

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MATEMATİK ANABİLİM DALI



KANSER VE BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ HÜCRELERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİYİ TEMSİL EDEN MODELLERİN ÜRETİLMESİ VE
İNCELENMESİ

ESMEHAN UÇAR

DOKTORA TEZİ

Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Necati ÖZDEMİR (Tez Danışmanı)
Prof. Dr. Murat SARI
Doç. Dr. Derya AVCI
Doç. Dr. Eren ALTUN
Doç. Dr. Fırat EVİRGEN

BALIKESİR, OCAK - 2022

ETİK BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak tarafımda hazırlanan “**Kanser ve Bağışıklık Sistemi Hücreleri Arasındaki İlişkiyi Temsil Eden Modellerin Üretilmesi ve İncelenmesi**” başlıklı tezde;

- Tüm bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Kullanılan veriler ve sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Tüm bilgi ve sonuçları bilimsel araştırma ve etik ilkelere uygun şekilde sunduğumu,
- Yararlandığım eserlere atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,

beyan eder, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Esmehan UÇAR

(imza)

**Bu tez çalışması Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
(BAP 2020/015) nolu proje ile desteklenmiştir.**

ÖZET

**KANSER VE BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ HÜCRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİYİ
TEMSİL EDEN MODELLERİN ÜRETİLMESİ VE İNCELENMESİ
DOKTORA TEZİ
ESMEHAN UÇAR
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MATEMATİK ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. NECATİ ÖZDEMİR)**

BALIKESİR, OCAK - 2022

Anormal hücre çoğalması olarak bilinen kanser hastalığı, dünyada görülme sıklığı ve ölüm oranı yüksek olan hastalıklardan biridir. Tedavisinin zor ve kalıtsal özelliklere sahip olması nedeniyle bağışıklık sistemi bileşenlerinin bu hastalığa karşı mücadelesi, hastalığın ortadan kaldırılmasında önemli bir yere sahiptir. Kanser hücrelerinin bağışıklık sistemden kaçarak varlığını devam ettirebilme özelliği olduğundan bağışıklık sistemi her zaman kanser hücreleri ile yeterli seviyede mücadele edememektedir. Bu özelliği ortadan kaldıracak olan anti-PD-L1/anti-PD-1 inhibitörü ve kanser hücrelerini yok etmede görevli T lenfositlerin sayısını ve etkinliğini artırmada görevli IL-12 ve IL-10 gibi sitokinler kanser hastalığının tedavisinde önemli bir yere sahip olma yolundadır.

Bu çalışmada, hali hazırda var olan Castiglione-Piccoli tümör-bağışıklık sistemi Caputo kesirli türev kullanılarak analiz edilmiştir. Bu sisteme, IL-12 sitokini ve anti-PD-L1 inhibitörleri yeni değişken olarak eklenmiştir. Oluşturulan bu yeni sistem Caputo kesirli türevi ile incelenmiş ve sisteme ait kararlılık analizi yapılmıştır. Ayrıca, IL-10 ve anti-PD-L1 inhibitörü etkisi altındaki sitotoksik hücreler ile kanser hücreleri arasındaki etkileşimi incelemek için oluşturulan yeni sistemin Caputo kesirli türev ile analizi yapılmıştır. Bu tür sistemlerin dinamikleri lineer olmadığından ancak farklı nümerik teknikler uygulanarak çözülebilirler. Bu tezde, nümerik çözümlere Adams-Bashforth-Moulton metoduyla ulaşılmış olup grafikler MATLAB yazılımı kullanılarak elde edilmiştir. Analizi yapılan ve grafikleri elde edilen sistemler için, tümör yükünün azalması durumunu temsil eden kesirli merteye değerinin incelenen mertebeler için daha düşük olduğu görülmüştür.

ANAHTAR KELİMELER: Kanser ve immün sistem, anti-PD-L1, IL-12, IL-10, IL-2

Bilim Kod / Kodları : 20406

Sayfa Sayısı : 75

ABSTRACT

INVESTIGATION AND DERIVATION OF THE MODELS REPRESENTING THE RELATIONSHIP BETWEEN CANCER AND IMMUNE SYSTEM CELLS

PH.D THESIS

ESMEHAN UÇAR

BALIKESİR UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE

MATHEMATICS

(SUPERVISOR: PROF. DR. NECATİ ÖZDEMİR)

BALIKESİR, JANUARY - 2022

Cancer disease is one of the diseases with a high incidence and mortality rate in the world is known as abnormal cell proliferation. The fight against this disease of the components of the immune system has an important place in the elimination of the disease, since its treatment is difficult and has hereditary features. Since cancer cells have the ability to survive by escaping the immune system, the immune system is not always able to fight cancer cells at a sufficient level. This feature which is capable of anti-PD-L1/anti-PD-1 inhibitor and in increasing the number and effectiveness of T lymphocytes to destroy cancer cells stationed in charge of IL-12 and IL-10 has an important place in the treatment of disease such as cytokines.

In this study, the already existing Castiglione-Piccoli tumor-immune system is analyzed using Caputo fractional derivative. IL-12 cytokine and anti-PD-L1 inhibitor are added to this system as a new variable, and the new system created is examined with a Caputo fractional derivative and stability analysis of the system is performed. In addition, a Caputo fractional derivative analysis of the new system created to study the interaction between cytotoxic cells and cancer cells under the influence of IL-10 and anti-PD-L1 inhibitor is performed. Since the dynamics of such systems is nonlinear, they can only be solved by applying different numerical techniques. In this thesis, numerical solutions are achieved using the Adams-Bashforth-Moulton method and the graphics are obtained using MATLAB software. For the systems analyzed and the graphics obtained, it is found that the fractional order value representing the state of reduction of tumor burden is lower within the studied orders.

