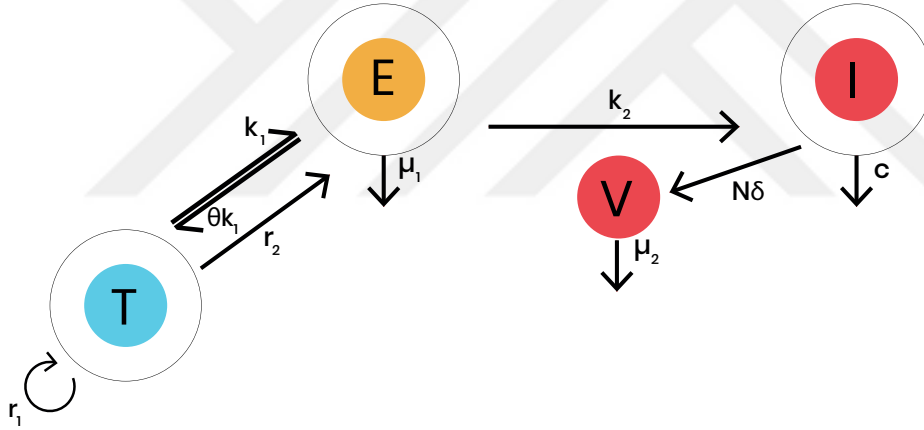
Bu doktora tez çalışmasının temelleri, Gamzegül Aydın (Karahisarlı) tarafından yüksek lisans tez çalışması kapsamında lokal kararlılık analizi tamamlanan,

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= r_1T(t) - k_1T(t)E(t), \\ \frac{dE}{dt} &= r_2T(t) - \mu_1E(t) - \theta k_1T(t)E(t) - k_2E(t)V(t), \\ \frac{dI}{dt} &= k_2E(t)V(t) - cI(t), \\ \frac{dV}{dt} &= N\delta I(t) - \mu_2V(t)\end{aligned}\tag{5.1}$$

modeli ile atılmıştır. Bu model literatürdeki modellerde görülen eksiklerden yola çıkılarak oluşturulmuştur. Bu modelde [50] çalışmasından farklı olarak, model oluşturulurken tümör için spesifik olan efektör $CD4^+$ T hücreleri dikkate alınmıştır. Yani amaç, HIV'in olduğu bir dinamikte tümör ve özellikle tümör için spesifik olan efektör $CD4^+$ T hücreleri ile ilgilenmektir. Ayrıca HIV enfeksiyonunun serbest viral partiküllerinin doğrudan T hücrelerine doğru yayılarak bu hücreleri enfekte etmesi ile yayıldığı varsayılmıştır. Ayrıca [50] çalışmasında, modelin matematiksel analizi virüsteki değişimin oldukça az olduğu varsayımı altında modelin boyutu düşürülerek tamamlanmıştır. [55] çalışmasında ise modelin matematiksel analizi boyut indirgenmeden yapılmıştır. İlk olarak bu modeli ve tarif ettiği dinamiği ele alalım.

(5.1) ile verilen matematiksel modeldeki notasyonlar: $T(t)$, $E(t)$, $I(t)$, $V(t)$ sırasıyla herhangi bir t zamanındaki tümör hücreleri, $CD4^+$ T hücreleri, HIV ile enfekte olmuş $CD4^+$ T hücreleri ve serbest HIV virüs parçacıkları yoğunluğunu göstermektedir. Bu sistemdeki eşitlikler ise ayrı ayrı tüm popülasyonlar için değişim oranlarını tanımlamaktadır. Yani modeldeki negatif olmayan katsayılar, bu hücrelerin üretim ve yok edilme durumları için oranları belirtmektedir.

Tümör büyümesinin ilk aşamalarında, hücreler düzenli olarak bölünerek her seferinde iki hücre oluşturur. Bu nedenle, bu erken evredeki tümör büyümesini en iyi açıklayan model tipi, büyümenin popülasyonla orantılı olduğu üstel büyüme içeren modeldir. (5.1) sistemindeki dinamikte bu tip bir büyüme şekli ele alınmıştır. Dolayısıyla, tümör hücrelerinin yoğunluğunun, r_1 sabit katsayısıyla üstel olarak büyüdüğü varsayılmaktadır. Bu eşitlikte yer alan ikinci terim ise bağışıklık sistemi ile tümör hücrelerinin etkileşimini temsil eder. (5.1) sistemindeki dinamikte özel olarak tümör için spesifik olan efektör $CD4^+$ T hücreleri dikkate alınmıştır. Tümör hücrelerinin yoğunluğunun, tümöre özgü olan $CD4^+$ T hücreleri kaynaklı sabit k_1 katsayısı ile azaldığı varsayılmaktadır.



Şekil 5.1: (5.1) sistemi tarafından açıklanan dinamik için model diagramı.

$CD4^+$ T hücreleri ise tümör hücrelerinin bir sonucu olarak r_2 sabit katsayısı ile oluşturulmaktadır. Burada r_2 katsayısı, tümörün antijenitesini¹ modeller. Antijenisite, tümörün *kendinden* ne kadar farklı olduğunun bir ölçüsü olarak düşünülebilir. Her bir hücrenin sonlu bir yaşam süresi olduğundan, μ_1 parametresi $CD4^+$ T hücrelerinin doğal ölüm oranını belirtmektedir. Tümör ve $CD4^+$ T hücreleri arasındaki etkileşimin, sabit θk_1 katsayısı ile $CD4^+$ T hücrelerinin yoğunluğunu düşürdüğü varsayılmaktadır. Buradaki $\theta \leq 1$ katsayısı, tümör hücrelerini öldürdükten sonra hayatta kalmayan $CD4^+$ T hücrelerinin oranını belirtir. Enfeksiyon oranı olarak alınan k_2 parametresi, HIV partikülleri tarafından enfekte edilen $CD4^+$ T hücrelerinin yoğunluğunu artırmaktadır. Dolayısıyla, bu oranda sağlıklı T hücre popülasyonunu azalmaktadır.

¹Vücuda giren antijenin kendisine karşı antikor oluşturma yeteneği, bu yeteneğin derecesi, antijenisite, immünojenisite.

Enfekte olmuş $CD4^+$ T hücre popülasyonundaki değişim oranı k_2 enfeksiyon oranı ile artmakta ve c parametresi ile doğal hücre ölümünün sonucu olarak azalmaktadır. Son olarak $N\delta$ katsayısı, her bir enfekte olmuş hücreden salınan serbest virüs yoğunluğunu modellemektedir. μ_2 katsayısı ise HIV popülasyonundaki doğal ölüm oranını göstermektedir. Öte yandan, bulaşıcı olmayan viral partiküller göz ardı edilmiştir.

Çözümlerin Pozitifliği

Bu doktora tez çalışmasına, (5.1) sisteminin dinamiğinin niteliksel özelliklerinin belirlenmesi adına [55] referansında eksik kalan matematiksel analizler ile başlayacağız. İlk olarak, bu sistemin çözümlerinin pozitifliğini (veya negatif olmamasını) araştıracağız. Biliyoruz ki bir biyolojik sistemin fiziksel olarak anlamlı olabilmesi için tüm çözümleri, pozitif herhangi bir başlangıç için pozitif olmalıdır. Bu nedenle ilk adım olarak biyolojik bir dinamiği tanımlayan (5.1) sisteminin çözümlerinin negatif olamayacağını matematiksel olarak kanıtlamak önemlidir. Biyolojik bir dinamik söz konusu olduğundan tüm parametre değerlerinin pozitif olduğu varsayılmaktadır. Öyleyse (5.1) sisteminin fiziksel olarak da anlamlı olabilmesi adına başlangıç koşullarını aşağıdaki şekilde ifade edelim:

$$T(0) = T_0 > 0, E(0) = E_0 > 0, I(0) = I_0 > 0, V(0) = V_0 > 0. \quad (5.2)$$

Öyleyse (5.1) sistemini (5.2) başlangıç değerleri ile birlikte vektörel formda $\mathbf{X}(t) = (T(t), E(t), I(t), V(t))^T$ ve $\mathbf{F}(\mathbf{X}) = (f_1, f_2, f_3, f_4)^T$ olmak üzere aşağıdaki şekilde yeniden yazalım:

$$\dot{\mathbf{X}}(t) = \mathbf{F}(\mathbf{X}), \quad \mathbf{X}(0) = \mathbf{X}_0. \quad (5.3)$$

Burada, başlangıç değer $\mathbf{X}_0 = (T_0, E_0, I_0, V_0)^T$ ve

$$\begin{aligned} f_1(t) &= r_1 T(t) - k_1 T(t) E(t), \\ f_2(t) &= r_2 T(t) - \mu_1 E(t) - \theta k_1 T(t) E(t) - k_2 E(t) V(t), \\ f_3(t) &= k_2 E(t) V(t) - c I(t), \\ f_4(t) &= N\delta I(t) - \mu_2 V(t) \end{aligned}$$

dir. Öyleyse aşağıdaki lemmayı ifade edebiliriz.

Lemma 5.1. (5.3) sisteminin pozitif tek bir çözümü vardır.

İspat. İlk olarak (5.3) sistemi için $\mathbf{F} \in C^1(\mathbb{R}^4, \mathbb{R}^4)$ ifadesinin sağlandığı kolaylıkla görülebilir. Öyleyse, Bölüm 3'te ifade edilen Teorem 3.1'den (5.3) sisteminin tek bir çözümü olduğu açıktır.

Şimdi bu çözümün negatif olmadığını gösterelim. Biliyoruz ki biyolojik bir dinamik söz konusu olduğundan, tüm parametre değerlerinin pozitif olduğu varsayılmaktadır. Ayrıca (5.2) ile verilen başlangıç değerleri de pozitifdir. Öyleyse (5.1) sistemindeki

birinci denklem

$$\frac{dT}{dt} = T(t) (r_1 - k_1 E(t))$$

şeklinde ayrılabilir diferensiyel denklem olarak düşünülebilir. Değişkenlerine ayrılarak terim terime integre edildiğinde

$$T(t) = T_0 \exp \left(\int_0^t r_1 - k_1 E(s) ds \right)$$

çözümü elde edilir. Biliyoruz ki \exp üstel fonksiyonunun değer kümesi pozitif tanımlıdır. (5.2) ile tanımlanan T_0 başlangıç değeri ise pozitif kabul edilmiştir. Öyleyse her $t \geq 0$ için

$$T(t) = T_0 \exp \left(\int_0^t r_1 - k_1 E(s) ds \right) > 0$$

ifadesi yazılabilir. Şimdi de (5.1)'deki ikinci denklemi integral çarpanı yöntemi ile çözelim:

$$\frac{dE}{dt} + E(t) (\mu_1 + \theta k_1 T(t) + k_2 V(t)) = r_2 T(t)$$

eşitliği için integral çarpanı

$$A(t) = \exp \left(\int (\mu_1 + \theta k_1 T(t) + k_2 V(t)) dt \right)$$

şeklinde dir. Öyleyse çözüm

$$E(t) = \frac{A(0)E_0 + r_2 \int_0^t A(s)T(s)ds}{A(t)}$$

dir. Bu ifadede ise her $t \geq 0$ için üstel fonksiyonun pozitifliğinden $A(t) > 0$, $E_0 > 0$ ve $T(t) > 0$ olup

$$E(t) = \frac{A(0)E_0 + r_2 \int_0^t A(s)T(s)ds}{A(t)} > 0$$

ifadesi yazılabilir. Son olarak, sistemin üçüncü ve dördüncü eşitlikleri için de integral çarpanı yöntemi kullanılarak

$$I(t) = I_0 \exp(-ct) + k_2 \exp(-ct) \int_0^t \exp(cs) E(s)V(s)ds,$$

$$V(t) = V_0 \exp(-\mu_2 t) + N\delta \exp(-\mu_2 t) \int_0^t \exp(\mu_2 s) I(s)ds$$

çözümleri elde edilir. Dikkat edilirse çözüm ifadeleri birbirini içermektedir. Bu nedenle, bir önceki çözümler için olduğu gibi direkt bir yorum yapılamaz. Öyleyse başka bir yol izleyelim. Kabul edelim ki t_1 , $V(t)$ popülasyonunun ilk kez sıfır olduğu

zaman olsun. Yani her $t \in [0, t_1)$ için $V(t) > 0$, $V(t_1) = 0$ olacak şekilde bir $t_1 > 0$ olsun. Öyleyse $V(t)$, $[0, t_1)$ aralığında artmayan bir fonksiyondur. Ek olarak

$$\left. \frac{dV}{dt} \right|_{t=t_1} \leq 0$$

olmalıdır. Diğer taraftan, $I(t)$ popülasyonu için elde edilen çözüm kullanılarak

$$I(t_1) = I_0 \exp(-ct_1) + k_2 \exp(-ct_1) \int_0^{t_1} \exp(cs) E(s) V(s) ds > 0$$

sonucuna ulaşılır. Öyleyse, (5.1)'deki dördüncü denklemden

$$\left. \frac{dV}{dt} \right|_{t=t_1} = N\delta I(t_1) - \mu_2 V(t_1) = N\delta I(t_1) > 0$$

elde edilir. Sonuç olarak, bu durum bir çelişki verir. Yani her $t \in [0, t_1)$ için $V(t) > 0$, $V(t_1) = 0$ olacak şekilde t_1 zamanı yoktur. Öyleyse her $t > 0$ için $V(t) > 0$ olup

$$I(t) = I_0 \exp(-ct) + k_2 \exp(-ct) \int_0^t \exp(cs) E(s) V(s) ds > 0$$

dir. Böylece ispat tamamlanır. □

5.1.2 Denge Noktaları ve Lokal Kararlılık Analizi

[55] referansında (5.1) sisteminin lokal yapısı incelenerek denge noktaları ve denge noktalarının lokal kararlı olabilmesi için parametrelere bağlı koşullar belirlenmiştir. Şimdi de buna dair lemmayı ve teoremi hatırlatalım. Bunun için ilk olarak sistemdeki parametrelere bağlı şekilde

$$R_{01} = r_2 - \theta r_1 \text{ ve } \mathfrak{R}_0 = \sqrt{\frac{N\delta k_2 r_1}{ck_1 \mu_2}}$$

olarak tanımlansın.

Lemma 5.2 (Denge Noktaları [55]). *Eğer $R_{01} > 0$ ise (5.1) sisteminin aşikar olan dışında iki tane negatif olmayan denge noktası vardır. Öyle ki,*

1. Eğer $\mathfrak{R}_0 \neq 1$ ise hastalısız (enfekte olmamış) denge noktası $S_0 = \left(\frac{\mu_1 r_1}{k_1(r_2 - \theta r_1)}, \frac{r_1}{k_1}, 0, 0 \right)$ şeklinde belirlenir.
2. Eğer $\mathfrak{R}_0 = 1$ ise $v \in \mathbb{R}^+ \cup \{0\}$ olmak üzere enfekte denge noktası $S^* = \left(\frac{\mu_1 r_1 + k_2 r_1 v}{k_1(r_2 - \theta r_1)}, \frac{r_1}{k_1}, \frac{r_1 k_2}{k_1 c} v, v \right)$ ile belirlenir.

Teorem 5.1 (Lokal Kararlılık Analizi [55]). *Hastaliksız denge noktası S_0 , $\mathfrak{R}_0 < 1$ ise lokal asimptotik kararlı; $\mathfrak{R}_0 > 1$ ise kararsızdır. Üstelik, enfekte denge noktası S^* Liapunov kararlıdır.*

İspat. Bakınız [55]. □

5.1.3 Enfeksiyon Üretme Temel Eşik Değeri

Bu bölümde (5.1) sistemi için enfeksiyon üretme temel eşik değerini sistemdeki parametrelere bağlı olarak belirleyeceğiz. Öncelikle (5.1) sistemi dört tane kompartman içeren heterojen bir popülasyondur. Sistemi, ilk iki kompartmanı hastalık kompartmanına ve geriye kalan iki kompartmanı ise hastaliksız kompartmana karşılık gelecek şekilde yeniden düzenleyelim. Yani

$$\mathbf{X} = (I, V, T, E)^T$$

olsun. Öyleyse (5.1) sistemi kompartmanlı model olarak aşağıdaki biçimde yazılabilir:

$$\dot{\mathbf{X}} = \mathbf{f}(\mathbf{X}) = \mathcal{F}(\mathbf{X}) - \mathcal{V}(\mathbf{X}) \quad (5.4)$$

Burada $\mathcal{F} = (\mathcal{F}_1, \mathcal{F}_2, \dots, \mathcal{F}_4)^T$ ve $\mathcal{V} = (\mathcal{V}_1, \mathcal{V}_2, \dots, \mathcal{V}_4)^T$ olup

$$\mathcal{F}_1 = k_2 E(t) V(t),$$

$$\mathcal{F}_2 = N \delta I(t),$$

$$\mathcal{F}_3 = 0,$$

$$\mathcal{F}_4 = 0,$$

ve $i = 1, 2, 3, 4$ için $\mathcal{V}_i = \mathcal{V}_i^- - \mathcal{V}_i^+$ olmak üzere

$$\mathcal{V}_1^- = cI(t) \quad \text{ve } \mathcal{V}_1^+ = 0,$$

$$\mathcal{V}_2^- = \mu_2 V(t) \quad \text{ve } \mathcal{V}_2^+ = 0,$$

$$\mathcal{V}_3^- = k_1 T(t) E(t) \quad \text{ve } \mathcal{V}_3^+ = r_1 T(t),$$

$$\mathcal{V}_4^- = \mu_1 E(t) + \theta k_1 T(t) E(t) + k_2 E(t) V(t) \quad \text{ve } \mathcal{V}_4^+ = r_2 T(t)$$

ile tanımlanır. Ayrıca her $i = 1, 2, 3, 4$ için $f_i(\mathbf{X}) = \mathcal{F}_i(\mathbf{X}) - \mathcal{V}_i(\mathbf{X})$ olmak üzere $\mathbf{f} = (f_1, f_2, f_3, f_4)^T$ dir. Ek olarak biliyoruz ki bu sistem için enfeksiyonsuz denge noktalarının kümesi $\mathbf{S} = \{S_0\}$ olur. Öyleyse aşağıda verilen koşulların sağlandığı kolayca görülebilir:

(A1) $\mathbf{X} \geq 0$ ise her $i = 1, 2, 3, 4$ için $\mathcal{F}_i(\mathbf{X}), \mathcal{V}_i^-(\mathbf{X}), \mathcal{V}_i^+(\mathbf{X}) \geq 0$ olur.

(A2) $X_i = 0$ ise $\mathcal{V}_i^- = 0$ olur.

(A3) $i > 2$ için $\mathcal{F}_i = 0$ olur.

(A4) $X \in \mathbf{S}$ ise $i = 1, 2$ için $\mathcal{F}_i(\mathbf{X}) = 0$ ve $\mathcal{V}_i^-(\mathbf{X}) = 0$, $\mathcal{V}_i^+(\mathbf{X}) = 0$ olur.

(A5) (5.4) sisteminin enfeksiyonsuz denge noktası S_0 'da hesaplanan Jakobiyen matrisi $Df(S_0)$ 'ın özdeğerlerinin hepsinin reel kısmı negatif olur.

Şimdi ise Lemma 3.1'i kullanarak 2×2 boyutundaki F ve V matrislerini belirleyelim:

$$D\mathcal{F}(\mathbf{X}_0) = \begin{pmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \text{ ve } D\mathcal{V}(\mathbf{X}_0) = \begin{pmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{pmatrix}$$

olup, $1 \leq i, j \leq 2$ için

$$F = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial X_j}(\mathbf{X}_0) \right] = \begin{bmatrix} 0 & \frac{k_2 r_1}{k_1} \\ N\delta & 0 \end{bmatrix} \text{ ve } V = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial X_j}(\mathbf{X}_0) \right] = \begin{bmatrix} c & 0 \\ 0 & \mu_2 \end{bmatrix}$$

ile tanımlıdır. Ayrıca Lemma 3.1'den V matrisinin tekil olmayan bir M-matris olduğunu biliyoruz. Bu nedenle tersi vardır ve negatif olmayan bir matristir. Öyleyse FV^{-1} matrisi de negatif olmayan bir matristir. Bu bağlamda Tanım 3.9 kullanılarak gelecek nesil matrisi

$$K = FV^{-1} = \begin{bmatrix} 0 & \frac{k_2 r_1}{k_1} \\ N\delta & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{1}{c} & 0 \\ 0 & \frac{1}{\mu_2} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & \frac{k_2 r_1}{\mu_2 k_1} \\ \frac{N\delta}{c} & 0 \end{bmatrix}$$

olarak bulunur. Sonuç olarak enfeksiyon üretme temel eşik değeri \mathfrak{R}_0 , gelecek nesil matrisinin spektral yarıçapı olarak

$$\mathfrak{R}_0 = \rho(K) = \rho(FV^{-1}) = \sqrt{\frac{N\delta k_2 r_1}{c \mu_2 k_1}} \quad (5.5)$$

şeklinde hesaplanır. Öyleyse Teorem 3.13'ten yola çıkarak (5.1) sisteminin lokal kararlılık analizine farklı bir bakış açısı olarak aşağıdaki teoremi verebiliriz.

Teorem 5.2. (5.4) ile verilen kompartmanlı sistemi ele alalım. S_0 , sistemin enfeksiyonsuz denge noktası ve \mathfrak{R}_0 , (5.5) eşitliği ile tanımlı olmak üzere $\mathfrak{R}_0 < 1$ ise S_0 lokal asimptotik kararlı; $\mathfrak{R}_0 > 1$ ise S_0 kararsızdır.

5.1.4 Global Kararlılık Analizi

Buraya kadar (5.1) sisteminin lokal davranışlarını belirleyecek çalışmalar tamamlanmıştır. Bu bölümde ise (5.1) sisteminin global davranışları belirlenecektir. Bunu açıklayan global kararlılık analizi için aşağıdaki teoremi ifade edilmiştir.

Teorem 5.3. \mathfrak{R}_0 , (5.5) eşitliği ile tanımlı olmak üzere (5.1) sisteminin enfeksiyonsuz denge noktası S_0 , $\mathfrak{R}_0 < 1$ ise global asimptotik kararlıdır.

İspat. (5.1) sisteminin enfeksiyonsuz denge noktası S_0 'ın global asimptotik kararlı olduğunu göstermek için 3.3 bölümünde ifade edilen Liapunov direkt yöntemi kullanılacaktır. Bu yöntem, uygun bir Liapunov fonksiyonunun bulunmasını gerektirir. Bu durumda $i = 1, 2$ için $D_i : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_{\geq 0}$ ve $i = 3, 4$ için $D_i : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_+$ olmak üzere

$$\begin{aligned} D_1(T) &= T - T^* - T^* \ln \left(\frac{T}{T^*} \right), \\ D_2(E) &= E - E^* - E^* \ln \left(\frac{E}{E^*} \right), \\ D_3(I) &= I, \\ D_4(V) &= V \end{aligned}$$

fonksiyonlarından yararlanarak aday fonksiyonu belirleyelim. Burada D_1 ve D_2 fonksiyonları matematiksel biyoloji literatüründe Liapunov fonksiyonu olarak kullanılan genel bir formdur. Ayrıca $S_0 = (T^*, E^*, 0, 0)^T = \left(\frac{\mu_1 r_1}{k_1(r_2 - \theta r_1)}, \frac{r_1}{k_1}, 0, 0 \right)^T$ olmak üzere T^* ve E^* değerleri, sistemdeki parametrelere bağlı olarak belirlenen enfeksiyonsuz denge noktasının birinci ve ikinci bileşenleri olarak tanımlanmıştır. Ek olarak, Lemma 5.1'den biliyoruz ki çözümler pozitifdir. Öyleyse, $i = 1, 2, 3, 4$ için D_i fonksiyonlarının tanım kümesinin \mathbb{R}_+ olduğu aşıkardır. Ayrıca biliyoruz ki her $x \geq 0$ için $x - 1 - \ln(x) \geq 0$ olur. Eşitlik sadece $x = 1$ durumunda gerçekleşir. Bu özellik ve Lemma 5.1 kullanılarak $i = 1, 2$ için D_i fonksiyonlarının değer kümesinin $\mathbb{R}_{\geq 0}$ ve $i = 3, 4$ için D_i fonksiyonlarının değer kümesinin \mathbb{R}_+ olduğu kolaylıkla görülebilir.

Öyleyse $\mathbf{U} \in \mathbb{R}^4$, S_0 'ı içeren bir açık küme, $L \in C^1(\mathbf{U})$ ve $L : \mathbf{U} \rightarrow \mathbb{R}$ olmak üzere;

$$L(T, E, I, V) = \frac{r_2 - \theta r_1}{r_1} D_1(T) + D_2(E) + D_3(I) + \frac{E^* k_2}{\mathfrak{R}_0 \mu_2} D_4(V)$$

fonksiyonunu bir Liapunov fonksiyon adayı olarak alabiliriz. Öncelikle, bu fonksiyonun pozitif tanımlı bir fonksiyon olduğu aşıkardır. Şimdi de bu fonksiyonun bir Liapunov fonksiyonu olduğunu gösterelim. Bunun için ilk olarak sırasıyla D_i fonksiyonlarının zamana göre türevlerini hesaplayalım:

$$\begin{aligned} \frac{dD_1}{dt} &= \frac{T - T^*}{T} \frac{dT}{dt} \\ &= \frac{T - T^*}{T} (r_1 T - k_1 T E) \\ &= (T - T^*) (r_1 - k_1 E) \\ &= k_1 (T - T^*) \left(\frac{r_1}{k_1} - E \right) \\ &= -k_1 (T - T^*) (E - E^*) \end{aligned}$$

ve

$$\begin{aligned}
\frac{dD_2}{dt} &= \frac{E - E^*}{E} \frac{dE}{dt} \\
&= \frac{E - E^*}{E} (r_2 T - \mu_1 E - \theta k_1 T E - k_2 E V) \\
&= (r_2 - \theta r_1) \frac{k_1}{r_1} (E - E^*) \left(\frac{r_2}{(r_2 - \theta r_1)} T \frac{E^*}{E} - \frac{\mu_1 r_1}{k_1 (r_2 - \theta r_1)} \right) \\
&+ (r_2 - \theta r_1) \frac{k_1}{r_1} (E - E^*) \left(-\frac{\theta r_1}{r_2 - \theta r_1} T - \frac{k_2 r_1}{k_1 (r_2 - \theta r_1)} V \right) \\
&= -\frac{k_1 r_2 T}{r_1 E} (E - E^*)^2 + \frac{k_1 (r_2 - \theta r_1)}{r_1} (E - E^*) (T - T^*) - k_2 (E - E^*) V
\end{aligned}$$

olur. Ayrıca

$$\frac{dD_3}{dt} = \frac{dI}{dt} = k_2 E V - c I \text{ ve } \frac{dD_4}{dt} = \frac{dV}{dt} = N \delta I - \mu_2 V$$

dir. Hesaplanan tüm bu ifadeleri yerine yazarsak

$$\begin{aligned}
\frac{dL}{dt} &= \frac{r_2 - \theta r_1}{r_1} \frac{dD_1}{dt} + \frac{dD_2}{dt} + \frac{dD_3}{dt} + \frac{E^* k_2}{\mathfrak{R}_0 \mu_2} \frac{dD_4}{dt} \\
&= -\frac{k_1 (r_2 - \theta r_1)}{r_1} (T - T^*) (E - E^*) + \frac{k_1 (r_2 - \theta r_1)}{r_1} (T - T^*) (E - E^*) \\
&- \frac{k_1 r_2 T}{r_1 E} (E - E^*)^2 - k_2 (E - E^*) V + k_2 E V - c I + \frac{E^* k_2}{\mathfrak{R}_0 \mu_2} (N \delta I - \mu_2 V) \\
&= -\frac{k_1 r_2 T}{r_1 E} (E - E^*)^2 + k_2 E^* V - c I + \frac{E^* k_2}{\mathfrak{R}_0 \mu_2} (N \delta I - \mu_2 V) \\
&= -\frac{k_1 r_2 T}{r_1 E} (E - E^*)^2 - \frac{k_2 E^*}{\mathfrak{R}_0} (1 - \mathfrak{R}_0) V - c (1 - \mathfrak{R}_0) I
\end{aligned}$$

sonucu elde edilir. Buradan $\mathfrak{R}_0 < 1$ ise her $(T, E, I, V) \in \mathbb{R}_+^4 \setminus \{S_0\}$ için $\frac{dL}{dt} < 0$ olduğu görülebilir. Öyleyse Teorem 3.5'ten S_0 enfeksiyonsuz denge noktası global asimptotik karardır. \square

Açıklama 5.1. Enfekte denge noktası S^* , Liapunov kararlı olduğundan global asimptotik kararlı olamaz.

5.2 Birinci Modele Gecikme Terimi Eklenmesi

Tez çalışmasının bu aşamasında, analiz edilen (5.1) modeli, tasvir ettiği dinamiğin gerçekliğine daha uygun hale getirilmek istenmiştir. Bunun için, biyolojik dinamikte olup modelin içermediği süreçlerin neler olduğu sorusuna bir cevap aranmıştır. Bölüm 3.5'te anlatıldığı üzere gerçek dünyada çoğu sistemde zaman gecikmeleri meydana gelmektedir. Bunların göz ardı edilmesi ise modeli, modellenmek istenilen dinamikten uzaklaştırmaktadır. Bu doğrultuda, teze konu biyolojik dinamikte meydana gelen zaman gecikmeleri düşünülmüştür. $CD4^+$ T hücreleri, patojenleri

veya antijenleri tanımak için belli bir süreye ihtiyaç duymaktadır. Bu süre, sisteme gecikme terimi olarak dahil edilmiştir: τ_1 ve τ_2 kesikli pozitif gecikme terimleri $CD4^+$ T hücrelerinin sırasıyla tümör ve HIV antijenlerini tanınması için ihtiyaç duyduğu zaman olarak alınmaktadır. Diğer tüm parametre ve değişkenler ilk sistem ile aynı olmak üzere, analiz edilecek yeni model aşağıdadır:

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= r_1T(t) - k_1T(t)E(t - \tau_1), \\ \frac{dE}{dt} &= r_2T(t) - \mu_1E(t) - \theta k_1T(t)E(t - \tau_1) - k_2E(t - \tau_2)V(t), \\ \frac{dI}{dt} &= k_2E(t - \tau_2)V(t) - cI(t), \\ \frac{dV}{dt} &= N\delta I(t) - \mu_2V(t).\end{aligned}\tag{5.6}$$

Bu modelde enfekte denge noktası için analizleri gerçekleştirmek istiyoruz. Bu nedenle, ilk olarak

$$(B_1) \quad R_{01} = r_2 - \theta r_1 > 0 \text{ ve } \mathfrak{R}_0 = 1$$

şartının ifade edelim. Bu şart sağlandığı takdirde,

$$S^* = (T^*, E^*, I^*, V^*)^T = \left(\frac{\mu_1 r_1 + k_2 r_1 v}{k_1 (r_2 - \theta r_1)}, \frac{r_1}{k_1}, \frac{r_1 k_2}{k_1 c} v, v \right)^T$$

olmak üzere sistemin enfekte denge noktası için analizler gerçekleştirilebilir. O halde, bu bölüm boyunca yukarıda ifade edilen (B_1) şartının sağlandığını kabul edeceğiz.

1. Durum: $\tau_1 = \tau_2 = 0$

Dikkat edilirse (5.6) sisteminde bu durum gecikmesiz durumu ifade etmektedir. Bu takdirde (5.6) sistemi, (5.1) sistemine indirgenir. Bu sisteme dair analizlerin detayları Bölüm 5.1'de yer almaktadır.

2. Durum: $\tau_1 = \tau_2 = \tau > 0$

İlk olarak, çalışmanın kolaylığı açısından gecikme terimlerinin eşit alındığı sistem çalışılmıştır. Bu çalışmanın detayları Bölüm 5.2.1'de yer almaktadır.

3. Durum: $\tau_1 \neq \tau_2$

Bu durumdaki çalışmanın detayları ise Bölüm 5.2.2'de yer almaktadır.

5.2.1 Eşit Gecikmeli Sistemin Analizi

Bu bölümde $\tau_1 = \tau_2 = \tau > 0$ durumu için, gecikme terimi olan τ ve enfeksiyon üretme temel eşik değeri olan \mathfrak{R}_0 , çatallanma parametreleri olarak seçilmiştir. Bu

seçimle birlikte,

$$\begin{aligned}
\frac{dT}{dt} &= r_1 T(t) - k_1 T(t) E(t - \tau), \\
\frac{dE}{dt} &= r_2 T(t) - \mu_1 E(t) - \theta k_1 T(t) E(t - \tau) - k_2 E(t - \tau) V(t), \\
\frac{dI}{dt} &= k_2 E(t - \tau) V(t) - c I(t), \\
\frac{dV}{dt} &= N \delta I(t) - \mu_2 V(t)
\end{aligned} \tag{5.7}$$

sistemi için fold-Hopf çatallanmanın varlığı analiz edilecektir. Bu analizde, sistemde fold-Hopf çatallanmanın görülebilmesi için karakteristik denklemin katsayıları üzerine konulması gereken şartlar belirlenecektir. Böylece sistemin periyodik çözümler ailesine sahip olduğu durum elde edilecektir.

Öncelikle bu sistemi $\mathbf{X}(t) = (T(t), E(t), E(t - \tau), I(t), V(t))^T$, $\mathbf{F}(\mathbf{X}) = (f_1, f_2, f_3, f_4)^T$ olmak üzere vektörel formda aşağıdaki şekilde yeniden yazalım:

$$\dot{\mathbf{X}}(t) = \mathbf{F}(\mathbf{X}).$$

Burada,

$$\begin{aligned}
f_1(t) &= r_1 T(t) - k_1 T(t) E(t - \tau), \\
f_2(t) &= r_2 T(t) - \mu_1 E(t) - \theta k_1 T(t) E(t - \tau) - k_2 E(t - \tau) V(t), \\
f_3(t) &= k_2 E(t - \tau) V(t) - c I(t), \\
f_4(t) &= N \delta I(t) - \mu_2 V(t)
\end{aligned}$$

dir. Sistemde fold-Hopf çatallanmanın görülebilmesi için Teorem 3.13'ün koşullarının sağlanması gerekir. Bu koşulları test edebilmek için sistemin denge noktasında karakteristik denklemini belirlemeliyiz. Öyleyse sistemin enfekte denge noktasında hesaplanan Jakobiyen matrisini hesaplayalım.

$$\begin{aligned}
f_{11} &= \frac{\partial f_1}{\partial T(t)}, & f_{12} &= \frac{\partial f_1}{\partial E(t)}, & f_{12\tau} &= \frac{\partial f_1}{\partial E(t - \tau)}, & f_{13} &= \frac{\partial f_1}{\partial I(t)}, & f_{14} &= \frac{\partial f_1}{\partial V(t)}, \\
f_{21} &= \frac{\partial f_2}{\partial T(t)}, & f_{22} &= \frac{\partial f_2}{\partial E(t)}, & f_{22\tau} &= \frac{\partial f_2}{\partial E(t - \tau)}, & f_{23} &= \frac{\partial f_2}{\partial I(t)}, & f_{24} &= \frac{\partial f_2}{\partial V(t)}, \\
f_{31} &= \frac{\partial f_3}{\partial T(t)}, & f_{32} &= \frac{\partial f_3}{\partial E(t)}, & f_{32\tau} &= \frac{\partial f_3}{\partial E(t - \tau)}, & f_{33} &= \frac{\partial f_3}{\partial I(t)}, & f_{34} &= \frac{\partial f_3}{\partial V(t)}, \\
f_{41} &= \frac{\partial f_4}{\partial T(t)}, & f_{42} &= \frac{\partial f_4}{\partial E(t)}, & f_{42\tau} &= \frac{\partial f_4}{\partial E(t - \tau)}, & f_{43} &= \frac{\partial f_4}{\partial I(t)}, & f_{44} &= \frac{\partial f_4}{\partial V(t)},
\end{aligned}$$

olmak üzere

$$\begin{aligned}
h_1 &= f_{11}(S^*), & h_2 &= f_{12}(S^*), & h_3 &= f_{12_\tau}(S^*), \\
h_4 &= f_{13}(S^*), & h_5 &= f_{14}(S^*), & & \\
l_1 &= f_{21}(S^*), & l_2 &= f_{22}(S^*), & l_3 &= f_{22_\tau}(S^*), \\
l_4 &= f_{23}(S^*), & l_5 &= f_{24}(S^*), & & \\
m_1 &= f_{31}(S^*), & m_2 &= f_{32}(S^*), & m_3 &= f_{32_\tau}(S^*), \\
m_4 &= f_{33}(S^*), & m_5 &= f_{34}(S^*), & & \\
n_1 &= f_{41}(S^*), & n_2 &= f_{42}(S^*), & n_3 &= f_{42_\tau}(S^*), \\
n_4 &= f_{43}(S^*), & n_5 &= f_{44}(S^*), & &
\end{aligned}$$

olsun. Öyleyse sistemdeki parametrelere bağlı olarak bu katsayılar

$$\left\{ \begin{array}{lll}
h_1 = 0, & h_2 = 0, & h_3 = -\frac{r_1(\mu_1 + k_2v)}{r_2 - \theta r_1} \\
h_4 = 0, & h_5 = 0, & \\
l_1 = r_2 - \theta r_1, & l_2 = -\mu_1, & l_3 = -\frac{r_2 k_2 v + \theta r_1 \mu_1}{r_2 - \theta r_1}, \\
l_4 = 0, & l_5 = -\frac{k_2 r_1}{k_1}, & \\
m_1 = 0, & m_2 = 0, & m_3 = k_2 v, \\
m_4 = -c, & m_5 = \frac{k_2 r_1}{k_1} = -l_5, & \\
n_1 = 0, & n_2 = 0, & n_3 = 0, \\
n_4 = N\delta, & n_5 = -\mu_2, &
\end{array} \right.$$

olarak hesaplanır. Sonuç olarak sistemin Jakobiyen matrisi $\mu = (\mathfrak{R}_0, \tau)$ olmak üzere

$$D_{\mathbf{X}}\mathbf{F}(S^*; \mu) = \begin{pmatrix} 0 & h_3 e^{-\lambda \tau} & 0 & 0 \\ l_1 & l_2 + l_3 e^{-\lambda \tau} & 0 & l_5 \\ 0 & m_3 e^{-\lambda \tau} & m_4 & m_5 \\ 0 & 0 & n_4 & n_5 \end{pmatrix}$$

dır. Öyleyse (5.7) sisteminin karakteristik denklemi

$$\begin{aligned}
a_1 &= -(l_2 + m_4 + n_5), \\
a_2 &= (l_2 m_4 + l_2 n_5), \\
b_1 &= -l_3, \\
b_2 &= (l_3 m_4 - h_3 l_1 + l_3 n_5), \\
b_3 &= (+h_3 l_1 n_5 + h_3 l_1 m_4 - l_5 m_3 n_4)
\end{aligned}$$

olmak üzere

$$\lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + e^{-\lambda\tau}(b_1\lambda^3 + b_2\lambda^2 + b_3\lambda) = 0 \quad (5.8)$$

olarak üstel polinom formunda hesaplanır. Bu tipteki denklemlere transandantal denklem adı verildiğini ve kompleks düzlemde sonsuz çoklukta köke sahip olduğunu önceki bölümlerden biliyoruz. Ayrıca, (5.7) sisteminin denge çözümünün dinamiği bu köklerin dağılımına bağlıdır. Genel olarak bakıldığında, sistemde seçilen çatallanma parametrelerine ve karakteristik denklemin köklerine göre mümkün durumlardan en temelleri aşağıda listelenmiştir:

1. (5.8) karakteristik denkleminin tüm kökleri pozitif reel kısma sahip ise bu durumda denge noktası S^* kararsızdır.
2. (5.8) karakteristik denkleminin tüm kökleri negatif reel kısma sahip ise bu durumda denge noktası S^* lokal asimptotik kararlıdır.
3. (5.8) karakteristik denklemi basit bir çift sıfır sanal kompleks eşlenik kök çiftine sahip ve geriye kalan kökler negatif reel kısma sahip ise bu durumda sistemde çatallanma parametresinin kritik değerinde Hopf çatallanma meydana gelebilir.
4. (5.8) karakteristik denklemi iki çift sıfır sanal kompleks eşlenik kök çiftine sahip ve geriye kalan kökler negatif reel kısma sahip ise bu durumda sistemde çatallanma parametresinin kritik değerinde Hopf-Hopf çatallanma meydana gelebilir.
5. (5.8) karakteristik denklemi bir veya iki tane sıfır köküne sahip ve geriye kalan kökler negatif reel kısma sahip ise bu durumda sistemde çatallanma parametresinin kritik değerinde fold veya Bogdanov-Takens çatallanma meydana gelebilir.
6. (5.8) karakteristik denklemi, basit bir sıfır ve basit bir çift sıfır sanal kompleks eşlenik kök çiftine sahip ve geriye kalan kökler negatif reel kısma sahip ise bu durumda sistemde çatallanma parametresinin kritik değerinde fold-Hopf çatallanma meydana gelebilir.

Yukarıda listelenen durumlar, sistemin karakteristik denkleminin köklerinin dağılımına göre, yani sistemde yer alan parametrelere göre mümkün veya değildir. Öyleyse, sistemde yer alan parametrelere göre hangi durumların mümkün olduğuna bakılmalıdır. Aşağıda ifade edilecek Lemma 5.3'ün göstereceği üzere listelenen bu durumlardan sadece 5. ve 6. durum (5.7) sistemi için mümkündür. 6. durumda, dinamik sistemde ortaya çıkan periyodik davranışlar ilginç dinamikler olup analiz edilmesi oldukça önemlidir. Bu nedenle tez çalışmasında, (5.7) sisteminin fold-Hopf çatallanma analizinin çalışılmasına karar verilmiştir.