KEYWORDS: Cancer and immune system, anti-PD-L1, IL-10, IL-12, IL-2

Science Code / Codes : 20406

Page Number : 75

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİL LİSTESİ	v
TABLO LİSTESİ	vii
SEMBOL LİSTESİ	ix
ÖNSÖZ	x
1. GİRİŞ	1
2. LİTERATÜR TARAMASI	4
2.1 Tümör Büyümesi	4
2.2 Bağışıklık (İmmün) Sistem.....	4
2.3 Tümör ve Bağışıklık Sistemi Arasındaki Etkileşim	6
2.4 Tümör ve Bağışıklık Sistemi Arasındaki Etkileşimi İnceleyen Modeller.....	10
2.4.1 Tümör Hücreleri ile T Lenfositlerden Oluşturulan İki Denklemliler Modeller	13
2.4.2 Tümör ve Bağışıklık Sistemi Hücreleri Arasındaki Etkileşimi İnceleyen Üç Denklemliler Modeller	14
2.4.3 Tümör ve Bağışıklık Sistemi Hücreleri Arasındaki Etkileşimi İnceleyen Dört Denklemliler Modeller	15
2.4.4 Tümör ve Bağışıklık Sistemi Hücreleri Arasındaki Etkileşimi İnceleyen Beş ve Daha Fazla Denklemliler Modeller.....	16
3. TEMEL KAVRAMLAR	19
3.1 Bazı Özel Fonksiyonlar.....	19
3.1.1 Gamma Fonksiyonu	19
3.1.2 Beta Fonksiyonu.....	20
3.1.3 Mittag-Leffler Fonksiyonu.....	20
3.2 Kesirli İntegraller ve Türevler.....	20
3.2.1 Riemann-Liouville Kesirli İntegrali.....	20
3.2.2 Riemann-Liouville Kesirli Türevi.....	21
3.2.3 Caputo Kesirli Türevi.....	21
3.2.4 Grünwald-Letnikov Kesirli Türevi	21
3.3 Kararlılık Analizi	22
3.4 Adams-Bashfort-Moulton Metodu.....	23
4. TÜMÖR VE BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ HÜCRELERİ ARASINDAKİ ETKİLEŞİMİ TEMSİL EDEN MODELLERİN OLUŞTURULMASI VE İNCELENMESİ	25
4.1 Castiglione-Piccoli Tümör-Bağışıklık Sisteminin Caputo Türevi İle İncelenmesi	26
4.1.1 Kararlılık Analizi.....	30
4.1.2 Nümerik Çözüm	32
4.2 Anti-PD-L1 İnhibitörü ve IL-12 Sitokini Aracılığı ile Oluşturulan Tümör-Bağışıklık Sistemi.....	36
4.2.1 Anti-PD-L1 İnhibitörü ve IL-12 Sitokini Aracılığı ile Oluşturulan Tümör-Bağışıklık Sisteminin Caputo Türevi ile İncelenmesi ve Kararlılık Analizi.....	45

4.2.2 Nümerik Çözüm	49
4.3 Anti-PD-L1 İnhibitörü ve IL-10 Sitokini Aracılığı ile Oluşturulan Tümör-Bağışıklık Sistemi.....	54
4.3.1 Anti-PD-L1 İnhibitörü ve IL-10 Sitokini Aracılığı ile Oluşturulan Tümör-Bağışıklık Sisteminin Caputo Türevi ile İncelenmesi ve Kararlılık Analizi	59
4.3.2 Nümerik Çözüm	62
5. SONUÇ VE ÖNERİ	66
6. KAYNAKLAR	68
ÖZGEÇMİŞ	74