Teorem 3.13'ten bilindiği üzere, sistemde fold-Hopf çatallanmanın görülebilmesi için çatallanma parametrelerinin kritik değerinde sistemin karakteristik denklemi (3.17) transversalite şartını sağlayacak şekilde basit bir sıfır ve basit bir çift sıfır sanal kompleks eşlenik kök çiftine sahip olmalıdır. Ayrıca geriye kalan kökler çatallanma değerinde negatif reel kısma sahip olmalıdır. Bununla ilgili olarak aşağıdaki lemmalar verilmiştir.

Lemma 5.3. Üstel polinom formundaki (5.8) denkleminin bir tane basit sıfır kökü vardır.

İspat. İlk olarak (5.8) ile verilen karakteristik denklemi

$$\lambda \left(\lambda^3 + a_1 \lambda^2 + a_2 \lambda + e^{-\lambda \tau} (b_1 \lambda^2 + b_2 \lambda + b_3) \right) = 0 \quad (5.9)$$

olarak ifade edelim. Buradan karakteristik denklemin köklerinden biri aşikar olarak sıfırdır. Bu denklem için b_3 katsayısı sistemdeki parametrelere bağlı olarak yeniden ifade edilirse

$$b_3 = h_3 l_1 n_5 + h_3 l_1 m_4 - l_5 m_3 n_4 = r_1 (\mu_1 + k_1 v) (\mu_2 + c) + \frac{k_2 r_1}{k_1} N \delta k_2 v > 0$$

olduğu görülür. Yani (5.9) denkleminin sıfır kökü basittir. \square

Bir $\tau_0 > 0$ için $\tau = \tau_0$ iken (5.9) denkleminin $\lambda = i\omega_0$ kökünün olduğunu kabul edip hangi koşullar altında $\omega_0 > 0$ elde edilebileceğini aşağıda ifade edilen lemma ile belirleyelim.

Lemma 5.4. Üstel polinom formundaki (5.8) denkleminin bir çift sıfır sanal kompleks eşlenik kökü vardır.

İspat. Öncelikle, (5.8) denklemini

$$\lambda \left(\lambda^3 + a_1 \lambda^2 + a_2 \lambda + e^{-\lambda \tau} (b_1 \lambda^2 + b_2 \lambda + b_3) \right) = \lambda F(\lambda, \tau) = 0$$

olarak ifade edelim. Bu ifadeden hareketle, $\tau = \tau_0$ iken $\lambda(\tau_0) = i\omega(\tau_0) = i\omega_0$ özdeğerinin $F(\lambda, \tau)$ denkleminin bir kökü olacak şekilde bir ω_0 değeri olduğunu göstereceğiz. Yani, $\tau = \tau_0$ iken $\lambda(\tau_0) = i\omega(\tau_0) = i\omega_0$,

$$(i\omega)^3 + a_1 (i\omega)^2 + a_2 (i\omega) + e^{-(i\omega)\tau} (b_1 (i\omega)^3 + b_2 (i\omega) + b_3) = 0$$

denkleminin bir kökü olmalıdır. Öncelikle bu denklemde $e^{-i\omega\tau} = \cos(\omega\tau) - i \sin(\omega\tau)$ eşitliğini yerine yazalım. Elde edilen denklemin sıfıra eşit olabilmesi için reel ve sanal kısımları ayrı ayrı sıfıra eşit olmalıdır. Öyleyse elde edilen bu denklem reel ve sanal kısımlarına ayrılarak, sırasıyla reel ve sanal kısımlara karşılık gelen

$$\begin{aligned} -a_1 \omega^2 - b_1 \cos(\omega\tau) \omega^2 + b_3 \cos(\omega\tau) + b_2 \sin(\omega\tau) \omega &= 0, \\ -\omega^3 + a_2 \omega + b_2 \cos(\omega\tau) \omega + b_1 \sin(\omega\tau) \omega^2 - b_3 \sin(\omega\tau) &= 0. \end{aligned} \quad (5.10)$$

eşitlikleri elde edilir. Elde edilen bu eşitliklerde, her iki tarafın karelerini alıp taraf tarafa toplayalım. Bu işlemden sonra

$$\omega^6 + (a_1^2 - 2a_2 - b_1^2) \omega^4 + (a_2^2 + 2b_1 b_3 - b_2^2) \omega^2 - b_3^2 = 0 \quad (5.11)$$

denklemi elde edilir. Bu durumda, (5.9) denkleminin bir $i\omega_0$ kökünün olabilmesi için

$z_0 = \omega_0^2$ olmak üzere,

$$z^3 + (a_1^2 - 2a_2 - b_1^2)z^2 + (a_2^2 + 2b_1b_3 - b_2^2)z - b_3^2 = 0. \quad (5.12)$$

denkleminin pozitif bir z_0 kökü olmalıdır. Şimdi (5.12) ile verilen denklemin pozitif bir kökü olup olamayacağını araştıracağız:

İlk olarak Cebirin Temel Teoremi'nden (Bakınız EK 1) dolayı (5.12) denkleminin reel veya kompleks toplam üç kökü vardır. Ayrıca, Vieta Teoremi'nden (Bakınız EK 1.), b_3^2 ifadesinin bu üç kökün çarpımına eşit olduğu bilinmektedir. Yani denklem (5.12)'nin köklerinin çarpımı pozitif bir ifade olmalıdır. Buradan, (5.12) ile verilen denklemin en az bir tane pozitif kökü olduğu sonucuna ulaşılır. Yani, $\omega_0^2 = z_0$ olacak şekilde en az bir pozitif reel z_0 vardır. Öyleyse, (5.11) denkleminin kökü olacak şekilde $\omega_0 > 0$ değeri vardır. Sonuç olarak karakteristik denklemin $\tau = \tau_0$ iken bir çift sırf sanal $\pm i\omega_0$ kökü vardır.

Öyleyse bu özdeğer çiftinin ortaya çıktığı τ_0 değerlerini bulalım:

(5.10) denklemlerinden $\sin(\omega\tau)$ ve $\cos(\omega\tau)$ ifadeleri elde edilir ve $i\omega(\tau_0) = i\omega_0$ değeri bu ifadede yerine yazılırsa;

$$\sin(\omega_0\tau_0) = \frac{b_2a_1\omega_0^3 - (b_3 - b_1\omega_0^2)(\omega_0^3 - a_2\omega_0)}{b_2^2\omega_0^2 + (b_1\omega_0^2 - b_3)^2}, \quad (5.13a)$$

$$\cos(\omega_0\tau_0) = \frac{a_1\omega_0^2(b_3 - b_1\omega_0^2) + b_2\omega_0^2(\omega_0^2 - a_2)}{b_2^2\omega_0^2 + (b_1\omega_0^2 - b_3)^2} \quad (5.13b)$$

elde edilir. Buradan $n \in \mathbb{N}_0$ olmak üzere sırf sanal kök çiftlerinin ortaya çıktığı değerler

$$\tau_n = \frac{1}{\omega_0} \arctan \left(\frac{b_2a_1\omega_0^3 - (b_3 - b_1\omega_0^2)(\omega_0^3 - a_2\omega_0)}{a_1\omega_0^2(b_3 - b_1\omega_0^2) + b_2\omega_0^2(\omega_0^2 - a_2)} \right) + \frac{\pi n}{\omega_0} \quad (5.14a)$$

eşitliği ile elde edilir. Ek olarak bu değerler

$$\tau_n = \frac{1}{\omega_0} \arcsin \left(\frac{b_2a_1\omega_0^3 - (b_3 - b_1\omega_0^2)(\omega_0^3 - a_2\omega_0)}{b_2^2\omega_0^2 + (b_1\omega_0^2 - b_3)^2} \right) + \frac{2\pi n}{\omega_0}, \quad (5.15)$$

$$\tau_n = \frac{1}{\omega_0} \arccos \left(\frac{a_1\omega_0^2(b_3 - b_1\omega_0^2) + b_2\omega_0^2(\omega_0^2 - a_2)}{b_2^2\omega_0^2 + (b_1\omega_0^2 - b_3)^2} \right) + \frac{2\pi n}{\omega_0} \quad (5.16)$$

eşitlikleri ile de hesaplanabilir. Sırf sanal kök çiftlerinin ortaya çıktığı ilk değer $\tau_0 = \min \{ \tau_n : n = 0, 1, 2, \dots \}$ olmak üzere

$$\tau_0 = \frac{1}{\omega_0} \arctan \left(\frac{b_2a_1\omega_0^3 - (b_3 - b_1\omega_0^2)(\omega_0^3 - a_2\omega_0)}{a_1\omega_0^2(b_3 - b_1\omega_0^2) + b_2\omega_0^2(\omega_0^2 - a_2)} \right) \quad (5.17)$$

ile bulunur. □

Lemma 5.5.

(B₂)

$$\begin{aligned} p_1 &= b_1^2, \\ p_2 &= (2b_2^2 - 4b_1b_3), \\ p_3 &= (a_1^2b_2^2 - 2a_1^2b_1b_3 - a_2^2b_1^2 + 4a_2b_1b_3 - 2a_2b_2^2 + 3b_3^2), \\ p_4 &= (2a_1^2b_3^2 - 4a_2b_3^2), \\ p_5 &= a_2^2b_3^2 \end{aligned}$$

olmak üzere $h(z) = p_1z^4 + p_2z^3 + p_3z^2 + p_4z + p_5$ fonksiyonu tanımlansın. Bu fonksiyon için $h(\omega_0^2) > 0$ sağlansın.

Yukarıda ifade edilen **(B₂)** şartının sağlandığını kabul edelim. Bu takdirde, üstel polinom formundaki (5.8) denkleminin sırf sanal kompleks eşlenik kökü basittir.

İspat. **(B₂)** şartının sağlandığını kabul edelim. Ayrıca kapalı fonksiyon teoreminden biliyoruz ki

$$F(\tau, \lambda) = \lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + e^{-\lambda\tau}(b_1\lambda^2 + b_2\lambda + b_3) = 0$$

olmak üzere λ fonksiyonunun τ 'ya göre türevi

$$\frac{d\lambda(\tau)}{d\tau} = -\frac{F_\tau(\tau, \lambda(\tau))}{F_\lambda(\tau, \lambda(\tau))}$$

ifadesinden bulunur. Öyleyse

$$\begin{aligned} \left(\frac{d\lambda}{d\tau}\right)^{-1} &= -\frac{(3\lambda^2 + 2a_1\lambda + a_2) - \tau e^{-\lambda\tau}(b_1\lambda^2 + b_2\lambda + b_3) + e^{-\lambda\tau}(2b_1\lambda + b_2)}{-\lambda e^{-\lambda\tau}(b_1\lambda^2 + b_2\lambda + b_3)} \\ &= \frac{(3\lambda^2 + 2a_1\lambda + a_2)}{\lambda e^{-\lambda\tau}(b_1\lambda^2 + b_2\lambda + b_3)} - \frac{\tau}{\lambda} + \frac{2b_1\lambda + b_2}{\lambda(b_1\lambda^2 + b_2\lambda + b_3)} \\ &= -\frac{3\lambda^2 + 2a_1\lambda + a_2}{\lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2} - \frac{\tau}{\lambda} + \frac{2b_1\lambda + b_2}{b_1\lambda^3 + b_2\lambda^2 + b_3\lambda} \end{aligned}$$

eşitliği elde edilir. O halde, $\alpha'(\tau_0) = \operatorname{Re}\left(\frac{d\lambda}{d\tau}\Big|_{\tau=\tau_0}\right)$ olmak üzere

$$\alpha'(\tau_0) = \frac{h(\omega_0^2)}{\omega_0^2(b_1^2\omega_0^4 + (b_2^2 - 2b_1b_3)\omega_0^2 + b_3^2)(\omega_0^4 + (a_1^2 - 2a_2)\omega_0^2 + a_2^2)} \quad (5.18)$$

şeklinde elde edilir. Burada, **(B₂)** şartından dolayı $h(\omega_0^2) > 0$ olduğu açıktır. Ayrıca, $2a_1^2 - 4a_2 > 0$ ve $b_2^2 - 2b_1b_3 > 0$ eşitsizliklerinin sağlandığı parametrelerin tanımları yerine koyularak görülebilir. Sonuç olarak $\alpha'(\tau_0) > 0$ dir. Yani süreklilikten dolayı varlığı garanti edilen kompleks eşlenik $\pm i\omega_0$ kök çifti τ_0 bir komşuluğunda basittir. \square

Elde edilen tüm sonuçlar birleştirildiğinde, aşağıdaki teoreme ulaşılır.

Sonuç 5.1. (B_2) şartının sağlandığını kabul edelim. $\mu = (\Re_0, \tau) = (1, \tau_0)$ değerinde (5.9) karakteristik denkleminin $\lambda_2 = 0$ ve $\lambda_2 = i\omega_0$, $\lambda_3 = \bar{\lambda}_2 = -i\omega_0$ köklerinden geriye kalan köklerinin reel kısmı negatiftir.

Öyleyse aşağıdaki teoremi ispatsız ifade edebiliriz.

Teorem 5.4. (B_2) şartının sağlandığını kabul edelim. Öyleyse

1. S^* denge noktası $\tau \in [0, \tau_0)$ iken lokal asimptotik kararludur ve $\tau > \tau_0$ iken kararsızdır. Burada τ_0 , (5.17) eşitliğinde ifade edilmiştir.
2. $\tau = \tau_0$ iken (5.7) sisteminde fold-Hopf çatallanma meydana gelir.

5.2.2 İki Farklı Gecikmeli Sistemin Analizi

Bu bölümde ise

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= r_1 T(t) - k_1 T(t) E(t - \tau_1), \\ \frac{dE}{dt} &= r_2 T(t) - \mu_1 E(t) - \theta k_1 T(t) E(t - \tau_1) - k_2 E(t - \tau_2) V(t), \\ \frac{dI}{dt} &= k_2 E(t - \tau_2) V(t) - c I(t), \\ \frac{dV}{dt} &= N \delta I(t) - \mu_2 V(t) \end{aligned} \quad (5.19)$$

sisteminin çatallanma analizini çalışacağız. İlk olarak, bu sistemi $\mathbf{X}(t) = (T(t), E(t), E(t - \tau), I(t), V(t))^T$, $\mathbf{F} = (f_1, f_2, f_3, f_4)^T$ ve

$$\begin{aligned} f_1(t) &= r_1 T(t) - k_1 T(t) E(t - \tau_1), \\ f_2(t) &= r_2 T(t) - \mu_1 E(t) - \theta k_1 T(t) E(t - \tau_1) - k_2 E(t - \tau_2) V(t), \\ f_3(t) &= k_2 E(t - \tau_2) V(t) - c I(t), \\ f_4(t) &= N \delta I(t) - \mu_2 V(t) \end{aligned}$$

olmak üzere

$$\dot{\mathbf{X}}(t) = \mathbf{F}(\mathbf{X})$$

vektörel diferensiyel denklem formunda yazalım. Sonrasında sistemin enfekte denge noktası için karakteristik denklemini belirleyelim. Karakteristik denklemini belirlemek için sistemin enfekte denge noktasında hesaplanan Jakobiyen matrisini hesaplamamız gereklidir. Öyleyse

$$\begin{aligned} f_{11} &= \frac{\partial f_1}{\partial T(t)}, & f_{12} &= \frac{\partial f_1}{\partial E(t)}, & f_{12\tau_1} &= \frac{\partial f_1}{\partial E(t - \tau_1)}, & f_{12\tau_2} &= \frac{\partial f_1}{\partial E(t - \tau_2)}, \\ f_{13} &= \frac{\partial f_1}{\partial I(t)}, & f_{14} &= \frac{\partial f_1}{\partial V(t)}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
f_{21} &= \frac{\partial f_2}{\partial T(t)}, & f_{22} &= \frac{\partial f_2}{\partial E(t)}, & f_{22\tau_1} &= \frac{\partial f_2}{\partial E(t-\tau_1)}, & f_{22\tau_2} &= \frac{\partial f_2}{\partial E(t-\tau_2)}, \\
f_{23} &= \frac{\partial f_2}{\partial I(t)}, & f_{24} &= \frac{\partial f_2}{\partial V(t)}, \\
f_{31} &= \frac{\partial f_3}{\partial T(t)}, & f_{32} &= \frac{\partial f_3}{\partial E(t)}, & f_{32\tau_1} &= \frac{\partial f_3}{\partial E(t-\tau_1)}, & f_{32\tau_2} &= \frac{\partial f_3}{\partial E(t-\tau_2)}, \\
f_{33} &= \frac{\partial f_3}{\partial I(t)}, & f_{34} &= \frac{\partial f_3}{\partial V(t)}, \\
f_{41} &= \frac{\partial f_4}{\partial T(t)}, & f_{42} &= \frac{\partial f_4}{\partial E(t)}, & f_{42\tau_1} &= \frac{\partial f_4}{\partial E(t-\tau_1)}, & f_{42\tau_2} &= \frac{\partial f_4}{\partial E(t-\tau_2)}, \\
f_{43} &= \frac{\partial f_4}{\partial I(t)}, & f_{44} &= \frac{\partial f_4}{\partial V(t)}
\end{aligned}$$

olmak üzere

$$\begin{aligned}
h_1 &= f_{11}(S^*), & h_2 &= f_{12}(S^*), & h_3 &= f_{12\tau_1}(S^*), & h_4 &= f_{12\tau_2}(S^*), \\
h_5 &= f_{13}(S^*), & h_6 &= f_{14}(S^*), \\
l_1 &= f_{21}(S^*), & l_2 &= f_{22}(S^*), & l_3 &= f_{22\tau_1}(S^*), & l_4 &= f_{22\tau_2}(S^*), \\
l_5 &= f_{23}(S^*), & l_6 &= f_{24}(S^*), \\
m_1 &= f_{31}(S^*), & m_2 &= f_{32}(S^*), & m_3 &= f_{32\tau_1}(S^*), & m_4 &= f_{32\tau_2}(S^*), \\
m_5 &= f_{33}(S^*), & m_6 &= f_{34}(S^*), \\
n_1 &= f_{41}(S^*), & n_2 &= f_{42}(S^*), & n_3 &= f_{42\tau_1}(S^*), & n_4 &= f_{42\tau_2}(S^*), \\
n_5 &= f_{43}(S^*), & n_6 &= f_{44}(S^*),
\end{aligned}$$

olsun. Öyleyse sistemdeki parametrelere bağlı olarak bu katsayılar

$$\begin{cases} h_1 = 0, & h_2 = 0, & h_3 = -\frac{r_1(\mu_1 + k_2v)}{r_2 - \theta r_1}, \\ h_4 = 0, & h_5 = 0, & h_6 = 0, \end{cases}$$

$$\begin{cases} l_1 = r_2 - \theta r_1, & l_2 = -\mu_1, & l_3 = -\frac{\theta r_1(\mu_1 + k_2v)}{r_2 - \theta r_1}, \\ l_4 = -k_2v, & l_5 = 0, & l_6 = -\frac{k_2r_1}{k_1} \end{cases}$$

$$\begin{cases} m_1 = 0, & m_2 = 0, & m_3 = 0, \\ m_4 = k_2v, & m_5 = -c, & m_6 = \frac{k_2r_1}{k_1} \end{cases}$$

$$\begin{cases} n_1 = 0, & n_2 = 0, & n_3 = 0, & n_4 = 0, \\ n_5 = N\delta, & n_6 = -\mu_2, \end{cases}$$

olarak hesaplanır. Sonuç olarak sistemin Jakobiyen matrisi $\mu = (\mathfrak{R}_0, \tau_1, \tau_2)$ olmak üzere

$$D_{\mathbf{X}}\mathbf{F}(\mathbf{S}^*; \mu) = \begin{pmatrix} 0 & h_3 e^{-\lambda \tau_1} & 0 & 0 \\ l_1 & l_2 + l_3 e^{-\lambda \tau_1} + l_4 e^{-\lambda \tau_2} & 0 & l_6 \\ 0 & m_4 e^{-\lambda \tau_2} & m_5 & m_6 \\ 0 & 0 & n_5 & n_6 \end{pmatrix}$$

ile ifade edilir. Öyleyse (5.19) sisteminin karakteristik denklemi (\mathbf{B}_1) şartı sağlandığından,

$$\begin{aligned} a_1 &= -(l_2 + m_5 + n_6), \\ a_2 &= (l_2 m_5 + l_2 n_6), \\ b_1 &= -l_3, \\ b_2 &= (l_3 m_5 - h_3 l_1 + l_3 n_6), \\ b_3 &= h_3 (l_1 n_6 + l_1 m_5), \\ c_1 &= -l_4, \\ c_2 &= l_4 (m_5 + n_6), \end{aligned} \quad (5.20)$$

olmak üzere

$$\lambda^4 + a_1 \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + (b_1 \lambda^3 + b_2 \lambda^2 + b_3 \lambda) e^{-\lambda \tau_1} + (c_1 \lambda^3 + c_2 \lambda^2) e^{-\lambda \tau_2} = 0 \quad (5.21)$$

olarak üstel polinom formunda hesaplanır. Çatallanma analizini gecikme terimleri olan τ_1 ve τ_2 nin durumlarına göre inceleyeceğiz.

1. Durum: $\tau_1 > 0, \tau_2 = 0$

Bu durumda (5.21) karakteristik denlemi tek gecikme içeren

$$\lambda \left(\lambda^3 + (a_1 + c_1) \lambda^2 + (a_2 + c_2) \lambda + e^{-\lambda \tau_1} (b_1 \lambda^2 + b_2 \lambda + b_3) \right) = 0 \quad (5.22)$$

şeklini alır.

Lemma 5.6. *Üstel polinom formundaki (5.22) denkleminin bir tane basit sıfır kökü vardır.*

Lemma 5.7. *Üstel polinom formundaki (5.22) denkleminin bir çift sıfır sanal kompleks eşlenik kökü vardır.*

İspat. *Kabul edelim ki $\lambda(\tau_1^{(0)}) = i\omega(\tau_1^{(0)}) = i\omega_0$ olmak üzere, $\lambda = \lambda(\tau_1) = \alpha(\tau_1) + i\omega(\tau_1)$ (5.22) denkleminin kökü olsun. Öyleyse, $\tau_1 = \tau_1^{(0)}$ iken $\lambda(\tau_1) = i\omega(\tau_1^{(0)}) = i\omega_0$,*

$$(i\omega)^3 + (a_1 + c_1)(i\omega)^2 + (a_2 + c_2)(i\omega) + e^{-(i\omega)\tau_1} (b_1(i\omega)^2 + b_2(i\omega) + b_3) = 0$$

denkleminin bir kökü olmalıdır. Buradaki katsayılar (5.20) eşitliği ile belirlidir. Elde edilen son denklemde $e^{-i\omega\tau_1} = \cos(\omega\tau_1) - i\sin(\omega\tau_1)$ eşitliği yerine yazılarak yeni bir denklem elde edilebilir. Elde edilen bu denklemin $\tau_1 = \tau_1^{(0)}$ iken bir $\lambda(\tau_1) = i\omega_0$

kökünün olabilmesi için sırasıyla bu denklemin reel ve sanal kısımlarına karşılık gelen ifadelerin bir $\lambda(\tau_1) = i\omega_0$ kökü olmalıdır. Bu denklemin reel ve sanal kısımlarına karşılık gelen ifadelerin kareleri alınır ve toplanırsa

$$\omega^6 + ((a_1 + c_1)^2 - 2(a_2 + c_2) - b_1^2)\omega^4 + ((a_2 + c_2)^2 + 2b_1b_3 - b_2^2)\omega^2 - b_3^2 = 0 \quad (5.23)$$

denklemi elde edilir. Öyleyse buradan, $\tau_1 = \tau_1^{(0)}$ iken $\lambda(\tau_1) = i\omega_0$ in $F(\lambda, \tau)$ denleminin bir kökü olabilmesi için, $\omega_0^2 = z_0$ olmak üzere

$$z^3 + ((a_1 + c_1)^2 - 2(a_2 + c_2) - b_1^2)z^2 + ((a_2 + c_2)^2 + 2b_1b_3 - b_2^2)z - b_3^2 = 0 \quad (5.24)$$

denkleminin bir $z_0 > 0$ kökü olması gerektiği sonucuna ulaşılr. Şimdi böyle bir kökün olduğunu gösterelim:

İlk olarak (5.24) denkleminin reel veya kompleks üç kökü vardır. Ayrıca, b_3^2 ifadesinin (5.24) denkleminin kökler çarpımına eşittir. Öyleyse (5.24) denkleminin en az bir pozitif reel kökü vardır. Bu takdirde, $\omega_0^2 = z_0$ olacak şekilde en az bir pozitif reel z_0 olduğu garanti edilir. Yani, $\omega_0 > 0$ değeri bulunabilir. Sonuç olarak karakteristik denklemin $\tau_1 = \tau_1^{(0)}$ iken bir çift sırf sanal $\pm i\omega_0$ kökü vardır.

Bu özdeğer çiftinin ortaya çıktığı ilk değer

$$\tau_1^{(0)} = \frac{1}{\omega_0} \arctan \left(\frac{((a_2 + c_2)\omega_0 - \omega_0^3)(b_3 - b_1\omega_0^2) + b_2(a_1 + c_1)\omega_0^3}{b_2\omega_0^2(\omega_0^2 - (a_2 + c_2)) - (a_1 + c_1)\omega_0^2(b_1\omega_0^2 - b_3)} \right) \quad (5.25)$$

ifadesi ile hesaplanır. □

Lemma 5.8.

(B₃) $h(z) = p_1z^4 + p_2z^3 + p_3z^2 + p_4z + p_5$ olmak üzere $h(\omega_0^2) > 0$ olsun. Burada katsayılar

$$\begin{aligned} p_1 &= b_1^2, \\ p_2 &= 2b_2^2 - 4b_1b_3, \\ p_3 &= \begin{pmatrix} a_1^2b_2^2 - 2a_1^2b_1b_3 - 4a_1b_1b_3c_1 + 2a_1b_2^2c_1 - a_2^2b_1^2 \\ -2a_2b_1^2c_2 + 4a_2b_1b_3 - 2a_2b_2^2 - b_1^2c_2^2 - 2b_1b_3c_1^2 \\ +4b_1b_3c_2 + b_2^2c_1^2 - 2b_2^2c_2 + 3b_3^2 \end{pmatrix}, \\ p_4 &= 2b_3^2(-2a_2 - 2c_2 + a_1^2 + c_1^2 + 2a_1c_1), \\ p_5 &= a_2^2b_3^2 + 2a_2b_3^2c_2 + b_3^2c_2^2 \end{aligned}$$

olarak tanımlıdır.

Yukarıda ifade edilen (B₃) şartının sağlandığını kabul edelim. Üstel polinom formundaki (5.22) denkleminin sırf sanal kompleks eşlenik kökü basittir.

İspat. (B₃) şartının sağlandığını kabul edelim. Kapalı fonksiyon teoreminden

yararlanılarak λ fonksiyonunun τ_1 'e göre türevi için

$$\begin{aligned} \left(\frac{d\lambda}{d\tau_1} \right)^{-1} &= - \frac{3\lambda^2 + 2(a_1 + c_1)\lambda + (a_2 + c_2)}{-\lambda e^{-\lambda\tau} (b_1\lambda^2 + b_2\lambda + b_3)} \\ &\quad - \frac{-\tau (b_1\lambda^2 + b_2\lambda + b_3) + (2b_1\lambda + b_2)}{-\lambda (b_1\lambda^2 + b_2\lambda + b_3)} \\ &= - \frac{3\lambda^2 + 2(a_1 + c_1)\lambda + (a_2 + c_2)}{\lambda (\lambda^3 + (a_1 + c_1)\lambda^2 + (a_2 + c_2)\lambda)} - \frac{\tau}{\lambda} + \frac{(2b_1\lambda + b_2)}{\lambda (b_1\lambda^2 + b_2\lambda + b_3)} \end{aligned}$$

ifadesi yazılır. Öyleyse

$$\begin{aligned} h_1(\omega) &= b_1^2\omega^4 + (b_2^2 - 2b_1b_3)\omega^2 + b_3^2 \\ h_2(\omega) &= \omega^4 + \left((a_1 + c_1)^2 - 2(a_2 + c_2) \right)\omega^2 + (a_2 + c_2)^2 \end{aligned}$$

olmak üzere

$$\alpha'(\tau_1^{(0)}) = \operatorname{Re} \left(\frac{d\lambda}{d\tau_1} \Big|_{\tau_1=\tau_1^{(0)}} \right) = \frac{h(\omega_0^2)}{\omega^2 h_1(\omega) h_2(\omega)} \quad (5.26)$$

şeklindedir. Bu ifadenin işaretini analiz edelim. İlk olarak (\mathbf{B}_3) şartı sağlandığından $h(\omega_0^2) > 0$ olduğu görülür. Ayrıca $b_2^2 - 2b_1b_3 > 0$ ve $(a_1 + c_1)^2 - 2(a_2 + c_2) > 0$ ifadelerinin sağlandığı parametre ifadelerinin yerine yazılmasıyla kolaylıkla görülebilir. Yani, $h_1(\omega) > 0$ ve $h_2(\omega) > 0$ sağlanır. Sonuç olarak, $\alpha'(\tau_1^{(0)}) > 0$ elde edilir. O halde; süreklilikten dolayı, varlığı garanti edilen kompleks eşlenik $\pm i\omega_0$ kök çifti $\tau_1^{(0)}$ in bir komşuluğunda basittir. \square

Öyleyse aşağıdaki teoremi ispatsız ifade edebiliriz.

Teorem 5.5. (\mathbf{B}_3) şartının sağlandığını kabul edelim. Öyleyse

1. S^* denge noktası $\tau_1 \in [0, \tau_1^{(0)})$ iken lokal asimptotik kararlıdır ve $\tau_1 > \tau_1^{(0)}$ iken kararsızdır. Burada, $\tau_1^{(0)}$ (5.25) eşitliğinde ifade edilmiştir.
2. $\tau_1 = \tau_1^{(0)}$ iken sistemde fold-Hopf çatallanma meydana gelir.

2. Durum: $\tau_2 > 0, \tau_1 = 0$

Bu duruma dair analizler, $\tau_1 > 0, \tau_2 = 0$ durumu için tamamlanan analizlere benzer şekilde gerçekleştirilebilir.

3. Durum: $\tau_1 \neq \tau_2$ ve $\tau_1 > 0, \tau_2 > 0$

Bu bölümde, (5.21) denkleminde τ_1 'in kararlılık aralığında τ_2 'yi parametre seçerek analiz yapacağız. Bu yüzden, yapılacak analizler Durum 1 altında olacaktır. Yani, $\tau_1^* < \tau_1^{(0)}$ olacak şekilde τ_1 parametresini τ_1^* değerinde sabitliyoruz. Benzer şekilde, τ_2 'nin kararlılık aralığında τ_1 parametre seçilerek de analizler gerçekleştirilebilirdi.

τ_1 parametresini τ_1^* değerinde sabitleğimiz durumda (5.21) karakteristik denlemi

$$\lambda \left(\lambda^3 + a_1 \lambda^2 + a_2 \lambda + e^{-\lambda \tau_1^*} (b_1 \lambda^2 + b_2 \lambda + b_3) + e^{-\lambda \tau_2} (c_1 \lambda^2 + c_2 \lambda) \right) = 0 \quad (5.27)$$

olarak ifade edilir.

Lemma 5.9. *Üstel polinom formundaki (5.27) denkleminin bir tane basit sıfır kökü vardır.*

Sıradaki lemmada, $\tau_1 = \tau_1^* < \tau_1^{(0)}$ ve $\tau_2 = \tau_2^{(0)}$ iken (5.27) denkleminin $\lambda_0 = i\omega_0$ kökünün olduğunu kabul edip hangi koşullar altında $\omega_0 > 0$ elde edilebileceğini belirleyeceğiz.

Lemma 5.10. *Üstel polinom formundaki (5.27) denkleminin bir çift sırf sanal kompleks eşlenik kökü vardır.*

İspat. *Kabul edelim ki (5.27) denkleminin $\lambda = \lambda(\tau_2) = \alpha(\tau_2) + i\omega(\tau_2)$ kökü olsun. Burada $\lambda(\tau_2^{(0)}) = i\omega(\tau_2^{(0)}) = i\omega_0$ olsun. (5.27) denklemini*

$$\begin{aligned} P_0(\lambda) &= \lambda^3 + a_1 \lambda^2 + a_2 \lambda, \\ P_1(\lambda) &= b_1 \lambda^2 + b_2 \lambda + b_3, \\ P_2(\lambda) &= c_1 \lambda^2 + c_2 \lambda \end{aligned} \quad (5.28)$$

olmak üzere

$$\lambda F(\lambda, \tau_1, \tau_2) = \lambda \left(P_0(\lambda) + P_1(\lambda) e^{-\lambda \tau_1^*} + P_2(\lambda) e^{-\lambda \tau_2} \right) = 0$$

olarak ifade edilebilir. Öyleyse, $\tau_2 = \tau_2^{(0)}$ iken $\lambda(\tau_2) = i\omega(\tau_2^{(0)}) = i\omega_0$, $F(\lambda, \tau)$ denleminin bir kökü olmalıdır. Yani, $\tau_2 = \tau_2^{(0)}$ iken $\omega(\tau_2^{(0)}) = \omega_0$

$$P_0(i\omega) + P_1(i\omega) e^{-i\omega \tau_1^*} + P_2(i\omega) e^{-i\omega \tau_2} = 0 \quad (5.29)$$

eşitliğini sağlamalıdır. Burada $P_i(i\omega)$ ifadeleri (5.28) eşitlikleri kullanılarak

$$\begin{aligned} P_0(i\omega) &= -a_1 \omega^2 + i(-\omega^3 + a_2 \omega), \\ P_1(i\omega) &= (b_3 - b_1 \omega^2) + i(b_2 \omega), \\ P_2(i\omega) &= (-c_1 \omega^2) + i(c_2 \omega) \end{aligned}$$

şeklinde elde edilmiştir. (5.29) ile verilen eşitlikten $\tau_2 = \tau_2^{(0)}$ iken $\omega = \omega_0$ 'ın

$$\begin{aligned} \left| P_0(i\omega_0) + P_2(i\omega_0) e^{-i\omega_0 \tau_2^{(0)}} \right| &= \left| -P_1(i\omega_0) e^{-i\omega_0 \tau_1^*} \right| \\ &= |P_1(i\omega_0)| \left| e^{-i\omega_0 \tau_1^*} \right| \\ &= |P_1(i\omega_0)| \end{aligned}$$

eşitliğini sağlaması gerektiği sonucuna ulaşılır. Bu son eşitlikte her iki tarafın karesi alınarak

$$\left| P_0(i\omega_0) + P_2(i\omega_0)e^{-i\omega_0\tau_2^{(0)}} \right|^2 = |P_1(i\omega_0)|^2$$

elde edilir. Bu ifadenin sol tarafı için

$$\begin{aligned} \left| P_0(i\omega_0) + P_2(i\omega_0)e^{-i\omega_0\tau_2^{(0)}} \right|^2 &= |P_0(i\omega_0)|^2 + |P_2(i\omega_0)|^2 \\ &\quad + P_0(i\omega_0)\overline{P_2(i\omega_0)}(\cos(\omega_0\tau_2^{(0)}) + i\sin(\omega_0\tau_2^{(0)})) \\ &\quad + P_2(i\omega_0)\overline{P_0(i\omega_0)}(\cos(\omega_0\tau_2^{(0)}) - i\sin(\omega_0\tau_2^{(0)})) \end{aligned}$$

eşitliği yazılabilir. Sonuç olarak elde edilen bu son eşitlik kullanılarak

$$\begin{aligned} |P_0(i\omega_0)|^2 + |P_2(i\omega_0)|^2 + 2\operatorname{Re}(P_0(i\omega_0)\overline{P_2(i\omega_0)})\cos(\omega_0\tau_2^{(0)}) \\ - 2\operatorname{Im}(P_0(i\omega_0)\overline{P_2(i\omega_0)})\sin(\omega_0\tau_2^{(0)}) = |P_1(i\omega_0)|^2 \end{aligned} \quad (5.30)$$

ifadesine ulaşılır. Öte taraftan

$$\begin{aligned} P_0(i\omega_0) &= -a_1\omega_0^2 + i(-\omega_0^3 + a_2\omega_0) \neq 0 \\ P_2(i\omega_0) &= -c_1\omega_0^2 + i(c_2\omega_0) \neq 0 \end{aligned}$$

olduğundan

$$(\operatorname{Re}(P_0(i\omega_0)\overline{P_2(i\omega_0)}))^2 + (\operatorname{Im}(P_0(i\omega_0)\overline{P_2(i\omega_0)}))^2 = |P_0(i\omega_0)\overline{P_2(i\omega_0)}|^2 > 0$$

dur. Öyleyse (5.30) eşitliğinin iki tarafını $2|P_0(i\omega_0)\overline{P_2(i\omega_0)}|$ ifadesi ile bölebiliriz. Bu durumda aşağıdaki eşitlik elde edilir:

$$\begin{aligned} \frac{|P_1(i\omega_0)|^2 - |P_0(i\omega_0)|^2 - |P_2(i\omega_0)|^2}{2|P_0(i\omega_0)\overline{P_2(i\omega_0)}|} &= \frac{\operatorname{Re}(P_0(i\omega_0)\overline{P_2(i\omega_0)})}{|P_0(i\omega_0)\overline{P_2(i\omega_0)}|}\cos(\omega_0\tau_2^{(0)}) \\ &\quad - \frac{\operatorname{Im}(P_0(i\omega_0)\overline{P_2(i\omega_0)})}{|P_0(i\omega_0)\overline{P_2(i\omega_0)}|}\sin(\omega_0\tau_2^{(0)}) \end{aligned}$$

Ayrıca

$$\cos(\Phi(\omega_0)) = \frac{\operatorname{Re}(P_0(i\omega_0)\overline{P_2(i\omega_0)})}{|P_0(i\omega_0)\overline{P_2(i\omega_0)}|} \text{ ve } \sin(\Phi(\omega_0)) = \frac{\operatorname{Im}(P_0(i\omega_0)\overline{P_2(i\omega_0)})}{|P_0(i\omega_0)\overline{P_2(i\omega_0)}|}$$

olacak şekilde sürekli bir $\Phi(\omega)$ fonksiyonu olduğunu söyleyebiliriz. Yani yukarıdaki eşitlik

$$\begin{aligned}\frac{|P_1(i\omega_0)|^2 - |P_0(i\omega_0)|^2 - |P_2(i\omega_0)|^2}{2|P_0(i\omega_0)\overline{P_2(i\omega_0)}|} &= \cos(\Phi(\omega_0)) \cos(\omega_0 \tau_2^{(0)}) \\ &\quad - \sin(\Phi(\omega_0)) \sin(\omega_0 \tau_2^{(0)}) \\ &= \cos(\Phi(\omega_0) + \omega_0 \tau_2^{(0)})\end{aligned}$$

halini alır. Sonuç olarak elde edilen son eşitliği sağlayacak bir $\tau_2^{(0)} > 0$ mevcut olması için

$$\left| \frac{|P_1(i\omega_0)|^2 - |P_0(i\omega_0)|^2 - |P_2(i\omega_0)|^2}{2|P_0(i\omega_0)\overline{P_2(i\omega_0)}|} \right| = \left| \cos(\Phi(\omega_0) + \omega_0 \tau_2^{(0)}) \right| \leq 1$$

olmalıdır. Sonuç olarak, bu eşitsizlikten

$$\left| |P_1(i\omega_0)|^2 - |P_0(i\omega_0)|^2 - |P_2(i\omega_0)|^2 \right| \leq 2|P_0(i\omega_0)\overline{P_2(i\omega_0)}|$$

eşitsizliği elde edilir. Öyleyse

$$\Omega = \left\{ \omega_0 > 0 : \left| |P_1(i\omega_0)|^2 - |P_0(i\omega_0)|^2 - |P_2(i\omega_0)|^2 \right| \leq 2|P_0(i\omega_0)\overline{P_2(i\omega_0)}| \right\}$$

kümesini tanımlayalım. Şimdi bu Ω kümesinin boş olmadığını göstereceğiz:

Eğer $|P_1(i\omega_0)|^2 - |P_0(i\omega_0)|^2 - |P_2(i\omega_0)|^2 = 0$ olacak şekilde en az bir tane $\omega_0 > 0$ olduğunu gösterirsek Ω kümesinin boş olmadığı kanıtlanmış olur. Bunun için $P_0(i\omega_0)$, $P_1(i\omega_0)$ ve $P_2(i\omega_0)$ ifadeleri bu eşitlikte yerine yazılırsa aşağıdaki denklem elde edilir.

$$\omega_0^6 - (b_1^2 - a_1^2 - c_1^2 + 2a_2) \omega_0^4 - (-a_2^2 + b_2^2 - c_2^2 - 2b_1b_3) \omega_0^2 - b_3^2 = 0 \quad (5.31)$$

denklemi elde edilir. Burada $\omega_0^2 = z_0$ diyelim ve denklemi yeniden yazalım:

$$z_0^3 - (b_1^2 - a_1^2 - c_1^2 + 2a_2) z_0^2 - (-a_2^2 + b_2^2 - c_2^2 - 2b_1b_3) z_0 - b_3^2 = 0 \quad (5.32)$$

b_3^2 ifadesi (5.32) denkleminin kökler çarpımına eşit olup bu denklemin denkleminin reel veya kompleks üç kökü vardır. Yani denklem (5.32)'ün köklerinin çarpımı pozitif bir ifadedir. Öyleyse bu denklemin en az bir pozitif reel kökü olmalıdır. Yani, $\omega_0^2 = z_0$ olacak şekilde en az bir pozitif reel z_0 olduğu garanti edilir. Yani, $\omega_0 > 0$ değeri vardır. Sonuç olarak karakteristik denklemin $\tau_2 = \tau_2^{(0)}$ iken bir çift sırf sanal $\pm i\omega_0$ kökü vardır. Sonuç olarak karakteristik denklemin $\tau_2 = \tau_2^{(0)}$ iken bir çift sırf sanal $\pm i\omega_0$ kökü vardır. Şimdi bu sırf sanal özdeğer çiftinin ortaya çıktığı $\tau_2^{(0)}$ değerlerini bulalım. Bunun için, $\Psi(\omega) \in [0, \pi]$ olmak üzere

$$\cos(\Psi(\omega_0)) = \frac{|P_1(i\omega_0)|^2 - |P_0(i\omega_0)|^2 - |P_2(i\omega_0)|^2}{2|P_0(i\omega_0)\overline{P_2(i\omega_0)}|}$$

olarak tanımlansın. Sonuç olarak $n \in \mathbb{N}_0$ olmak üzere sırf sanal kök çiftlerinin ortaya

çıktığı değerler

$$\tau_n^{(2)} = \frac{\Psi(\omega_0) - \Phi(\omega_0)}{\omega_0} + \frac{2\pi n}{\omega_0} \quad (5.33)$$

eşitliği ile elde edilir. Sırf sanal kök çiftlerinin ortaya çıktığı ilk değer $\tau_0^{(2)} = \min \{ \tau_n^{(2)} : n = 0, 1, 2, \dots \}$ olmak üzere

$$\tau_n^{(2)} = \frac{\Psi(\omega_0) - \Phi(\omega_0)}{\omega_0}. \quad (5.34)$$

ile bulunur. □

Lemma 5.11.

(B₄) P ve Q ifadeleri (5.36) eşitliği ile tanımlanmak üzere

$$\operatorname{Re}(P) \operatorname{Re}(Q) - \operatorname{Im}(P) \operatorname{Im}(Q) > 0$$

olsun.

Yukarıda ifade edilen **(B₄)** şartının sağlandığını kabul edelim. Üstel polinom formundaki (5.27) denkleminin sırf sanal kompleks eşlenik kökü basittir.

İspat. **(B₄)** şartının sağlandığını kabul edelim. Ayrıca, $i = 0, 1, 2$ için $P_i(\lambda)$ polinomları (5.28) eşitliğindeki gibi olmak üzere

$$F(\tau_1, \tau_2, \lambda) = P_0(\lambda) + P_1(\lambda)e^{-\lambda\tau_1} + P_2(\lambda)e^{-\lambda\tau_2} = 0$$

ile verilsin. Öyleyse kapalı fonksiyon teoreminden biliyoruz ki λ fonksiyonunun τ_2 ye göre türevi

$$\frac{d\lambda(\tau_2)}{d\tau_2} = -\frac{F_{\tau_2}(\tau_1, \tau_2, \lambda)}{F_{\lambda}(\tau_1, \tau_2, \lambda)}$$

ifadesinden bulunur. Öyleyse

$$\begin{aligned} \left(\frac{d\lambda(\tau_2)}{d\tau_2} \right)^{-1} &= \frac{3\lambda^2 + 2a_1\lambda + a_2}{\lambda P_2(\lambda)e^{-\lambda\tau_2}} + \frac{(-\tau_1 P_1(\lambda) + (2b_1\lambda + b_2))e^{-\lambda\tau_1}}{\lambda P_2(\lambda)e^{-\lambda\tau_2}} \\ &+ \frac{(-\tau_2 P_2(\lambda) + (2c_1\lambda + c_2))e^{-\lambda\tau_2}}{\lambda P_2(\lambda)e^{-\lambda\tau_2}} \end{aligned}$$

olarak bulunur. Bu eşitlikte

$$e^{-\lambda\tau_2} = -\frac{P_0(\lambda) + P_1(\lambda)e^{-\lambda\tau_1}}{P_2(\lambda)}$$

ifadesi yerine yazılır ve pay ile payda $e^{-\lambda\tau_1}$ ifadesi ile çarpılıp bölünürse

$$\begin{aligned} P^*(\lambda) &= P_0(\lambda) + P_1(\lambda) \\ Q^*(\lambda) &= (P'_0(\lambda)) e^{\lambda\tau_1} + (-\tau_1 P_1(\lambda) + P'_1) + (\tau_2 P_2(\lambda) - P'_2) \frac{P_0(\lambda) + P_1(\lambda)}{P_2(\lambda)} \end{aligned} \quad (5.35)$$

olmak üzere

$$\frac{d\lambda(\tau_2)}{d\tau_2} = -\lambda \frac{P^*(\lambda)}{Q^*(\lambda)}$$

elde edilir. O halde, bu son ifadeden $\tau_1 = \tau_1^*$ ve $\tau_2 = \tau_2^{(0)}$, $\lambda = i\omega(\tau_2^{(0)}) = i\omega_0$ değerlerinin yerine yazılmasıyla elde edilen $\alpha'(\tau_0) = \text{Re} \left(\frac{d\lambda}{d\tau_2} \Big|_{\tau_2=\tau_2^{(0)}} \right)$ ifadesini bulalım.

$$\begin{aligned} P &= P(i\omega_0) = -iP^*(i\omega_0) \\ Q &= Q(i\omega_0) = Q^*(i\omega_0) \end{aligned} \quad (5.36)$$

olmak üzere

$$\alpha'(\tau_2^{(0)}) = \omega_0 \frac{\text{Re}(P) \text{Re}(Q) - \text{Im}(P) \text{Im}(Q)}{(\text{Re}(Q))^2 + (\text{Im}(Q))^2} \quad (5.37)$$

dır. Burada, (\mathbf{B}_4) şartından dolayı $\alpha'(\tau_0) > 0$ dır. Yani; süreklilikten dolayı, varlığı garanti edilen kompleks eşlenik $\pm i\omega_0$ kök çifti $\tau_2^{(0)}$ bir komşuluğunda basittir. \square

Sonuç 5.2. (\mathbf{B}_4) şartının sağlandığını kabul edelim. $\tau_1 \in [0, \tau_1^{(0)})$ iken $\mu = (\Re\lambda_0, \tau_2) = (1, \tau_2^{(0)})$ değerinde (5.22) karakteristik denkleminin $\lambda_2 = 0$ ve $\lambda_2 = i\omega_0$, $\lambda_3 = \bar{\lambda}_2 = -i\omega_0$ köklerinden geriye kalan köklerinin reel kısmı negatiftir.

Öyleyse aşağıdaki teoremi ispatsız ifade edebiliriz.

Teorem 5.6. (\mathbf{B}_4) şartının sağlandığını kabul edelim. Öyleyse $\tau_1 \in [0, \tau_1^{(0)})$ olmak üzere

1. S^* denge noktası $\tau_2 \in [0, \tau_2^{(0)})$ iken lokal asimptotik karardır ve $\tau_2 > \tau_2^{(0)}$ iken kararsızdır. Burada, $\tau_2^{(0)}$ (5.34) eşitliğinde ifade edilmiştir.
2. $\tau_2 = \tau_2^{(0)}$ iken sistemde fold-Hopf çatallanma meydana gelir.

5.3 İkinci Model ve Analizleri

5.3.1 Modelin İfadesi ve Temel Özellikleri

Biliyoruz ki davranışları araştırılan dinamik ne kadar karmaşık ise matematiksel modelde o kadar karmaşık olur. Modelin karmaşık olması ise yapılacak matematiksel analizleri de karmaşık hale getirerek bu analizleri zorlaştırır. Öyleyse, matematiksel modellemeye sistemin en temel dinamiklerini içeren bir model ile başlamak stratejik

bir adım olur. Bu doğrultuda, tez çalışmasına araştırılmak istenilen biyolojik dinamiğe dair sistemin davranışlarının bazılarında tavizler verilerek analizi daha kolay (5.1) modeli ile başlanılmıştır. Ancak matematiksel modellemenin sürekli gelişen bir süreç olduğuna dikkat edilmelidir. Öyleyse, tezin bu aşamasında matematiksel modeli tasvir ettiği dinamiğin gerçekliğine biraz daha yaklaştırmak adına modelde bazı iyileştirme ve geliştirmeler yapılmak istenmiştir. Bu bölümde ilk olarak bu iyileştirmelerin biyolojik anlamları açıklanacak, devamında ise aynı biyolojik dinamiği tasvir eden çalışılacak yeni matematiksel model tanıtılacaktır.

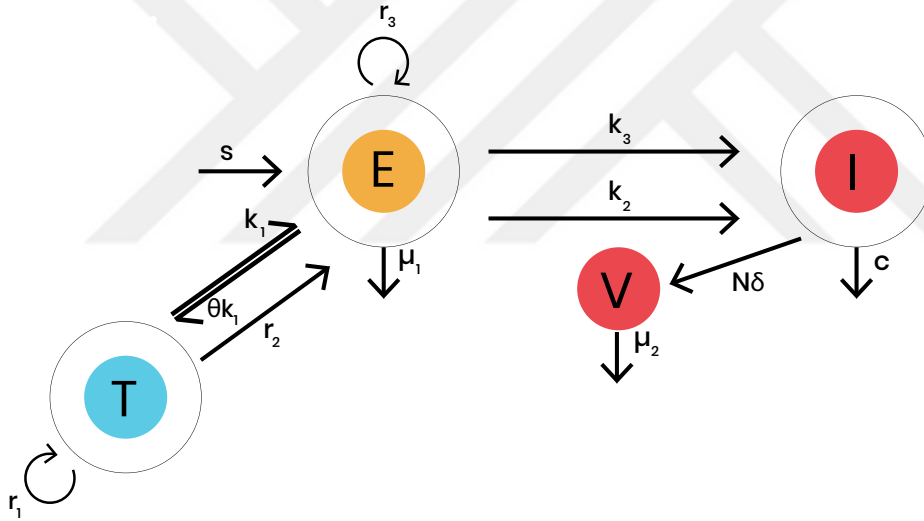
İlk olarak, (5.1) sisteminde HIV'in canlı içinde yayılma yöntemine dair bir iyileştirme yapılması gereklidir. Bu model oluşturulurken serbest viral partiküllerin doğrudan $CD4^+$ T hücrelerine doğru yayılarak bu hücreleri enfekte ettiği varsayılmıştır. Ancak çalışmalar, HIV'in canlı içinde yayılmasının iki yolu olduğunu göstermektedir: Serbest viral partiküllerin doğrudan $CD4^+$ T hücrelerine doğru yayılarak bu hücreleri enfekte etmesi veya enfekte olmuş $CD4^+$ T hücreleri aracılığıyla sağlıklı $CD4^+$ T hücrelerinin enfekte olması. Yeni modelde ise $CD4^+$ T hücrelerinin bu her iki yol aracılığıyla da enfekte olabileceği kabul edilmiştir. Dolayısıyla, daha önce göz ardı edilmiş olan bir enfekte olma metodu sistem dinamiğine dahil edilmek suretiyle, üzerinde çalışılan model tasvir ettiği dinamiğe bir adım daha yaklaştırılmıştır.

İkinci olarak, tümör büyümesinin modellenmesine dair bir iyileştirme gereklidir. Biliyoruz ki, tümör büyümesinin ilk aşamalarında, hücreler düzenli olarak bölünerek her seferinde iki hücre oluşturur. Bu nedenle, bu erken evredeki tümör büyümesini en iyi açıklayan model büyümenin popülasyonla orantılı olduğu üstel büyüme içeren modeldir; ki bu tip büyüme (5.1) sisteminde ele alınmıştır. Ancak bu model erken evredeki tümör büyümesini tahmin etmekte oldukça iyi olsa da, sistemde başka etmenlerin rol oynamaya başladığı sonraki aşamalarda başarısız olduğu bilinmektedir. Ayrıca, bu model biyolojik olarak gerçekçi olmayan bir senaryo olan tümör hücrelerinin sınırsız büyümeye devam edeceği varsayımına dayanmaktadır. Bu nedenle bu doğrultuda bir iyileştirmeye gidilmiş, yeni modele tümör hücre popülasyonu için lojistik büyüme dahil edilmiştir. Bu model, taşıma kapasitesi ile sınırlı olan bir popülasyonun büyümesine karşılık gelmektedir. Bu durum ise üstel büyüme modelinden daha gerçekçi bir yaklaşımdır.

Son olarak, (5.1) sistemi $CD4^+$ T hücrelerinin dinamiğine dair oldukça az bilgi içermektedir. Timüs gibi vücuttaki kaynaklardan gelen $CD4^+$ T hücreleri veya yeni $CD4^+$ T hücrelerinin oluşturulması bu sistemde göz ardı edilmiştir. Dolayısıyla, yeni modeli gerçekte olan dinamiğe yaklaştırmak adına, bu modelde $CD4^+$ T hücreleri için bu tedarik kaynağı dikkate alınmıştır. Ek olarak $CD4^+$ T hücreleri için de lojistik büyüme yeni modelde dinamiğe dahil edilmiştir. Yani, bu yeni modelde bağışıklık sisteminin büyümesinin bir sınırı olduğu kabul edilmiştir. Sonuç olarak, yeni model ve parametrelerin açıklaması aşağıda yer almaktadır:

$$\begin{aligned}
\frac{dT}{dt} &= r_1 T(t) \left(1 - \frac{T(t)}{K_1}\right) - k_1 T(t) E(t), \\
\frac{dE}{dt} &= r_2 T(t) + r_3 E(t) \left(1 - \frac{E(t)}{K_2}\right) + s - \mu_1 E(t) - \theta k_1 T(t) E(t) \\
&\quad - k_2 E(t) V(t) - k_3 E(t) I(t), \\
\frac{dI}{dt} &= k_2 E(t) V(t) + k_3 E(t) I(t) - c I(t), \\
\frac{dV}{dt} &= N \delta I(t) - \mu_2 V(t).
\end{aligned} \tag{5.38}$$

İlk denklem tümör hücre popülasyonu için değişim oranını tanımlamaktadır. Yani buradaki katsayılar, bu hücrelerinin üretim oranlarını ve yok edilme oranlarını göstermektedir. Bu modelde tümör hücrelerinin r_1 sabit katsayısıyla lojistik olarak büyüdüğü varsayılmaktadır. Tümör hücrelerinin yoğunluğunun, sabit k_1 katsayısı ile bağışıklık sistemi hücreleri kaynaklı azaldığı varsayılmaktadır.



Şekil 5.2: (5.38) sistemi tarafından açıklanan dinamik için model diagramı.

İkinci denklem ise benzer şekilde $CD4^+$ T hücre popülasyonu için değişim oranını tanımlamaktadır. Bu hücreler, tümör hücrelerinin bir sonucu olarak r_2 sabit katsayısı ile oluşmaktadır. r_3 sabit katsayısı, var olan $CD4^+$ T hücreleri tarafından çoğalarak üretilen $CD4^+$ T hücre oranını göstermektedir. Burada s katsayısı ise timus gibi vücuttaki $CD4^+$ T hücre kaynakları tarafından üretilen $CD4^+$ T hücre oranını belirtmektedir. Her bir hücrenin sonlu bir yaşam süresi olduğundan, μ_1 parametresi $CD4^+$ T hücrelerinin doğal ölüm oranını belirtmektedir. Tümör ve $CD4^+$ T hücreleri arasındaki etkileşimin, sabit θk_1 ($\theta \leq 1$) katsayısı ile $CD4^+$ T hücrelerinin yoğunluğunu düşürdüğü varsayılmaktadır. Enfeksiyon oranı olarak alınan k_2 ve k_3 parametreleri, HIV ve enfekte olmuş $CD4^+$ T hücreleri tarafından enfekte edilen $CD4^+$ T hücre yoğunluğunu artırmaktadır. Dolayısıyla, bu oranda sağlıklı $CD4^+$ T hücre popülasyonunu azalmaktadır.

Üçüncü denklem, enfekte olmuş $CD4^+$ T hücre popülasyonundaki değişim oranını göstermektedir. Bu oran k_2 ve k_3 enfeksiyon oranları ile artmakta ve c parametresi ile doğal hücre ölümünün sonucu olarak düşmektedir. Dördüncü denklemdeki $N\delta$ katsayısı, her bir enfekte olmuş hücreden salınan serbest virüs yoğunluğudur. μ_2 katsayısı ise HIV popülasyonundaki doğal ölüm oranını göstermektedir.

Çözümlerin Pozitifliği

Biyolojik bir dinamik söz konusu olduğundan tüm parametre değerlerinin pozitif olduğunu varsayalım. (5.38) sisteminin fiziksel olarak anlamlı olabilmesi adına başlangıç koşullarını aşağıdaki şekilde belirleyelim:

$$T(0) = T_0 > 0, E(0) = E_0 > 0, I(0) = I_0 > 0, V(0) = V_0 > 0. \quad (5.39)$$

Öyleyse $\mathbf{X}(t) = (T(t), E(t), I(t), V(t))^T$ ve $\mathbf{F}(\mathbf{X}) = (f_1, f_2, f_3, f_4)^T$ olmak üzere (5.38) sistemi (5.39) başlangıç değerleri ile birlikte

$$\dot{\mathbf{X}}(t) = \mathbf{F}(\mathbf{X}), \quad \mathbf{X}(0) = \mathbf{X}_0. \quad (5.40)$$

vektörel diferensiyel denklem formunda yazılabilir. Burada, başlangıç değeri $\mathbf{X}_0 = (T_0, E_0, I_0, V_0)^T$ olup

$$\begin{aligned} f_1(t) &= r_1 T(t) \left(1 - \frac{T(t)}{K_1}\right) - k_1 T(t) E(t), \\ f_2(t) &= r_2 T(t) + r_3 E(t) \left(1 - \frac{E(t)}{K_2}\right) + s - \mu_1 E(t) - \theta k_1 T(t) E(t) \\ &\quad - k_2 E(t) V(t) - k_3 E(t) I(t), \\ f_3(t) &= k_2 E(t) V(t) + k_3 E(t) I(t) - c I(t), \\ f_4(t) &= N\delta I(t) - \mu_2 V(t) \end{aligned}$$

dir. Öyleyse aşağıdaki lemmayı ifade edelim.

Lemma 5.12. (5.40) sisteminin çözümü vardır, tektir ve negatif değildir.

İspat. İlk olarak (5.40) sistemi için $\mathbf{F} \in C^1(\mathbb{R}^4, \mathbb{R}^4)$ ifadesinin sağlandığından (5.40) sisteminin tek bir çözümü olduğu açıktır. Şimdi bu çözümün negatif olmadığını gösterelim.

İlk olarak, $\forall t > 0$ için $T(t) \geq 0$ olduğunu göstererek başlayalım. Bunun için; kabul edelim ki $\forall t \in [0, t_1)$ için $T(t) > 0$, $T(t_1) = 0$ ve $t \in (t_1, t_1 + \epsilon)$ için $T(t) < 0$ olacak şekilde bir $t_1 > 0$ olsun. Öyleyse (5.40) sistemindeki birinci denklem kullanılarak

$$\left. \frac{dT(t)}{dt} \right|_{t=t_1} = r_1 T(t_1) \left(1 - \frac{T(t_1)}{K_1}\right) - k_1 T(t_1) E(t_1) = 0$$

yazılabilir. Öte taraftan, türevin tanımından biliyoruz ki $\left. \frac{dT(t)}{dt} \right|_{t=t_1} = 0$ olması için

$$\lim_{t \rightarrow t_1^+} \frac{T(t) - T(t_1)}{t - t_1} = \lim_{t \rightarrow t_1^-} \frac{T(t) - T(t_1)}{t - t_1} = 0$$

olmalıdır. Buradan ise $T(t_1) = 0$ olduğundan $\lim_{t \rightarrow t_1^+} \frac{T(t)}{t - t_1} = 0$ olup $t \in (t_1, t_1 + \epsilon)$ için

$T(t) = 0$ olması gerektiği sonucuna ulaşılır. Bu durum ise baştaki kabul, $t \in (t_1, t_1 + \epsilon)$ için $T(t) < 0$ olması ile çelişir. Öyleyse bu şartları sağlayan bir $t_1 > 0$ yoktur. Sonuç olarak, $\forall t > 0$ için $T(t) \geq 0$ dır. Benzer adımlar takip edilerek, $\forall t > 0$ için $E(t) \geq 0$ olduğu gösterilebilir.

Şimdi de kabul edelim ki $t_3 > 0$, $V(t) = 0$ olup fonksiyonun pozitiften negatife geçtiği ilk zaman olsun. Yani, $\forall t \in [0, t_3)$ için $V(t) > 0$, $V(t_3) = 0$ ve $t \in (t_3, t_3 + \epsilon)$ için $V(t) < 0$ olacak şekilde bir $t_3 > 0$ olsun. Öte taraftan, sistemdeki üçüncü denklemi $I(t)$ için çözersek

$$\begin{aligned} \frac{dI(t)}{dt} + (c + k_3 E(t)) I(t) &= k_2 E(t) V(t) \\ I(t) &= I_0 e^{A(0)} e^{-A(t)} + e^{-A(t)} \int_0^t k_2 E(s) V(s) e^{A(s)} ds \end{aligned}$$

şeklinde elde edilir. Burada

$$A(t) = \exp \left(\int (c + k_3 E(t)) dt \right)$$

integral çarpanıdır. Öyleyse,

$$I(t_3) = I_0 e^{A(0)} e^{-A(t_3)} + e^{-A(t_3)} \int_0^{t_3} k_2 E(s) V(s) e^{A(s)} ds$$

şeklinde hesaplanır. Bu ifadede ise üstel fonksiyon pozitif değerli bir fonksiyondur. Ayrıca $I_0 > 0$ ve her $t \geq 0$ için $E(t) \geq 0$ ve $\forall t \in [0, t_3)$ için $V(t) > 0$ olduğundan

$$I(t_3) = I_0 e^{A(0)} e^{-A(t_3)} + e^{-A(t_3)} \int_0^{t_3} k_2 E(s) V(s) e^{A(s)} ds > 0$$

ifadesi yazılabilir. Sonuç olarak

$$\left. \frac{dV(t)}{dt} \right|_{t=t_3} = N \delta I(t_3) - V(t_3) = N \delta I(t_3) > 0$$

elde edilir ve bu durum baştaki kabul ile çelişir. Öyleyse bu şartları sağlayan bir $t_3 > 0$

yoktur. Sonuç olarak, $\forall t > 0$ için $V(t) \geq 0$ dir. Son olarak ise

$$I(t) = I_0 e^{A(0)} e^{-A(t)} + e^{-A(t)} \int_0^t k_2 E(s) V(s) e^{A(s)} ds > 0$$

olduğu açıktır. □

Lemma 5.13. (5.40) sisteminin çözümleri sınırlıdır.

İspat. (5.38) sisteminin çözümlerinin $\forall t > 0$ için negatif olmadığını bir önceki lemmadan biliyoruz. Öyleyse

$$\frac{dT(t)}{dt} = r_1 T(t) \left(1 - \frac{T(t)}{K_1}\right) - k_1 T E \leq r_1 T(t) \left(1 - \frac{T(t)}{K_1}\right)$$

yazılabilir. Buradan görülebilir ki, tümör hücre yoğunluğu K_1 seviyesinde dengeye oturur. Öyleyse, $T_0 < K_1$ ise $\forall t > 0$ için $\limsup T(t) \leq K_1$ dir. Ek olarak, $T_0 > K_1$ ise $\forall t > 0$ için $\limsup T(t) \leq T_0$ dir. Şimdi ise ikinci denklemden $T_0 < K_1$ olmak üzere

$$\begin{aligned} \frac{dE(t)}{dt} &= r_2 T(t) + r_3 E(t) \left(1 - \frac{E(t)}{K_2}\right) + s - \mu_1 E(t) - \theta k_1 T(t) E(t) \\ &\quad - k_2 E(t) V(t) - k_3 E(t) I(t) \\ &\leq r_2 K_1 + r_3 E(t) \left(1 - \frac{E(t)}{K_2}\right) + s - \mu_1 E(t) \end{aligned}$$

eşitsizliği yazılabilir. Biliyoruz ki $CD4^+$ T hücre yoğunluğu için K_2 taşıma kapasitesidir. Öyleyse $r_2 K_1 + s < \mu_1 K_2$ kabulü altında, $E_0 < K_2$ ise $\forall t > 0$ için $\limsup E(t) \leq K_2$ olduğu görülür. Şimdi ise sistemdeki ikinci ve üçüncü denklemler toplansın ve $\delta_1 = \min\{\mu_1, c\}$ olarak tanımlansın. Öyleyse $T_0 < K_1$ ve $E_0 < K_2$ olmak üzere

$$\begin{aligned} \frac{d(E(t) + I(t))}{dt} &= r_2 T(t) + r_3 E(t) \left(1 - \frac{E(t)}{K_2}\right) + s - \mu_1 E(t) - \theta k_1 T(t) E(t) - c(t) I(t) \\ &\leq r_2 K_1 + \frac{r_3 K_2}{4} + s - \mu_1 E(t) - c I(t) \\ &\leq r_2 K_1 + \frac{r_3 K_2}{4} + s - \delta_1 (E(t) + I(t)) \end{aligned}$$

eşitsizliği yazılabilir. Öyleyse $\limsup (E(t) + I(t)) \leq \frac{1}{\delta_1} \left(r_2 K_1 + \frac{r_3 K_2}{4} + s\right) = M_1$ dir. Son olarak ise dördüncü denklemden

$$\begin{aligned} \frac{dV(t)}{dt} &= N \delta I(t) - \mu_2 V(t) \\ &\leq N \delta M_1 - \mu_2 V(t) \end{aligned}$$

eşitsizliği yazılabilir. Öyleyse $\limsup (V(t)) \leq \frac{N \delta M_1}{\mu_2} = M_2$ elde edilir. Sonuç olarak,

tüm çözümlerin sınırlı olduğu görülür. Ayrıca uygulanabilir bölge

$$\Gamma = \left\{ (T, E, I, V)^T : 0 \leq T \leq K_1, 0 \leq E(t) \leq K_2, 0 \leq E(t) + I(t) \leq M_1, 0 \leq V(t) \leq M_2 \right\}$$

ile tanımlanabilir. □

Lemma 5.14. Sistemdeki parametrelere bağlı olarak

$$\begin{aligned} \delta_1 &= \min\{\mu_1, c\} \\ M_1 &= \frac{1}{\delta_1} \left(s + K_1 r_2 + \frac{r_3 K_2}{4} \right) \\ M_2 &= \frac{N\delta}{\mu_2} M_1 \end{aligned}$$

şeklinde tanımlansın. (5.1) sistemi için uygulanabilir bölge

$$\Gamma = \left\{ (T, E, I, V)^T : 0 \leq T \leq K_1, 0 \leq E(t) \leq K_2, \right. \\ \left. 0 \leq E(t) + I(t) \leq M_1, 0 \leq V(t) \leq M_2 \right\} \quad (5.41)$$

şeklinde tanımlıdır ve bu Γ bölgesi sisteme göre pozitif değişmezdir.

5.3.2 Denge Noktaları ve Lokal Kararlılık Analizi

Bu alt bölümde, sistemin denge noktasının civarındaki çözümlerinin lokal davranışı incelemek amacıyla; sistemin denge noktaları sistemde yer alan parametrelere bağlı olarak belirlenecek ve denge noktalarının lokal kararlılık analizi ifade edilecektir. İlk olarak kolaylık olması açısından sistemde tanımlı parametrelere bağlı olarak

$$\begin{aligned} p &= r_3 - \mu_1 > 0 \\ \gamma &= \frac{r_3}{K_2} \end{aligned}$$

yeni parametrelerini tanımlayalım. Bu durumda, (5.38) sisteminin vektör diferensiyel denklem formunda ifade edilmiş hali olan (5.40) sisteminde tanımlanan fonksiyonlar

$$\begin{aligned} f_1(t) &= r_1 T(t) \left(1 - \frac{T(t)}{K_1} \right) - k_1 T(t) E(t) \\ f_2(t) &= r_2 T(t) + p E(t) + \gamma E(t)^2 + s - \theta k_1 T(t) E(t) - k_2 E(t) V(t) - k_3 E(t) I(t) \\ f_3(t) &= k_2 E(t) V(t) + k_3 E(t) I(t) - c I(t) \\ f_4(t) &= N \delta I(t) - \mu_2 V(t) \end{aligned}$$

şeklinde yeni parametrelere bağlı olarak ifade edilebilir. Ayrıca yine çalışmanın devamındaki analizleri kolaylaştırması adına $\Sigma = \mu_2 k_3 + N\delta k_2$ olmak üzere,

$$\begin{aligned} R_0 &= \frac{s\Sigma^2 + cp\mu_2\Sigma}{c^2\mu_2^2\gamma}, \\ R_1 &= \frac{r_1\Sigma}{c\mu_2 k_1} \end{aligned} \quad (5.42)$$

sistemdeki parametrelere bağlı iki yeni parametre olarak tanımlayalım. Öyleyse, (5.38) sisteminin denge noktaları aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1. HIV enfeksiyonu veya tümör içermeyen sağlıklı denge noktası parametrelere bağlı olarak aşağıdaki şekildedir:

$$S_{01} = \left(0, \frac{p + \sqrt{p^2 + 4s\gamma}}{2\gamma}, 0, 0 \right)^T.$$

2. Tümör içerip enfekte olmamış durumu açıklayan denge noktası aşağıda yer almaktadır:

$$S_{02} = \left(K_1 \left(1 - \frac{k_1}{r_1} E_{02} \right), E_{02}, 0, 0 \right)^T.$$

Burada E_{02} , $h(E) = AE^2 + BE + C$ polinomunun reel köküdür. Polinomun katsayıları ise $A = \theta K_1 \frac{k_1^2}{r_1} - \gamma$, $B = p - \theta K_1 k_1 - K_1 \frac{k_1}{r_1} r_2$ ve $C = s + K_1 r_2$ ile tanımlıdır.

3. Tümör içermeyen enfekte denge noktası ise

$$S_1 = (0, E_1, I_1, V_1)^T$$

ile verilir. Burada

$$\begin{aligned} E_1 &= \frac{r_1}{k_1 R_1}, \\ I_1 &= \frac{c\mu_2^2\gamma}{\Sigma^2} (R_0 - 1), \\ V_1 &= N\delta \frac{c\mu_2\gamma}{\Sigma^2} (R_0 - 1) \end{aligned}$$

şeklinde tanımlıdır.

4. Tümör içeren enfekte denge noktası ise

$$S_2 = (T_2, E_2, I_2, V_2)^T$$

ile verilir. Burada

$$T_2 = K_1 \left(1 - \frac{1}{R_1} \right),$$

$$E_2 = \frac{r_1}{k_1 R_1},$$

$$I_2 = \frac{c\gamma\mu_2^2}{\Sigma^2} (R_0 - 1) + \frac{\mu_2 k_1}{\Sigma r_1} K_1 \left(1 - \frac{1}{R_1} \right) (R_1 r_2 - \theta r_1),$$

$$V_2 = \frac{N\delta}{\mu_2} \left(\frac{c\gamma\mu_2^2}{\Sigma^2} (R_0 - 1) + \frac{\mu_2 k_1}{\Sigma r_1} K_1 \left(1 - \frac{1}{R_1} \right) (R_1 r_2 - \theta r_1) \right)$$

dır.

Unutulmamalıdır ki denge noktaları da sistemin birer çözümüdür. Öyleyse denge noktalarının pozitif olduğu şartları belirlemek önemlidir. Bu şartları belirleyen lemma ifade edilmiştir.

Lemma 5.15. *Kabul edelim ki $R_{01} = r_2 - \theta r_1 > 0$ ve $R_{02} = 2c\gamma\mu_2 - p\Sigma > 0$ olsun.*

1. *Sağlıklı denge noktası S_{01} her zaman pozitifdir.*
2. *$h(E)$ fonksiyonunun kökü E_{02} , pozitif ve bu kök için $E_{02} < \frac{r_1}{k_1}$ eşitsizliği sağlanıyor ise enfekte olmamış denge noktası S_{02} pozitifdir.*
3. *Eğer $R_0 > 1$,*
 - a. *Tümör içermeyen enfekte denge noktası S_1 pozitifdir.*
 - b. *Ek olarak $R_1 > 1$ ise, tümör içeren enfekte denge noktası S_2 pozitifdir.*

HIV ile enfekte olmuş bir birey hayat boyu HIV taşıyıcısı olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla, yukarıda verilen denge noktalarından sadece S_1 ve S_2 biyolojik olarak mümkündür. Öyleyse, matematiksel analizlerin de sadece bu denge noktaları için yapılması doğru olacaktır. Ancak tüm dinamiği anlamamıza yardımcı olması adına S_{01} ve S_{02} denge noktalarının lokal kararlılık analizi ile ilgili teorem ispatsız olarak ifade edilmiştir.

Teorem 5.7. *Kabul edelim ki $R_{01} = r_2 - \theta r_1 > 0$ olsun. Ayrıca $R_{03} = sk_1^2 + pk_1 r_1 - \gamma r_1^2$ olarak tanımlansın.*

(P₁) *$R_0 < 1$ ve $R_{03} > 0$ şartları sağlanıyor ise sağlıklı denge noktası S_{01} lokal asimptotik karardır.*

Eğer $R_{03} < 0$ veya $R_0 > 1$ olur ise kararsızdır.

(P₂) *Tümör içeren enfekte olmamış denge noktası S_{02} , $R_0 < 1$ ve $R_{03} < 0$ şartları sağlanıyor ise lokal asimptotik karardır.*

Eğer $R_{03} > 0$ veya $R_0 > 1$ olur ise kararsızdır.

Şimdi ise (5.38) sisteminin S_1 ve S_2 denge noktaları için lokal kararlılık analizi ifade edilecektir. Bölüm 3.3.1'de yer alan lokal kararlılık teorisi kullanılarak, bu denge noktalarının lokal asimptotik kararlı olması için sistemdeki parametreler üzerine konulması gereken şartlar belirlenmiştir. Sonuç olarak, bu şartlar aşağıdaki teorem ile ifade edilmiştir.

Teorem 5.8. *Kabul edelim ki*

$$(K_1) R_{01} = r_2 - \theta r_1 > 0 \text{ ve } R_{02} = 2c\gamma\mu_2 - p\Sigma > 0$$

$$(K_2) R_0 > 1$$

şartları sağlansın. Bu takdirde,

(SK₁) *Tümörsüz enfekte denge noktası S_1 , $R_1 < 1$ ise lokal asimptotik kararlıdır. Ayrıca $R_1 > 1$ ise kararsızdır.*

(SK₂) *Enfekte denge noktası S_2 , $R_1 > 1$ ise lokal asimptotik kararlıdır.*

İspat. (5.38) sistemi, tümörsüz enfekte denge noktası S_1 civarında lineerleştirilerek sistemin Jakobiyen matrisi

$$J_{S_1} = \begin{bmatrix} r_1 \frac{R_1 - 1}{R_1} & 0 & 0 & 0 \\ r_2 - \theta k_1 \frac{1}{R_1 k_1} r_1 & -\frac{1}{\Sigma} R_{02} - c \frac{\gamma}{\Sigma} \mu_2 (R_0 - 1) & -\frac{c}{\Sigma} \mu_2 k_3 & -\frac{c}{\Sigma} \mu_2 k_2 \\ 0 & c \frac{\gamma}{\Sigma} \mu_2 (R_0 - 1) & -Nc \frac{\delta}{\Sigma} k_2 & \frac{c}{\Sigma} \mu_2 k_2 \\ 0 & 0 & N\delta & -\mu_2 \end{bmatrix} \quad (5.43)$$

olarak elde edilir. Bu matrisin karakteristik denklemi, katsayıları sistemdeki parametrelere bağlı olarak

$$\begin{aligned} a_1 &= \frac{1}{\Sigma} (R_{01} + \Sigma\mu_2 + c\mu_2 k_1 (1 - R_1) + Nc\delta k_2 + c\gamma\mu_2 (R_0 - 1)), \\ a_2 &= \frac{R_{01}}{\Sigma^2} (\Sigma\mu_2 + Nc\delta k_2 + c\mu_2 k_1 (1 - R_1)) + \frac{c\mu_2 k_1}{\Sigma^2} (1 - R_1) (\Sigma\mu_2 + Nc\delta k_2) \\ &\quad + \frac{c\mu_2 \gamma}{\Sigma^2} (R_0 - 1) (\Sigma\mu_2 + c\mu_2 k_1 (1 - R_1) + c\Sigma), \\ a_3 &= \frac{c\mu_2 R_{01} k_1}{\Sigma^3} (1 - R_1) (\Sigma\mu_2 + Nc\delta k_2) + \frac{c^2 \mu_2^2 \gamma}{\Sigma} (R_0 - 1) \\ &\quad + \frac{c^2 \mu_2 k_1 \gamma}{\Sigma^3} \mu_2 \Sigma (R_0 - 1) (1 - R_1) (c + \mu_2), \\ a_4 &= \frac{c^3 \mu_2^3 k_1 \gamma}{\Sigma^2} (R_0 - 1) (1 - R_1) \end{aligned}$$

olmak üzere

$$P(\lambda) = \lambda^4 + a_1 \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_3 \lambda + a_4 \quad (5.44)$$

ile verilir. Şimdi, belirlenen bu karakteristik denklemin köklerinin işaretinin analizini yapmak için Routh-Hurwitz kriterini bir modifikasyonu olan Liénard-Chipart kriterini kullanacağız. Bu kriter, Routh-Hurwitz kriterinde gerekli olan hesaplamaları daha

kolay hesaplamalara indirgemektedir. (Detaylar için EK 1'e başvurulabilir.) Öncelikle, karakteristik denklemdeki katsayılar için $a_1a_2 - a_3$ ifadesini hesaplayalım:

$$\begin{aligned}
a_1a_2 - a_3 &= \frac{c\gamma\mu_2}{\Sigma^2} (R_0 - 1) (N\delta k_2 c^2 + (R_{02} + 2c\gamma\mu_2)(c + \mu_2)) \\
&+ \frac{c^2\mu_2^2 k_1^2}{\Sigma^3} (R_1 - 1)^2 (R_{02} + c\gamma\mu_2 (R_0 - 1)) \\
&+ \frac{c\mu_2 k_1}{\Sigma^3} (1 - R_1) (R_{02} + c\gamma\mu_2 (R_0 - 1))^2 \\
&+ \frac{c\gamma\mu_2}{\Sigma^3} (\Sigma\mu_2 + Nc\delta k_2) (R_0 - 1) (2c\mu_2 k_1 (1 - R_1) + (R_{02} + \Sigma\mu_2)) \\
&+ \frac{1}{\Sigma^3} (\Sigma\mu_2 + Nc\delta k_2)^2 (R_{02} + c\mu_2 k_1 (1 - R_1)) \\
&+ \frac{1}{\Sigma^3} (\Sigma\mu_2 + Nc\delta k_2) (R_{02} + c\mu_2 k_1 (1 - R_1))^2.
\end{aligned}$$

Buradan, $R_0 > 1$ olduğundan, $R_1 < 1$ şartı altında $a_1 > 0$, $a_2 > 0$, $a_3 > 0$, $a_4 > 0$ ve $a_1a_2 - a_3 > 0$ sağlanır. Sonuç olarak Liénard-Chipart Kriterinden, (5.44)'teki karakteristik denklemin tüm köklerinin negatif reel kısmı olduğu sonucuna ulaşılr. O halde, tümörsüz enfekte denge noktası S_1 lokal asimptotik kararlıdır. Ek olarak, eğer $R_1 > 1$ ise $a_4 < 0$ dir. Bu durum ise Routh-Hurwitz kriterinden S_1 denge noktasının kararsız olduğu anlamına gelir.