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1: Bağışıklık sistemi bileşenleri.....	5
Şekil 2.2: Kazanılmış bağışıklık sistemi.....	6
Şekil 2.3: T hücrelerinin aktivasyonu.....	7
Şekil 2.4: Tümör hücrelerinin T hücrelerinden saklanması.....	9
Şekil 2.5: Anti-PD-L1 etkisi ile T hücre aktivasyonu.....	9
Şekil 4.1: (4.1) – (4.5) sisteminde yer alan değişkenler arasındaki etkileşimi temsil eden şema.....	26
Şekil 4.2: (4.6) – (4.10) sistemine ait zamana göre CD4+T hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşimi.....	32
Şekil 4.3: (4.6) – (4.10) sistemine ait zamana göre CD8 +T hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşimi.....	33
Şekil 4.4: (4.6) – (4.10) sistemine ait zamana göre kanser hücrelerinin bağışıklık sistemi hücreleri ile etkileşimi.....	33
Şekil 4.5: (4.6) – (4.10) sistemine ait zamana göre dendritik hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşimi.....	34
Şekil 4.6: (4.6) – (4.10) sistemine ait zamana göre IL-2 değişimi.....	34
Şekil 4.7: (4.16) – (4.22) sisteminde yer alan değişkenler arasındaki etkileşimi temsil eden şema.....	37
Şekil 4.8: (4.16) – (4.22) sistemine ait zamana göre CD4+T hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşimi.....	42
Şekil 4.9: (4.16) – (4.22) sistemine ait zamana göre CD8+T hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşimi.....	43
Şekil 4.10: (4.16) – (4.22) sistemine ait zamana göre kanser hücrelerinin bağışıklık sistemi hücreleri ile etkileşimi.....	43
Şekil 4.11: (4.16) – (4.22) sistemine ait zamana göre dendritik hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşimi.....	44
Şekil 4.12: (4.16) – (4.22) sistemine ait zamana göre IL-2 değişimi.....	44
Şekil 4.13: (4.16) – (4.22) sistemine ait zamana göre IL-12 değişimi.....	45
Şekil 4.14: (4.16) – (4.22) sistemine ait zamana göre anti-PD-L1 değişimi.....	45
Şekil 4.15: (4.23) – (4.29) sistemine ait zamana göre CD4+T hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşimi.....	49
Şekil 4.16: (4.23) – (4.29) sistemine ait zamana göre CD8+T hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşimi.....	50
Şekil 4.17: (4.23) – (4.29) sistemine ait zamana göre kanser hücrelerinin bağışıklık sistemi hücreleri ile etkileşimi.....	50
Şekil 4.18: (4.23) – (4.29) sistemine ait zamana göre dendritik hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşimi.....	51
Şekil 4.19: (4.23) – (4.29) sistemine ait zamana göre IL-2 değişimi.....	51
Şekil 4.20: (4.23) – (4.29) sistemine ait zamana göre IL-12 değişimi.....	52
Şekil 4.21: (4.23) – (4.29) sistemine ait zamana göre anti-PD-L1 değişimi.....	52
Şekil 4.22: (4.30) – (4.33) sisteminde yer alan değişkenler arasındaki etkileşimi temsil eden şema.....	54
Şekil 4.23: (4.30) – (4.33) sistemine ait zamana göre CD8+T hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşimi.....	58

Şekil 4.24: (4.30) – (4.33) sistemine ait zamana göre tümör hücreleri ile CD8+T hücreleri ile etkileşimi.....	58
Şekil 4.25: (4.30) – (4.33) sistemine ait zamana göre IL-10 değişimi.....	59
Şekil 4.26: (4.30) – (4.33) sistemine ait zamana göre anti-PD-L1 değişimi.....	59
Şekil 4.27: (4.34) – (4.37) sistemine ait zamana göre CD8+T hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşimi.....	62
Şekil 4.28: (4.34) – (4.37) sistemine ait zamana göre tümör hücreleri ile CD8+T hücreleri ile etkileşimi.....	63
Şekil 4.29: (4.34) – (4.37) sistemine ait zamana göre IL-10 değişimi.....	63
Şekil 4.30: (4.34) – (4.37) sistemine ait zamana göre anti-PD-L1 değişimi.....	64

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4.1: (4.1) – (4.5) bağışıklık-tümör sisteminde yer alan değişkenlerin birimleri.	27
Tablo 4.2: (4.1) – (4.5) bağışıklık-tümör sisteminde yer alan parametrelerin biyolojik anlamları.	27
Tablo 4.3: (4.1) – (4.5) bağışıklık-tümör sisteminde yer alan parametrelerin değer ve birimleri.	28
Tablo 4.4: (4.6) – (4.10) bağışıklık-tümör sisteminin denge noktalarının kararlılık şartı..	31
Tablo 4.5: (4.6) – (4.10) sistemine ait değişen kesirli mertebeye göre kanser hücre konsantrasyonunun başlangıç değerine göre azalış yüzdesi.	35
Tablo 4.6: (4.16) – (4.22) bağışıklık-tümör sisteminde yer alan değişkenlerin birimleri. .	38
Tablo 4.7: (4.16) – (4.22) bağışıklık-tümör sisteminde yer alan parametrelerin biyolojik anlamları.	39
Tablo 4.8: (4.16) – (4.22) bağışıklık-tümör sisteminde yer alan parametrelerin değer ve birimleri.	41
Tablo 4.9: (4.23) – (4.29) bağışıklık-tümör sisteminin denge noktalarının kararlılık şartı.....	48
Tablo 4.10: (4.23) – (4.29) sistemine ait değişen kesirli mertebeye göre kanser hücre konsantrasyonunun başlangıç değerine göre azalış yüzdesi.	53
Tablo 4.11: (4.30) – (4.33) bağışıklık-tümör sisteminde yer alan değişkenlerin birimleri.	56
Tablo 4.12: (4.30) – (4.33) bağışıklık-tümör sisteminde yer alan parametrelerin biyolojik anlamları.	56
Tablo 4.13: (4.30) – (4.33) bağışıklık-tümör sisteminde yer alan parametrelerin değer ve birimleri.	57
Tablo 4.14: (4.34) – (4.37) bağışıklık-tümör sisteminin denge noktalarının kararlılık şartı....	61
Tablo 4.15: (4.34) – (4.37) sistemine ait değişen kesirli mertebeye göre kanser hücre konsantrasyonunun başlangıç değerine göre azalış yüzdesi.	65