Benzer şekilde, (5.38) sistemi, enfekte denge noktası S_2 civarında lineerleştirilerek sistemin Jakobiyen matrisi belirlenebilir. Bu matrisin karakteristik denklemi için katsayılar sistemde yer alan parametreler cinsinden

$$\begin{aligned}
a_1 &= \frac{1}{c\Sigma\mu_2 R_1^2} \left(\begin{array}{l} c^2\gamma\mu_2^2 R_1^2 (R_0 - 1) + c\mu_2 R_1^2 R_{02} + \Sigma^2 K_1 R_1 r_2 (R_1 - 1) \\ + c\mu_2 R_1^2 (\Sigma\mu_2 + Nc\delta k_2 + c\mu_2 k_1 (R_1 - 1)) \end{array} \right), \\
a_2 &= \frac{1}{c\Sigma^2 \mu_2 R_1^2} \left(\begin{array}{l} c^2\gamma\mu_2^2 R_1^2 (R_0 - 1) (\Sigma\mu_2 + c\Sigma + c\mu_2 k_1 (R_1 - 1)) \\ + c\mu_2 R_1^2 R_{02} (\Sigma\mu_2 + Nc\delta k_2 + c\mu_2 k_1 (R_1 - 1)) \\ + c\theta\Sigma\mu_2 K_1 k_1 R_1 (R_1 - 1) (c\mu_2 k_1 (R_1 - 1) + (\Sigma\mu_2 + Nc\delta k_2)) \\ + \Sigma^2 K_1 (R_1 - 1) (\Sigma(c + \mu_2) (R_1 r_2 - \theta r_1) + c\mu_2 k_1 R_1 (R_1 r_2 - \theta r_1)) \\ + c^2\mu_2^2 R_1^2 k_1 (\Sigma\mu_2 + Nc\delta k_2) (R_1 - 1) \end{array} \right), \\
a_3 &= \frac{1}{\Sigma^3 R_1^2} \left(\begin{array}{l} \Sigma^2 K_1 (R_1 r_2 - \theta r_1) (R_1 - 1) (\Sigma^2 + \Sigma k_1 (c + \mu_2) (R_1 - 1)) \\ + \Sigma^2 K_1 k_1 (R_1 r_2 - \theta r_1) (R_1 - 1) (\Sigma\mu_2 + Nc\delta k_2) \\ + c\mu_2 R_1 k_1 (\Sigma\mu_2 + Nc\delta k_2) (R_1 - 1) (\Sigma K_1 \theta k_1 (R_1 - 1) + R_1 R_{02}) \\ \Sigma c^2\gamma\mu_2^2 R_1^2 (R_0 - 1) (\Sigma + k_1 (c + \mu_2) (R_1 - 1)) \end{array} \right), \\
a_4 &= \frac{c\mu_2 k_1}{\Sigma^2 R_1^2} (R_1 - 1) (c^2\gamma\mu_2^2 R_1^2 (R_0 - 1) + \Sigma^2 K_1 (R_1 - 1) (R_1 r_2 - \theta r_1))
\end{aligned}$$

olmak üzere

$$P(\lambda) = \lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + a_4 \quad (5.45)$$

ile verilir. Aynı şekilde, özdeğerlerin negatif reel kısma sahip olduğunu göstermek için

Liénard-Chipart kriterini kullanacağız. Bunun için

$$\begin{aligned}
a_1 a_2 - a_3 = & \Sigma^4 K_1^2 r_2 (R_1 - 1)^2 (R_1 r_2 - \theta r_1) (c \Sigma + \Sigma \mu_2) \\
& + c \Sigma^4 \mu_2 K_1^2 R_1 k_1 r_2 (R_1 - 1)^2 (R_1 r_2 - \theta r_1) \\
& + c \theta \Sigma^3 \mu_2 K_1^2 R_1 k_1 r_2 (R_1 - 1)^2 (\Sigma \mu_2 + N c \delta k_2) \\
& + c^2 \theta \Sigma^3 \mu_2^2 K_1^2 R_1 k_1^2 r_2 (R_1 - 1)^3 \\
& + c \Sigma^3 \mu_2 K_1 R_1 R_{02} (c + \mu_2) (R_1 - 1) (R_1 r_2 - \theta r_1) \\
& + c \Sigma^2 \mu_2 K_1 R_1 R_{02} (R_1 - 1) (R_1 r_2 - \theta r_1) (\Sigma \mu_2 + N c \delta k_2) \\
& + c^2 \Sigma^2 \mu_2^2 K_1 R_1 R_{02} k_1 (R_1 - 1)^2 (R_1 r_2 - \theta r_1) \\
& + c^2 \Sigma^2 \mu_2^2 K_1 R_1^2 R_{02} k_1 (R_1 - 1) (R_1 r_2 - \theta r_1) \\
& + 2c^2 \gamma \Sigma^3 \mu_2^2 K_1 R_1 (c + \mu_2) (R_0 - 1) (R_1 - 1) (R_1 r_2 - \theta r_1) \\
& + c^3 \gamma \Sigma^2 \mu_2^3 K_1 R_1 k_1 (R_0 - 1) (R_1 - 1)^2 (R_1 r_2 - \theta r_1) \\
& + c^3 \gamma \Sigma^2 \mu_2^3 K_1 R_1^2 k_1 (R_0 - 1) (R_1 - 1) (R_1 r_2 - \theta r_1) \\
& + c^2 \Sigma^2 \mu_2^2 K_1 R_1 k_1 (R_1 - 1)^2 (2 \Sigma \mu_2 + 2 N c \delta k_2) (R_1 r_2 - \theta r_1) \\
& + c^3 \Sigma^2 \mu_2^3 K_1 R_1^2 k_1^2 (R_1 - 1)^2 (R_1 r_2 - \theta r_1) \\
& + c \Sigma^2 \mu_2 K_1 R_1 (R_1 - 1) (R_1 r_2 - \theta r_1) (N \delta k_2 c^2 \Sigma + N \delta k_2 c \Sigma \mu_2 + \Sigma^2 \mu_2^2) \\
& + c^4 \theta \gamma \Sigma \mu_2^4 K_1 R_1^2 k_1^2 (R_0 - 1) (R_1 - 1)^2 \\
& + c^3 \theta \gamma \Sigma \mu_2^3 K_1 R_1^2 k_1 (R_0 - 1) (R_1 - 1) (\Sigma \mu_2 + N c \delta k_2) \\
& + c^3 \theta \gamma \Sigma^2 \mu_2^3 K_1 R_1 k_1 r_1 (R_0 - 1) (R_1 - 1)^2 \\
& + c^2 \theta \gamma \Sigma^3 \mu_2^2 K_1 R_1 r_1 (c + \mu_2) (R_0 - 1) (R_1 - 1) \\
& + 2c \theta \Sigma^2 \mu_2 K_1 R_1 R_{02} r_1 (R_1 - 1) (\Sigma \mu_2 + N c \delta k_2) \\
& + 2c^2 \theta \Sigma^2 \mu_2^2 K_1 R_1 R_{02} k_1 r_1 (R_1 - 1)^2 \\
& + c^3 \theta \Sigma \mu_2^3 K_1 R_1^2 k_1^2 (R_1 - 1)^2 (\Sigma \mu_2 + N c \delta k_2) + c^4 \theta \Sigma \mu_2^4 K_1 R_1^2 k_1^3 (R_1 - 1)^3 \\
& + c^2 \theta \Sigma \mu_2^2 K_1 R_1^2 (R_1 - 1) (\Sigma \mu_2 + N c \delta k_2)^2 \\
& + c^2 \theta \Sigma^2 \mu_2^2 K_1 R_1 r_1 (R_1 - 1)^2 (\Sigma \mu_2 + N c \delta k_2) \\
& + c^4 \gamma^2 \mu_2^4 R_1^3 \Sigma (R_0 - 1)^2 (c + \mu_2) \\
& + c^5 \gamma^2 \mu_2^5 R_1^3 k_1 (R_0 - 1)^2 (R_1 - 1) \\
& + c^3 \gamma \mu_2^3 R_1^3 R_{02} \Sigma (R_0 - 1) (c + \mu_2) \\
& + c^3 \gamma \mu_2^3 R_1^3 R_{02} (R_0 - 1) (\Sigma \mu_2 + N c \delta k_2) \\
& + 2c^4 \gamma \mu_2^4 R_1^3 R_{02} k_1 (R_0 - 1) (R_1 - 1) + c^5 \gamma \mu_2^5 R_1^3 k_1^2 (R_0 - 1) (R_1 - 1)^2 \\
& + 2c^4 \gamma \mu_2^4 R_1^3 k_1 (R_0 - 1) (R_1 - 1) (\Sigma \mu_2 + N c \delta k_2) \\
& + c^3 \gamma \mu_2^3 R_1^3 (R_0 - 1) \Sigma (\Sigma \mu_2^2 + N c^2 \delta k_2 + N c \delta \mu_2 k_2) \\
& + c^2 \mu_2^2 R_1^3 (R_{02} + \Sigma \mu_2 + N c \delta k_2) (R_{02} + c \mu_2 k_1 (R_1 - 1)) (\Sigma \mu_2 + N c \delta k_2) \\
& + c^3 \mu_2^3 R_1^3 k_1 (R_1 - 1) (R_{02} + \Sigma \mu_2 + N c \delta k_2) (R_{02} + c \mu_2 k_1 (R_1 - 1)).
\end{aligned}$$

hesaplanır. Buradan, $R_0 > 1$ olduğundan $R_1 > 1$ şartı altında $a_1 > 0$, $a_2 > 0$, $a_3 > 0$, $a_4 > 0$ ve $a_1 a_2 - a_3 > 0$ olur. Öyleyse Liénard-Chipart Kriterinden, (5.45)'teki karakteristik denklemin tüm köklerinin negatif reel kısmı olduğu sonucuna ulaşılır. O halde, tümörsüz enfekte denge noktası S_2 lokal asimptotik kararlıdır. \square

Çizelge 5.1: Denge Noktalarının Pozitiflik ve Kararlılık Durumları

Ek Şartlar	$R_0 < 1$		$R_0 > 1$	
	$R_{03} > 0$	$R_{03} < 0$	$R_1 < 1$	$R_1 > 1$
S_{01}	LAK	kararsız	kararsız	kararsız
S_{02}	kararsız	LAK	negatif	negatif
S_1	negatif	negatif	LAK	kararsız
S_2	negatif	negatif	negatif	LAK

Sonuç olarak, sistemde var olan tüm denge noktalarının pozitiflik ve lokal kararlılık durumlarına ait bir özet yukarıdaki tabloda yer almaktadır. Burada, HIV ile enfekte olmuş bir birey hayat boyu HIV taşıyıcısı olduğu ve biyolojik bir sistemin matematiksel analizlerini yaptığımız unutulmamalıdır. Dolayısıyla, S_{01} ve S_{02} denge noktaları gerçek dünyada gözlemlenmemektedir.

5.3.3 Enfeksiyon Üretme Temel Eşik Değeri

Bu alt bölümde, (5.38) sistemi kompartmanlı model olarak düşünülerek yeniden ifade edilecektir. Yani sistemin tasvir ettiği dinamikteki popülasyon; HIV ile enfekte olan ve enfekte olmayan bölümler olmak üzere iki genel sınıfa ayrılacaktır. Buradaki amaç, HIV için sistemdeki parametrelere bağlı olarak enfeksiyon üretme temel eşik değerini hesaplanmasıdır. Bu hesaplama için gelecek nesil matrisi yöntemi kullanılacaktır.

Öncelikle, kabul edelim ki $R_{01} > 0$, $R_{02} > 0$ olsun. (5.38) sistemi 4 tane kompartman içeren heterojen bir popülasyondur. Sistemi, ilk iki kompartman hastalık kompartmanına ve geriye kalan iki kompartman ise hastalısız kompartmana karşılık gelecek şekilde yeniden düzenleyelim. Yani

$$\mathbf{X} = (I, V, T, E)^T$$

olsun. Öyleyse (5.38) sistemi kompartmanlı model olarak aşağıdaki biçimde yazılabilir:

$$\dot{\mathbf{X}} = \tilde{\mathbf{F}}(\mathbf{X}) = \mathcal{F}(\mathbf{X}) - \mathcal{V}(\mathbf{X}). \quad (5.47)$$

Burada $\mathcal{F} = (\mathcal{F}_1, \mathcal{F}_2, \dots, \mathcal{F}_4)^T$ ve $\mathcal{V} = (\mathcal{V}_1, \mathcal{V}_2, \dots, \mathcal{V}_4)^T$ olup

$$\mathcal{F}_1 = k_2 E(t)V(t) + k_3 E(t)I(t),$$

$$\mathcal{F}_2 = N\delta I(t),$$

$$\mathcal{F}_3 = 0,$$

$$\mathcal{F}_4 = 0,$$

ve $i = 1, 2, 3, 4$ için $\mathcal{V}_i = \mathcal{V}_i^- - \mathcal{V}_i^+$ olmak üzere

$$\mathcal{V}_1^- = cI(t) \quad \text{ve } \mathcal{V}_1^+ = 0,$$

$$\mathcal{V}_2^- = \mu_2 V(t) \quad \text{ve } \mathcal{V}_2^+ = 0,$$

$$\mathcal{V}_3^- = \frac{r_1}{K_1} T(t)^2 + k_1 T(t)E(t) \quad \text{ve } \mathcal{V}_3^+ = r_1 T(t),$$

$$\mathcal{V}_4^- = \theta k_1 T(t)E(t) + k_2 E(t)V(t) + k_3 E(t)I(t) \quad \text{ve } \mathcal{V}_4^+ = s + r_2 T(t) + pE(t) + \gamma E(t)^2,$$

ile tanımlanır. Ayrıca her $i = 1, 2, 3, 4$ için $f_i(\mathbf{X}) = \mathcal{F}_i(\mathbf{X}) - \mathcal{V}_i(\mathbf{X})$ olmak üzere

$\tilde{\mathbf{F}} = (f_1, f_2, f_3, f_4)^T$ dir. Ek olarak biliyoruz ki bu sistem için enfeksiyonsuz denge noktalarının kümesi $\mathbf{S} = \{S_{01}, S_{02}\}$ olur. Öyleyse aşağıda verilen koşulların sağlandığı kolayca görülebilir:

(A1) $\mathbf{X} \geq 0$ ise her $i = 1, 2, 3, 4$ için $\mathcal{F}_i(\mathbf{X}), \mathcal{V}_i^-(\mathbf{X}), \mathcal{V}_i^+(\mathbf{X}) \geq 0$ olur.

(A2) $X_i = 0$ ise $\mathcal{V}_i^- = 0$ olur.

(A3) $i > 2$ için $\mathcal{F}_i = 0$ olur.

(A4) $X \in \mathbf{S}$ ise $i = 1, 2$ için $\mathcal{F}_i(\mathbf{X}) = 0$ ve $\mathcal{V}_i^-(\mathbf{X}) = 0, \mathcal{V}_i^+(\mathbf{X}) = 0$ olur.

(A5) $R_{03} > 0$ ise (5.47) sisteminin enfeksiyonsuz denge noktası S_{01} 'de hesaplanan Jakobiyen matrisi $D\tilde{\mathbf{F}}(S_{01})$ 'in özdeğerlerinin hepsinin reel kısmı negatif olur.

Şimdi ise Lemma 3.1'i kullanarak 2×2 boyutundaki F ve V matrislerini belirleyelim:

$$D\mathcal{F}(S_{01}) = \begin{pmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad D\mathcal{V}(x_0) = \begin{pmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{pmatrix}.$$

$1 \leq i, j \leq 2$ için

$$F = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial X_j}(S_{01}) \right] = \begin{bmatrix} k_3 \frac{p + \sqrt{p^2 + 4s\gamma}}{2\gamma} & k_2 \frac{p + \sqrt{p^2 + 4s\gamma}}{2\gamma} \\ N\delta & 0 \end{bmatrix}$$

ve

$$V = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial X_j}(S_{01}) \right] = \begin{bmatrix} c & 0 \\ 0 & \mu_2 \end{bmatrix}$$

ile tanımlıdır. Ayrıca Lemma 3.1'den V matrisinin tekil olmayan bir M-matris olduğunu biliyoruz. Bu nedenle tersi vardır ve negatif olmayan bir matristir. Öyleyse FV^{-1} matrisi de negatif olmayan bir matristir. Şimdi de Tanım 3.9 kullanılarak gelecek nesil matrisi

$$K = FV^{-1} = \begin{bmatrix} k_3 \frac{p+\sqrt{p^2+4s\gamma}}{2\gamma} & k_2 \frac{p+\sqrt{p^2+4s\gamma}}{2\gamma} \\ N\delta & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{1}{c} & 0 \\ 0 & \frac{1}{\mu_2} \end{bmatrix}$$

$$= \begin{bmatrix} \frac{k_3}{c} \frac{p+\sqrt{p^2+4s\gamma}}{2\gamma} & \frac{k_2}{\mu_2} \frac{p+\sqrt{p^2+4s\gamma}}{2\gamma} \\ \frac{N}{c}\delta & 0 \end{bmatrix}$$

olarak bulunur. Sonuç olarak enfeksiyon üretme temel eşik değeri \mathfrak{R}_0 , gelecek nesil matrisinin spektral yarıçapı olarak

$$\mathfrak{R}_0 = \rho(K) = \rho(FV^{-1}) = \frac{1}{2c} \left(E_{01}k_3 + \sqrt{\frac{1}{\mu_2} (\mu_2 E_{01}^2 k_3^2 + 4Nc\delta k_2 E_{01})} \right) \quad (5.48)$$

şeklinde hesaplanır. Burada $E_{01} = \frac{p+\sqrt{p^2+4s\gamma}}{2\gamma}$ olmak tanımlanmıştır. Burada dikkat edilirse

$$\mathfrak{R}_0 = \frac{1}{2c} \left(E_{01}k_3 + \sqrt{\frac{1}{\mu_2} (\mu_2 E_{01}^2 k_3^2 + 4Nc\delta k_2 E_{01})} \right) < 1 \Leftrightarrow R_0 < 1 \quad (5.49)$$

dir.

5.3.4 Çatallanma Analizi

Hastalıkların matematiksel modellemesinin ana hedeflerinden biri, bir popülasyonda yayılan bir hastalığın hangi koşullar altında ortadan kaldırılabileceğini belirlemek veya hangi durumlarda devam edeceğini anlamaktır. Bu amaçla, (5.38) sisteminde kontrol edilmek istenilen hastalık olarak tümörü kabul edelim. Bu durumda sistemde gözlemlenen dinamik, $R_1 < 1$ iken hastalısız yani tümörsüz denge noktası S_1 'in kararlı olması, $R_1 > 1$ olduğunda ise bu dengesi noktasının kararsızlaşıp yeni hastalık yani tümör içeren bir pozitif, kararlı S_2 denge noktasının ortaya çıkmasıdır. Bu gözlem, transkritik çatallanmanın sinyallerini vermektedir.

Bu bölümde, R_1 'i çatallanma parametresi olarak seçerek, kritik çatallanma değeri civarında (5.38) sisteminin denge çözümlerinin davranışlarını inceleyeceğiz. Bu durumu inceleyebilmek için; öncelikle kabul edelim ki $R_{01} > 0$, $R_{02} > 0$ ve $R_0 > 1$ olsun.

Hatırlatma. Aşağıdaki ifadeleri birer hatırlatma olarak tekrar edelim:

- S_1, R_1 çatallanma parametresinin her değeri için sistemin denge noktasıdır. Yani $\forall R_1$ için $\tilde{F}(S_1, R_1) = 0$ dır. S_1 , burada hastalısız yani tümörsüz denge noktasını

göstermektedir.

- Tümör içeren denge noktası S_1 , $R_1 < 1$ iken lokal asimptotik kararlı ve $R_1 > 1$ iken kararsızdır.
- $A = D_{\mathbf{X}}\tilde{\mathbf{F}}(S_1, 0)$, yani A , sistemin denge noktası S_1 ve kritik çatallanma değeri olan $R_1 = 1$ 'de hesaplanmış Jakobiyen matrisi olmak üzere, bu matrisin basit bir $\lambda = 0$ özdeğeri vardır.

Dikkat edilirse, buradaki ikinci ve üçüncü maddeler, enfeksiyonsuz denge noktası S_1 'in kararlılığını kaybettiği ve $R_1 = 1$ kritik değerinde transkritik çatallanma görülebileceği anlamına gelmektedir. Çatallanmanın normal formu, yani merkez manifold üzerindeki vektör alanının analitik formu, Bölüm 3.4'te verilen merkez manifold teoremi kullanılarak türetilir. Üstelik, kritik değer civarında çatallanma lokal olarak karakterize edilebilir. Bunun için, Merkez Manifold Teorisi'ne dayanan Teorem 3.8'i kullanacağız.

Öncelikle $R_1 < 1$ olduğunda $\mu < 0$ ve $R_1 > 1$ iken $\mu > 0$ olacak şekilde yeni bir μ parametresi tanımlayarak, kritik çatallanma değerini 0'a taşıyalım. Öyleyse, (5.38) sistemini aşağıdaki şekilde yeniden yazabiliriz:

$$\dot{\mathbf{X}} = \tilde{\mathbf{F}}(\mathbf{X}, \mu), \mathbf{X} \in \mathbb{R}^4, \mu \in \mathbb{R}, \quad (5.50)$$

burada $\mathbf{X} = (T, E, I, V)^T \in \mathbb{R}^4$ ve $\tilde{\mathbf{F}} = (f_1, f_2, f_3, f_4)^T$ olmak üzere

$$f_1(t) = r_1 T(t) \left(1 - \frac{T(t)}{K_1} \right) - k_1 T(t) E(t)$$

$$f_2(t) = r_2 T(t) + p E(t) + \gamma E(t)^2 + s - \theta k_1 T(t) E(t) - k_2 E(t) V(t) - k_3 E(t) I(t)$$

$$f_3(t) = k_2 E(t) V(t) + k_3 E(t) I(t) - c I(t)$$

$$f_4(t) = N \delta I(t) - \mu_2 V(t)$$

dır. Öyleyse, aşağıdaki teorem bu bölümdeki temel sonucu içermektedir:

Teorem 5.9. $\mu = 0$ kritik değeri civarında, (5.50) sisteminin normal formu

$$\dot{u} = au^2 + b\mu u, \quad (5.51)$$

sistemi ile verilir. Burada

$$a = -\frac{2r_1}{K_1} \text{ ve } b = 2r_1$$

olarak hesaplanır. Yani (5.50) sisteminde $\mu = 0$ kritik değeri için ileri transkritik çatallanma görülmektedir. Sonuç olarak ise (5.38) sisteminde $R_1 = 1$ kritik değerinde ileri transkritik çatallanma görülmektedir.

İspat. Öncelikle $A = D_X \tilde{\mathbf{F}}(S_1, 0)$ Jakobiyen matrisi

$$A = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ r_2 - \theta r_1 & -\frac{1}{\Sigma} R_{02} - c \frac{\gamma}{\Sigma} \mu_2 (R_0 - 1) & -\frac{c}{\Sigma} \mu_2 k_3 & -\frac{c}{\Sigma} \mu_2 k_2 \\ 0 & c \frac{\gamma}{\Sigma} \mu_2 (R_0 - 1) & -N c \frac{\delta}{\Sigma} k_2 & \frac{c}{\Sigma} \mu_2 k_2 \\ 0 & 0 & N \delta & -\mu_2 \end{bmatrix},$$

olarak hesaplanır. Bu matrisin karakteristik denklemi:

$$\begin{aligned} a_1 &= \frac{1}{\Sigma} (R_{01} + \Sigma \mu_2 + N c \delta k_2 + c \gamma \mu_2 (R_0 - 1)), \\ a_2 &= \frac{R_{01}}{\Sigma^2} (\Sigma \mu_2 + N c \delta k_2) + \frac{c \mu_2 \gamma}{\Sigma^2} (R_0 - 1) (\Sigma \mu_2 + c \Sigma), \\ a_3 &= \frac{c^2 \mu_2^2 \gamma}{\Sigma} (R_0 - 1), \\ a_4 &= 0 \end{aligned}$$

olmak üzere

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

ile verilir. Öyleyse $a_4 = 0$ olduğundan $A = D_X \tilde{\mathbf{F}}(S_1, 0)$ Jakobiyen matrisinin basit (tek katlı) sıfır özdeğerine sahip olduğu görülür. Şimdi de katsayılar için $a_1 a_2 - a_3$ ifadesini hesaplayalım:

$$\begin{aligned} a_1 a_2 - a_3 &= \frac{c \gamma \mu_2}{\Sigma^2} (R_0 - 1) (N \delta k_2 c^2 + (R_{02} + 2c \gamma \mu_2) (c + \mu_2)) \\ &\quad + \frac{c \gamma \mu_2}{\Sigma^3} (\Sigma \mu_2 + N c \delta k_2) (R_0 - 1) (R_{02} + \Sigma \mu_2) \\ &\quad + \frac{R_{02}}{\Sigma^3} (\Sigma \mu_2 + N c \delta k_2)^2 + \frac{R_{02}^2}{\Sigma^3} (\Sigma \mu_2 + N c \delta k_2). \end{aligned}$$

Öyleyse $a_1 > 0$, $a_3 > 0$ ve $a_1 a_2 - a_3 > 0$ şartları sağlanır. Sonuç olarak Routh-Hurwitz kriterinden $A = D_X \tilde{\mathbf{F}}(S_1, 0)$ Jakobiyen matrisinin geriye kalan özdeğerlerinin reel kısmı negatiftir. Böylece Teorem 3.8'in (T_1) şartını sağladığı görülür.

A matrisinin sıfır özdeğerine karşılık, $vw = 1$ olacak şekilde seçilmiş, negatif olmayan sağ özvektörü w ve negatif olmayan sol özvektörü v olsun. Öyleyse bu özvektörler

$$w = \left(1, 0, \frac{\Sigma r_2 - c \theta \mu_2 k_1}{c \Sigma}, \frac{N \delta (\Sigma r_2 - c \theta \mu_2 k_1)}{c \mu_2 \Sigma} \right)^T \text{ ve } v = (1, 0, 0, 0)$$

şeklinde hesaplanır. Böylece Teorem 3.8'in (T_2) şartının sağlandığı görülür. Öyleyse Teorem 3.8'de (3.13a) ve (3.13b) ile ifade edilen formülleri kullanabiliriz. Bu

formülleri kullanabilmek adına ilk olarak,

$$\begin{aligned}
\frac{\partial f_1}{\partial X_1}(S_1, 0) &= 0, \\
\frac{\partial^2 f_1}{\partial X_1^2}(S_1, 0) &= -\frac{2}{K_1}r_1, \\
\frac{\partial^2 f_1}{\partial X_1 \partial X_2}(S_1, 0) &= -k_1, \\
\frac{\partial^2 f_1}{\partial X_1 \partial X_3}(S_1, 0) &= 0, \\
\frac{\partial^2 f_1}{\partial X_1 \partial X_4}(S_1, 0) &= 0
\end{aligned} \tag{5.52}$$

hesaplanır. Sonuç olarak

$$\begin{aligned}
a &= \frac{1}{2} \sum_{k,i,j=1}^4 v_k w_i w_j \frac{\partial^2 \mathbf{f}_k}{\partial X_i \partial X_j}(S_1; 0) = \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^4 v_1 w_i w_j \frac{\partial^2 f_1}{\partial X_i \partial X_j}(S_1, 0) \\
&= \frac{1}{2} \sum_{j=1}^4 w_1 w_j \frac{\partial^2 f_1}{\partial X_1 \partial X_j}(S_1, 0) + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^4 w_3 w_j \frac{\partial^2 f_1}{\partial X_3 \partial X_j}(S_1, 0) + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^4 w_4 w_j \frac{\partial^2 f_1}{\partial X_4 \partial X_j}(S_1, 0) \\
&= \frac{1}{2} w_1 w_1 \frac{\partial^2 f_1}{\partial X_1^2}(S_1, 0) = -\frac{r_1}{K_1} < 0
\end{aligned}$$

ve

$$\begin{aligned}
b &= \sum_{k,i=1}^4 v_k w_i \frac{\partial^2 \mathbf{f}_k}{\partial X_i \partial \mu}(\mathbf{0}; 0) = \sum_{i=1}^4 v_1 w_i \frac{\partial^2 f_1}{\partial X_i \partial \mu}(S_1, 0) \\
&= v_1 w_1 \frac{\partial^2 f_1}{\partial X_1 \partial \mu}(S_1, 0) + v_1 w_3 \frac{\partial^2 f_1}{\partial X_3 \partial \mu}(S_1, 0) + v_1 w_4 \frac{\partial^2 f_1}{\partial X_4 \partial \mu}(S_1, 0) \\
&= v_1 w_1 \frac{\partial^2 f_1}{\partial X_1 \partial \mu}(S_1, 0) = 2r_1 > 0
\end{aligned}$$

ifadeleri elde edilir. Öyleyse sistemde ileri transkritik çatallanma görülür. \square

5.4 İkinci Modele Gecikme Terimi Eklenmesi

Tez çalışmasının son aşaması olarak, analiz edilen (5.38) modeline gecikme terimi dahil edilerek

$$\begin{aligned}
\frac{dT}{dt} &= r_1 T(t) \left(1 - \frac{T(t)}{K_1} \right) - k_1 T(t) E(t - \tau), \\
\frac{dE}{dt} &= r_2 T(t) + r_3 E(t) \left(1 - \frac{E(t)}{K_2} \right) + s - \mu_1 E(t) - \theta k_1 T(t) E(t - \tau) \\
&\quad - k_2 E(t - \tau) V(t) - k_3 E(t - \tau) I(t), \\
\frac{dI}{dt} &= k_2 E(t - \tau) V(t) + k_3 E(t - \tau) I(t) - cI(t), \\
\frac{dV}{dt} &= N \delta I(t) - \mu_2 V(t)
\end{aligned} \tag{5.53}$$

modeli oluşturulmuştur. Buradaki τ kesikli pozitif gecikme terimi $CD4^+$ T hücrelerinin tümör, HIV ve enfekte olmuş bağışıklık sistemi hücrelerini tanıması için ihtiyaç duyduğu zaman olarak değerlendirilmiştir. Diğer tüm parametre ve değişkenler (5.38) sistem ile aynıdır. Bu sistemin periyodik çözümler ailesine sahip olduğu durum araştırılacaktır. Bu amaçla sistemde Hopf çatallanmanın görülebilmesi için karakteristik denklemin katsayıları üzerine konulması gereken şartlar belirlenecektir.

5.4.1 Hopf Çatallanmanın Varlık Analizi

Öncelikle bu sistemi $\mathbf{X}(t) = (T(t), E(t), E(t - \tau), I(t), V(t))^T$, $\mathbf{F} = (f_1, f_2, f_3, f_4)^T$ ve

$$\begin{aligned} f_1(t) &= r_1 T(t) \left(1 - \frac{T(t)}{K_1}\right) - k_1 T(t) E(t - \tau), \\ f_2(t) &= r_2 T(t) + r_3 E(t) \left(1 - \frac{E(t)}{K_2}\right) + s - \mu_1 E(t) - \theta k_1 T(t) E(t - \tau) \\ &\quad - k_2 E(t - \tau) V(t) - k_3 E(t - \tau) I(t), \\ f_3(t) &= k_2 E(t - \tau) V(t) + k_3 E(t - \tau) I(t) - c I(t), \\ f_4(t) &= N \delta I(t) - \mu_2 V(t) \end{aligned}$$

olmak üzere

$$\dot{\mathbf{X}}(t) = \mathbf{F}(\mathbf{X}, \tau) \quad (5.54)$$

vektörel diferensiyel denklem formunda yeniden yazalım. Sistemde Hopf çatallanmanın görülebilmesi için Teorem 3.10'un koşullarının sağlanması gerekir. Bu koşulları test edebilmek için öncelikle sistemin denge noktasında karakteristik denklemini belirlemeliyiz. Analizler S_1 denge noktası civarında gerçekleştirilecektir. Bunun amacı sistemde tümörün yok olması durumunu araştırmaktır. Bu nedenle sistemde Hopf çatallanma tümörsüz denge noktası

$$S_1 = (0, E_1, I_1, V_1)^T = \left(0, \frac{r_1}{k_1 R_1}, \frac{c \mu_2^2 \gamma}{\Sigma^2} (R_0 - 1), \frac{N \delta c \mu_2 \gamma}{\Sigma^2} (R_0 - 1)\right)^T$$

civarında araştırılacaktır. Bu nedenle, bu bölüm boyunca (K_1) ve (K_2) şartlarının sağlandığını kabul edelim. Ayrıca, kabul edelim ki

$$(K_3) R_1 < 1$$

şartı da sağlansın. Sistemin bu denge noktasında hesaplanan Jakobiyen matrisini belirleyelim.

$$\begin{aligned} f_{11} &= \frac{\partial f_1}{\partial T(t)}, & f_{12} &= \frac{\partial f_1}{\partial E(t)}, & f_{12\tau} &= \frac{\partial f_1}{\partial E(t - \tau)}, & f_{13} &= \frac{\partial f_1}{\partial I(t)}, & f_{14} &= \frac{\partial f_1}{\partial V(t)}, \\ f_{21} &= \frac{\partial f_2}{\partial T(t)}, & f_{22} &= \frac{\partial f_2}{\partial E(t)}, & f_{22\tau} &= \frac{\partial f_2}{\partial E(t - \tau)}, & f_{23} &= \frac{\partial f_2}{\partial I(t)}, & f_{24} &= \frac{\partial f_2}{\partial V(t)}, \end{aligned}$$

$$f_{31} = \frac{\partial f_3}{\partial T(t)}, \quad f_{32} = \frac{\partial f_3}{\partial E(t)}, \quad f_{32\tau} = \frac{\partial f_3}{\partial E(t-\tau)}, \quad f_{33} = \frac{\partial f_3}{\partial I(t)}, \quad f_{34} = \frac{\partial f_3}{\partial V(t)},$$

$$f_{41} = \frac{\partial f_4}{\partial T(t)}, \quad f_{42} = \frac{\partial f_4}{\partial E(t)}, \quad f_{42\tau} = \frac{\partial f_4}{\partial E(t-\tau)}, \quad f_{43} = \frac{\partial f_4}{\partial I(t)}, \quad f_{44} = \frac{\partial f_4}{\partial V(t)},$$

olmak üzere

$$h_1 = f_{11}(S_1), \quad h_2 = f_{12}(S_1), \quad h_3 = f_{12\tau}(S_1), \quad h_4 = f_{13}(S_1), \quad h_5 = f_{14}(S_1),$$

$$l_1 = f_{21}(S_1), \quad l_2 = f_{22}(S_1), \quad l_3 = f_{22\tau}(S_1), \quad l_4 = f_{23}(S_1), \quad l_5 = f_{24}(S_1),$$

$$m_1 = f_{31}(S_1), \quad m_2 = f_{32}(S_1), \quad m_3 = f_{32\tau}(S_1), \quad m_4 = f_{33}(S_1), \quad m_5 = f_{34}(S_1),$$

$$n_1 = f_{41}(S_1), \quad n_2 = f_{42}(S_1), \quad n_3 = f_{42\tau}(S_1), \quad n_4 = f_{43}(S_1), \quad n_5 = f_{44}(S_1),$$

olsun. Öyleyse sistemdeki parametrelere bağlı olarak bu katsayılar

$$\begin{aligned} h_1 &= \frac{c\mu_2 k_1}{\Sigma} (R_1 - 1), & h_2 &= 0, & h_3 &= 0, \\ h_4 &= 0, & h_5 &= 0, \\ l_1 &= \frac{1}{\Sigma} (\Sigma r_2 - c\theta\mu_2 k_1), & l_2 &= \frac{1}{\Sigma} (p\Sigma - 2c\gamma\mu_2), & l_3 &= -\frac{c\gamma\mu_2}{\Sigma} (R_0 - 1), \\ l_4 &= -k_3 \frac{\mu_2 c}{\Sigma}, & l_5 &= -k_2 \frac{\mu_2 c}{\Sigma}, \\ m_1 &= 0, & m_2 &= 0, & m_3 &= \frac{c\gamma\mu_2}{\Sigma} (R_0 - 1), \\ m_4 &= -\frac{N\delta k_2 c}{\Sigma}, & m_5 &= k_2 \frac{\mu_2 c}{\Sigma} = -l_5, \\ n_1 &= 0, & n_2 &= 0, & n_3 &= 0, \\ n_4 &= N\delta, & n_5 &= -\mu_2, \end{aligned}$$

olarak hesaplanır. Sonuç olarak sistemin enfekte denge noktasında hesaplanan Jakobiyen matrisi

$$D_{\mathbf{x}}\mathbf{F}(\mathbf{S}_1; \tau) = \begin{pmatrix} h_1 & 0 & 0 & 0 \\ l_1 & l_2 + l_3 e^{-\lambda\tau} & l_4 & l_5 \\ 0 & m_3 e^{-\lambda\tau} & m_4 & m_5 \\ 0 & 0 & n_4 & n_5 \end{pmatrix} \quad (5.55)$$

olarak elde edilir. Öyleyse (5.53) sisteminin karakteristik denklemi

$$a_1 = (-h_1 - l_2 - m_4 - n_5),$$

$$a_2 = (h_1 l_2 + h_1 m_4 + h_1 n_5 + l_2 m_4 + l_2 n_5),$$

$$a_3 = -h_1 l_2 (m_4 + n_5),$$

$$\begin{aligned}
b_1 &= -l_3, \\
b_2 &= (h_1l_3 + l_3l_4 + l_3m_4 + l_3n_5), \\
b_3 &= -l_3(h_1l_4 + h_1m_4 + h_1n_5 + l_4n_5 + m_4n_5), \\
b_4 &= h_1l_3n_5(l_4 + m_4)
\end{aligned}$$

olmak üzere

$$\lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + e^{-\lambda\tau}(b_1\lambda^3 + b_2\lambda^2 + b_3\lambda + b_4) = 0 \quad (5.56)$$

olarak üstel polinom formunda hesaplanır. Hangi koşullar altında, $\tau_0 > 0$ için $\tau = \tau_0$ iken (5.56) denkleminin $\lambda = i\omega_0$ kökünün olduğunu ifade eden lemma aşağıda yer almaktadır.

Lemma 5.16. *Üstel polinom formundaki (5.56) denkleminin bir çift sırf sanal kompleks eşlenik kökü vardır.*

İspat. *Kabul edelim ki $\lambda(\tau_0) = i\omega(\tau_0) = i\omega_0$ olmak üzere, $\lambda = \lambda(\tau) = \alpha(\tau) + i\omega(\tau)$ (5.56) denkleminin bir kökü olsun. Öyleyse, $\tau = \tau_0$ iken $\lambda(\tau_0) = i\omega(\tau_0) = i\omega_0$,*

$$\begin{aligned}
(b_4 - \omega^2 b_2) \cos \tau\omega + (\omega b_3 - \omega^3 b_1) \sin \tau\omega + (\omega^4 - \omega^2 a_2) &= 0, \\
(\omega b_3 - \omega^3 b_1) \cos \tau\omega + (\omega^2 b_2 - b_4) \sin \tau\omega + (\omega a_3 - \omega^3 a_1) &= 0.
\end{aligned} \quad (5.57)$$

denklemlerinin bir kökü olmalıdır. Bu eşitliklerde, her iki tarafın kareleri alınır ve taraf tarafa toplanırsa

$$\begin{aligned}
\omega^8 - (b_1^2 - a_1^2 + 2a_2) \omega^6 - (-a_2^2 + b_2^2 + 2a_1a_3 - 2b_1b_3) \omega^4 \\
- (-a_3^2 + b_3^2 - 2b_2b_4) \omega^2 - b_4^2 = 0
\end{aligned} \quad (5.58)$$

eşitliği elde edilir. Bu durumda, (5.56) denkleminin bir $i\omega_0$ kökünün olabilmesi için $z_0 = \omega_0^2$ olmak üzere,

$$g(z) = z^4 + p_1z^3 + p_2z^2 + p_3z - b_4^2 \quad (5.59)$$

denkleminin pozitif bir z_0 kökü olmalıdır. Burada

$$\begin{aligned}
p_1 &= (a_1^2 - b_1^2 - 2a_2), \\
p_2 &= (a_2^2 - b_2^2 - 2a_1a_3 + 2b_1b_3), \\
p_3 &= (a_3^2 - b_3^2 + 2b_2b_4)
\end{aligned}$$

dır. Şimdi (5.59) ile verilen fonksiyonun pozitif bir kökü olup olamayacağını araştıracağız.

İlk olarak (5.59) fonksiyonu için

$$g(0) = -b_4^2 < 0$$

olduğu görülebilir. Öte taraftan

$$\lim_{z \rightarrow \infty} g(z) = \infty$$

sağlanır. Öyleyse $g(z) = 0$ eşitliğinin en az bir pozitif kökü vardır. Yani, $\omega_0^2 = z_0$ olacak şekilde en az bir pozitif reel z_0 vardır. Öyleyse, (5.58) denkleminin kökü olacak şekilde $\omega_0 > 0$ değeri vardır. Sonuç olarak karakteristik denklemin $\tau = \tau_0$ iken bir çift sırf sanal $\pm i\omega_0$ kökü vardır.

Öyleyse bu özdeğer çiftinin ortaya çıktığı τ_0 değerlerini bulalım. (5.57) denklemlerinden $\sin(\omega\tau)$ ve $\cos(\omega\tau)$ ifadeleri elde edilir ve $i\omega(\tau_0) = i\omega_0$ değeri bu ifadede yerine yazılırsa;

$$\sin(\omega_0\tau_0) = \frac{-(\omega_0^4 - a_2\omega_0^2)(b_3\omega_0 - b_1\omega_0^3) + (a_3\omega_0 - a_1\omega_0^3)(b_4 - b_2\omega_0^2)}{(b_4 - b_2\omega_0^2)^2 + (b_3\omega_0 - b_1\omega_0^3)^2}, \quad (5.60a)$$

$$\cos(\omega_0\tau_0) = -\frac{(\omega_0^4 - a_2\omega_0^2)(b_4 - b_2\omega_0^2) + (a_3\omega_0 - a_1\omega_0^3)(b_3\omega_0 - b_1\omega_0^3)}{(b_4 - b_2\omega_0^2)^2 + (b_3\omega_0 - b_1\omega_0^3)^2} \quad (5.60b)$$

şekilde elde edilir. Buradan $n \in \mathbb{N}_0$ olmak üzere sırf sanal kök çiftlerinin ortaya çıktığı değerler

$$\tau_n = \frac{1}{\omega_0} \arctan \left(-\frac{(\omega_0^4 - a_2\omega_0^2)(b_3\omega_0 - b_1\omega_0^3) + (a_3\omega_0 - a_1\omega_0^3)(b_4 - b_2\omega_0^2)}{(\omega_0^4 - a_2\omega_0^2)(b_4 - b_2\omega_0^2) + (a_3\omega_0 - a_1\omega_0^3)(b_3\omega_0 - b_1\omega_0^3)} \right) + \frac{\pi n}{\omega_0} \quad (5.61)$$

eşitliği ile elde edilir. Sırf sanal kök çiftinin ortaya çıktığı ilk değer $\tau_0 = \min \{ \tau_n : n = 0, 1, 2, \dots \}$ olmak üzere

$$\tau_0 = \frac{1}{\omega_0} \arctan \left(-\frac{(\omega_0^4 - a_2\omega_0^2)(b_3\omega_0 - b_1\omega_0^3) + (a_3\omega_0 - a_1\omega_0^3)(b_4 - b_2\omega_0^2)}{(\omega_0^4 - a_2\omega_0^2)(b_4 - b_2\omega_0^2) + (a_3\omega_0 - a_1\omega_0^3)(b_3\omega_0 - b_1\omega_0^3)} \right) \quad (5.62)$$

ile bulunur. \square

Lemma 5.17.