SEMBOL LİSTESİ

$\Gamma(\cdot)$: Gamma fonksiyonu
$B(x, y)$: Beta fonksiyonu
$E_\alpha(\cdot)$: Tek değişkenli Mittag-Leffler fonksiyonu
$E_{\alpha, \beta}(\cdot)$: İki değişkenli Mittag-Leffler fonksiyonu
${}_a I^\alpha$: Riemann-Liouville kesirli integrali
${}^{RL}D_a^\alpha$: Sol Riemann-Liouville kesirli türevi
${}^{RL}D_b^\alpha$: Sağ Riemann-Liouville kesirli türevi
${}_a^C D_t^\alpha$: Sol Caputo kesirli türevi
${}_t^C D_b^\alpha$: Sağ Caputo kesirli türevi
${}^{GL}D_a^\alpha$: Sol Grünwald-Letnikov kesirli türevi
${}^{GL}D_b^\alpha$: Sağ Grünwald-Letnikov kesirli türevi

KISALTMALAR LİSTESİ

ABM	: Adams-Bashforth-Moulton
anti-PD-1	: Anti-tümör immün tepkilerini inhibe etmek için kullanılan düzenleyici
anti-PD-L1	: Anti-tümör immün tepkilerini inhibe etmek için kullanılan düzenleyici
c	: Hücre
CSIF	: İnsan sitokin sentez inhibitör faktörü
DC	: Dendritik hücre
GL	: Grünwald-Letnikov
h	: Saat
IL-2	: İnterlökin-2
IL-12	: İnterlökin-12
IL-10	: İnterlökin-10
NK	: Doğal öldürücü hücre (Natural killer cell)
PD-1	: Programlı ölüm-1 reseptörü (programmed death 1)
PD-L1	: Programlı ölüm ligandı 1 (programmed death ligand 1)
RL	: Riemann-Liouville

ÖNSÖZ

Doktora eğitimim süresince gerek akademik alanda beni yetiştiren, gerekse tez konusu seçiminde ve tez yazım sürecinde bana gerekli yönlendirmeleri yapan, bu çalışmanın ortaya konmasında beni isteklerim doğrultusunda yönlendiren, engin bilgisini ve tecrübesini benden esirgemeyen, her türlü konuda bana destek olan danışmanım saygı değer Prof. Dr. Necati ÖZDEMİR'e şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım esnasında benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, yöntem, teknik, kaynak açısından bana yol gösteren, tez sürecimi sabırla takip eden ve akademik alanda ufkumu genişleten çok kıymetli hocalarım Doç. Dr. Eren ALTUN ve Doç. Dr. Derya AVCI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamımın her anında beni özveriyle destekleyen, bana her zaman moral kaynağı olan, hayatımın her alanında maddi ve manevi emekleri bulunan annem ve babama, bana akademik anlamda yol gösteren, rol model olan ablam Doç. Dr. Sümeyra UÇAR'a ve her zaman her konuda yanımda olduğunu bildiğim ikizim Süleyman UÇAR'a teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Balıkesir, 2022

Esmehan Uçar

1. GİRİŞ

Canker veya carcinos kelimelerinden türeyen, Latince yengeç anlamına gelen kanser, bilimdeki ve tıptaki ilerlemelere rağmen insan hayatının son bulmasına neden olabilen hastalıklardan biridir. Bu hastalık genellikle DNA hasarı sonucu DNA'da bulunan genlerdeki bozulmalar nedeniyle ortaya çıkar ve anormal hücre büyümesi olarak ifade edilebilir. Sağlıklı vücut kendini kansere karşı savunmak için iyi donanımlıdır ve bağışıklık sistemi (immün sistem) de bu donanımlardan biridir. Bağışıklık sistemi, vücuttaki zararlı oluşumları ve vücuda giren yabancı maddeleri zararsız hale getirmek ile görevlidir. Bağışıklık sistemi ve diğer savunma mekanizmaları başarısız olduğunda ise kanser ortaya çıkabilmektedir [1].

Tümör büyümesi ve kansere karşı tedavi yöntemleri geliştirmek; yaşam kalitesini artırma ve ömrü uzatmanın yanında sosyal-ekonomik faydaları olan önemli bir çalışmadır. Değişik türleri olan ölümcül kanser hastalığının tedavisinde matematik ve tıp bilimlerinin birlikte çalışmasının önemi her geçen gün artmaktadır.

Gerçek dünya problemlerinin denklemlerle yeniden yorumlanması olarak bilinen modelleme, son zamanlarda bilim adamlarının sorunlara neden olan hastalıkların gelişimini öngörmek için kullandıkları araçlardan biri haline gelmiştir. Modellemeler ile uzun deneme-yanılma süreçlerinin yerini hızlı araştırmalar almaktadır. Ayrıca bu modellemeler ilerleyen dönemlerde;

- deneysel tasarımı daha güçlü hale getirebilir;
- hangi ölçümlerin, hangi verilerin gerekli olduğu konusunda seçici olunmasına yardımcı olabilir;
- özellikle kanser gibi hastalıklarda tümörün ne kadar büyüebileceği konusunda öngörü yapılmasına olanak sağlayabilir.

Uygulamalı matematiğin 3 temel unsuru fizik, biyoloji, mühendislik, ekonomi, tıp gibi bilimin farklı dallarında karşılaşılan problemlerin dinamiklerine en uygun sistemleri tam sayı veya kesirli mertebeden türevler yardımıyla tanımlamak, elde edilen sistemlerin analizini yapmak ve bu sistemlerin parametrelerini optimize etmek suretiyle sistemleri geliştirmektir.