(K₄) $g(z)$, (5.59) ile verilen fonksiyon olmak üzere $g'(\omega_0^2) > 0$ olsun.

olmak üzere, kabul edelim ki (K₄) şartı sağlansın. Bu takdirde, üstel polinom formundaki (5.56) denkleminin sırf sanal kompleks eşlenik kökü basittir.

İspat. (K₄) şartının sağlandığını kabul edelim. Ayrıca kapalı fonksiyon teoreminden

λ fonksiyonunun τ ya göre türevi için

$$\begin{aligned} \left(\frac{d\lambda}{d\tau}\right)^{-1} &= -\frac{(4\lambda^3 + 3a_1\lambda^2 + 2a_2\lambda + a_3) - \tau e^{-\lambda\tau}(b_1\lambda^3 + b_2\lambda^2 + b_3\lambda + b_4)}{-\lambda e^{-\lambda\tau}(b_1\lambda^3 + b_2\lambda^2 + b_3\lambda + b_4)} \\ &\quad - \frac{e^{-\lambda\tau}(3b_1\lambda^2 + 2b_2\lambda + b_3)}{-\lambda e^{-\lambda\tau}(b_1\lambda^3 + b_2\lambda^2 + b_3\lambda + b_4)} \\ &= -\frac{(4\lambda^3 + 3a_1\lambda^2 + 2a_2\lambda + a_3)}{\lambda(\lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda)} - \frac{\tau}{\lambda} + \frac{(3b_1\lambda^2 + 2b_2\lambda + b_3)}{\lambda(b_1\lambda^3 + b_2\lambda^2 + b_3\lambda + b_4)} \end{aligned}$$

eşitliği elde edilir. O halde,

$$\alpha'(\tau_0) = \operatorname{Re} \left(\frac{d\lambda}{d\tau} \Big|_{\tau=\tau_0} \right) = \frac{g'(\omega_0^2)}{(\omega_0^8 + (a_1^2 - 2a_2)\omega_0^6 + (a_2^2 - 2a_1a_3)\omega_0^4 + a_3^2\omega_0^2)} \quad (5.63)$$

dir. Burada, $(a_1^2 - 2a_2) > 0$ ve $(a_2^2 - 2a_1a_3) > 0$ eşitsizliklerinin sağlandığı direkt hesaplama ile parametrelerin tanımları yerine koyularak görülebilir. Sonuç olarak $\alpha'(\tau_0)$ ifadesinin işareti; $g'(\omega^2)$ 'nin işareti ile belirlenir. Yani, transversalite koşulunun sağlanması $g'(\omega^2)$ ifadesinin işaretine bağlıdır. Öyleyse, (\mathbf{K}_4) koşulu sağlandığı takdirde $g'(\omega_0^2) > 0$ olur. Sonuç olarak $\alpha'(\tau_0) > 0$ dir. Yani; süreklilikten dolayı, varlığı garanti edilen kompleks eşlenik $\pm i\omega_0$ kök çifti τ_0 bir komşuluğunda basittir. \square

Elde edilen tüm sonuçlar birleştirildiğinde, aşağıdaki sonuca ulaşılır.

Sonuç 5.3. Kabul edelim ki (\mathbf{K}_4) şartı sağlansın. $\tau = \tau_0$ değerinde (5.56) karakteristik denkleminin $\lambda_1 = i\omega_0$, $\lambda_2 = \bar{\lambda}_1 = -i\omega_0$ köklerinden geriye kalan köklerinin reel kısmı negatiftir.

Öyleyse aşağıdaki teoremi ispatsız ifade edebiliriz.

Teorem 5.10. Kabul edelim ki (\mathbf{K}_4) koşulu sağlansın. Öyleyse

1. S_1 denge noktası $\tau \in [0, \tau_0)$ iken lokal asimptotik kararlıdır ve $\tau > \tau_0$ iken kararsızdır.
2. $\tau = \tau_0$ iken (5.53) sisteminde Hopf çatallanma meydana gelir.

5.4.2 Hopf Çatallanmanın Yön Analizi

Bu bölümde, tek gecikme içeren (3.13) sisteminde ortaya çıkan periyodik çözümlerin yönünü, kararlılığını ve periyodunu belirleyeceğiz. Bunun için Teorem 3.10'u kullanacağız. Bu teoremin kullanılabilmesi için $c_1(0)$ Liapunov katsayısının hesaplanması gereklidir. Bu bölümdeki amacımız $c_1(0)$ katsayısını hesaplayabilmek için gerekli olan katsayıları hesaplamaktır

Öncelikle $\mathbf{U}(t) = (T(t), E(t), I(t), V(t))^T$ ve

$$B = \begin{bmatrix} A_{11} & 0 & 0 & 0 \\ A_{21} & A_{22} & A_{24} & A_{25} \\ 0 & 0 & A_{34} & A_{35} \\ 0 & 0 & A_{44} & A_{45} \end{bmatrix}, \quad C = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & A_{23} & 0 & 0 \\ 0 & A_{33} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

olsun. Buradaki matris elemanları sistemdeki parametrelere bağlı olarak aşağıdaki şekilde tanımlıdır:

$$\begin{aligned} A_{11} &= r_1 - \frac{c\mu_2 k_1}{\Sigma}, & A_{21} &= \frac{1}{\Sigma} (\Sigma r_2 - c\theta \mu_2 k_1), \\ A_{22} &= \frac{1}{\Sigma} (p\Sigma - 2c\gamma\mu_2), & A_{23} &= -\frac{c\gamma\mu_2}{\Sigma} (R_0 - 1) = -A_{33}, \\ A_{24} &= -\frac{c\mu_2 k_3}{\Sigma}, & A_{25} &= -\frac{c\mu_2 k_2}{\Sigma} = -A_{35}, \\ A_{33} &= \frac{c\gamma\mu_2}{\Sigma} (R_0 - 1), & A_{34} &= -\frac{c}{\Sigma} (\Sigma - \mu_2 k_3), \\ A_{35} &= \frac{c\mu_2 k_2}{\Sigma}, & A_{44} &= N\delta, \\ A_{45} &= -\mu_2. \end{aligned} \tag{5.64}$$

Şimdi, F sistemin lineer olmayan terimlerini içeren fonksiyon olmak üzere (5.53) sistemini,

$$\frac{d\mathbf{U}(t)}{dt} = B\mathbf{U}(t) + C\mathbf{U}(t - \tau) + F(\mathbf{U}(t), \mathbf{U}(t - \tau)) \tag{5.65}$$

şeklinde yeniden yazalım ve $\mu = \tau - \tau_0$ lineer dönüşümü ile τ_0 çatallanma değerini sifıra taşıyalım.

$\theta \in [-\tau, 0]$ için $\mathbf{U}_t(\theta) = \mathbf{U}(t + \theta)$ ve $\phi = (\phi_1, \phi_2, \phi_3, \phi_4)^T \in \mathcal{D} = C([-\tau, 0], \mathbb{R}^4)$ için $L_\mu : \mathcal{D} \rightarrow \mathbb{R}^4$ bir parametrelili sürekli (sınırlı) lineer operatörlerin ailesi olmak üzere (5.65) sistemi

$$\frac{d\mathbf{U}(t)}{dt} = L_\mu(\mathbf{U}_t(\theta)) + \mathbf{h}(\mathbf{U}_t(\theta); \mu) \tag{5.66}$$

fonksiyonel diferensiyel denklem olarak yeniden yazılabilir. Burada $\mathbf{h} : \mathcal{D} \rightarrow \mathbb{R}^4$ en az kuadratik terimler içeren bir operatör ve $\theta \in [-\tau, 0]$ için

$$\begin{aligned} h_1(\phi(\theta); \mu) &= m_{11}\phi_1^2(0) + m_{13}\phi_1(0)\phi_2(-\mu - \tau_0) \\ h_2(\phi(\theta); \mu) &= n_{22}\phi_2^2(0) + n_{13}\phi_1(0)\phi_2(-\mu - \tau_0) + n_{43}\phi_3(0)\phi_2(-\mu - \tau_0) \\ &\quad + n_{53}\phi_4(0)\phi_2(-\mu - \tau_0) \\ h_3(\phi(\theta); \mu) &= r_{43}\phi_3(0)\phi_2(-\mu - \tau_0) + r_{53}\phi_4(0)\phi_2(-\mu - \tau_0) \\ h_4(\phi(\theta); \mu) &= 0 \end{aligned} \tag{5.67}$$

olmak üzere

$$\mathbf{h}(\phi(\theta); \mu) = \begin{bmatrix} h_1(\phi(\theta); \mu) \\ h_2(\phi(\theta); \mu) \\ h_3(\phi(\theta); \mu) \\ h_4(\phi(\theta); \mu) \end{bmatrix} = F(\phi(0), \phi(-\mu - \tau_0)) \quad (5.68)$$

olarak tanımlıdır. Buradaki katsayılar ise sistemdeki parametrelere bağlı olarak aşağıdaki şekilde tanımlıdır:

$$\begin{aligned} m_{11} &= \frac{1}{2} \frac{\partial^2 F_1}{\partial^2 T}(S_1) = -\frac{r_1}{K_1}, & m_{13} &= \frac{\partial^2 F_1}{\partial T \partial E_\tau}(S_1) = -k_1, \\ n_{22} &= \frac{1}{2} \frac{\partial^2 F_2}{\partial^2 E}(S_1) = -\gamma, & n_{13} &= \frac{\partial^2 F_2}{\partial T \partial E_\tau}(S_1) = -\theta k_1, \\ n_{43} &= \frac{\partial^2 F_2}{\partial I \partial E_\tau}(S_1) = -k_3, & n_{53} &= \frac{\partial^2 F_2}{\partial V \partial E_\tau}(S_1) = -k_2, \\ r_{43} &= \frac{\partial^2 F_3}{\partial I \partial E_\tau}(S_1) = k_3, & r_{53} &= \frac{\partial^2 F_3}{\partial V \partial E_\tau}(S_1) = k_2. \end{aligned} \quad (5.69)$$

Riesz Temsil Teoreminden (Bakınız Ek 1) $\phi \in \mathcal{D}$ için

$$L_\mu(\phi) = \int_{-\tau}^0 d\eta(\mu, \theta) \phi(\theta)$$

olacak şekilde 4×4 matris değerli bir $\eta(\mu, \theta) : [-\tau, 0] \rightarrow \mathbb{R}^4 \times \mathbb{R}^4$ dönüşümü vardır. Bu dönüşümün her bir bileşeni sınırlı değişimlere sahiptir. $\phi \in \mathcal{D}^1$ için $\eta(\mu, \theta)$ fonksiyonu kullanılarak $A(\mu)$ ve $R(\mu)$ operatörleri $\phi \in \mathcal{D}$ için

$$A(\mu)\phi(\theta) = \begin{cases} \frac{d\phi(\theta)}{d\theta}, & \theta \in [-\tau, 0) \text{ ise} \\ 0 \\ \int_{-\tau}^0 d\eta(\mu, \nu) \phi(\nu), & \theta = 0 \text{ ise} \end{cases} \quad (5.70a)$$

ve

$$R(\mu)\phi(\theta) = \begin{cases} 0, & \theta \in [-\tau, 0) \text{ ise} \\ \mathbf{h}(\phi(0); \mu), & \theta = 0 \text{ ise} \end{cases} \quad (5.93b)$$

şeklinde tanımlanabilir. Öyleyse (5.66) denklemi

$$\dot{\mathbf{U}}_t = A(\mu)\mathbf{U}_t + R(\mu)\mathbf{U}_t \quad (5.71)$$

diferensiyel denkleme denktir. Şimdi, $A(0)$ ve $A^*(0)$ operatörlerinin reel kısmı sıfır olan özdeğerlerine karşılık gelen özvektörleri hesaplayalım. Burada, $A^*(\mu)$ ve $A(\mu)$

adjoint operatörlerdir. $\psi \in C^1([0, \tau], \mathbb{R}^4)$ için

$$A^*(\mu)\psi(\sigma) = \begin{cases} -\frac{d\psi(\sigma)}{d\sigma}, & \sigma \in (0, \tau] \text{ ise} \\ 0 \\ \int_{-\tau}^0 d\eta^T(\mu, \nu)\psi(-\nu), & \sigma = 0 \text{ ise} \end{cases} \quad (5.72)$$

operatörü ve $\phi \in \mathcal{D}$ ve $\psi \in C([0, \tau], \mathbb{R}^4)$ için iç çarpım

$$\langle \psi, \phi \rangle = \bar{\psi}(0) \cdot \phi(0) - \int_{\theta=-\tau}^0 \int_{\xi=0}^{\theta} \bar{\psi}^T(\xi - \theta) d\eta(\mu, \theta) \phi(\xi) d\xi \quad (5.73)$$

şeklinde tanımlanabilir. Öyleyse (5.70a) ile verilen tanım kullanılarak

$$A(0)q(\theta) = \begin{cases} \frac{dq(\theta)}{d\theta}, & \theta \in [-\tau, 0) \text{ ise} \\ 0 \\ \int_{-\tau}^0 d\eta(0, \nu)q(\nu), & \theta = 0 \text{ ise} \end{cases} \quad (5.74)$$

eşitliği yazılabilir. Öyleyse $\theta \in [-\tau, 0)$ için

$$\frac{dq(\theta)}{d\theta} = i\omega_0 q(\theta)$$

diferensiyel denklemi elde edilir ve bu denklemin çözülmesiyle

$$q(\theta) = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ q_3 \\ q_4 \end{pmatrix} e^{i\omega_0 \theta}$$

ifadesi bulunur. Buradaki katsayıları ise

$$A(0)q(0) = Bq(0) + Cq(-\tau_0)$$

$$i\omega q(0) = \begin{bmatrix} A_{11} & 0 & 0 & 0 \\ A_{21} & A_{22} & A_{24} & A_{25} \\ 0 & 0 & A_{34} & A_{35} \\ 0 & 0 & A_{44} & A_{45} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ q_3 \\ q_4 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & A_{23} & 0 & 0 \\ 0 & A_{33} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ q_3 \\ q_4 \end{bmatrix} e^{-i\omega\tau_0}$$

eşitliğinin çözülmesiyle elde ederiz. Sonuç olarak

$$q(\theta) = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ \frac{-i\omega_0 + A_{22}}{(c+i\omega_0)} \\ \left(\frac{-i\omega_0 + A_{22}}{(c+i\omega_0)} i\omega_0 - e^{-i\omega_0 \tau_0} A_{33} \right) \frac{\Sigma}{-ck_2 i\omega_0} \end{bmatrix} e^{i\omega_0 \theta} \quad (5.75)$$

olarak bulunur. Benzer şekilde, $\theta \in [-\tau, 0)$ için

$$\frac{dq^*(\sigma)}{d\sigma} = i\omega q^*(\sigma)$$

diferensiyel denkleminin çözülmesiyle

$$q^*(\sigma) = s \begin{pmatrix} 1 \\ q_2^* \\ q_3^* \\ q_4^* \end{pmatrix} e^{i\omega\sigma}$$

ifadesi bulunur. Buradaki katsayılar

$$A^*(0)q^*(0) = B^T q^*(0) + C^T q^*(\tau_0)$$

$$-i\omega q^*(0) = s \begin{bmatrix} A_{11} & A_{21} & 0 & 0 \\ 0 & A_{22} & 0 & 0 \\ 0 & A_{24} & A_{34} & A_{44} \\ 0 & A_{25} & A_{35} & A_{45} \end{bmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ q_2^* \\ q_3^* \\ q_4^* \end{pmatrix} + s \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & A_{23} & A_{33} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ q_2^* \\ q_3^* \\ q_4^* \end{pmatrix} e^{i\omega\tau_0}$$

eşitliğinin çözülmesiyle

$$q^*(\sigma) = s \begin{bmatrix} 1 \\ \frac{-i\omega_0 - A_{11}}{A_{21}} \\ \left(-\frac{i\omega_0 + A_{11}}{e^{i\omega_0 \tau_0} A_{23} A_{21}} \right) (i\omega_0 + A_{22} + e^{i\omega_0 \tau_0} A_{23}) \\ -\frac{i\omega_0 + A_{11}}{e^{i\omega_0 \tau_0} \omega_0 A_{21} A_{23} A_{44}} A_{45} (i\omega_0^2 + \omega_0 A_{22} + i e^{i\omega_0 \tau_0} c A_{23} + e^{i\omega_0 \tau_0} \omega_0 A_{23}) \end{bmatrix} e^{i\omega\sigma} \quad (5.76)$$

hesaplanır. Şimdi ise iç çarpım tanımı kullanılarak

$$\begin{aligned} \langle q^*, q \rangle &= \bar{q}^*(0) \cdot q(0) - \int_{-\tau}^0 \int_0^\theta \bar{q}^{*T}(\xi - \theta) d\eta(\mu, \theta) q(\xi) d\xi \\ &= \bar{s} \begin{pmatrix} 1 \\ \bar{q}_2^* \\ \bar{q}_3^* \\ \bar{q}_4^* \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ q_3 \\ q_4 \end{pmatrix} - \bar{s} \begin{pmatrix} 1 & \bar{q}_2^* & \bar{q}_3^* & \bar{q}_4^* \end{pmatrix} \left(\int_{-\tau}^0 d\eta(0, \theta) e^{i\omega\theta} \right) \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ q_3 \\ q_4 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

yazılabilir. Öte taraftan

$$\begin{aligned} \int_{-\tau}^0 d\eta(0, \theta) e^{i\omega\theta} \theta &= B \int_{-\tau}^0 \delta(\theta) e^{i\omega\theta} \theta d\theta + C \int_{-\tau}^0 \delta(\theta + \tau_0) e^{i\omega\theta} \theta d\theta \\ &= -\tau_0 e^{-i\omega\tau_0} C = -\tau_0 e^{-i\omega\tau_0} \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & A_{23} & 0 & 0 \\ 0 & A_{33} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \end{aligned}$$

ifadesi elde edilir. Böylece

$$\langle q^*, q \rangle = \bar{s} \left((\overline{q_2^*} + q_3 \overline{q_3^*} + q_4 \overline{q_4^*}) - (-\tau_0 e^{-i\omega_0 \tau_0}) (A_{23} \overline{q_2^*} + A_{33} \overline{q_3^*}) \right) = 1$$

eşitliğinden s değeri $\langle q^*, q \rangle = 1$ eşitliği sağlanacak şekilde

$$\bar{s} = \frac{1}{q_2^* + q_3 \overline{q_3^*} + q_4 \overline{q_4^*} + \tau_0 e^{-i\omega_0 \tau_0} (A_{23} \overline{q_2^*} + A_{33} \overline{q_3^*})} \quad (5.77)$$

olarak seçilir. Sıradaki adımda ise hesapladığımız bu özvektörler yardımıyla (5.71) sisteminin $\mu = 0$ daki merkez manifoldu $\mathbf{W}^c(0)$ ı hesaplayacağız. Bunun için bu sistemin bir çözümü \mathbf{U}_t yi ele alalım. Bu çözümü

$$\mathbf{U}_t = z(t)q + \bar{z}(t)\bar{q} + w \quad (5.78)$$

şeklinde parçalayalım. Burada $z(t) = \langle q^*, \mathbf{U}_t \rangle \in \mathbb{C}$ ve $\langle q^*, w \rangle = 0$ dir. Böylece,

$$\begin{aligned} z(t) &= \langle q^*, \mathbf{U}_t \rangle, \\ w(t) &= \mathbf{U}_t - \langle q^*, \mathbf{U}_t \rangle q - \langle \bar{q}^*, \mathbf{U}_t \rangle \bar{q} \end{aligned}$$

olmak üzere (5.71) sistemi bu değişkenler cinsinden yeniden yazılabilir. Bunun için ilk olarak

$$\langle q^*, A(0)\mathbf{U}_t \rangle = \langle A(0)q^*, \mathbf{U}_t \rangle = \langle -i\omega_0 q^*, \mathbf{U}_t \rangle = i\omega_0 \langle q^*, \mathbf{U}_t \rangle = i\omega_0 z(t)$$

ve

$$\langle q^*, R(0)\mathbf{U}_t \rangle = \overline{q^*(0)} \cdot (\mathbf{h}(\mathbf{U}_t(0); 0))$$

eşitliklerden,

$$\begin{aligned} \dot{z} &= \left\langle q^*, \dot{\mathbf{U}}_t \right\rangle \\ &= \langle q^*, A(0)\mathbf{U}_t \rangle + \langle q^*, R(0)\mathbf{U}_t \rangle \\ &= i\omega_0 z + \tilde{g}(z, \bar{z}, w; 0) \end{aligned}$$

yazılır. Burada $\tilde{g}(z, \bar{z}, w; 0) = \overline{q^*(0)} \cdot \mathbf{h}(zq(0) + \bar{z}q(0) + w; 0)$ olarak tanımlıdır. İkinci

olarak w değişkeni için bir eşitlik elde edeceğiz. Operatörlerin tanımı kullanılarak

$$\begin{aligned} A(0)\mathbf{U}_t - \langle q^*, A(0)\mathbf{U}_t \rangle q - \langle \bar{q}^*, A(0)\mathbf{U}_t \rangle \bar{q} &= A(0)\mathbf{U}_t - i\omega_0 z q + i\omega_0 \bar{z} \bar{q} \\ &= A(0)(zq + \bar{z}\bar{q} + w) - i\omega_0 z q + i\omega_0 \bar{z} \bar{q} \\ &= A(0)w \end{aligned}$$

ve

$$\begin{aligned} R(0)\mathbf{U}_t - \tilde{g}(z, \bar{z}, w; 0)q - \tilde{\bar{g}}(z, \bar{z}, w; 0)\bar{q} &= \\ \begin{cases} -\tilde{g}(z, \bar{z}, w; 0)q(\theta) - \tilde{\bar{g}}(z, \bar{z}, w; 0)\bar{q}(\theta) & \theta \in [-\tau, 0) \text{ ise} \\ \mathbf{h}(zq(0) + \bar{z}\bar{q}(0) + w; 0) - \tilde{g}(z, \bar{z}, w; 0)q - \tilde{\bar{g}}(z, \bar{z}, w; 0)\bar{q} & \theta = 0 \text{ ise} \end{cases} \end{aligned}$$

eşitlikleri yazılabilir. Öyleyse bu eşitliklerden

$$\begin{aligned} \dot{w} &= \dot{\mathbf{U}}_t - \langle q^*, \dot{\mathbf{U}}_t \rangle q - \langle \bar{q}^*, \dot{\mathbf{U}}_t \rangle \bar{q} \\ &= \dot{\mathbf{U}}_t - \dot{z}q - \dot{\bar{z}}\bar{q} \\ &= A(0)\mathbf{U}_t + R(0)\mathbf{U}_t - (i\omega_0 z + \tilde{g}(z, \bar{z}, w; 0))q - (-i\omega_0 \bar{z} + \tilde{\bar{g}}(z, \bar{z}, w; 0))\bar{q} \\ &= (A(0)\mathbf{U}_t - i\omega_0 z q + i\omega_0 \bar{z} \bar{q}) + (R(0)\mathbf{U}_t - \tilde{g}(z, \bar{z}, w; 0)q - \tilde{\bar{g}}(z, \bar{z}, w; 0)\bar{q}) \\ &= A(0)(\mathbf{U}_t - zq - \bar{z}\bar{q}) + (R(0)\mathbf{U}_t - \tilde{g}(z, \bar{z}, w; 0)q - \tilde{\bar{g}}(z, \bar{z}, w; 0)\bar{q}) \\ &= A(0)w + \tilde{H}(z, \bar{z}, w; 0) \end{aligned}$$

sonucuna ulaşılır. Burada

$$\begin{aligned} \tilde{H}(z, \bar{z}, w; 0) &= \\ \begin{cases} -\tilde{g}(z, \bar{z}, w; 0)q(\theta) - \tilde{\bar{g}}(z, \bar{z}, w; 0)\bar{q}(\theta) & \theta \in [-\tau, 0) \text{ ise} \\ \mathbf{h}(zq(0) + \bar{z}\bar{q}(0) + w; 0) - \tilde{g}(z, \bar{z}, w; 0)q - \tilde{\bar{g}}(z, \bar{z}, w; 0)\bar{q} & \theta = 0 \text{ ise} \end{cases} \end{aligned} \quad (5.79)$$

ile tanımlıdır. Sonuç olarak

$$\begin{aligned} \dot{z} &= i\omega_0 z + \tilde{g}(z, \bar{z}, w; 0) \\ \dot{w} &= A(0)w + \tilde{H}(z, \bar{z}, w; 0) \end{aligned} \quad (5.80)$$

sistemi elde edilir. Bu sistem, (5.71) sistemine topolojik olarak denktir. Yani, bu sistemin denge noktasının yakın civarındaki dinamiği kendisinin merkez manifolduna kısıtlaması olan

$$\dot{z} = i\omega_0 z + g(z, \bar{z}; 0) \quad (5.81)$$

sistemi ile belirlenmektedir. Burada $g(z, \bar{z}; 0) = \bar{q}^*(0) \cdot \mathbf{h}(z, \bar{z}; 0)$ dir. Şimdi bu sistemi hesaplamak istiyoruz. Bunun için öncelikle $w = W(z, \bar{z}; 0)$ fonksiyonu için

$\langle q^*, W_{ij}(\theta; 0) \rangle = 0$ olmak üzere Taylor serisini ifade edelim:

$$W(z, \bar{z}; 0) = \sum_{i+j=2}^k W_{ij}(\theta; 0) \frac{z^i \bar{z}^j}{i! j!} + \mathcal{O}(|z|^{k+1}).$$

Öyleyse bu Taylor seri açılımı ve (5.78) eşitliği kullanılarak

$$\begin{aligned} \mathbf{U}_t(\theta) &= z(t)q(\theta) + \bar{z}(t)\bar{q}(\theta) + W(z, \bar{z}; 0) \\ &= z(t)q(\theta) + \bar{z}(t)\bar{q}(\theta) + W_{20}(\theta; 0) \frac{z^2}{2} + W_{11}(\theta; 0) z\bar{z} + W_{02}(\theta; 0) \frac{\bar{z}^2}{2} + \dots \end{aligned}$$

yazılabilir. Diğer taraftan $W_{ij}(\theta; 0) = \begin{pmatrix} W_{ij_1}(\theta; 0) \\ W_{ij_2}(\theta; 0) \\ W_{ij_3}(\theta; 0) \\ W_{ij_4}(\theta; 0) \end{pmatrix}$ ile tanımlı olmak üzere (5.75) ile

verilen q özdeğeri bir önceki eşitlikte yerine yazılırsa

$$\begin{aligned} \mathbf{U}_t(\theta) &= z(t) \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ q_3 \\ q_4 \end{pmatrix} e^{i\omega_0 \theta} + \bar{z}(t) \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ \bar{q}_3 \\ \bar{q}_4 \end{pmatrix} e^{-i\omega_0 \theta} + \begin{pmatrix} W_{20_1}(\theta; 0) \\ W_{20_2}(\theta; 0) \\ W_{20_3}(\theta; 0) \\ W_{20_4}(\theta; 0) \end{pmatrix} \frac{z^2}{2} \\ &+ \begin{pmatrix} W_{11_1}(\theta; 0) \\ W_{11_2}(\theta; 0) \\ W_{11_3}(\theta; 0) \\ W_{11_4}(\theta; 0) \end{pmatrix} z\bar{z} + \begin{pmatrix} W_{02_1}(\theta; 0) \\ W_{02_2}(\theta; 0) \\ W_{02_3}(\theta; 0) \\ W_{02_4}(\theta; 0) \end{pmatrix} \frac{\bar{z}^2}{2} + \dots \end{aligned}$$

ifadesi elde edilir. Buradan, $\mathbf{U}_t(\theta) = \begin{pmatrix} \mathbf{U}_{t_1}(\theta) \\ \mathbf{U}_{t_2}(\theta) \\ \mathbf{U}_{t_3}(\theta) \\ \mathbf{U}_{t_4}(\theta) \end{pmatrix}$ ile tanımlı olmak üzere

$$\begin{aligned} \mathbf{U}_{t_1}(\theta) &= W_{20_1}(\theta; 0) \frac{z(t)^2}{2} + W_{11_1}(\theta; 0) z(t)\bar{z}(t) \\ &+ W_{02_1}(\theta; 0) \frac{\bar{z}(t)^2}{2} + \dots \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \mathbf{U}_{t_2}(\theta) &= z(t)e^{i\omega_0 \theta} + \bar{z}(t)e^{-i\omega_0 \theta} + W_{20_2}(\theta; 0) \frac{z(t)^2}{2} + W_{11_2}(\theta; 0) z(t)\bar{z}(t) \\ &+ W_{02_2}(\theta; 0) \frac{\bar{z}(t)^2}{2} + \dots \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \mathbf{U}_{t_3}(\theta) &= z(t)q_3e^{i\omega_0\theta} + \bar{z}(t)\bar{q}_3e^{-i\omega_0\theta} + W_{20_3}(\theta;0)\frac{z(t)^2}{2} + W_{11_3}(\theta;0)z(t)\bar{z}(t) \\ &\quad + W_{02_3}(\theta;0)\frac{\bar{z}(t)^2}{2} + \dots \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \mathbf{U}_{t_4}(\theta) &= z(t)q_4e^{i\omega_0\theta} + \bar{z}(t)\bar{q}_4e^{-i\omega_0\theta} + W_{20_4}(\theta;0)\frac{z(t)^2}{2} + W_{11_4}(\theta;0)z(t)\bar{z}(t) \\ &\quad + W_{02_4}(\theta;0)\frac{\bar{z}(t)^2}{2} + \dots \end{aligned}$$

eşitlikleri elde edilir. Bu eşitliklerde $\theta = 0$ ve $\theta = -\tau_0$ değerleri yerine yazılırsa

$$\mathbf{U}_{t_1}(0) = W_{20_1}(0;0)\frac{z^2}{2} + W_{11_1}(0;0)z\bar{z} + W_{02_1}(0;0)\frac{\bar{z}^2}{2} + \dots$$

$$\mathbf{U}_{t_2}(0) = z + \bar{z} + W_{20_2}(0;0)\frac{z^2}{2} + W_{11_2}(0;0)z\bar{z} + W_{02_2}(0;0)\frac{\bar{z}^2}{2} + \dots$$

$$\mathbf{U}_{t_3}(0) = zq_3 + \bar{z}\bar{q}_3 + W_{20_3}(0;0)\frac{z^2}{2} + W_{11_3}(0;0)z\bar{z} + W_{02_3}(0;0)\frac{\bar{z}^2}{2} + \dots$$

$$\mathbf{U}_{t_4}(0) = zq_4 + \bar{z}\bar{q}_4 + W_{20_4}(0;0)\frac{z^2}{2} + W_{11_4}(0;0)z\bar{z} + W_{02_4}(0;0)\frac{\bar{z}^2}{2} + \dots$$

ve

$$\mathbf{U}_{t_1}(-\tau_0) = W_{20_1}(-\tau_0;0)\frac{z^2}{2} + W_{11_1}(-\tau_0;0)z\bar{z} + W_{02_1}(-\tau_1^*;0)\frac{\bar{z}^2}{2} + \dots$$

$$\begin{aligned} \mathbf{U}_{t_2}(-\tau_0) &= ze^{-i\omega_0\tau_0} + \bar{z}e^{i\omega_0\tau_0} + W_{20_2}(-\tau_0;0)\frac{z^2}{2} + W_{11_2}(-\tau_0;0)z\bar{z} \\ &\quad + W_{02_2}(-\tau_0;0)\frac{\bar{z}^2}{2} + \dots \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \mathbf{U}_{t_3}(-\tau_0) &= zq_3e^{-i\omega_0\tau_0} + \bar{z}\bar{q}_3e^{i\omega_0\tau_0} + W_{20_3}(-\tau_0;0)\frac{z^2}{2} + W_{11_3}(-\tau_0;0)z\bar{z} \\ &\quad + W_{02_3}(-\tau_0;0)\frac{\bar{z}^2}{2} + \dots \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \mathbf{U}_{t_4}(-\tau_0) &= zq_4e^{-i\omega_0\tau_0} + \bar{z}\bar{q}_4e^{i\omega_0\tau_0} + W_{20_4}(-\tau_0;0)\frac{z^2}{2} + W_{11_4}(-\tau_0;0)z\bar{z} \\ &\quad + W_{02_4}(-\tau_0;0)\frac{\bar{z}^2}{2} + \dots \end{aligned}$$

olarak hesaplanır. Şimdi ise $\mathbf{h}(z, \bar{z}; 0)$ fonksiyonunu z ve \bar{z} cinsinden açıkça ifade edelim. Bunun için ilk olarak,

$$h_1(\mathbf{U}_t(\theta); 0) = m_{11}\mathbf{U}_{t_1}^2(0) + m_{13}\mathbf{U}_{t_1}(0)\mathbf{U}_{t_2}(-\tau_0)$$

$$\begin{aligned} h_2(\mathbf{U}_t(\theta); 0) &= n_{22}\mathbf{U}_{t_2}^2(0) + n_{13}\mathbf{U}_{t_1}(0)\mathbf{U}_{t_2}(-\tau_0) + n_{43}\mathbf{U}_{t_3}(0)\mathbf{U}_{t_2}(-\tau_0) \\ &\quad + n_{53}\mathbf{U}_{t_4}(0)\mathbf{U}_{t_2}(-\tau_0) \end{aligned}$$

$$h_3(\mathbf{U}_t(\theta); 0) = r_{43}\mathbf{U}_{t_3}(0)\mathbf{U}_{t_2}(-\tau_0) + r_{53}\mathbf{U}_{t_4}(0)\mathbf{U}_{t_2}(-\tau_0)$$

$$h_4(\mathbf{U}_t(\boldsymbol{\theta}); 0) = 0$$

olmak üzere (5.68) denkleminde

$$\mathbf{h}(\mathbf{U}_t(\boldsymbol{\theta}); 0) = \begin{pmatrix} h_1(\mathbf{U}_t(\boldsymbol{\theta}); 0) \\ h_2(\mathbf{U}_t(\boldsymbol{\theta}); 0) \\ h_3(\mathbf{U}_t(\boldsymbol{\theta}); 0) \\ h_4(\mathbf{U}_t(\boldsymbol{\theta}); 0) \end{pmatrix}$$

şeklinde yazılabilir. Buradaki katsayılar sistemdeki parametrelere bağlı olarak (5.69) eşitliği ile verilmiştir. Ayrıca $\mathbf{h}(\mathbf{U}_t(\boldsymbol{\theta}); 0)$ fonksiyonu için Taylor serisi açılımı

$$\mathbf{h}(\mathbf{U}_t(\boldsymbol{\theta}); 0) = \sum_{i+j=2}^k \mathbf{h}_{ij}(0) \frac{z^i \bar{z}^j}{i! j!} + \mathcal{O}(|z|^{k+1})$$

ile ifade edilir. Öyleyse bu Taylor seri açılımı kullanılarak

$$\begin{pmatrix} h_1(\mathbf{U}_t(\boldsymbol{\theta}); 0) \\ h_2(\mathbf{U}_t(\boldsymbol{\theta}); 0) \\ h_3(\mathbf{U}_t(\boldsymbol{\theta}); 0) \\ h_4(\mathbf{U}_t(\boldsymbol{\theta}); 0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} h_{20_1}(0)z^2 + h_{11_1}(0)z\bar{z} + h_{02_1}(0)\bar{z}^2 + h_{21_1}(0)z^2\bar{z} + \dots \\ h_{20_2}(0)z^2 + h_{11_2}(0)z\bar{z} + h_{02_2}(0)\bar{z}^2 + h_{21_2}(0)z^2\bar{z} + \dots \\ h_{20_3}(0)z^2 + h_{11_3}(0)z\bar{z} + h_{02_3}(0)\bar{z}^2 + h_{21_3}(0)z^2\bar{z} + \dots \\ h_{20_4}(0)z^2 + h_{11_4}(0)z\bar{z} + h_{02_4}(0)\bar{z}^2 + h_{21_4}(0)z^2\bar{z} + \dots \end{pmatrix} \quad (5.82)$$

eşitlikleri yazılabilir. Bu son iki ifadenin eşitlenmesiyle Taylor seri açılımının katsayıları hesaplanabilir. Hesaplanan bu katsayılar aşağıda yer almaktadır:

$$h_{20_1}(0) = 0,$$

$$h_{11_1}(0) = 0,$$

$$h_{02_1}(0) = 0,$$

$$h_{21_1}(0) = m_{13}W_{20_1}(0; 0) \frac{1}{2} e^{i\omega_0 \tau_0} + m_{13}W_{11_1}(0; 0) e^{-i\omega_0 \tau_0},$$

$$h_{20_2}(0) = n_{22} + n_{43}q_3 e^{-i\omega_0 \tau_0} + n_{53}q_4 e^{-i\omega_0 \tau_0},$$

$$h_{11_2}(0) = 2n_{22} + n_{43}q_3 e^{i\omega_0 \tau_0} + n_{43}\bar{q}_3 e^{-i\omega_0 \tau_0} + n_{53}q_4 e^{i\omega_0 \tau_1^*} + n_{53}\bar{q}_4 e^{-i\omega_0 \tau_0},$$

$$h_{02_2}(0) = n_{22} + n_{43}\bar{q}_3 e^{i\omega_0 \tau_0} + n_{53}\bar{q}_4 e^{i\omega_0 \tau_0},$$

$$h_{21_2}(0) = n_{13}W_{20_1}(0; 0) \frac{1}{2} e^{i\omega_0 \tau_0} + n_{13}W_{11_1}(0; 0) e^{-i\omega_0 \tau_0}$$

$$+ n_{43}q_3 W_{11_2}(-\tau_0; 0) + n_{43}\bar{q}_3 \frac{W_{20_2}(-\tau_0; 0)}{2}$$

$$+ n_{43}W_{20_3}(0; 0) \frac{1}{2} e^{i\omega_0 \tau_1^*} + n_{43}W_{11_3}(0; 0) e^{-i\omega_0 \tau_0}$$

$$+ n_{53}q_4 W_{11_2}(-\tau_0; 0) + n_{53}\bar{q}_4 W_{20_2}(-\tau_0; 0) \frac{1}{2}$$

$$+ n_{53}W_{20_4}(0; 0) \frac{1}{2} e^{i\omega_0 \tau^*} + n_{53}W_{11_4}(0; 0) e^{-i\omega_0 \tau_0},$$

$$\begin{aligned}
h_{20_3}(0) &= r_{43}q_3e^{-i\omega_0\tau_0} + r_{53}q_4e^{-i\omega_0\tau_0}, \\
h_{11_3}(0) &= r_{43}q_3e^{i\omega_0\tau_0} + r_{43}\bar{q}_3e^{-i\omega_0\tau_0} + r_{53}q_4e^{i\omega_0\tau_0} + r_{53}\bar{q}_4e^{-i\omega_0\tau_0}, \\
h_{02_3}(0) &= r_{43}\bar{q}_3e^{i\omega_0\tau_0} + r_{53}\bar{q}_4e^{i\omega_0\tau_0}, \\
h_{21_3}(0) &= +r_{43}q_3W_{11_2}(-\tau_0;0) + r_{43}\bar{q}_3W_{20_2}(-\tau_0;0)\frac{1}{2} \\
&\quad + r_{43}W_{20_3}(0;0)\frac{1}{2}e^{i\omega_0\tau^*} + r_{43}W_{11_3}(0;0)e^{-i\omega_0\tau_0} \\
&\quad + r_{53}q_4W_{11_2}(-\tau_0;0) + r_{53}\bar{q}_4W_{20_2}(-\tau_0;0)\frac{1}{2} \\
&\quad + r_{53}W_{20_4}(0;0)\frac{1}{2}e^{i\omega_0\tau_0} + r_{53}W_{11_4}(0;0)e^{-i\omega_0\tau_0}, \\
h_{20_4}(0) &= 0, \\
h_{11_4}(0) &= 0, \\
h_{02_4}(0) &= 0, \\
h_{21_4}(0) &= 0.
\end{aligned}$$

Öyleyse (5.76) ile tanımlanan \mathbf{q}^* özvektörünü ve bileşenleri açıkça ifade edilen $\mathbf{h}(z, \bar{z}; 0)$ fonksiyonunu $g(z, \bar{z}; 0)$ fonksiyonunun ifadesinde yerine yazalım:

$$\begin{aligned}
g(z, \bar{z}; 0) &= \bar{q}^*(0) \cdot \mathbf{h}(z, \bar{z}; 0) \\
&= \bar{s} \begin{pmatrix} 1 \\ \bar{q}_2^* \\ \bar{q}_3^* \\ \bar{q}_4^* \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} h_{20_1}(0)z^2 + h_{11_1}(0)z\bar{z} + h_{02_1}(0)\bar{z}^2 + h_{21_1}(0)z^2\bar{z} + \dots \\ h_{20_2}(0)z^2 + h_{11_2}(0)z\bar{z} + h_{02_2}(0)\bar{z}^2 + h_{21_2}(0)z^2\bar{z} + \dots \\ h_{20_3}(0)z^2 + h_{11_3}(0)z\bar{z} + h_{02_3}(0)\bar{z}^2 + h_{21_3}(0)z^2\bar{z} + \dots \\ h_{20_4}(0)z^2 + h_{11_4}(0)z\bar{z} + h_{02_4}(0)\bar{z}^2 + h_{21_4}(0)z^2\bar{z} + \dots \end{pmatrix} \\
&= (\bar{s}q_2^*h_{20_2}(0) + \bar{s}q_3^*h_{20_3}(0))z^2 + (\bar{s}q_2^*h_{11_2}(0) + \bar{s}q_3^*h_{11_3}(0))z\bar{z} \\
&\quad + (\bar{s}q_2^*h_{02_2}(0) + \bar{s}q_3^*h_{02_3}(0))\bar{z}^2 + (\bar{s}h_{21_1}(0) + \bar{s}b_1h_{21_2}(0) + \bar{s}c_1h_{21_3}(0))z^2\bar{z} + \dots
\end{aligned}$$

dir. Öte taraftan $g(z, \bar{z}; 0)$ fonksiyonunun Taylor seri açılımı

$$g(z, \bar{z}; 0) = \sum_{i+j=2}^k g_{ij}(0) \frac{z^i \bar{z}^j}{i!j!} + \mathcal{O}(|z|^{k+1})$$

dir. Bu iki ifadenin eşitlenmesi ile $g_{20}(0)$, $g_{11}(0)$, $g_{02}(0)$ ve $g_{21}(0)$ katsayıları aşağıdaki şekilde elde edilir:

$$\begin{aligned}
g_{20}(0) &= 2\bar{s}(\bar{q}_2^*h_{20_2}(0) + \bar{q}_3^*h_{20_3}(0)), \\
g_{11}(0) &= \bar{s}(\bar{q}_2^*h_{11_2}(0) + \bar{q}_3^*h_{11_3}(0)), \\
g_{02}(0) &= 2\bar{s}(\bar{q}_2^*h_{02_2}(0) + \bar{q}_3^*h_{02_3}(0)), \\
g_{21}(0) &= 2\bar{s}(h_{21_1}(0) + \bar{q}_2^*h_{21_2}(0) + \bar{s}q_3^*h_{21_3}(0)).
\end{aligned} \tag{5.83}$$

Şimdi de (5.80) eşitliği için \tilde{H} fonksiyonunun (5.79) ile verilen tanımı kullanılarak

$$\begin{aligned} H(z, \bar{z}; 0) &= \tilde{H}(z, \bar{z}, W(z, \bar{z}; 0); 0) \\ &= \begin{cases} -g(z, \bar{z}; 0)q(\theta) - \bar{g}(z, \bar{z}; 0)\bar{q}(\theta), & \theta \in [-\tau, 0) \text{ ise} \\ \mathbf{h}(z, \bar{z}; 0) - g(z, \bar{z}; 0)q(0) - \bar{g}(z, \bar{z}; 0)\bar{q}(0), & \theta = 0 \text{ ise} \end{cases} \end{aligned} \quad (5.84)$$

olmak üzere

$$\dot{w} = A(0)W(z, \bar{z}; 0) + H(z, \bar{z}; 0)$$

denklemini yazılır. Öte taraftan (5.81) eşitliği kullanılarak

$$\begin{aligned} \dot{w} &= W_z(z, \bar{z}; 0)\dot{z} + W_{\bar{z}}(z, \bar{z}; 0)\dot{\bar{z}} \\ &= W_z(z, \bar{z}; 0)(i\omega z + g(z, \bar{z}; 0)) + W_{\bar{z}}(z, \bar{z}; 0)(-i\omega \bar{z} + \bar{g}(z, \bar{z}; 0)) \end{aligned}$$

eşitliği yazılabilir. Bu iki eşitlikten ise

$$\begin{aligned} W_z(z, \bar{z}; 0)(i\omega z + g(z, \bar{z}; 0)) + W_{\bar{z}}(z, \bar{z}; 0)(-i\omega \bar{z} + \bar{g}(z, \bar{z}; 0)) \\ = \\ A(0)W(z, \bar{z}; 0) + H(z, \bar{z}; 0) \end{aligned}$$

eşitliği elde edilir. Ayrıca $W(z, \bar{z}; 0)$ ve $H(z, \bar{z}; 0)$ fonksiyonlarının Taylor seri açılımları son eşitlikte yerine yazılmasıyla

$$\begin{aligned} &(W_{20}(\theta; 0)z + W_{11}(\theta; 0)\bar{z} + \dots)(i\omega z + g(z, \bar{z}; 0)) \\ &+ (W_{11}(\theta; 0)z + W_{02}(\theta; 0)\bar{z} + \dots)(-i\omega \bar{z} + \bar{g}(z, \bar{z}; 0)) \\ &= \\ &A(0) \left(W_{20}(\theta; 0)\frac{z^2}{2} + W_{11}(\theta; 0)z\bar{z} + W_{02}(\theta; 0)\frac{\bar{z}^2}{2} + \dots \right) \\ &+ \left(H_{20}(\theta; 0)\frac{z^2}{2} + H_{11}(\theta; 0)z\bar{z} + H_{02}(\theta; 0)\frac{\bar{z}^2}{2} + \dots \right) \end{aligned} \quad (5.85)$$

eşitliği elde edilir. Burada z^2 , $z\bar{z}$ ve \bar{z}^2 terimlerinin katsayıları karşılıklı eşitleyelim:

$$\begin{aligned} (2i\omega I - A(0))W_{20}(\theta; 0) &= H_{20}(\theta; 0), \\ -A(0)W_{11}(\theta; 0) &= H_{11}(\theta; 0), \\ -(2i\omega I + A(0))W_{02}(\theta; 0) &= H_{02}(\theta; 0). \end{aligned} \quad (5.86)$$

Bu eşitliklerden görülebilir ki hesaplamaların yapılabilmesi için $H_{20}(\theta; 0)$, $H_{11}(\theta; 0)$ ve

$H_{02}(\theta; 0)$ ye ihtiyaç vardır. Bu vektörler ise aşağıdaki gibi elde edilir:

$$H_{20}(\theta; 0) = \begin{cases} -g_{20}(0)q(\theta) - \bar{g}_{02}(0)\bar{q}(\theta), & \theta \in [-\tau, 0) \text{ ise} \\ 2 \begin{pmatrix} h_{20_1}(0) \\ h_{20_2}(0) \\ h_{20_3}(0) \\ h_{20_4}(0) \end{pmatrix} - g_{20}(0)q(0) - \bar{g}_{02}(0)\bar{q}(0), & \theta = 0 \text{ ise,} \end{cases} \quad (5.87a)$$

$$H_{11}(\theta; 0) = \begin{cases} -g_{11}(0)q(\theta) - \bar{g}_{11}(0)\bar{q}(\theta), & \theta \in [-\tau, 0) \text{ ise} \\ \begin{pmatrix} h_{11_1}(0) \\ h_{11_2}(0) \\ h_{11_3}(0) \\ h_{11_4}(0) \end{pmatrix} - g_{11}(0)q(0) - \bar{g}_{11}(0)\bar{q}(0), & \theta = 0 \text{ ise,} \end{cases} \quad (5.87b)$$

$$H_{02}(\theta; 0) = \begin{cases} -g_{02}(0)q(\theta) - \bar{g}_{20}(0)\bar{q}(\theta), & \theta \in [-\tau, 0) \text{ ise} \\ 2 \begin{pmatrix} h_{02_1}(0) \\ h_{02_2}(0) \\ h_{02_3}(0) \\ h_{02_4}(0) \end{pmatrix} - g_{02}(0)q(0) - \bar{g}_{20}(0)\bar{q}(0), & \theta = 0 \text{ ise,} \end{cases} \quad (5.87c)$$

O halde, $W_{20}(\theta; 0)$, $W_{11}(\theta; 0)$ ve $W_{02}(\theta; 0)$ vektörlerini hesaplanabilmesi için (5.86) ile ifade edilen denklemlerin ve (5.87a-5.87c) ifadelerinin kullanılmasıyla $\theta \in [-\tau, 0)$ için elde edilen diferensiyel denklemlerin sırasıyla çözülmesi gerekir. İlk olarak $\theta \in [-\tau, 0)$ için

$$\frac{dW_{20}(\theta; 0)}{d\theta} - 2i\omega W_{20}(\theta; 0) = -g_{20}(0)q(\theta) - \bar{g}_{02}(0)\bar{q}(\theta)$$

diferensiyel denkleminin çözülmesiyle C_{20} integral sabiti olmak üzere

$$W_{20}(\theta; 0) = -\frac{1}{i\omega}g_{20}(0)q(0)e^{i\omega\theta} - \frac{1}{3i\omega}\bar{g}_{02}(0)\bar{q}(0)e^{-i\omega\theta} + C_{20}e^{2i\omega\theta}$$

elde edilir. Benzer şekilde $\theta \in [-\tau, 0)$, C_{11} integral sabiti olmak üzere

$$W_{11}(\theta; 0) = \frac{1}{i\omega}g_{11}(0)q(0)e^{i\omega\theta} - \frac{1}{i\omega}\bar{g}_{11}(0)\bar{q}(0)e^{-i\omega\theta} + C_{11}$$

çözümü belirlenir. Ayrıca dikkat edilirse

$$W_{02}(\theta; 0) = \bar{W}_{20}(\theta; 0) \quad (5.88)$$

dir. Öyleyse, C_{20} ve C_{11} integral sabitlerini hesaplayalım. İlk olarak, $\theta = 0$ iken

$W_{20}(\theta; 0)$ çözümüne $A(0)$ operatörü uygulandığında $\overline{A(0)q(0)} = A(0)\bar{q}(0)$ olduğu için

$$\begin{aligned} A(0)W_{20}(0; 0) &= \int_{-\tau}^0 d\eta(0, \nu)W_{20}(\nu; 0) \\ &= -g_{20}(0)q(0) - \bar{g}_{02}(0)\bar{q}(0) + C_{20} \int_{-\tau}^0 d\eta(0, \nu)e^{2i\omega_0\nu} \end{aligned}$$

olup

$$\begin{aligned} (2i\omega_0 I - A(0))W_{20}(0; 0) &= -g_{20}(0)q(0) - \frac{1}{3}\bar{g}_{02}(0)\bar{q}(0) \\ &+ C_{20} \left(2i\omega_0 - \int_{-\tau}^0 d\eta(0, \nu)e^{2i\omega_0\nu} \right) \end{aligned} \quad (5.89)$$

dır. Öyleyse $H_{20}(0; 0)$ ifadesi kullanılarak

$$C_{20} \left(2i\omega_0 I - \int_{-\tau}^0 d\eta(0, \nu)e^{2i\omega_0\nu} \right) = 2 \begin{pmatrix} h_{20_1}(0) \\ h_{20_2}(0) \\ h_{20_3}(0) \\ h_{20_4}(0) \end{pmatrix} \quad (5.90)$$

elde edilir. Şimdi ise tanımlar kullanılarak

$$\int_{-\tau}^0 d\eta(0, \nu)e^{2i\omega_0\nu} = B + Ce^{-2i\omega_0\tau_0} \quad (5.91)$$

olup sistemdeki parametrelere bağlı olarak

$$\begin{aligned} M_{20} &= 2i\omega_0 I - (B + Ce^{-2i\omega_0\tau_0}) \\ &= \begin{bmatrix} 2i\omega_0 - A_{11} & 0 & 0 & 0 \\ -A_{21} & 2i\omega_0 - A_{22} - e^{i\omega_0\tau_0}A_{23} & -A_{24} & -A_{25} \\ 0 & e^{i\omega_0\tau_0}A_{23} & 2i\omega_0 - A_{34} & A_{25} \\ 0 & 0 & -A_{44} & 2i\omega_0 - A_{45} \end{bmatrix} \end{aligned}$$

olmak üzere

$$C_{20} = 2(M_{20})^{-1} \begin{pmatrix} h_{20_1}(0) \\ h_{20_2}(0) \\ h_{20_3}(0) \\ h_{20_4}(0) \end{pmatrix}$$

olarak hesaplanır. Sonuç olarak

$$\begin{aligned}
W_{20}(\theta; 0) &= -\frac{1}{i\omega_0} g_{20}(0)q(0) e^{i\omega_0\theta} - \frac{1}{3i\omega_0} \bar{g}_{02}(0)\bar{q}(0) e^{-i\omega\theta} + C_{20} e^{2i\omega_0\theta} \\
W_{20}(0; 0) &= -\frac{1}{i\omega_0} g_{20}(0)q(0) - \frac{1}{3i\omega_0} \bar{g}_{02}(0)\bar{q}(0) + C_{20} \\
W_{20}(-\tau_0; 0) &= -\frac{1}{i\omega_0} g_{20}(0)q(0) e^{-\tau_0 i\omega_0} - \frac{1}{3i\omega_0} \bar{g}_{02}(0)\bar{q}(0) e^{\tau_0 i\omega_0} + C_{20} e^{-2i\omega_0\tau_0}
\end{aligned}$$

dir. Benzer şekilde C_{11} sabiti sistemdeki parametrelere bağlı olarak

$$C_{11} = - (M_{11})^{-1} \begin{pmatrix} h_{111}(0) \\ h_{112}(0) \\ h_{113}(0) \\ h_{114}(0) \end{pmatrix}$$

olarak elde edilir. Öyleyse

$$\begin{aligned}
W_{11}(\theta; 0) &= \frac{1}{i\omega} g_{11}(0)q(0) e^{i\omega\theta} - \frac{1}{i\omega} \bar{g}_{11}(0)\bar{q}(0) e^{-i\omega\theta} + C_{11} \\
W_{11}(0; 0) &= \frac{1}{i\omega} g_{11}(0)q(0) - \frac{1}{i\omega} \bar{g}_{11}(0)\bar{q}(0) + C_{11} \\
W_{11}(-\tau_1^*; 0) &= \frac{1}{i\omega} g_{11}(0)q(0) e^{-i\omega\tau_1^*} - \frac{1}{i\omega} \bar{g}_{11}(0)\bar{q}(0) e^{i\omega\tau_1^*} + C_{11}
\end{aligned}$$

dir.

Sonuç olarak Liapunov katsayısı için gerekli tüm katsayılar hesaplanmıştır. Bu hesaplanan katsayılardan yerine yazılarak, (5.38) sistemi için Liapunov katsayısı

$$c_1(0) = \frac{i}{2\omega_0} \left(g_{20}(0)g_{11}(0) - 2|g_{11}(0)|^2 - \frac{1}{3}|g_{02}(0)|^2 \right) + \frac{1}{2}g_{21}(0) \quad (5.92)$$

eşitliği yardımıyla hesaplanmış olur. Öyleyse çatallanmanın yönüne Teorem 3.11 kullanılarak karar verilebilir.

6. NÜMERİK SONUÇLAR

Bu bölümde, teze konu olan iki model için önceki bölümlerde elde edilen matematiksel sonuçları nümerik simülasyonlar kullanarak destekleyeceğiz. Bu tez çalışmasında yer alan tüm nümerik çalışmalar MATLAB (R2021a) programı kullanılarak yapılmıştır. Bu programında ise MATLAB ODE (ode45) ve MATLAB DDE paketi kullanılmıştır.

6.1 Parametre Değerleri

Bu alt bölümde, öncelikle nümerik çalışmalar yapılırken kullanılacak olan parametre değerleri belirlenecektir. Burada, çalıştığımız modellerin canlı içindeki dinamikleri tasvir ettiğini hatırlatalım. Şimdi de her iki modelde de yer alan parametreleri ve bu parametrelerin anlamlarını yeniden ifade edelim.

Çizelge 6.1: Parametrelerin Açıklamaları

Parametre	Açıklama
r_1	Tümör hücrelerinin büyüme oranı
k_1	Tümör hücrelerinde bağışıklık sisteminden kaynaklı ölüm oranı
K_1	Tümör hücrelerinin taşıma kapasitesi
r_2	Tümörün sonucu olarak $CD4^+$ T hücrelerinin büyüme oranı
r_3	$CD4^+$ T hücrelerinin büyüme oranı
K_2	$CD4^+$ T hücrelerinin taşıma kapasitesi
s	Vücuttaki kaynaklar tarafından üretilen $CD4^+$ T hücresi oranı
μ_1	$CD4^+$ T hücrelerinin doğal ölüm oranı
θk_1	$CD4^+$ T hücrelerinde tümörden kaynaklı ölüm oranı
k_2	Virüs kaynaklı enfeksiyon oranı
k_3	Enfekte olmuş $CD4^+$ T hücresi kaynaklı enfeksiyon oranı
c	Enfekte olmuş $CD4^+$ T hücrelerinin doğal ölüm oranı
$N\delta$	Enfekte olmuş hücrelerden yayılan virüs oranı
μ_2	Virüsün doğal ölüm oranı

Canlı içindeki durumları modelleyen sistemlerde; parametre değerleri seçmek canlı dışındaki durumları modelleyen sistemlere göre daha zordur. Bunun nedeni; modeldeki değişkenler için düzenli ölçümler yapılmamış olmasıdır. Ölçümler denense bile, bu ölçümler parametre değerlerinin tahminleri için ihtiyaç duyulan ölçüde doğru sonuçlar vermeyebilir [51]. Ancak, bazı durumlarda klinik deneylerden toplanan verilere dayanarak süreçler için gerçek oranları hesaplamak mümkün olabilir [57]. Şimdi ise çalıştığımız matematiksel modellerin nümerik çalışmalarını gerçekleştirmek için gerekli olan parametre değerlerine ait seçimlerin detaylarından bahsedeceğiz.

İlk olarak, klinik literatürde, kübik mililitre başına $CD4^+$ T hücresi sayısı raporlanmaktadır. Hem günlük hem de toplam lenfosit sayısında dalgalanma olmasına rağmen, periferik kanda ölçülen $CD4^+$ T hücrelerinin yaklaşık sayısı 1000 hücre/ mm^3 'tür [58]. Öyleyse, sağlıklı bireylerde $CD4^+$ T hücresi sayısı için standart değer olarak 1000 hücre/ mm^3 seçilebilir. [59] çalışmasında yapılan klinik deneylere göre kandaki $CD4^+$ T hücre sayısı enfeksiyon kaynaklı olarak dalgalanarak yüzde 50 kadar artabilir. Öyleyse $CD4^+$ T hücreleri için taşıma kapasitesini belirleyen K_2 parametresinin değeri 1500 hücre/ mm^3 olarak belirlenebilir. Bu değer, sağlıklı bireylerde tipik olarak bildirilen $CD4^+$ T hücre sayısından daha yüksek ancak şiddetli enfeksiyonlarda elde edilebilecek değerlerden daha düşüktür [51]. $CD4^+$ T hücrelerinin yaklaşık her 12-18 saatte bir bölündüğü klinik çalışmalardan bilinmektedir [58]. Ayrıca, yapılan klinik çalışmalarda $CD4^+$ T hücrelerinin 2 ile 6 hafta arasında etkinliğini kaybettiği gözlemlenmiştir [61]. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlardan hareketle $CD4^+$ T hücreleri için büyüme ve ölüm oranını belirten r_3 ve μ_1 parametrelerinin değerleri sırasıyla 0.03 gün^{-1} ve $0.02 - 0.07 \text{ gün}^{-1}$ olarak belirlenmiştir.

Bir virüsün hücreyi doğrudan enfekte edebilmesi için, hücreyle karşılaşması, reseptöre bağlanması ve ardından hücreye girmesi gerekir. Bu nedenle enfeksiyon, virüsün hücre yüzeyine taşınma hızından daha hızlı gerçekleşemez. Ayrıca, [62] çalışmasında yapılan laboratuvar deneyleri, virüsün yaklaşık yüzde 40'ının enfekte etmek için hedef hücrelere saldırmasına rağmen hedef hücrelerin sadece yüzde 2-3'ünün aktif olarak enfekte olduğunu kanıtlamıştır. Bu durumda, HIV ve $CD4^+$ T hücreleri arasındaki karşılaşmaların sadece bir kısmının enfeksiyona yol açacağını düşünmek mantıklıdır [51]. Bu bilgilerden hareketle, [51] çalışmasına benzer şekilde k_2 parametre değeri, $2.4 \times 10^{-5} \text{ gün}^{-1}$ olarak belirlenmiştir. [63] klinik çalışmasında, enfekte olmuş $CD4^+$ T hücrelerinin 1-2 günden daha az yaşadığı raporlanmıştır. Bu klinik bilgidен yola çıkılarak; [57] çalışmasına benzer şekilde enfekte olmuş $CD4^+$ hücrelerinin ölüm oranı olan c parametresinin değer aralığı $0.5 - 1 \text{ gün}^{-1}$ olarak seçilmiştir.

Salınan bulaşıcı virüslerin sayısı, N , tam olarak bilinmemektedir. [64], 50 ila 1000 arasında olduğu raporlanmıştır. [65] çalışmasında ise, $N > 300$ olması gerektiği tahmin edilmiştir. Bu çalışmalardan yola çıkarak N parametresinin değer aralığı olarak 300 – 1000 kabul edilmiştir.

Serbest virüs, gp120 proteinindeki değişme nedeniyle zamanla bulaşıcılığını kaybetmektedir [67]. Bir viral enfektivite analizinde, virüsün $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de 4-6 saat zaman aralığı içerisinde etkisinin yarıya düştüğü gözlemlenmiştir [65]. Bu çalışma ve benzer çalışmalardan da yola çıkarak virüsün ölüm oranını belirten μ_2 parametresi için değer

aralığı $2.1 - 3.8 \text{ gün}^{-1}$ olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak çalışılan matematiksel modellerdeki parametrelerin alabileceği değer aralıkları ve ilgili referanslar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Çizelge 6.2: Değer aralıkları ve referansları

Parametre	Değer Aralığı	Birim	Referans
r_1	$0.05 - 0.5$	gün^{-1}	[52]
k_1	$10^{-5} - 10^{-3}$	gün^{-1}	[51]
K_1	1.2×10^6	$\text{hücre}/\text{mm}^3$	[68], [69], [70]
r_2	$0 - 0.05$	gün^{-1}	[51]
r_3	0.03	gün^{-1}	[58], [51]
K_2	1500	$\text{hücre}/\text{mm}^3$	[59]
s	$10 - 20$	gün^{-1}	[51]
μ_1	$0.025 - 0.07$	gün^{-1}	[61], [51]
θ	0.1	gün^{-1}	[50]
k_2	2.4×10^{-5}	gün^{-1}	[62],[51]
k_3	$10^{-5} - 5 \times 10^{-4}$	gün^{-1}	[68], [69], [70]
c	$0.5 - 1$	gün^{-1}	[63], [57]
N	$300 - 1000$		[64],[65]
δ	$0.3 - 0.7$	gün^{-1}	[60]
μ_2	$2.1 - 3.8$	gün^{-1}	[67], [65], [60]

6.2 Birinci Model İçin Nümerik Çalışmalar

Bu bölümde, \mathfrak{R}_0 (5.5) eşitliği ile tanımlı olmak üzere \mathfrak{R}_0 'ın üç durumu için nümerik çalışmalar yapılmıştır. Bu durumlar için Çizelge 6.2 ile verilen değer aralıkları içerisinde seçilen parametre değerleri aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

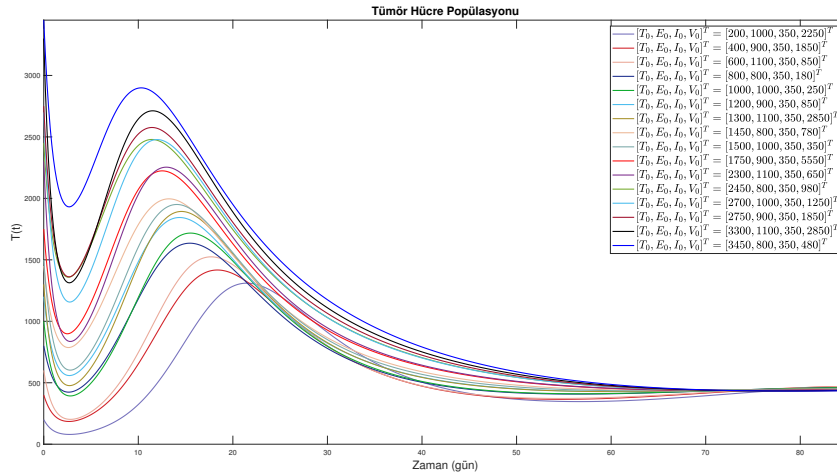
Çizelge 6.3: (5.1) sistemi için yapılan nümerik çalışmalarda seçilen parametre değerleri.

Parametre	r_1	k_1	r_2	μ_1	θ	k_2	c	N	δ	μ_2
Set 1	0.3	0.001	0.05	0.03	0.1	2.4×10^{-5}	0.5	350	0.3	2.1
Set 2	0.3	0.0003	0.04	0.03	0.1	2.4×10^{-5}	0.9	300	0.3	2.4
Set 3	0.1	0.002	0.04	0.03	0.1	2.4×10^{-5}	0.5	350	0.3	2.1

Örnek 1: Bu örnek için Çizelge 6.3'te Set 1 sütununda yer alan parametreler kullanılmıştır. (5.1) sisteminde parametre değerlerinin bu şekilde seçilmesiyle

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = 0.3T(t) - 0.001T(t)E(t), \\ \frac{dE}{dt} = 0.05T(t) - 0.03E(t) - 0.0001T(t)E(t) - 2.4 \times 10^{-5}E(t)V(t), \\ \frac{dI}{dt} = 2.4 \times 10^{-5}E(t)V(t) - 0.5I(t), \\ \frac{dV}{dt} = 105I(t) - 2.1V(t) \end{cases} \quad (6.1)$$

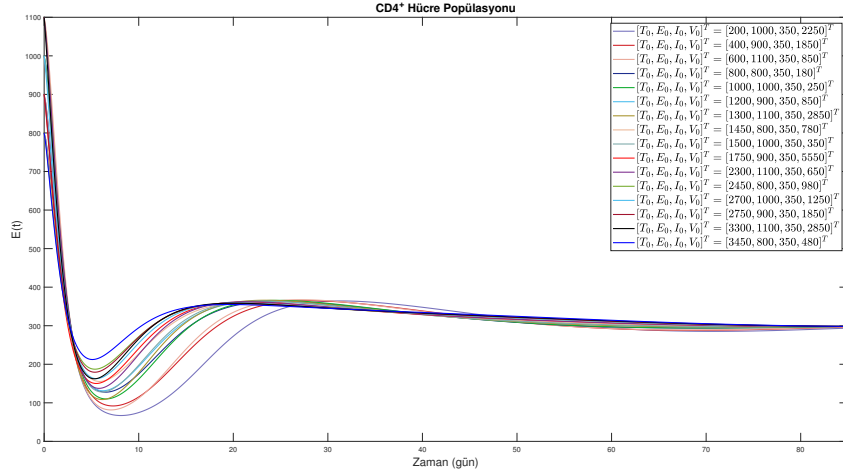
sistemi elde edilir.



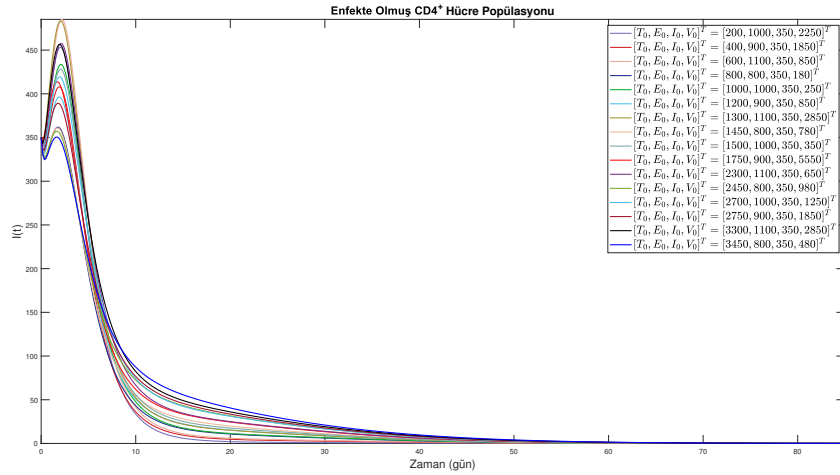
Şekil 6.1: (6.1) sisteminin farklı başlangıç değerleri için elde edilen tümör hücre popülasyonuna ait çözüm grafikleri.

(6.1) ile verilen örnek için S_0 denge noktası Lemma 5.2 kullanılarak $S_0 = (450, 300, 0, 0)^T$ olarak hesaplanır. Ayrıca (5.5) eşitliği kullanılarak $\mathfrak{R}_0 = 0.8485$ olarak hesaplanmıştır. Öyleyse Teorem 5.3'ten, S_0 denge noktasının global asimptotik kararlı olduğu söylenir. Bu sonucu destekleyen nümerik çözüm ise Şekil 6.1, Şekil 6.2, Şekil 6.3 ve Şekil 6.4'te görülebilir. Bu şekiller, alınan farklı başlangıç değerleri için (6.1) sisteminin popülasyonlarına ait çözüm grafiklerini içermektedir. Bu çözüm

grafiklerinden görüleceği üzere, alınan farklı her başlangıç değeri için sistemin çözümleri denge noktasına yakınsamaktadır.



Şekil 6.2: (6.1) sisteminin farklı başlangıç değerleri için elde edilen $CD4^+$ T hücre popülasyonuna ait çözüm grafikleri.

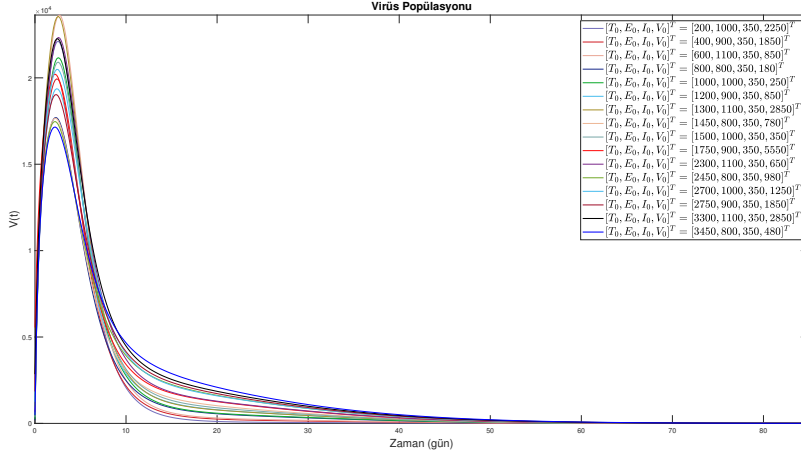


Şekil 6.3: (6.1) sisteminin farklı başlangıç değerleri için elde edilen enfekte olmuş $CD4^+$ T hücre popülasyonuna ait çözüm grafikleri.

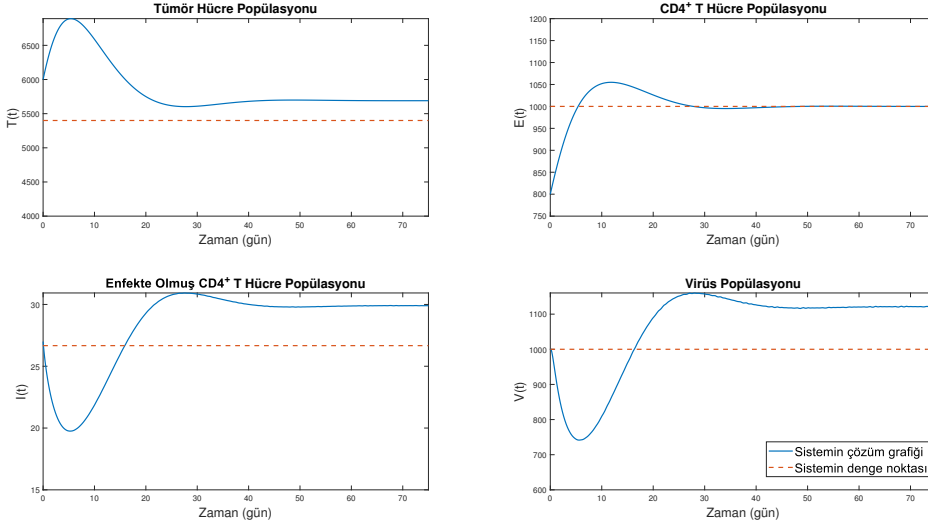
Örnek 2: Bu örnek için Çizelge 6.3'te Set 2 sütununda yer alan parametreler kullanılmıştır. (5.1) sisteminde parametre değerlerinin bu şekilde seçilmesiyle

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = 0.3T(t) - 0.0003T(t)E(t), \\ \frac{dE}{dt} = 0.04T(t) - 0.03E(t) - 0.0001T(t)E(t) - 2.4 \times 10^{-5}E(t)V(t), \\ \frac{dI}{dt} = 2.4 \times 10^{-5}E(t)V(t) - 0.9I(t), \\ \frac{dV}{dt} = 90I(t) - 2.4V(t) \end{cases} \quad (6.2)$$

sistemi elde edilir. Burada S_1 denge noktası Lemma 5.2 kullanılarak sistemdeki parametrelere bağılı olarak $S_1 = (5400, 1000, 26.667, 1000)^T$ olarak hesaplanmaktadır. Ayrıca, bu parametre değerleri ve (5.5) eşitliği kullanılarak $\mathfrak{R}_0 = 1$ olarak hesaplanmıştır. Öyleyse Teorem 5.1 kullanılarak, S_1 denge noktasının Liapunov kararlı olduğu belirlenir. Bu sonucu destekleyen nümerik çözüm ise Şekil 6.5’de görülebilir.



Şekil 6.4: (6.1) sisteminin farklı başlangıç değerleri için elde edilen virüs popülasyonuna ait çözüm grafikleri.

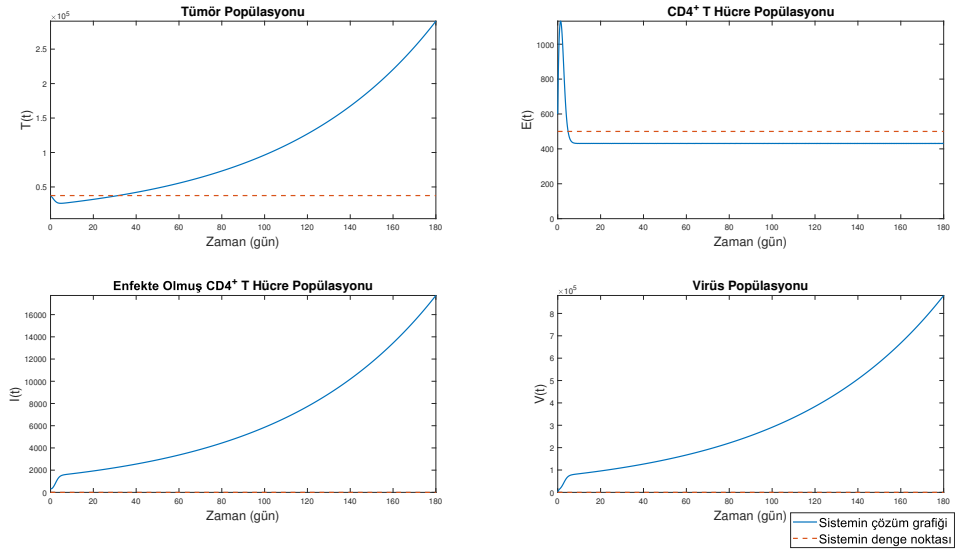


Şekil 6.5: (6.2) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.

Örnek 3: Bu örnek için Çizelge 6.3'te Set 3 sütununda yer alan parametreler kullanılmıştır. (5.1) sisteminde parametre değerlerinin bu şekilde seçilmesiyle

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = 0.1T(t) - 0.002T(t)E(t), \\ \frac{dE}{dt} = 0.04T(t) - 0.03E(t) - 0.0001T(t)E(t) - 2.4 \times 10^{-5}E(t)V(t), \\ \frac{dI}{dt} = 2.4 \times 10^{-5}E(t)V(t) - 0.5I(t), \\ \frac{dV}{dt} = 1050I(t) - 2.1V(t) \end{cases} \quad (6.3)$$

sistemi elde edilir. Öncelikle, S_0 denge noktası Lemma 5.2 kullanılarak seçilen parametre değerleri ile $S_0 = (37500, 500, 0, 0)^T$ olarak hesaplanmaktadır. Bu parametre değerleri ve (5.5) eşitliği ile kullanılarak $\mathfrak{R}_0 = 1.0954$ olarak hesaplanmıştır. Öyleyse Teorem 5.1 kullanılarak, S_0 denge noktasının kararsız olduğu belirlenir. Bu sonucu destekleyen nümerik çözüm ise Şekil 6.6'da görülebilir. Dikkat edilirse, çözüm grafiği denge noktasından uzaklaşmaktadır.



Şekil 6.6: (6.3) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.

6.2.1 Gecikme Terimi İçeren Sistem İçin Nümerik Çalışmalar

Şimdi de, gecikme terimi eklenmiş (5.6) sistemi için üç ayrı örnek üzerinde nümerik çalışmalar yaparak, önceki bölümlerde elde edilen teorik sonuçları test edeceğiz. Bu bölümdeki örnekler için kullanılan parametre değerleri Çizelge 6.4'te yer almaktadır. Seçilen bu parametre değerleri için $\mathfrak{R}_0 = 1$ olarak hesaplanır. Bu durumda, enfekte denge noktası S_1 'in ortaya çıktığı Lemma 5.2'den bilinmektedir. Kullanılan parametre değerleri için $S_1 = (506.25, 93.750, 3.75, 1000)^T$ olarak hesaplanır. Örneklerde bu denge noktasının durumu analiz edilmiştir.

Çizelge 6.4: (5.6) sisteminin için yapılan nümerik çalışmalarda seçilen parametre değerleri.

Parametre	r_1	k_1	r_2	μ_1	θ	k_2	c	N	δ	μ_2
Set	0.3	0.0032	0.4	0.03	0.1	2.4×10^{-5}	0.6	800	0.7	2.1

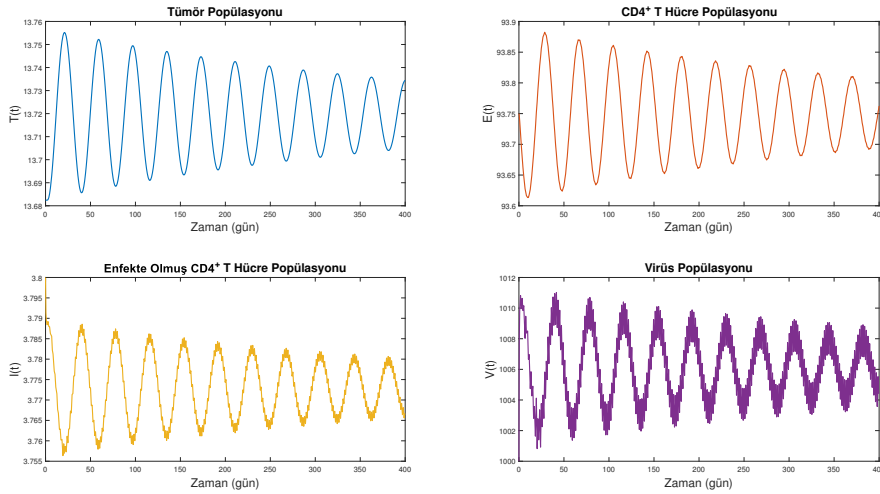
Örnek 1: Bu örnekte, $\tau_1 = \tau_2 = \tau > 0$ durumu için elde edilen

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = 0.3T(t) - 0.0032T(t)E(t - \tau), \\ \frac{dE}{dt} = 0.4T(t) - 0.03E(t) - 0.00032T(t)E(t - \tau) - 2.4 \times 10^{-5}E(t - \tau)V(t), \\ \frac{dI}{dt} = 2.4 \times 10^{-5}E(t - \tau)V(t) - 0.6I(t), \\ \frac{dV}{dt} = 560I(t) - 2.1V(t) \end{cases} \quad (6.4)$$

sistemi nümerik olarak analiz edeceğiz. Bu örnek için Lemma 5.4'ten

$$\omega_0 = 1.856 \text{ ve } \tau_0 = 1.9705$$

olarak hesaplanmıştır. Teorem 5.4'ten, S_1 denge noktasının $\tau \in [0, \tau_0)$ iken lokal asimptotik kararlı ve $\tau > \tau_0$ iken kararsız olduğu biliniyor. Ayrıca, $\tau = \tau_0$ iken (6.4) sisteminde zero-Hopf çatallanma meydana gelir.

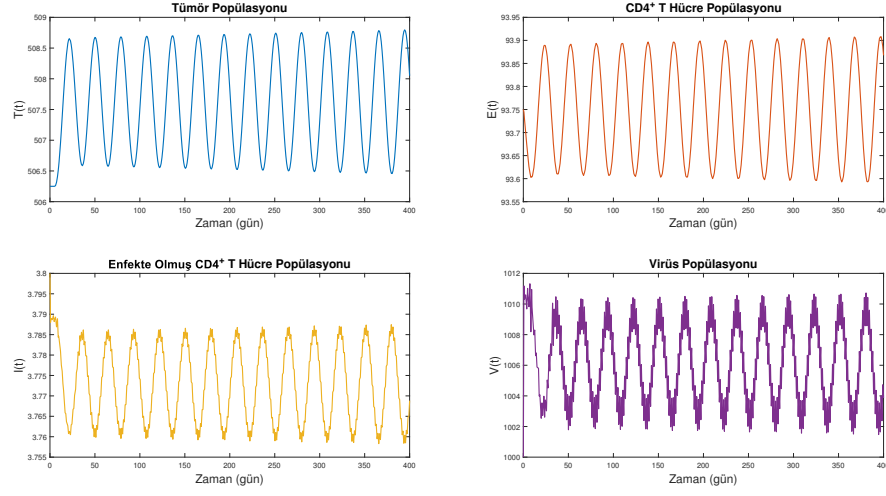


Şekil 6.7: $\tau = 1.8 < \tau_0 = 1.9705$ iken (6.4) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.