1695 yılında L'Hospital ve Leibniz arasındaki mektuplaşma ile temeli atılan kesirli analiz, klasik analizin genelleştirilmesidir. Diğer bir deyişle integral veya türev operatörlerinin keyfi merteye (reel veya kompleks sayı) olmasına olanak sağlar [2]. Kesirli analize katkıları bulunan isimlerin önde gelenleri arasında Liouville (1832-1837), Riemann (1847), Grünwald (1867-1872), Letnikov (1868-1972) örnek verilebilir.

Kanser hücreleri kalıtsal özellikleri beraberinde taşıyan ve kendi içinde hafıza etkisine sahip olan yapılardır. Bu nedenle bu hücrelerin sayılarının belli bir andaki değişim hızı ile ilgilenirken aslında o andan önceki sahip oldukları davranış önemlidir. İşte tam da bu noktada hafızalı yapıya sahip kesirli operatörler klasik olanlara göre çok daha etkili tanımlama imkânı sağlarlar. Kanser hücrelerinin yayılımı ile ilgili çalışılan kesirli modellere olan ilginin son yıllarda artması da bu yüzdendir. [3,4]

Bu tezde Caputo kesirli türev kullanılarak Castiglione-Piccoli tümör-bağışıklık sistemi geliştirilmiş ve sistemin kararlılık analizi yapılmıştır. Adams-Bashforth-Moulton metoduyla elde edilen nümerik çözümler MATLAB ile grafik haline getirilmiştir. Ayrıca Castiglione-Piccoli tümör-bağışıklık sistemine anti-PD-L1 inhibitörü ve IL-12 değişkenleri eklenerek model yeniden düzenlenmiş ve tam sayı mertebeli türev ile elde edilen bu yeni modelin grafikleri verilmiştir. Caputo kesirli türev kullanılarak oluşturulan modelin kararlılık analizi yapılarak nümerik çözüm yardımıyla grafikler elde edilmiştir. Bununla birlikte CD8+T hücreleri, kanser hücreleri, IL-10 ve anti-PD-L1 değişkenleri kullanılarak oluşturulan yeni tam sayı mertebeli sisteme ait grafikler verilmiştir. Bu yeni sistem, Caputo kesirli türev ile ele alınarak sistemin kararlılık analizi yapılmıştır. Elde edilen nümerik çözümlerin çeşitli parametrelere bağlılıkları grafiklerle incelenmiştir.

Bu tezin ikinci bölümünde, tümör büyümesi, bağışıklık sistemi, kanser hücreleri ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşim, tümör ve bağışıklık sistem arasındaki ilişkiyi inceleyen modeller verilmiştir.

Üçüncü bölümde, kesirli analizin bazı temel fonksiyonları, başlıca kesirli türev tanımları, kararlılık analizi ve Adams-Bashforth-Moulton metodu ile ilgili temel kavramlara yer verilmiştir.

Dördüncü bölümde, Caputo kesirli türevi ile analizi yapılan Castiglione-Piccoli tümör-bağışıklık sistemini, anti-PD-L1 inhibitörü ve IL-12 sitokini aracılığı ile oluşturulan yeni tümör-bağışıklık sistemini, anti-PD-L1 inhibitörü, IL-10, kanser hücreleri ve CD8+T hücrelerini değişken olarak kabul eden tümör-bağışıklık sisteminin kararlılık analizleri ve sistemlerin nümerik çözümleri verilmiştir.

Beşinci bölümde çalışmanın sonuçları değerlendirilmiştir.

2. LİTERATÜR TARAMASI

Bu bölümde tümör büyümesi ve bağışıklık (immün) sistem işleyişi, tümör ve bağışıklık sistem arasındaki ilişki ve bu ilişkiyi inceleyen bazı modeller verilecektir.

2.1 Tümör Büyümesi

İlk defa tümör terimi, tümörle birlikte oluşan damarlı yapıyı yengece benzettiği için Hipokrat tarafından kullanılmıştır. Anormal hücre büyümesi sonucunda oluşan tümörler, iyi huylu (benign) ve kötü huylu (malign) olmak üzere iki grupta incelenebilir. İyi huylu tümörler kanser değildir, büyümmez ve kendi sınırları dışına çıkmazlar. Kötü huylu tümörler yani kanser hücreleri ise normal olarak bölünemezler. Kanser hücreleri normal hücrelerin sahip olmadığı özelliklere sahiptirler. Bu özelliklerden birkaçı; gerekli besini ve oksijeni almak üzere yeni kan damar sistemleri oluşturmak, genetik olarak aynı olmamak, apoptoz adı verilen programlı ölümden kaçmak olarak sayılabilir. Bu hücreler çevre dokuları istila edebilir ve vücuttaki uzak yerlere gidebilirler [1]. Hücrelerin ortalama 40-60 arası bölünebileceğini ifade eden Hayflick limiti kanser hücreleri için anlamsızdır. Yani kanser hücreleri ne zaman çoğalmaları gerektiğine başka bir ifadeyle ömürleri dolduğunda kendilerini yok etmeleri gerektiğine karar veremezler.