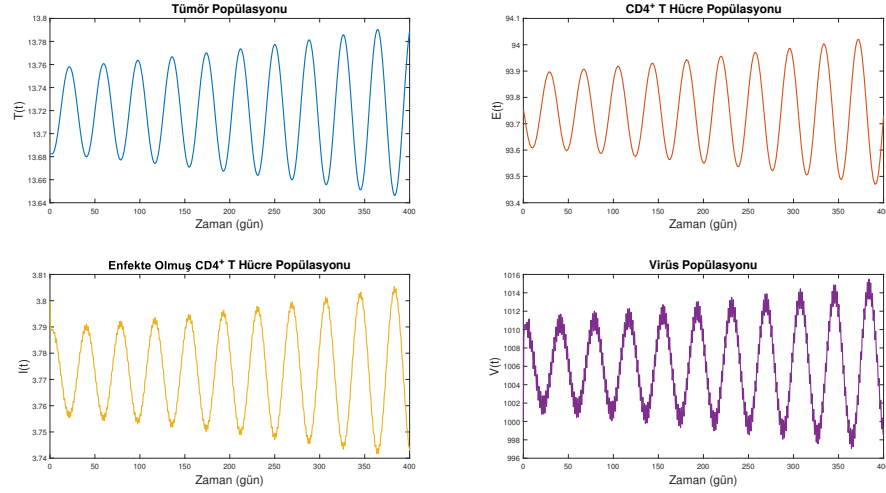
Şekil 6.7'den S_1 denge noktasının $\tau \in [0, \tau_0)$ olacak şekilde seçilen τ değeri için lokal asimptotik kararlı olduğu görülebilir. Bu şekildeki çözümler elde edilirken $\tau = 1.8 < \tau_0 = 1.9705$ olarak seçilmiştir.

Şekil 6.8'de, $\tau = \tau_0 = 1.9705$ olarak seçildiğinde S_1 denge noktası civarında oluşan

periyodik çözümler gözlemlenebilir. Son olarak, $\tau = 2.1 > \tau_0 = 1.9705$ iken S_1 denge noktasının kararsız olduğu Şekil 6.9’da görülebilir.



Şekil 6.8: $\tau = \tau_0 = 1.9705$ iken (6.4) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.



Şekil 6.9: $\tau = 2.1 > \tau_0 = 1.9705$ iken (6.4) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.

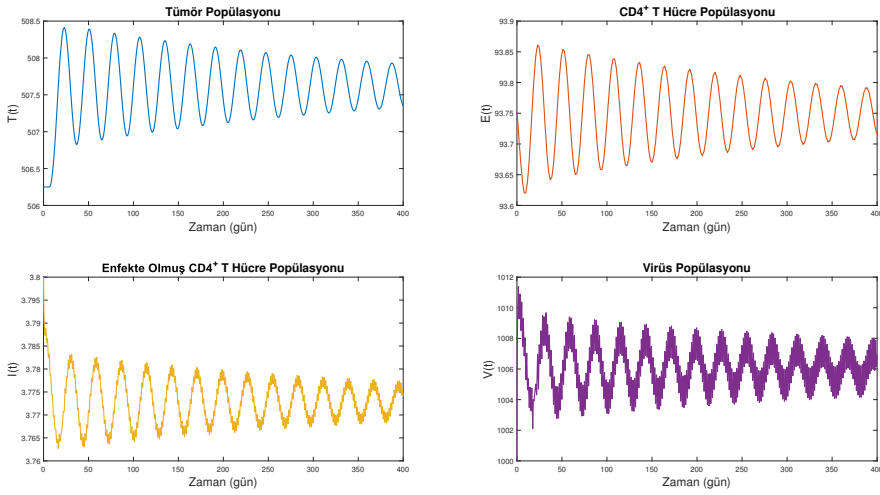
Örnek 2: Bu örnekte, $\tau_1 > 0$ ve $\tau_2 = 0$ durumu için elde edilen

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = 0.3T(t) - 0.0032T(t)E(t - \tau_1), \\ \frac{dE}{dt} = 0.4T(t) - 0.03E(t) - 0.00032T(t)E(t - \tau_1) - 2.4 \times 10^{-5}E(t)V(t), \\ \frac{dI}{dt} = 2.4 \times 10^{-5}E(t)V(t) - 0.6I(t), \\ \frac{dV}{dt} = 560I(t) - 2.1V(t) \end{cases} \quad (6.5)$$

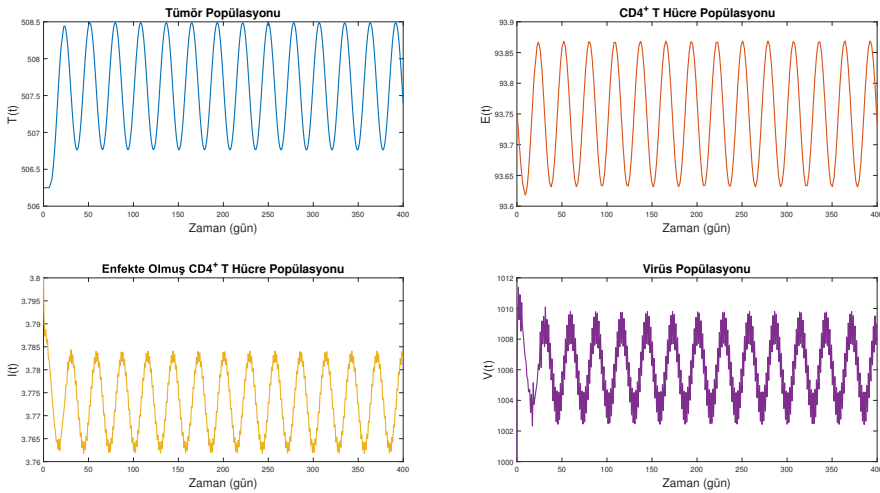
sistemini nümerik olarak analiz edeceğiz. Bu örnek için Lemma 5.7'den

$$\omega_0 = 0.17784 \text{ ve } \tau_1^{(0)} = 6.461$$

olarak hesaplanmıştır. Teorem 5.5'ten, S_1 denge noktası $\tau_1 \in [0, \tau_1^{(0)})$ ve $\tau_2 = 0$ iken lokal asimptotik kararlıdır ve $\tau_1 > \tau_1^{(0)}$ iken kararsız olduğu görülür. Ayrıca, $\tau_1 = \tau_1^{(0)}$ ve $\tau_2 = 0$ iken (5.6) sisteminde zero-Hopf çatallanma meydana gelir. Şekil 6.11'den S_1 denge noktası $\tau_1 \in [0, \tau_1^{(0)})$ ve $\tau_2 = 0$ iken lokal asimptotik kararlı olduğu görülebilir. Bu şekildeki çözümler elde edilirken $\tau = \tau_1^{(0)} = 6.461$ ve $\tau_2 = 0$ olarak seçilmiştir.

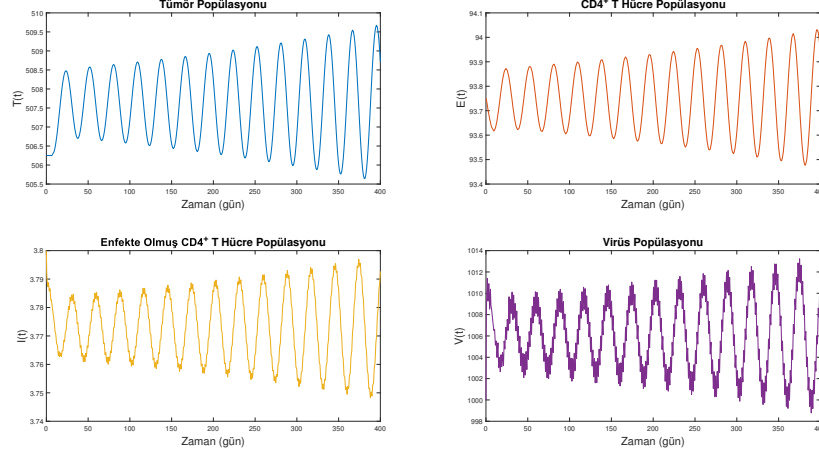


Şekil 6.10: $\tau = 6.3 < \tau_1^{(0)} = 6.461$ ve $\tau_2 = 0$ iken (6.5) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.



Şekil 6.11: $\tau_1 = \tau_1^* = 6.461$ ve $\tau_2 = 0$ iken (6.5) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.

Şekil 6.12’de, $\tau_1 = \tau_1^{(0)} = 6.461$ ve $\tau_2 = 0$ seçildiğinde S_1 denge noktası civarında oluşan periyodik çözümler gözlemlenebilir. Son olarak, $\tau = 6.5 > \tau_1^{(0)} = 6.461$ ve $\tau_2 = 0$ iken S_1 denge noktasının kararsız olduğu Şekil 6.13’ten görülebilir.



Şekil 6.12: $\tau = 6.5 > \tau_1^* = 6.461$ ve $\tau_2 = 0$ iken (6.5) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.

Örnek 3: Son olarak bu örnekte ise $\tau_1 = \tau_1^* = 5.5 < \tau_1^{(0)}$ olarak sabitleyip $\tau_2 > 0$ parametresini çatallanma parametresi seçerek

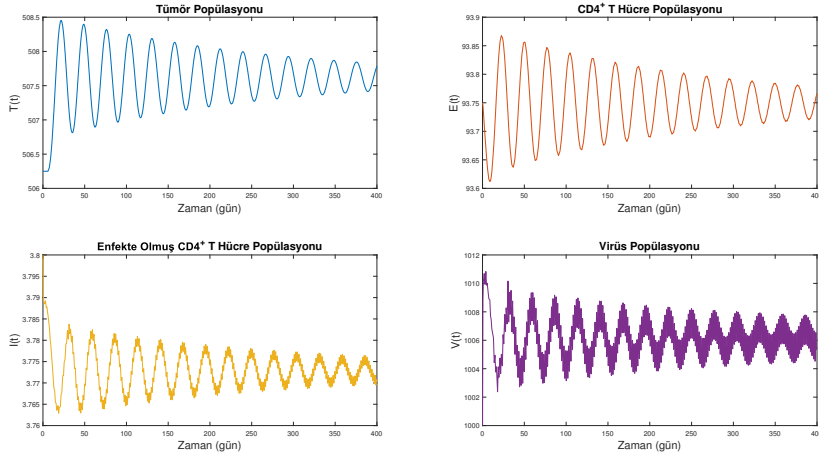
$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = 0.3T(t) - 0.0032T(t)E(t - \tau_1^*), \\ \frac{dE}{dt} = 0.4T(t) - 0.03E(t) - 0.00032T(t)E(t - \tau_1^*) - 2.4 \times 10^{-5}E(t - \tau_2)V(t), \\ \frac{dI}{dt} = 2.4 \times 10^{-5}E(t - \tau_2)V(t) - 0.6I(t), \\ \frac{dV}{dt} = 560I(t) - 2.1V(t) \end{cases} \quad (6.6)$$

sistemi nümerik olarak analiz edeceğiz. Bu örnekte kullanılan parametre değerleri için Lemma 5.10’dan

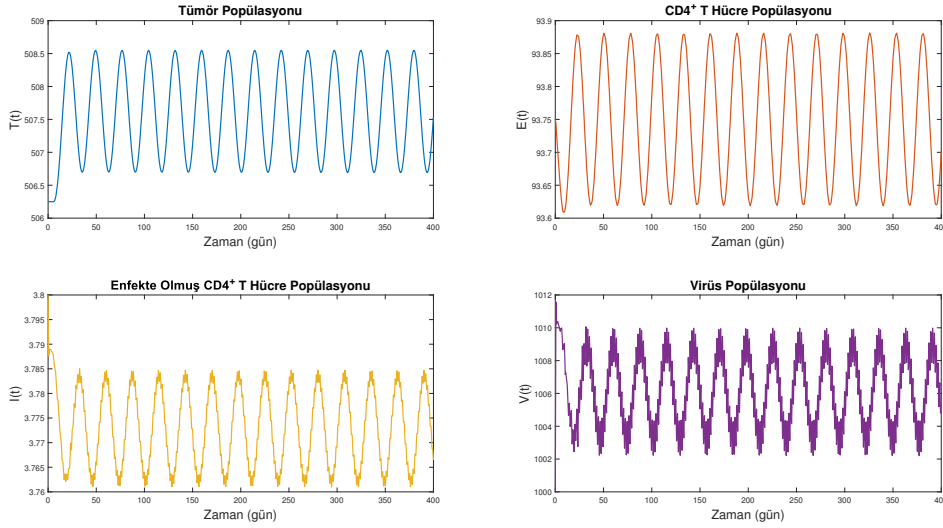
$$\omega_0 = 0.93518 \text{ ve } \tau_1^{(0)} = 2.815$$

olarak hesaplanmıştır. Teorem 5.6’dan, S_1 denge noktası $\tau_1 = \tau_1^*$ ve $\tau_2 \in [0, \tau_2^{(0)})$ iken lokal asimptotik kararlıdır ve $\tau_2 > \tau_2^{(0)}$ iken kararsız olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca, $\tau_1 = \tau_1^*$ ve $\tau_2 = \tau_2^{(0)}$ iken (5.6) sisteminde zero-Hopf çatallanma meydana gelir.

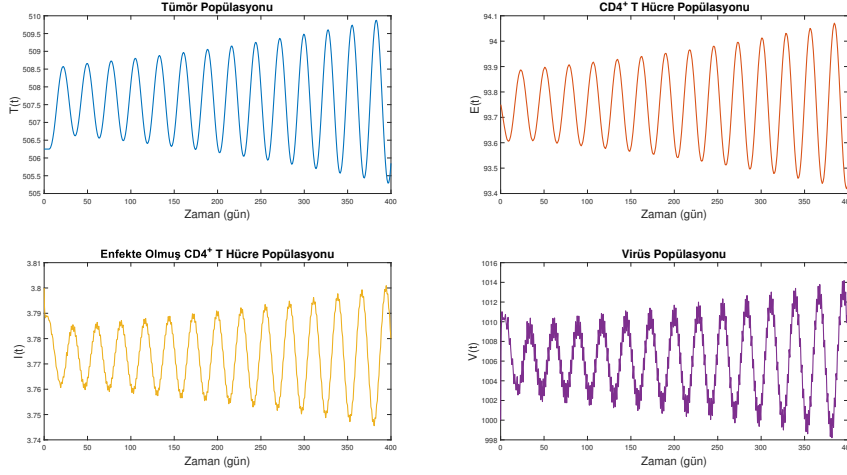
Şekil 6.13’ten S_1 denge noktası $\tau_1 = \tau_1^*$ ve $\tau_2 \in [0, \tau_2^{(0)})$ iken lokal asimptotik kararlı olduğu görülebilir. Bu şekildeki çözümler elde edilirken $\tau_1 = \tau_1^* = 5.5$ ve $\tau_2 = 6.3 < \tau_2^{(0)} = 6.461$ olarak seçilmiştir. Şekil 6.14’de, $\tau_1 = \tau_1^* = 5.5$ ve $\tau_2 = \tau_2^{(0)} = 6.461$ seçildiğinde S_1 denge noktası civarında oluşan periyodik çözümler gözlemlenebilir. Son olarak, $\tau_1 = \tau_1^* = 5.5$ ve $\tau_2 = 6.5 > \tau_2^{(0)} = 6.461$ iken S_1 denge noktasının kararsız olduğu Şekil 6.15’ten görülebilir.



Şekil 6.13: $\tau_1 = \tau_1^* = 5.5$ ve $\tau_2 = 6.3 < \tau_2^{(0)} = 6.461$ iken (6.6) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.



Şekil 6.14: $\tau_1 = \tau_1^* = 5.5$ ve $\tau_2 = \tau_2^{(0)} = 6.461$ iken (6.6) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.



Şekil 6.15: $\tau_1 = \tau_1^* = 5.5$ ve $\tau_2 = 6.5 > \tau_2^{(0)} = 6.461$ iken (6.6) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.

Seçilen bu üç örnek için de, çözüm grafiklerden anlaşılacağı üzere gecikme terimi, çözümlerin denge noktası civarındaki salınımları üzerinde kritik bir rol oynamaktadır. Açıkça görülebilir ki gecikme terimi, salınımda değişikliğe neden olmakta ve denge noktasının kararlılığını etkilemektedir.

6.3 İkinci Model İçin Nümerik Çalışmalar

Bu bölümde, (5.38) sistemi için yapılan nümerik çalışmalar ifade edilecektir. R_0 ve R_1 (5.42) ile verilen eşitlikler ile tanımlı olmak üzere R_0 ve R_1 'in durumlarına göre iki örnek nümerik çalışma yapılmıştır. Bu durumlar için Çizelge 6.2 ile verilen değer aralıkları içerisinde seçilen parametre değerleri Çizelge 6.5'te yer almaktadır.

Örnek 1: Bu örnek için Çizelge 6.5'te Set 1 sütununda yer alan parametreler kullanılmıştır. Böylece

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = 0.1T(t) \left(1 - \frac{T(t)}{1.2 \times 10^6} \right) - 0.001T(t)E(t), \\ \frac{dE}{dt} = 0.04T(t) + 0.03E(t) \left(1 - \frac{E(t)}{1500} \right) + 10 - 0.025E(t) - 0.0001T(t)E(t) \\ \quad - 2.4 \times 10^{-5}E(t)V(t) - 5 \times 10^{-4}E(t)I(t), \\ \frac{dI}{dt} = 2.4 \times 10^{-5}E(t)V(t) + 5 \times 10^{-4}E(t)I(t) - 0.5I(t), \\ \frac{dV}{dt} = 180I(t) - 2.5V(t) \end{cases} \quad (6.7)$$

sistemi elde edilir. Bu sistem için Çizelge 6.5'ten görüleceği üzere $R_{01} = 0.03 > 0$ ve $R_{02} = 2.2150 \times 10^{-5}$ olarak hesaplanır. Böylece Lemma 5.15'ten tümör içermeyen enfekte denge noktası S_1 'in pozitif olduğu sonucuna ulaşılır. Bu denge noktası ise

seçilen parametre değerleri için $S_1 = (0, 224.4165, 20.2297, 1456.5)^T$ olarak hesaplanır.

(5.42) eşitliği kullanılarak, Çizelge 6.5'ten görüleceği üzere $R_0 = 11.0420 > 1$ ve $R_1 = 0.4456 < 1$ olarak hesaplanmıştır. Öyleyse Teorem 5.8'den, S_1 denge noktasının lokal asimptotik kararlı olduğu söylenir. Bu sonucu destekleyen nümerik çözüm ise Şekil 6.16'da görülebilir. Bu şekilden görülmektedir ki sistemin çözümleri denge noktasına yakınsar.

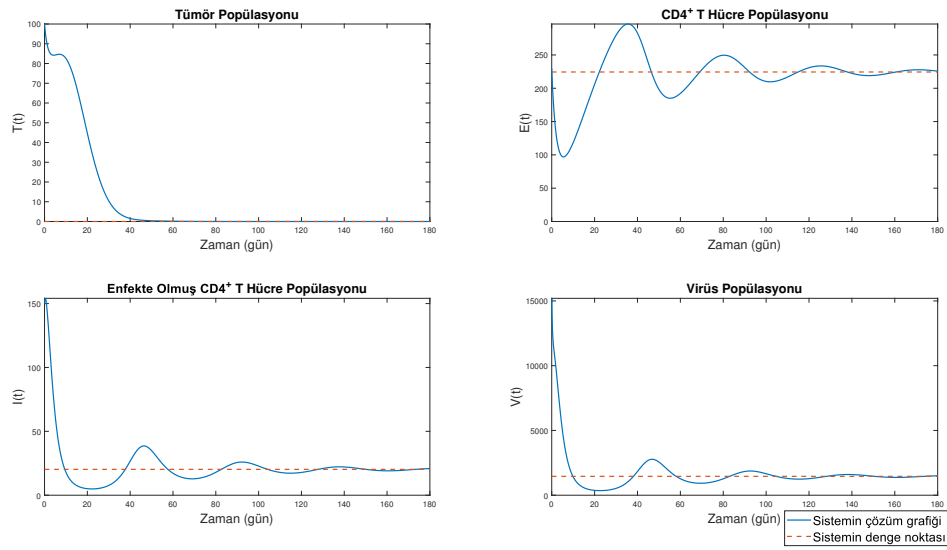
Ayrıca görülebilir ki $S_1 = (0, 224.4165, 20.2297, 1456.5)^T$ olarak hesaplanan denge noktası tümör hücrelerini içermez. Yani sistemde zaman içinde tümör hücreleri temizlenirken HIV enfeksiyonu var olmaya devam eder. Şekil 6.16 bağışıklık sisteminin tümör hücreleri ile savaşılabile ve onları yok edebilme yeteneğini göstermektedir. Ancak bağışıklık sistemi hücrelerinin HIV enfeksiyonunu yenemediği görülür. Gerçekte de, HIV enfekte bir birey hayatı boyunca HIV enfekte kalmaktadır.

Çizelge 6.5: (5.38) sistemi için yapılan nümerik çalışmalarda seçilen parametre değerleri.

Parametre	Set 1	Set 2
r_1	0.1	0.3
k_1	0.001	0.001
K_1	1.2×10^6	1.2×10^6
r_2	0.04	0.04
r_3	0.03	0.03
K_2	1500	1500
s	10	10
μ_1	0.025	0.025
θ	0.1	0.1
k_2	2.4×10^{-5}	2.4×10^{-5}
k_3	5×10^{-4}	5×10^{-4}
c	0.5	0.5
N	600	600
δ	0.3	0.3
μ_2	2.5	2.5

Çizelge 6.6: Seçilen parametre değerleri için hesaplanan değerler.

Parametre	Set 1	Set 2
R_{01}	0.03	0.01
R_{02}	2.215×10^{-5}	2.215×10^{-5}
R_0	11.0420	11.0420
R_1	0.4456	1.3368

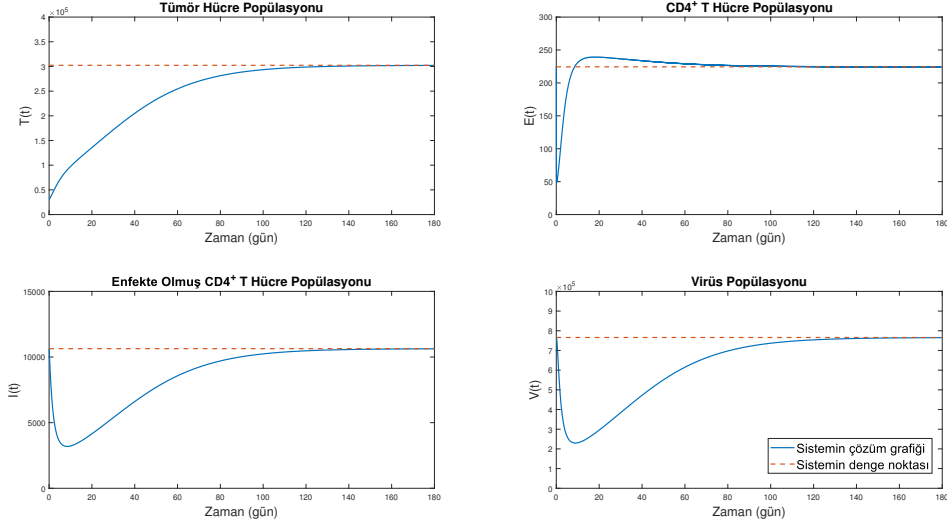


Şekil 6.16: (6.7) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.

Örnek 2: Bu örnek için Çizelge 6.5'te Set 2 sütununda yer alan parametreler kullanılmıştır. Böylece

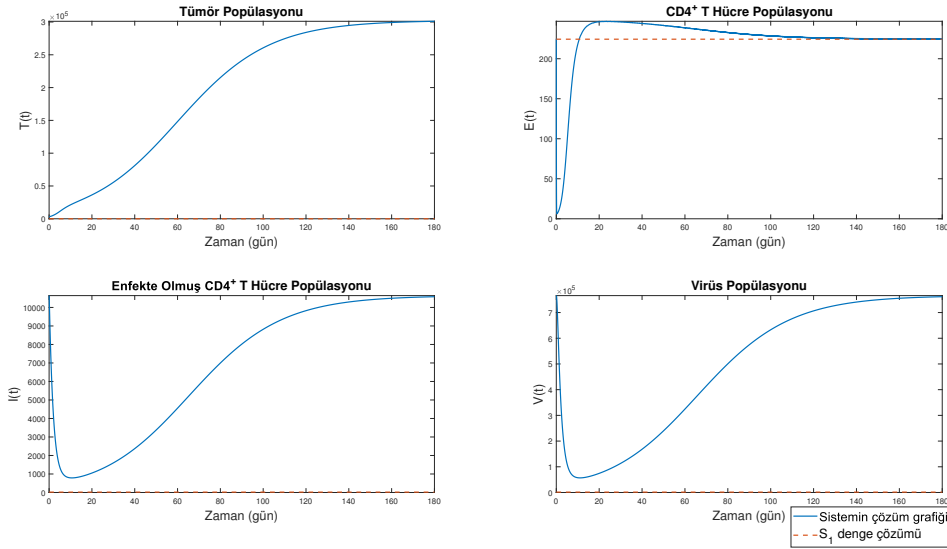
$$\begin{cases}
 \frac{dT}{dt} = 0.3T(t) \left(1 - \frac{T(t)}{1.2 \times 10^6} \right) - 0.001T(t)E(t), \\
 \frac{dE}{dt} = 0.04T(t) + 0.03E(t) \left(1 - \frac{E(t)}{1500} \right) + 10 - 0.025E(t) - 0.0001T(t)E(t) \\
 \quad - 2.4 \times 10^{-5}E(t)V(t) - 5 \times 10^{-4}E(t)I(t), \\
 \frac{dI}{dt} = 2.4 \times 10^{-5}E(t)V(t) + 5 \times 10^{-4}E(t)I(t) - 0.5I(t), \\
 \frac{dV}{dt} = 180I(t) - 2.5V(t)
 \end{cases} \quad (6.8)$$

sistemi elde edilir. Bu parametre değerleri için $R_{01} = 0.01 > 0$ ve $R_{02} = 2.2150 \times 10^{-5}$ olarak hesaplanır. Böylece Lemma 5.15'ten tümör hücrelerini içermeyen enfekte denge noktası S_1 'in ve tümör hücrelerini içeren enfekte denge noktası S_2 'nin pozitif olduğu sonucuna ulaşılır.



Şekil 6.17: (6.8) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.

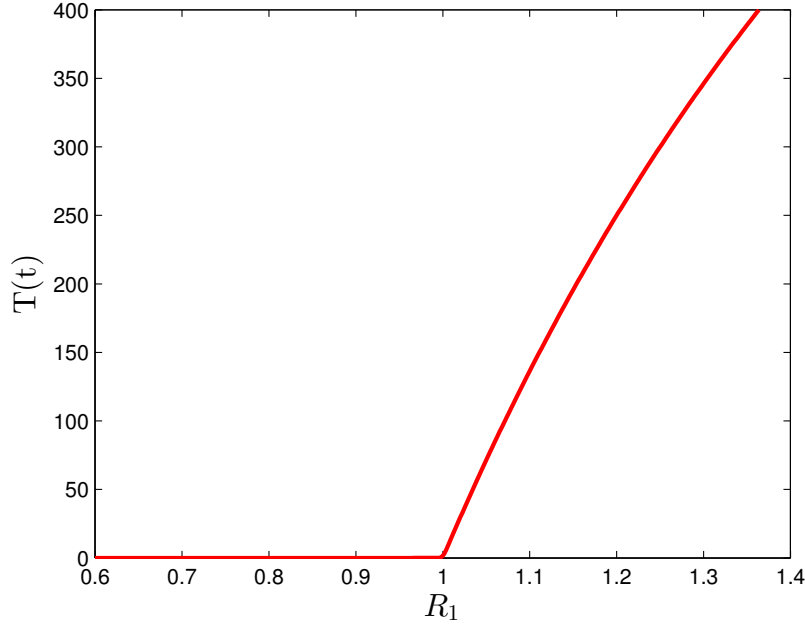
Ayrıca seçilen parametre değerleri için $S_1 = (0, 224.4165, 20.2297, 1456.5)^T$ ve $S_2 = (0, 224.4165, 20.2297, 1456.5)^T$ olarak hesaplanmaktadır. Ayrıca (5.42) eşitliği kullanılarak $R_0 = 11.0420 > 1$ ve $R_1 = 1.3368 > 1$ olarak hesaplanmıştır. Öyleyse Teorem 5.8'den, S_1 denge noktasının kararsız; S_2 denge noktasının lokal asimptotik kararlı olduğu söylenebilir. Bu sonucu destekleyen nümerik çözüm ise Şekil 6.17 ve Şekil 6.18'de görülebilir. Şekil 6.18'de görülmektedir ki çözüm grafiği tümör hücrelerini içermeyen enfekte denge noktası S_1 'den uzaklaşırken tümör hücrelerini içeren enfekte denge noktası S_2 'ye yaklaşmaktadır.



Şekil 6.18: (6.8) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.

(6.8) sisteminin çözümleri için bir çatallanma diyagramı örneği Şekil 6.19'da görülebilir. Bu diagram R_1 değiştiğinde tümör hücre popülasyonu için çözüm grafiğini göstermektedir. Bu diyagram için Çizelge 6.5'te Set 2'deki değerler kullanılmıştır.

Ancak r_1 değeri, R_1 'de bir değişikliğe neden olabilmek için 0.2 – 0.3 arasında değiştirilmiştir. $R_1 < 1$ için hastalık (tümör) içermeyen denge noktasının kararlı ve $R_1 < 1$ için ise hastalık içeren enfekte denge (tümör için) noktasının kararlı olduğu görülebilir. Nümerik olarak da kritik değer $R_1 = 1$ 'de ileri trankritik çatallanma olduğu gözlemlenebilir.



Şekil 6.19: (6.7) sisteminin için çatallanma diyagramı.

6.3.1 Duyarlılık Analizi

Duyarlılık analizinin amacı, model çıktısında hangi parametrelerin en etkili olduğuna niteliksel olarak karar vermektir [43]. Bu bölümde, (5.38) sisteminde tümör hücreleri için eşik değeri oluşturan R_1 parametresinin, parametrelerine göre ne kadar hassas olduğu araştırılacaktır. Böylece, hangi parametrelerin R_1 eşik değerinde en fazla azalmaya neden olduğu belirlenebilir. Bu durum ise sistemde tümör hücrelerinin kontrol edilebilmesine olanak tanır.

Tanım 6.1. Herhangi bir Q nicelliğinin p parametresine göre esnekliği,

$$\varepsilon_Q^p = \frac{\partial Q}{\partial p} \frac{p}{Q}$$

ile tanımlıdır [43].

Öncelikle, R_1 eşik parametresinin sistemdeki parametrelere bağlı olarak

$$R_1 = \frac{r_1 \Sigma}{c \mu_2 k_1} = \frac{r_1 (\mu_2 k_3 + N \delta k_2)}{c \mu_2 k_1}$$

şeklinde tanımlandığını hatırlatalım. Burada, yukarıda ifade edilen tanımları kullanarak, R_1 'de yer alan tüm parametrelere göre R_1 'in esnekliği sayısal olarak hesaplanmıştır. Elde edilen değerler Çizelge 6.7'de gösterilmektedir.

Çizelge 6.7: (5.1) sistemi için yapılan nümerik çalışmalarda seçilen parametre değerleri.

Parametre	r_1	k_1	k_3	k_2	c	N	δ	μ_2
R_1 'in Esnekliği	1	-1	0.0547	0.9453	-1	0.9453	0.9453	-0.9453

Çizelge 6.7; r_1 , k_3 , k_2 , N veya δ parametrelerindeki bir azalmanın; k_1 , c veya μ_2 parametrelerindeki bir artışın tümör hücrelerini kontrol etme üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca, tümör hücrelerinin büyüme oranını ifade eden r_1 , tümör hücrelerinde bağışıklık sisteminden kaynaklı ölüm oranını ifade eden k_1 ve enfekte olmuş $CD4^+$ T hücrelerinin doğal ölüm oranını ifade eden c parametreleri R_1 'i en çok etkileyen parametrelerdir. R_1 üzerinde en az etkisi olan parametre ise enfekte olmuş $CD4^+$ T hücresi kaynaklı enfeksiyon oranını belirten k_3 parametresidir.

Öncelikle parametrelerin R_1 üzerindeki etkilerini bir kaç örnek ile açıklayalım. k_1 'deki %10'luk bir artış, R_1 'de %10'luk bir azalmaya neden olur. Benzer şekilde, μ_2 'deki %10'luk bir artış, R_1 'de %9.453'luk bir azalmaya neden olur. Ayrıca, r_1 'deki %10'luk bir azalma, R_1 'de %10'luk bir azalmaya neden olur. Benzer şekilde, k_2 'deki %10'luk bir azalma, R_1 'de %9.453'luk bir azalmaya neden olur. Öte taraftan k_3 'deki %10'luk bir azalma, R_1 'de %0.547'lik bir azalmaya neden olur.

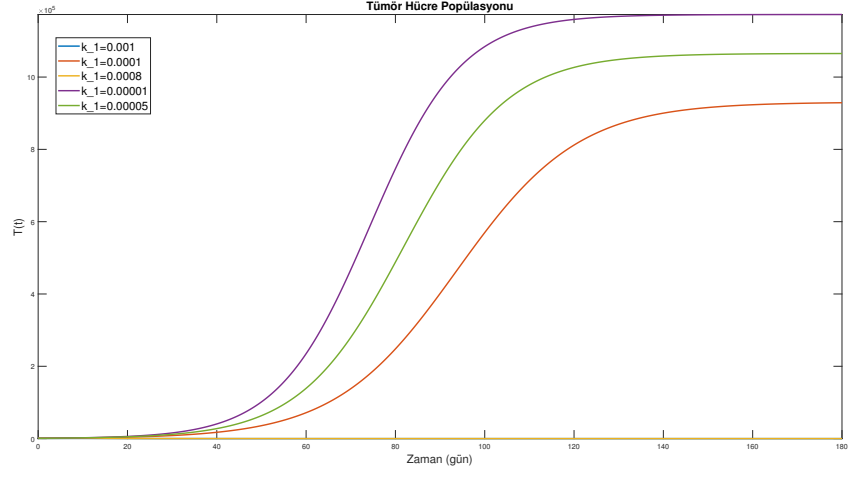
Bir parametrenin değerindeki küçük değişiklikler diferensiyel denklemlerin çözümünde büyük değişiklikler üretiyorsa, o parametre duyarlı olarak adlandırılır [43]. Bu doğrultuda, özellikle k_1 ve r_1 parametrelerinin farklı değerlerinin, sistemin tümör hücre popülasyonundaki çözümünde neden olduğu değişiklikler Şekil 6.20 ve Şekil 6.21'de gözlemlenebilir. Seçilen parametre değerleri için hesaplanan R_1 değerleri Çizelge 6.8 ve Çizelge 6.9'da yer almaktadır. Diğer parametreler için de benzer nümerik çalışmalar yapmak mümkündür.

Çizelge 6.8: Seçilen k_1 değerleri için hesaplanan R_1 değerleri.

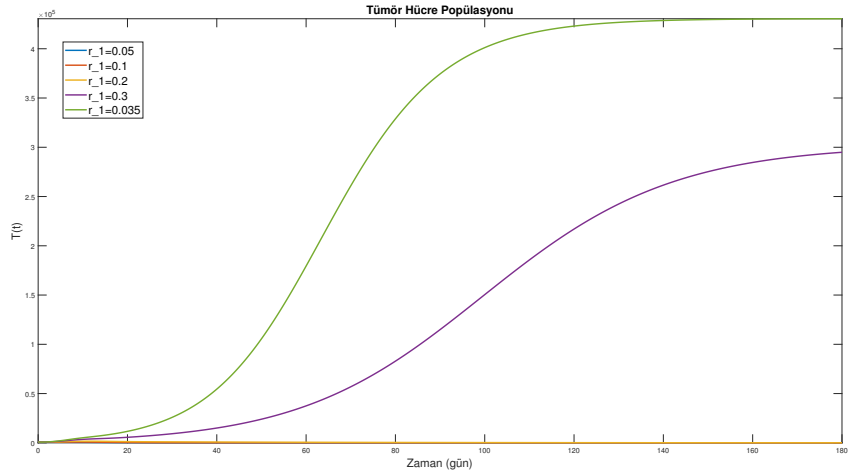
k_1	0.00005	0.00001	0.0008	0.0001	0.001
R_1	8.912	44.56	0.5570	4.4560	0.4456

Çizelge 6.9: Seçilen r_1 değerleri için hesaplanan R_1 değerleri.

r_1	0.05	0.1	0.2	0.3	0.4
R_1	0.2228	0.4456	0.8912	1.3368	1.5596



Şekil 6.20: Sistem (5.38)'de tümör hücre popülasyonu için çözüm grafiği.



Şekil 6.21: Sistem (5.38)'de tümör hücre popülasyonu için çözüm grafiği.

6.3.2 Gecikme Terimi İçeren Sistem İçin Nümerik Çalışmalar

Sistemdeki parametrelerin değerlerinin Çizelge 6.5'te yer alan Set 1'deki gibi alınmasıyla elde edilen

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = 0.1T(t) \left(1 - \frac{T(t)}{1.2 \times 10^6} \right) - 0.001T(t)E(t - \tau), \\ \frac{dE}{dt} = 0.04T(t) + 0.03E(t) \left(1 - \frac{E(t)}{1500} \right) + 10 - 0.025E(t) - 0.0001T(t)E(t - \tau) \\ \quad - 2.4 \times 10^{-5}E(t - \tau)V(t) - 5 \times 10^{-4}E(t - \tau)I(t), \\ \frac{dI}{dt} = 2.4 \times 10^{-5}E(t - \tau)V(t) + 5 \times 10^{-4}E(t - \tau)I(t) - 0.5I(t), \\ \frac{dV}{dt} = 180I(t) - 2.5V(t) \end{cases} \quad (6.9)$$

sistemini nümerik olarak analiz edeceğiz. Bu örnek için Lemma 5.16'dan

$$\omega_0 = 0.1425 \text{ ve } \tau_0 = 2.1828$$

olarak hesaplanmıştır.

Seçilen parametre değerleri için $S_1 = (0, 224.4165, 20.2297, 1456.5)^T$ olarak hesaplanır. Teorem 5.10'un koşulları ve hesaplanan değerler Çizelge 6.10'da yer almaktadır. Bu tablodan görüleceği üzere Teorem 5.10'un koşulları sağlanır. Böylece, S_1 denge noktasının $\tau \in [0, \tau_0)$ iken lokal asimptotik kararlı ve $\tau > \tau_0$ iken kararsız olduğunu söylenebilir. Ayrıca, $\tau = \tau_0$ iken (6.9) sisteminde Hopf çatallanma meydana gelir. (6.9) sistemi için Hopf çatallanmanın yön analizinin sonuçları Çizelge 6.11 ve Çizelge 6.12'de yer almaktadır.

Çizelge 6.10: (6.9) sistemi için Hopf Çatallanma Varlık Analizi

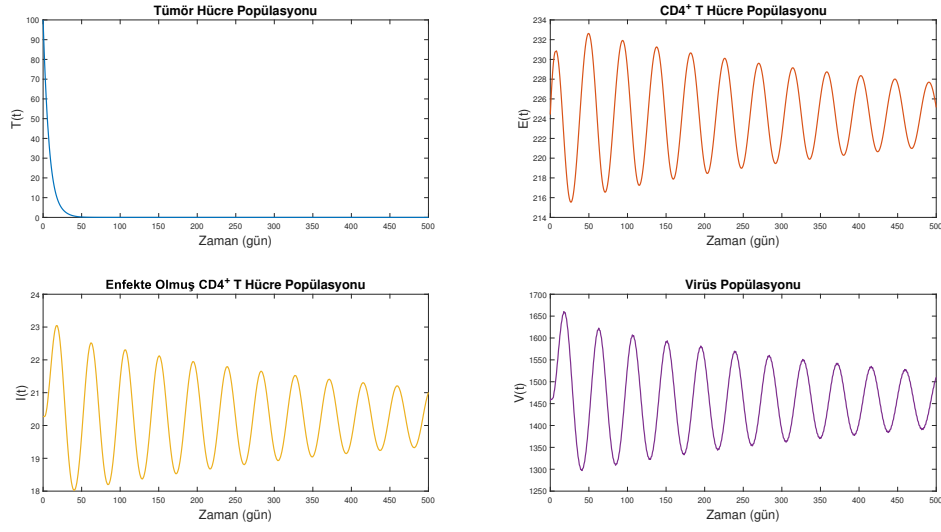
Formül	Değer	Teorem 5.10'un koşulları
(5.42)	$R_{01} = 0.03$ ve $R_{02} = 2.2150 \times 10^{-5}$	$R_{01} > 0$ ve $R_{02} > 0$
(5.42)	$R_0 = 30.9110$ ve $R_1 = 0.7617$	$R_0 > 1$ ve $R_1 < 1$
(5.59)	$g'(\omega^2) = 0.0117$	$g'(\omega^2) > 0$
(5.59)	$\omega = 0.1425$	Sırf sanal özdeğer çifti $\pm 0.1425i$
(5.62)	$\tau_0 = 2.1828$	Çatallanma değeri

Çizelge 6.11: (6.9) sisteminde Hopf çatallanmanın yön analizi için elde edilen değerler

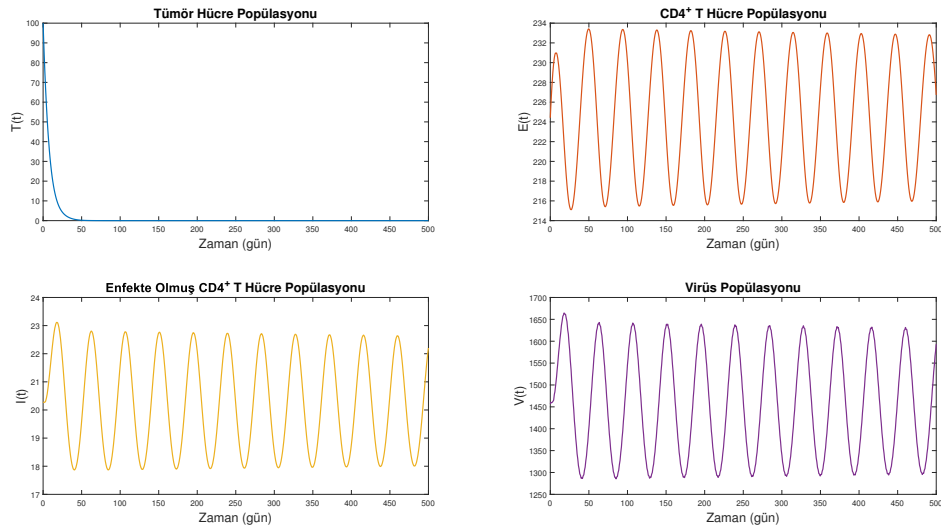
Formül	Elde edilen değer
(5.83)	$g_{20}(0) = -0.0027 + 0.0009i$
(5.83)	$g_{11}(0) = -0.0027 - 0.0008i$
(5.83)	$g_{02}(0) = -0.0018 - 0.0022i$
(5.83)	$g_{21}(0) = -8.7333 \times 10^{-5} + 2.7180 \times 10^{-5}i$
(5.92)	$c_1(0) = -4.2731 \times 10^{-5} - 2.4587 \times 10^{-5}i$

Çizelge 6.12: (6.9) sistemi için yön analizi sonuçları

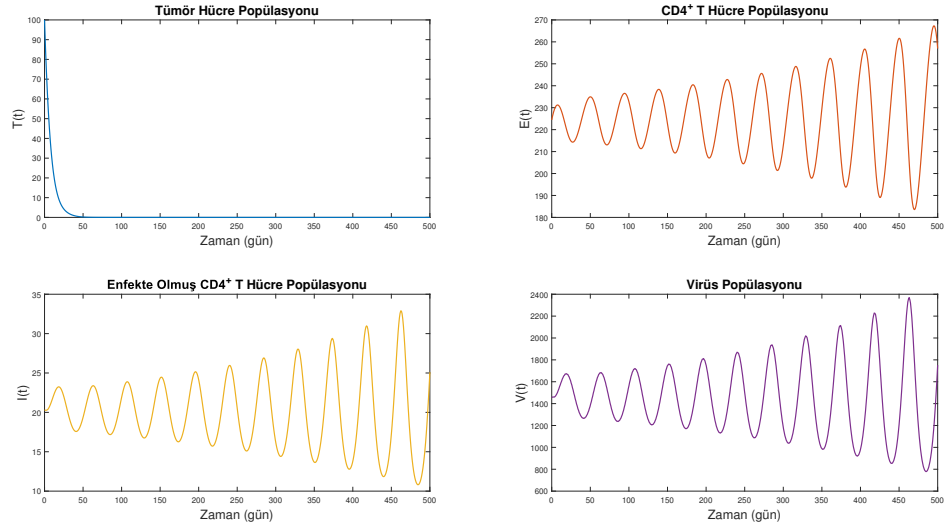
Formül	Değer	Teorem 3.11'e göre sonuç
(5.92)	$Re(c_1(0)) = -4.2731 \times 10^{-5} < 0$	Periyodik çözümler, lokal asimptotik kararlıdır. Hopf çatallanma superkritiktir.
(3.15)	$\beta = 0.0041 > 0$	Periyodik çözümler, çatalanma değerinden sonra ortaya çıkar.
(3.16)	$T_2 = 3.1651 \times 10^{-4} > 0$	Çatallanma değerinden uzaklaştıkça periyot artar.



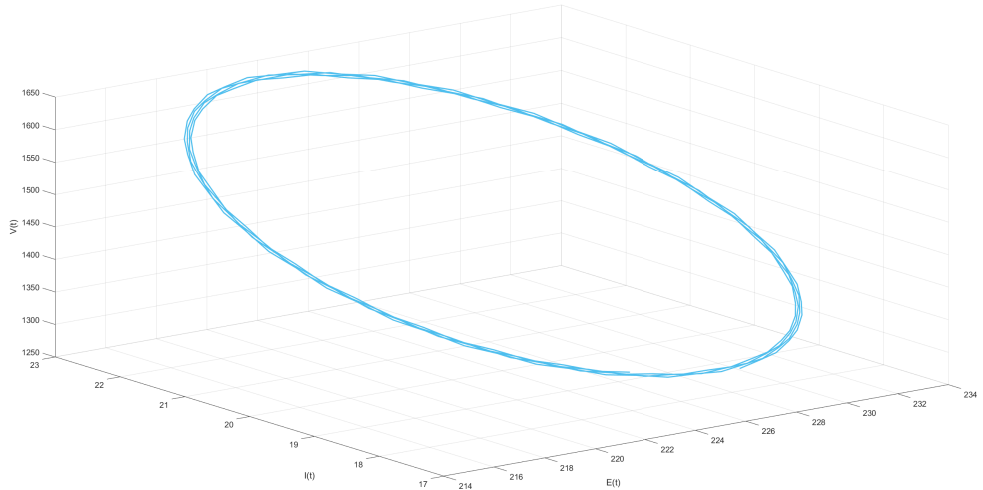
Şekil 6.22: $\tau = 2 < \tau_0 = 2.1828$ iken (6.9) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.



Şekil 6.23: $\tau = \tau_0 = 2.1828$ iken (6.9) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.



Şekil 6.24: $\tau = 2.5 > \tau_0 = 2.1828$ iken (6.9) sisteminin popülasyon-zaman grafikleri.



Şekil 6.25: $\tau = \tau_0 = 2.1828$ iken (6.9) sisteminin çözüm grafiği.



7. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

İnsanların doğayı gözlemleyerek anlama çabası tarih boyunca devam etmiştir. Bu süreçte matematiğin yerinin ve öneminin ne denli büyük olduğunu gösteren örneklerle giriş bölümünde yer verilmiştir. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte ise matematik, artık tüm bilim alanları için oldukça önemli bir değere sahiptir. Günümüzde; fizik, mühendislik, finans, bilgisayar bilimleri başta olmak üzere tıp ve biyolojinin de içinde yer aldığı pek çok bilim alanında aktif olarak kullanılmaktadır. Böylece, pek çok disiplini bir araya getirerek bilimin ve teknolojinin gelişimine büyük katkı sağlayan uygulamalı matematik dalı ortaya çıkmıştır. Uygulamalı matematiğin en önemli araçlarından olan matematiksel model, gerçek dünya ile matematik dünyası arasında kurulan bir köprü olarak değerlendirilebilir.

Bu doktora tezinde temel olarak, iki farklı matematiksel model üzerine çalışılmıştır. Bu matematiksel modellerin çalışılmasındaki amaç HIV, tümör ve bağışıklık sistemi arasındaki dinamiğin araştırılmasıdır. Bölüm 2’de ifade edildiği üzere, HIV ile enfekte bireylerde, enfeksiyona bağlı olarak çeşitli tümör tipleri görülmektedir. Bu durum ise HIV enfeksiyonunu yönetmeyi, tedaviyi ve enfeksiyonla yaşamayı zorlaştıran bir durumdur. Bu nedenle HIV enfekte bireylerde, enfeksiyon, tümör ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişki dinamiğini anlamak çok önemlidir. Tez çalışmasında, bu biyolojik dinamik kurulan matematiksel modeller yardımıyla araştırılmıştır. Ancak matematiksel modellerin ifade edilebilmesi ve anlaşılabilmesi için öncelikle biyolojik dinamik detaylıca bilinmelidir. Bu nedenle, Bölüm 2’de söz konusu biyolojik dinamik ve kavramlar detaylı olarak ifade edilmiştir.

Matematiksel araçlar olarak adlandırılan Bölüm 3’te, temel kavram ve teoremlere yer verilmiştir. Bir dinamik sistemde denge noktasının lokal ve global kararlılık analizinin nasıl yapılacağı bu bölümde açıklanmıştır. Ayrıca çatallanma teorisi ele alınmış ve özel olarak transkritik, fold-Hopf ve Hopf çatallanma tipleri üzerinde durulmuştur. Bu çatallanma tipleri için çatallanma teorilerine yine bu bölümde yer verilmiştir. Ek olarak gecikmeli diferensiyel denklemler ifade edilmiş ve bu denklemlerin önemi vurgulanmıştır. Son olarak, epidemolojik modeller için temel kavram ve teorilere yer verilmiştir. Bu bölümde ifade edilen tüm matematiksel kavram, teori ve teknikler bir matematiksel modelin davranışlarının analizlerini gerçekleştirmek için gereklidir.

Bölüm 4, literatürdeki tez problemi ile ilgili modellerin ifadesine ayrılmıştır. Literatürden seçilen ve bu çalışmaya temel oluşturan matematiksel modeller ve bu modellerdeki eksikler ifade edilmiştir. Böylece tez çalışmasının dayanağı ve önemi vurgulanmıştır.

Tez çalışması kapsamında oluşturulan iki matematiksel model ve bu modellerin matematiksel analizi Bölüm 5’te yer almaktadır. Birinci model için ilk olarak, çözümlerin varlığı, tekliği ve pozitifliği çalışılmıştır. Sistemdeki denge noktaları belirlenerek, denge noktaları için Routh-Hurwitz kriteri yardımıyla, lokal kararlılık

analizi çalışılmıştır. Ayrıca, enfeksiyonsuz denge noktasının global kararlı durumu belirlenmiştir. HIV için enfeksiyon üretme temel eşik değeri \mathcal{R}_0 hesaplanmıştır. Böylece HIV enfeksiyonunun kontrolüne olanak sağlayan bir eşik değer belirlenmiştir. Elde edilen bu sonuçlar, klinik olarak gözlemlenmektedir. Örneğin, HIV enfeksiyonunun bireyde neden olduğu zayıflık, tümörün büyümesine ve yayılmasına neden olabilir. Ayrıca HIV ve tümör hücrelerinin uzun süreli birlikteliği de bireylerde gözlemlenmektedir.

Çalışmanın devamında, sisteme iki farklı gecikme terimi eklenerek, bu gecikme terimlerindeki değişikliklerin sistemde meydana getirdiği sonuçlar araştırılmıştır. Bu araştırmada öncelikle yol gösterici olması amacıyla gecikme terimleri eşit tutularak sistemin fold-Hopf çatallanma analizi çalışılmıştır. İki gecikme içeren sistemin analizi ise gecikme terimlerinden birinin kararlılık aralığında sabitlenere diğer gecikme teriminin parametre seçilmesiyle tamamlanmıştır. Bu sistemlerde periyodik çözümlerin görüleceği koşullar belirlenmiştir.

İkinci modelde, ilk modelden farklı olarak hem bağışıklık sistemi hücrelerinin hem de tümörün lojistik büyümesi dikkate alınmıştır. Üstelik bu modelde enfeksiyonun hem serbest viral partiküller hem de enfekte olmuş $CD4^+$ T hücreleri aracılığıyla yayıldığı kabul edilmiştir. Son olarak, bağışıklık sistemi hücreleri için vücuttaki kaynaklar da model dinamiğine dahil edilerek ilk modelden daha gerçekçi bir model elde edilmiştir. Biyolojik olarak bakıldığında, ikinci modelin ele alınan dinamiğe ait daha fazla özellik taşıdığı görülmektedir. Böylece bu modelden elde edilen sonuçların gerçeğe daha yakın olması beklenmektedir.

Bu dinamik sistem için de çözümlerin varlığı, tekliği ve pozitifliği çalışılmıştır. Ek olarak, çözümlerin mevcut olduğu sınırlı mümkün bölge belirlenmiştir. Sistemin çözümlerinin davranış analizi için denge noktaları belirlenmiş ve lokal kararlılıkları araştırılmıştır. Denge noktalarının kararlılık yapıları göz önüne alındığında, tümör için eşik değeri oluşturan R_1 parametresi birden küçük iken tümörsüz enfekte denge noktasının lokal asimptotik kararlı; bu parametre birden büyük iken tümörsüz enfekte denge noktasının kararsızlaştığı ve lokal asimptotik kararlı bir tümör içeren enfekte denge noktasının ortaya çıktığı görülmüştür. Böylece çatallanma parametresi olarak tümör için bir eşik değer ifade eden R_1 parametresi seçilerek sistemde transkritik çatallanma tartışılmıştır. Ayrıca, transkritik çatallanmanın yönü araştırılmıştır. Biyolojik olarak, bazı durumlarda tümörün bağışıklık sisteminden kaçıp büyüüp yayılabildiği sonucuna ulaşılır. Yani HIV enfeksiyonunun bireyde neden olduğu zayıflık, bağışıklık sisteminin tümörle savaşma kabiliyetini azaltabilmektedir. Bunun sonucunda ise tümör bağışıklık sisteminin gözetiminden kaçır. Öte yandan bazı durumlarda ise bağışıklık sistemi tümörü kontrol altına alıp yok edebilmektedir. Bu sonuçları klinik olarak da gözlemlenmek mümkündür.

Çalışmanın devamında ise bağışıklık sistemi hücrelerinin antijenleri tanıması için geçen süre gecikme terimi olarak alınmış ve sisteme dahil edilmiştir. Böylece gerçekte olan dinamiğe daha yakın, iyileştirilmiş yeni bir matematiksel model elde edilmiştir. Elde edilen gecikmeli diferensiyel denklem sistemi için, gecikme parametresi çatallanma parametresi olarak seçilerek Hopf çatallanma analizi yapılmıştır. Yani sistemde periyodik çözümlerin görüldüğü gecikme değeri belirlenmiştir. Ayrıca sistemde varlığı gösterilen Hopf çatallanmanın yön analizi

tamamlanmıştır. Sisteme eklenen zaman gecikmesinin, bağışıklık sisteminin tümörü kontrol altına alabilme yeteneğini etkilediği görülmüştür.

Çalışılan her iki model için de elde edilen teorik sonuçları desteklemek ve genişletmek için nümerik çalışmalar Bölüm 6'da sunulmuştur. Ayrıca bu bölümde, ikinci modelde tümör için oluşturulan bir eşik değer olan R_1 'in parametrelerine göre duyarlılığı da analiz edilmiştir. Buradan da, tümörü kontrol etmede, tümör hücrelerinin büyüme oranının ve tümör hücrelerinde bağışıklık sisteminden kaynaklı ölüm oranının en etkili parametrelerinden biri olduğu görülmüştür.





KAYNAKLAR

- [1] **Buis, R.** (2019). *Biology and Mathematics: History and Challenges*. John Wiley & Sons.
- [2] **Malthus, T.** (2013). *An Essay on the Principle of Population (1798)*, Yale University Press.
- [3] **Bernard, C.** (1957). *An Introduction to the Study of Experimental Medicine*. Courier Corporation.
- [4] **Edwards, M.** (2016). *Guide to Mathematical Modelling*. Macmillan International Higher Education.
- [5] **Kuang, Y.** (2002). Basic properties of mathematical population models, *Journal Of Biomathematics*, 17, 129-142.
- [6] **Klenerman, P.** (2017). *The Immune System: A Very Short Introduction*. Oxford University Press.
- [7] **Sompayrac, L. M.** (2019). *How the Immune System Works*. John Wiley & Sons.
- [8] **Murray, P. R., Rosenthal, K. S., Pfaller, M. A.** (2020). *Medical Microbiology*. Elsevier LTD, Oxford.
- [9] **Owen, J., Punt, J., Stranford, S.** (2013). *Kuby Immunology*. Palgrave Macmillan.
- [10] **Gerloni, M., Zanetti, M.** (2005). CD4⁺ T cells in tumor immunity, *Springer Seminars In Immunopathology* 27(3), 37-48.
- [11] **Payne, S.** (2017). *Viruses: From Understanding to Investigation*. Academic Press.
- [12] **Law, K., Komarova, N., Yewdall, A., Lee, R., Herrera, O., Wodarz, D., Chen, B.** (2016). In Vivo HIV-1 Cell-to-Cell Transmission Promotes Multicopy Micro-compartmentalized Infection, *Cell Reports*, 15(6), 2771-2783.
- [13] **Parham, P.** (2014). *The Immune System*. Garland Science.
- [14] **Gao, F., Bailes, E., Robertson, D., Chen, Y., Rodenburg, C., Michael, S., Cummins, L., Arthur, L., Peeters, M., Shaw, G., Sharp, P., Hahn, B.** (1999). Origin of HIV-1 in the chimpanzee Pan troglodytes troglodytes, *Nature*, 397(2), 436-441.
- [15] **Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ve diğ.** (1982). Current Trends Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), *Morbidity And Mortality Weekly Report*, 31, 507-508.

- [16] **Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ve diğ.** (1993). Update: mortality attributable to HIV infection among persons aged 25-44 years, 1991 and 1992. *Morbidity And Mortality Weekly Report*, 42, 869-872.
- [17] **Weiss, R.** (2016). Tumour-inducing viruses, *British Journal Of Hospital Medicine*, 77(10), 565-568.
- [18] **Zur Hausen, H.** (1991). Viruses in human cancers, *Science*, 254(11), 1167-1173.
- [19] **Mui, U., Haley, C., Tyring, S.** (2017). Viral Oncology: Molecular Biology and Pathogenesis, *Journal Of Clinical Medicine*, 6(11), 111.
- [20] **Clifford, G., Franceschi, S.** (2009). Cancer risk in HIV-infected persons: influence of CD4⁺ count, *Future Oncology*, 5(6), 669-678.
- [21] **Yanik, E., Katki, H., Engels, E.** (2016). Cancer risk among the HIV-infected elderly in the United States, *AIDS*, 30(6), 1663-1668.
- [22] **Hernández-Ramírez, R., Shiels, M., Dubrow, R., Engels, E.** (2017). Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study, *The Lancet HIV*, 4(11), 495-504.
- [23] **Vinay, H., Abul, K., Aster, A. J. C.** (2020). *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. Elsevier-Health Sciences Division.
- [24] **Hensel, M., Goetzenich, A., Lutz, T., Stoehr, A., Moll, A., Rockstroh, J., Hanhoff, N., Jäger, H., Mosthaf, F.** (2011). HIV and Cancer in Germany, *Deutsches Aerzteblatt Online*.
- [25] **Allen, L.J.S.**, (2007). *An Introduction to Mathematical Biology*, Upper Saddle River, Pearson-Prentice Hall, New Jersey.
- [26] **Teschl, G.** (2012). *Ordinary differential equations and dynamical systems*. American Mathematical Society.
- [27] **Strogatz, S.** (2000). *Nonlinear dynamics and chaos : with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*. Westview Press.
- [28] **Perko, L.** (2013). *Differential Equations and Dynamical Systems*. Springer, New York.
- [29] **Wiggins, S.** (2003). *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos*. Springer, New York.
- [30] **Kayan, Ş.**, (2018). *Gecikme içeren Reaksiyon-Difüzyon sistemlerinde Hopf çataklanma analizi algoritması ve uygulamaları*. (Doktora Tezi), TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [31] **Kuznetsov, Y.** (2013). *Elements of Applied Bifurcation Theory*. Springer, US.
- [32] **Castillo-Chavez, C., Song, B.** (2004). Dynamical Models of Tuberculosis and Their Applications, *Mathematical Biosciences And Engineering*, 1, 361-404.

- [33] **Buonomo B.** (2015). A note on the direction of the transcritical bifurcation in epidemic models, *Nonlinear Analysis: Modelling And Control*, 20(3), 38-55.
- [34] **Hassard, B.** (1981). *Theory and applications of Hopf bifurcation*. Cambridge University Press.
- [35] **Guckenheimer, J., Holmes, P.** (2013). *Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields*. Springer New York.
- [36] **Kuang, Y.** (1993). *Delay differential equations: with applications in population dynamics*. Academic Press.
- [37] **El'sgol'ts, L. E., Norkin, S. B.** (1973). *Introduction to the Theory and Application of Differential Equations with Deviating Arguments*. Elsevier Science.
- [38] **Cooke, K. L., Van Den Driessche, P.** (1986). On zeroes of some transcendental equations, *Funkcialaj Ekvacioj*, 29(1), 77-90.
- [39] **Last, J.** (2001). *A dictionary of epidemiology*. Oxford University Press.
- [40] **Kermack, W. O., McKendrick, A. G.** (1991). Contributions to the mathematical theory of epidemics I, *Bulletin Of Mathematical Biology*, 53(3), 33-55.
- [41] **Driessche, P., Watmough, J.** (2008). Further Notes on the Basic Reproduction Number, *Mathematical Epidemiology*, 159-178.
- [42] **Heffernan, J., Smith, R., Wahl, L.** (2005). Perspectives on the basic reproductive ratio, *Journal Of The Royal Society Interface*, 2(6), 281-293.
- [43] **Martcheva, M.** (2015). *An Introduction to Mathematical Epidemiology*. Springer, US.
- [44] **Camino-Beck, T., Lewis, M., Driessche, P.** (2008). A graph-theoretic method for the basic reproduction number in continuous time epidemiological models, *Journal Of Mathematical Biology*, 59(12), 503-516.
- [45] **Diekmann, O., Heesterbeek, J., Metz, J.** (1990). On the definition and the computation of the basic reproduction ratio \mathfrak{R}_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations, *Journal Of Mathematical Biology*, 28(6).
- [46] **Driessche, P., Watmough, J.** (2002). Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission, *Mathematical Biosciences*, 180(11), 29-48.
- [47] **Cassels, S., Clark, S., Morris, M.** (2008) *Mathematical Models for HIV Transmission Dynamics*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
- [48] **Johnson, L. & Dorrington, R.** (2006). *Modelling the demographic impact of HIV/AIDS in South Africa and the likely impact of interventions*. Max Planck Institute for Demographic Research.

- [49] **Culshaw, R., Ruan, S.** (2000). A delay-differential equation model of HIV infection of CD4+ T-cells, *Mathematical Biosciences*, 165(5), 27-39.
- [50] **Rihan, F., Rahman, D.** (2013). Delay differential model for tumour-immune dynamics with HIV infection of CD4⁺ T-cells, *International Journal Of Computer Mathematics*, 90(3), 594-614.
- [51] **Perelson, A., Kirschner, D., Boer, R.** (1993). Dynamics of HIV infection of CD4+ T cells, *Mathematical Biosciences*, 114(3), 81-125.
- [52] **Lou, J., Ruggeri, T., Tebaldi, C.** (2006). Modeling Cancer in HIV-1 Infected Individuals: Equilibria, Cycles and Chaotic Behavior, *Mathematical Biosciences And Engineering*, 3, 313-324.
- [53] **Bodnar, M., Foryś, U., Szymańska, Z.** (2009). Model of AIDS-related tumour with time delay, *Applicationes Mathematicae*, 36, 263-278.
- [54] **Foryś, U., Poleszczuk, J.** (2011). A delay-differential equation model of HIV related cancer-immune system dynamics, *Mathematical Biosciences And Engineering*, 8, 627-641.
- [55] **Aydın, G.,** (2014). *Bir HIV/AIDS enfeksiyon modeli ve kararlılık analizi.* (Yüksek Lisans Tezi), TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [56] **Karaoğlu, E.,** (2016). *Gecikmeli bir yapay sinir ağı modeli ile gecikmeli bir av-avcı modelinin kararlılık ve Hopf çatallanma analizleri* (Doktora Tezi), TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [57] **Kirschner, D.** (1996). Using mathematics to understand HIV immune dynamics, *Notices Of The AMS*, 43, 191-202.
- [58] **Malone, J., Simms, T., Gray, G., Wagner, K., Burge, J., Burke, D.** (1990). Sources of variability in repeated T-helper lymphocyte counts from human immunodeficiency virus type 1-infected patients: total lymphocyte count fluctuations and diurnal cycle are important, *Journal Of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 3, 144-151.
- [59] **Abo, T., Kawate, T., Itoh, K., Kumagai, K.** (1981). Studies on the bioperiodicity of the immune response. I. Circadian rhythms of human T, B, and K cell traffic in the peripheral blood, *Journal Of Immunology*, 126(4), 1360-1363.
- [60] **Perelson, A., Nelson, P.** (1999). Mathematical Analysis of HIV-1 Dynamics in Vivo, *Society for Industrial Applied Mathematics (SIAM)*, 1.
- [61] **Gray, D., Leanderson, T.** (1990). *Expansion, Selection and Maintenance of Memory B-Cell Clones.* Springer, Berlin, Heidelberg.
- [62] **Kiernan, R., Marshall, J., Bowers, R., Doherty, R., Mcphee, D.** (1990). Kinetics of HIV-1 Replication and Intracellular Accumulation of Particles in HTLV-I-Transformed Cells. Mary Ann Liebert Inc.

- [63] **Coffin, J.** (1995). *HIV Population Dynamics in Vivo: Implications for Genetic Variation, Pathogenesis, and Therapy*. American Association for the Advancement of Science (AAAS).
- [64] **Merrill, S.** (2018). *Theoretical Immunology, Part Two*. CRC Press.
- [65] **Layne, S., Spouge, J., Dembo, M.** (1989). *Quantifying the infectivity of human immunodeficiency virus*. Proceedings of the National Academy of Sciences.
- [66] **Lane, H., Fauci, A.** (1985). *Immunologic Abnormalities in the Acquired Immunodeficiency Syndrome*. Annual Reviews.
- [67] **Gelderblom, H. R.** (1987). *Fine structure of human immunodeficiency virus (HIV) and immunolocalization of structural proteins*. Elsevier.
- [68] **Haabeth, O., Fauskanger, M., Manzke, M., Lundin, K., Corthay, A., Bogen, B., Tveita, A.** (2018). CD4+ T-cell Mediated Rejection of MHC Class II Positive Tumor Cells Is Dependent on Antigen Secretion and Indirect Presentation on Host APCs, *Cancer Research*, 78(5), 4573-4585.
- [69] **Spratt, J.S. ve diğ.** (1996). Rates of growth of human neoplasms: Part II, *Journal of surgical oncology*, 61(1), 68-83.
- [70] **Brunton, G.F., Wheldon, T.E.** (1978). Characteristic species dependent growth patterns of mammalian neoplasms, *Cell and tissue kinetics*, 11(2), 161-175.
- [71] **Vinberg E. B.** (2003). *A course in algebra*. American Mathematical Society.
- [72] **Liénard, A., Chipart, M. H.** (1914). Sur le signe de la partie réelle des racines d'une équation algébrique, *Journal de Mathématiques Pures et Appliquées*, 10(6), 291-346.
- [73] **Bayraktar, M.** (2006). *Fonksiyonel Analiz*. Gazi Kitabevi, Ankara.
- [74] **Bayraktar, M.** (2010). *Analiz*. Nobel Yayın Dağıtım, Ankara.
- Url-1** <https://www.merriam-webster.com/dictionary/homeostasis>, alındığı tarih: 2 Ekim 2021.
- Url-2** <https://www.merriam-webster.com/dictionary/lymphocyte>, alındığı tarih: 2 Ekim 2021.
- Url-3** <https://www.merriam-webster.com/dictionary/reverse20transcriptase>, alındığı tarih: 2 Ekim 2021.
- Url-4** <https://www.unaids.org/sites/default/files/media-asset/2021-global-aids-update-en.pdf>, tarih: 2 Ekim 2021.
- Url-5** <https://www.merriam-webster.com/dictionary/antigen>, alındığı tarih: 2 Ekim 2021.

- Url-6** <https://www.merriam-webster.com/dictionary/antibody>, alındığı tarih: 2 Ekim 2021.
- Url-7** <https://www.merriam-webster.com/dictionary/basophil>, alındığı tarih: 2 Ekim 2021.
- Url-8** <https://www.merriam-webster.com/dictionary/effector20cell>, alındığı tarih: 2 Ekim 2021.
- Url-9** <https://www.merriam-webster.com/dictionary/eosinophil>, alındığı tarih: 2 Ekim 2021.
- Url-10** <https://www.merriam-webster.com/dictionary/epidemiology>, alındığı tarih: 2 Ekim 2021.
- Url-11** <http://www.tdk.gov.tr/index.php?option=comeczacilik&view=eczacilik&kategori1=yazimay&kelimesec=4653>, alındığı tarih: 2 Ekim 2021.
- Url-12** http://www.tdk.gov.tr/index.php?option=com_eczacilik&view=eczacilik&kategori1=yazimay&kelimesec=4663, alındığı tarih: 2 Ekim 2021.
- Url-13** <https://www.merriam-webster.com/dictionary/major20histocompatibility20complex>, alındığı tarih: 2 Ekim 2021.
- Url-14** <https://www.merriam-webster.com/dictionary/macrophage>, alındığı tarih: 2 Ekim 2021.
- Url-15** <https://www.merriam-webster.com/dictionary/mast20cell>, alındığı tarih: 2 Ekim 2021.
- Url-16** <https://www.merriam-webster.com/dictionary/neutrophil>, alındığı tarih: 2 Ekim 2021.
- Url-17** <https://www.merriam-webster.com/dictionary/proliferation>, alındığı tarih: 2 Ekim 2021.
- Url-18** <https://www.merriam-webster.com/dictionary/cytokine>, alındığı tarih: 2 Ekim 2021.
- Url-19** <https://www.merriam-webster.com/dictionary/tumor>, alındığı tarih: 2 Ekim 2021.
- Url-20** <http://tmd.org.tr/wp-content/uploads/2019/03/TMDTerimler-ve-Dizin.pdf>, alındığı tarih: 5 Ekim 2021.

EKLER

EK 1 : Bazı Temel Teoremler

EK 2 : Türkçe-İngilizce Matematik Terimleri Sözlüğü

EK 3 : Biyoloji, Matematik ve Tıp Terimleri Sözlüğü



EK 1: Bazı Temel Teoremler

Cebirin Temel Teoremi . [29]

Reel katsayılı

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n, \quad a_i \in \mathbb{R}$$

polinomunu verilsin. Bu polinomun kompleks veya reel n tane, farklı veya çakışık $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ kökü vardır.

Vieta Formülleri . [71]

Reel katsayılı

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n, \quad a_i \in \mathbb{R}$$

polinomunu verilsin. Bu polinomun kökleri x_1, x_2, \dots, x_n olsun. Öyleyse bu kökler arasındaki ilişkiyi veren formüller aşağıdaki gibidir:

$$\begin{aligned} x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n &= -a_1 \\ (x_1x_2 + x_1x_3 + \dots + x_1x_n) + (x_2x_3 + x_2x_4 + \dots + x_2x_n) + x_{n-1}x_n &= a_2 \\ &\vdots \\ x_1x_2 \dots x_n &= (-1)^n a_n \end{aligned} \quad (7.1)$$

Descartes'in İşaret Kuralı . [29]

Reel katsayılı

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n, \quad a_i \in \mathbb{R}$$

polinomunu verilsin. Bu polinomun katsayılarından oluşan $a_n, a_{n-1}, \dots, a_2, a_1$ dizisindeki bir katsayıdan diğerine işaret değişikliklerinin toplam sayısı k olsun. Öyleyse polinomun pozitif reel köklerinin sayısı k veya m herhangi bir pozitif reel sayı olmak üzere $k - 2m$ olur.

Liénard-Chipart Kriteri . [72]

Bu kriter, Routh-Hurwitz kriterinin tüm hesaplamalarını bir Hurwitz matrisinin yalnızca çift (veya yalnızca tek) derecelerinin hesaplanmasına indirgeyen bir modifikasyondur. $a_i, i = 1, \dots, n$ reel sabitler olmak üzere

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

polinomu verilsin. $P(\lambda)$ polinomunun n . Hurwitz matrisi, a_i katsayıları kullanılarak aşağıdaki şekilde tanımlanır:

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

Burada, eğer $j > n$ ise $a_j = 0$ dir. $P(\lambda)$ polinomunun tüm kökleri negatif ya da negatif reel kısma sahip olması için gerek ve yeter şart

$$a_i > 0, \forall i = 1, 2, \dots, n \quad \text{ve} \quad \det(H_2) > 0, \det(H_4) > 0, \dots$$

Özel olarak $n = 4$ için Liénard-Chipart kriteri:

$$n = 4 \quad : \quad a_1 > 0, a_2 > 0, a_3 > 0, a_4 > 0 \text{ ve } a_1 a_2 - a_3 > 0.$$

şeklindedir.

Riesz Temsil Teoremi . [73]

H_1 ve H_2 iki Hilbert uzayı ve

$$\varphi : H_1 \times H_2 \rightarrow F$$

sınırlı bir s -lineer form olsun. Bu takdirde, $\varphi(x, y) = \langle T(x), y \rangle$ olacak şekilde H_1 uzayından H_2 uzayına tanımlı bir T sınırlı lineer dönüşümü vardır. Ayrıca $\|\varphi\| = \|T\|$ olup φ tarafından belirtilen bu T dönüşümü tektir.

Kapalı Fonksiyon Teoremi . [74]

$U \subseteq \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m$ açık bir küme verilsin. $x_0 \in \mathbb{R}^n$, $y_0 \in \mathbb{R}^m$ olmak üzere $(x_0, y_0) \in U$ olsun. $F : U \rightarrow \mathbb{R}^m$ fonksiyonu için

1. $F(x_0, y_0) = 0$ dir.
2. F 'nin her mertebeden türevleri belli bir $\delta_1 > 0$ için $N_{\delta_1}(x_0, y_0)$ civarında süreklidir.
3. $F_y(x, y) = \left(\frac{\partial F_k(x, y)}{\partial y_j} \right)$, $1 \leq k, j \leq m$ olmak üzere $\det(F_y(x_0, y_0)) \neq 0$ dir.

Bu takdirde,

- a) $x_0 \in V \subset \mathbb{R}^n$ açık kümesinde tanımlı, $F(x, f(x)) \equiv 0$ olacak şekilde bir tek $y = f(x)$ fonksiyonu vardır.
- b) $y_0 = f(x_0)$ dir.
- c) $f \in C^\infty(V)$ ve $x \in V$ için

$$\det(F_y(x, f(x))) \neq 0 \quad \text{ve} \quad \frac{\partial f(x)}{\partial x} = -[F_y(x, f(x))]^{-1} F_x(x, f(x))$$

dir. Burada

$$\frac{\partial f(x)}{\partial x} = \left(\frac{\partial f_k(x, y)}{\partial x_i} \right), \quad 1 \leq k \leq m, \quad 1 \leq i \leq n,$$

$$F_y(x, y) = \left(\frac{\partial F_k(x, y)}{\partial y_j} \right), \quad 1 \leq k, j \leq m,$$

$$F_x(x, y) = \left(\frac{\partial F_k(x, y)}{\partial x_i} \right), \quad 1 \leq k \leq m, \quad 1 \leq i \leq n$$

şeklinde tanımlıdır.

EK 2 : Türkçe-İngilizce Matematik Terimleri Sözlüğü

Türkçe Terim

İngilizce Terim

Çatallanma

Bifurcation

Çekici

Attractive

Çekim Bölgesi

Basin of Attraction

Denge Noktası

Equilibrium Point

Değişmez

Invariant

Düzgün

Smooth

Gecikme

Delay

Gradyen

Gradient

Hastalık İçermeyen Denge Noktası

Disease-Free Equilibrium Point

Hiperbolik

Hyperbolic

Kararlı Durum

Steady State

Kararlılık

Stability

Kararlılık Geçişi

Stability Switches

Karakteristik

Characteristic

Kesikli Gecikme

Discrete Delay

Kompleks Devrik

Conjugate Transpose

Lineer

Linear

Manifold (Çok Katlı)

Manifold

Merkez Manifold

Center Manifold

Özdeğer

Eigenvalue

Özuzay

Eigenspace

Özvektör

Eigenvector

Sırf Sanal

Purely Imaginary

Skaler Çarpım

Dot Product

Subkritik

Subcritic

Türkçe Terim

Süperkritik

Tek Katlı (Basit) Kök

Transandantal Denklem

Transversalite (Kesme) Koşulu

Topolojik Olarak Denklik

Topolojik Olarak Eşlik

Yerel (Lokal)

Yerel Olarak Değişmez

Yerel Olarak Tanımlı

Yön

Zayıf Bir Şekilde Çekici

Zayıf Bir Şekilde İtici

İngilizce Terim

Supercritic

Simple Root

Transcendental Equation

Transversality Condition

Topologically Equivalent

Topologically Conjugate

Local

Locally Invariant

Locally Defined

Direction

Weakly Attracting

Weakly Repelling

EK 3: Biyoloji, Matematik ve Tıp Terimleri Sözlüğü

Antijen (Antigen) Bağışıklık tepkisi uyandıran ve vücuda yabancı herhangi bir madde (Url-5).

Antikor (Antibody) Bir antijen tarafından uyarıldıktan sonra özelleşmiş B hücreleri tarafından normal olarak üretilen ve bağışıklık tepkisinde antijene karşı spesifik olarak hareket eden yüksek moleküler ağırlıklı çok sayıda proteinden herhangi biri (Url-6).

Bazofil (Basophil) Fonksiyon olarak mast hücresine benzer bazofilik granüller içeren beyaz kan hücresi (Url-7).

Efektör Hücre (Effector Cell) Spesifik bir bağışıklık tepkisi oluşturabilen bir forma farklılaşması için indüklenen bir lenfosit (Url-8).

Eozinofil (Eosinophil) Sitoplazmasında granülleri eozinle kolayca boyanabilen, genellikle çekirdeği iki loplü akyuvar. (Url-9).

Epidemiyoloji (Epidemiology) Toplumda görülen hastalıkların nedenlerini, görülme sıklığı veya oranını, yayılışlarını, hastalıklara karşı alınacak önlem ve korunma yöntemlerini konu alan bilim alanı (Url-10).

Faz Portresi (Phase Portrait) Sistemin nitel olarak farklı olan bütün yörüngelerini gösteren şekil, faz portresi olarak adlandırılır [27].

Homeostaz (Homeostasis) Bir organizmanın devamı için koruduğu istikrarlı denge durumu veya böyle bir duruma yönelik bir eğilim.. (Url-1).

Hücresel Bağışıklık (Cellular Immune) Vücuda giren mikroorganizmalar, tümör hücreleri veya aktarılan organ ve doku gibi antijenlere karşı T hücrelerinin gösterdiği tepkiye bağlı olarak gelişen bağışıklık türü. (Url-11).

Hümorale Bağışıklık (Humoral Immune) Vücuda giren antijenlere karşı B hücrelerinin oluşturduğu immünoglobulinler aracılığıyla gerçekleşen bağışıklık türü. (Url-12).

Kararlı Durum (Steady State) Zaman içinde değişmeyen çözümler [27].

Majör Histokompatibilite Kompleksi (Major Histocompatibility Complex) Majör histokompatibilite kompleksi veya büyük doku uygunluk kompleksi, bağışıklık sisteminin kendinden olmayandan kendini belirleme yeteneğine yardımcı olan hücre yüzeyi polimorfik glikoprotein moleküllerini kodlayan bir grup gendir(Url-13).

Makrofaj (Macrophage) Bağ dokusunda bulunan, monositlerin farklılaşmasıyla oluşan ve yabancı antijenlerin yok edilmesinde antijen sunan bir hücre olarak işlev gören bağışıklık sisteminin fagositik bir doku hücreleridir (Url-14).

Mast Hücresi (Mast Cell) Mast hücresi veya mastosit,(mikroskopik görüntü) bazik boyalarla boyanan, histamin ve heparin açısından zengin granüllere sahip bir hücredir (Url-15).

Nötrofil (Neutrophil) Sitoplazmasında nötral boylarla kolayca boyanan küçük granüllere sahip, parçalı çekirdekli alyuvar (Url-16).

Patojen (Pathogen) Hastalığa neden olma potansiyeline sahip herhangi bir organizma patojen olarak bilinir. Patojenler dört türe ayrılabilir: bakteriler, virüsler ve mantarlar ve iç parazitler [13].

Proliferasyon (Proliferation) Özellikle hücreler için kullanılır. Çoğalma, artma anlamına gelir (Url-17).

Sitokin (Cytokine) YBağıışıklık ile ilgili yanıtla aracılık eden ve bağıışıklık sisteminin hücreleri arasında iletişimi sağlayan proteinlerden biri (Url-18).

Sitotoksik T Hücresi (Cytotoxic T Cell) Sınıf I doku uygunluk kompleksi molekülleri tarafından sunulan, antijenik peptitler bulunan, özellikle virüslerle enfekte olmuş hücreleri öldürebilen ve üzerinde CD8 belirteci taşıyan T hücresi türü [13].

Ters Transkriptaz (Reverse Transcriptase) DNA'dan RNA'ya olan bilgi akışının tersine, kalıp olarak RNA'yı kullanıp DNA sentezleyebilen enzim (Url-3).

Tümör (Tumor/Tumour) Fizyolojik işlevi olmayan ve kontrolsüz, genellikle hızlı hücre çoğalmasından kaynaklanan anormal, iyi huylu veya kötü huylu olabilen yeni doku büyümesi (Url-19).

Üstel/Lojistik Büyüme (Exponential/Logistic Growth) Üstel büyümede, kişi başına düşen (kişi başına) büyüme oranı, nüfus büyüklüğüne bakılmaksızın aynı kalır ve böylece nüfus arttıkça daha hızlı ve daha hızlı büyür. Lojistik büyümede ise nüfus büyüklüğü, taşıma kapasitesi olarak bilinen çevre kaynaklarının azami miktarına yaklaştığında, nüfusun kişi başına büyüme oranı gittikçe küçülmektedir [25].

Yardımcı T Hücresi (Helper T Cell) Bazı antijenlerle uyarıldığında T hücrelerinden oluşan, sitotoksik T hücrelerinin üretilmesine yardım eden, antikor yanıtının oluşmasında B hücreleri ile birlikte görev yapan, antjeni sınıf II doku uygunluk kompleksi moleküllerinin yardımıyla tanıyan ve üzerinde CD4 belirteci taşıyan T hücresi türü [13].