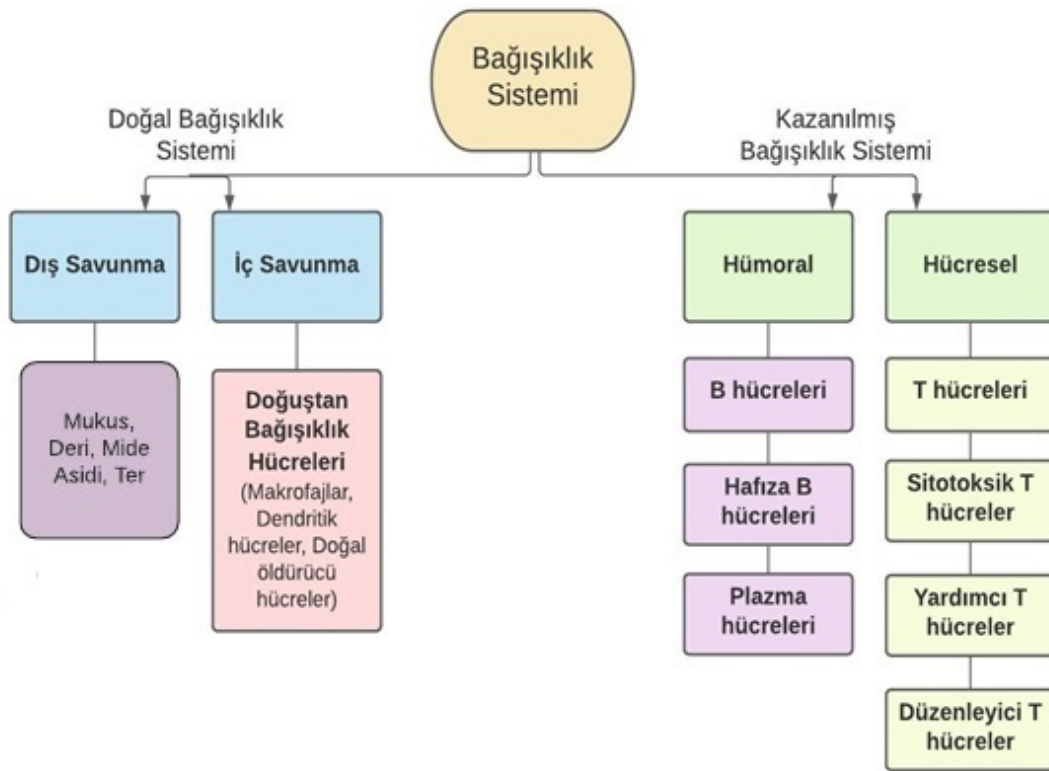
2.2 Bağışıklık (İmmün) Sistem

Vücudumuz, kendini enfeksiyonlara ve yabancı maddelere karşı korumak için bağışıklık sistemi adı verilen hücreler ve moleküller topluluğu olan bir sisteme sahiptir. Bu sistemin görevi vücuda girmeye çalışan organizmalara ya da vücutta oluşan zararlı maddelere engel olmak ya da bunların vücutta yayılmalarına izin vermemektir. Bu sistem, doğal bağışıklık sistemi ve kazanılmış (edinsel) bağışıklık sistemi olmak üzere iki başlıkta incelenebilir.

Doğal bağışıklık sistemi, bir kişinin doğumundan ölümüne kadar onunla birlikte olan ve kalıtsal olan bağışıklık sistemidir. Bu bağışıklıkta insan vücudu herhangi bir antikor oluşturmadan organizmalarla savaşır.

Doğal bağışıklığın başlıca bileşenleri, mikropların girişini önleyen derinin, solunum ve sindirim sistemlerinin epitelyal bariyerleri, nötrofil ve makrofaj olarak isimlendirilen fagositik lökositler, doğal katil hücre (NK) denilen özelleşmiş bir hücre ve en önemlisi dolaşan birçok plazma proteindir [5].

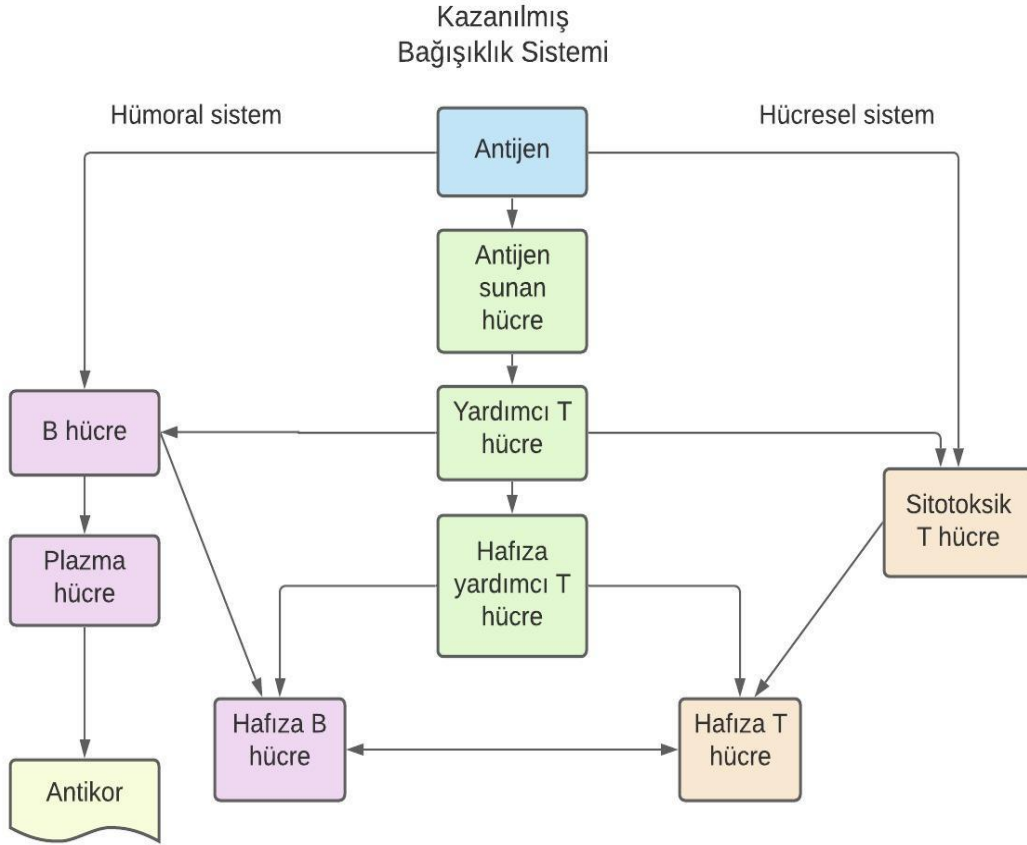
Kazanılmış (edinsel) bağışıklık sistemi sonradan kazanılan ve insan vücudunun antikor üreterek organizmalarla savaştığı sistemdir. Edinsel bağışıklık sistem genelde sessizdir, mikropların varlığında aktif hale gelerek mikropları nötralize ve elimine eden etkili mekanizmalar geliştirerek cevap verir ve bu durumu hafızasına alır. Edinsel bağışıklık sistem bileşenleri, lenfositler ve bunların ürünleridir [5]. Antikorların içinde yer aldığı edinsel bağışıklık sistemi humoral sistem (B lenfositler) ve hücrelerin içinde yer aldığı hücresel sistem (T lenfositler) ile ifade edilebilir. CD4+T (yardımcı) hücreleri ve CD8+T (sitotoksik) hücreleri T lenfositlerin ana alt gruplarını oluştururlar [6] ve Şekil 2.1 ile bağışıklık sistem bileşenleri kısaca özetlenmiştir.



Şekil 2.1: Bağışıklık sistemi bileşenleri.

Şekil 2.2'deki kazanılmış bağışıklık sistemi incelendiğinde, bağışıklık sistemini uyararak harekete geçiren yapı olan antijen ile karşılaşan hümorale sistem, antijenlerin direk B hücrelerini uyarması ile antikor üreterek hücre dışı zararlı maddelere karşı savunma oluşturmaya başlar. Ayrıca antijen sunan hücreler antijen ile karşılaştığında yardımcı T hücreler uyarılır ve hafıza T hücreleri artık zararlı maddeyi tanımaya başlar. Böylece aynı antijen ile ikinci karşılaşmada vücudun artık bu zararlıya karşı antikoru vardır. Hücresele

yanıt enfekte hücrelerin antijeni ile aktive olduğunda ise sitotoksik T hücreler aracılığıyla hücre içi zararlı maddelere ve kansere karşı savaş başlamaktadır.

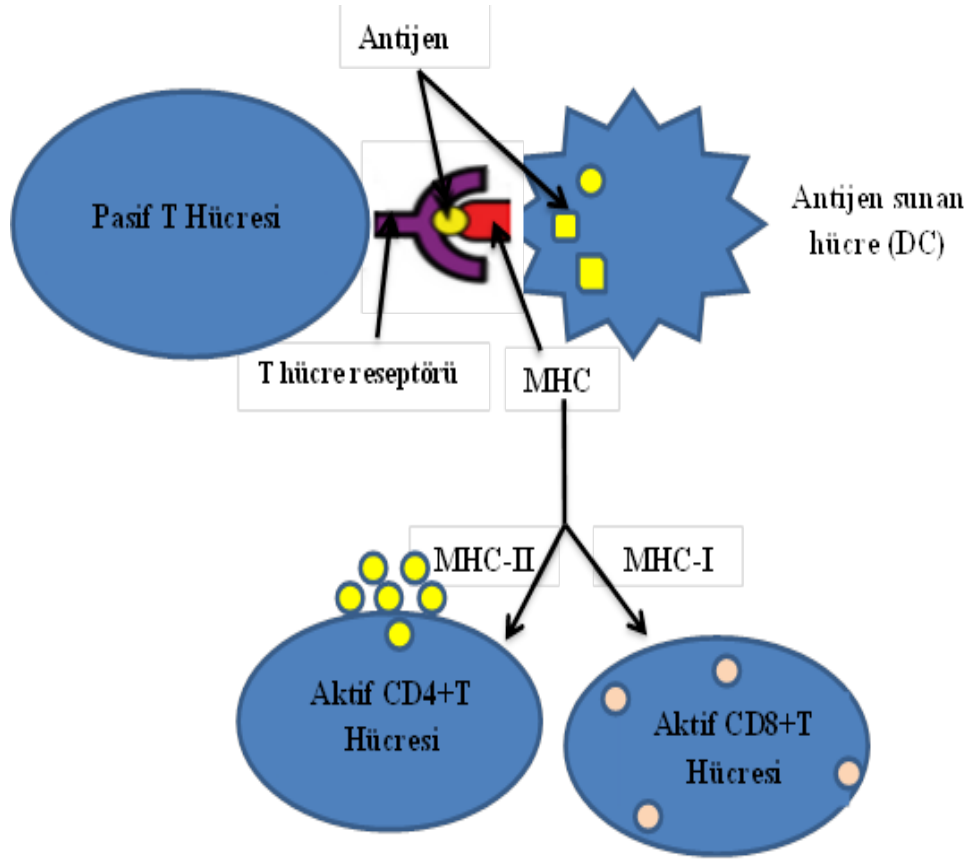


Şekil 2.2: Kazanılmış bağışıklık sistemi.

2.3 Tümör ve Bağışıklık Sistemi Arasındaki Etkileşim

Bağışıklık cevabı düzenleme kabiliyeti sayesinde bağışıklık sisteminin en önemli parçalarından olan ve profesyonel antijen sunan hücre olarak bilinen dendritik hücre (DC) doğuştan bağışıklık sistem ile sonradan kazanılan bağışıklık sistem arasında gerekli bağlantıyı sağlar [7]. Tümörler immün sistem tarafından tanınabilirler. İmmün sistemin normal fonksiyonlarından biri vücutta ortaya çıkan kötü huylu hücreleri araştırması ve bunları ortadan kaldırmasıdır. Birçok deneysel olarak oluşturulmuş tümörde ve bazı insan kanserlerinde immün yanıtı oluşturan antijenler gösterilmiştir [5]. Son yıllarda, tümör büyümesini kontrol altına almada çok önemli bir yeri olduğu düşünülen DC, T lenfositlere antijen sunan hücre olarak bilinir [8]. Şekil 2.3’de verildiği gibi MHC-I molekülü ile CD8+T hücrelerine, MHC-II molekülü ile CD4+T hücrelerine antijen sunarak T lenfositlerin aktifleşmesini sağlar. Aynı zamanda DC, sitotoksik CD8+T lenfositlerin

düzenleyicisi olarak hayati bir role sahiptir [8-10]. CD8+T hücreler ise tümöre saldırarak tümörü öldürmekle görevlidir.



Şekil 2.3: T hücrelerinin aktivasyonu.

CD4+T hücreleri hem doğal hem de edinsel bağışıklık cevabın düzenlenmesinde rol alır [11]. CD4+T hücrelerin en erken yanıtlarından biri IL-2 sitokininini salgılamaktır. Lökositler arasında iletişimi sağlayan sitokin, birçok hücre tipinin iltihap ve bağışıklık cevapların araçları olarak fonksiyon gören polipeptid ürünlerdir. IL-2 sitokini, T lenfositlere etkili bir büyüme faktörüdür ve bunların antijen-spesifik lenfosit sayısının artmasını sağlayan proliferasyonunu (hücrelerin artması ya da bölünerek çoğalması) uyarır [1]. Dendritik hücrelerin ise CD4+T ve CD8+T lenfositlerin sayısını artıran IL-12 sitokin üretiminde oldukça önemli bir yeri vardır.

Kısacası, bağışıklık sistem DC aracılığıyla vücutta oluşan kanser hücrelerini tanır. DC, CD4+T ve CD8+T hücrelerine kanser hücre antijenini sunarak vücudun savunma mekanizmasını harekete geçirir. Aynı zamanda DC, IL-12 sitokin üretimini de başlatır.

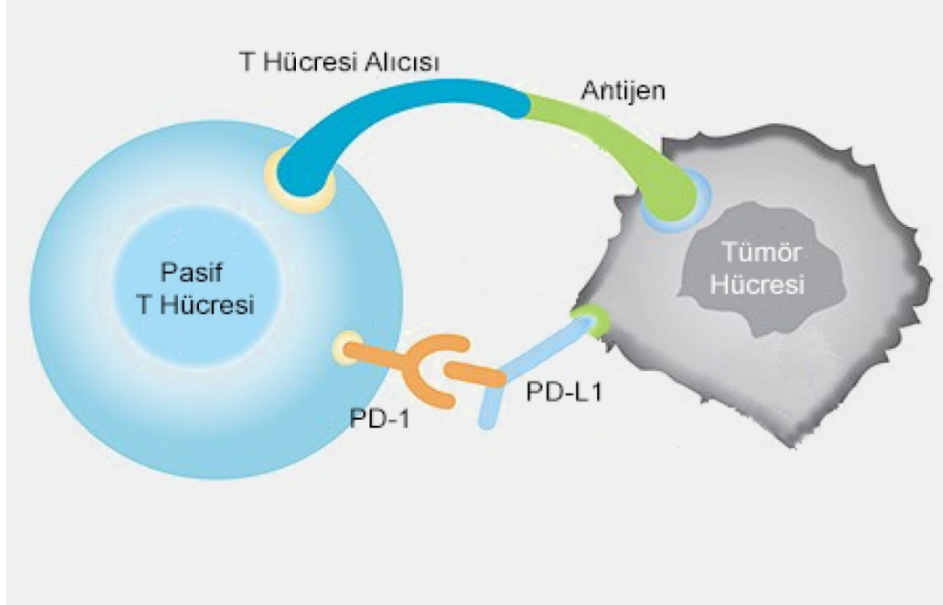
CD8+T hücreler tümör hücrelerine saldırarak onları yok etmekte görevli iken CD4+T, IL-2 sitokini salgılayarak T lenfositlerin büyümesine katkıda bulunmakta görevlidir.

Hücre büyümesi, iyileşmesi, enflamasyon ve yaralanma gibi durumlarda sistemik yanıtı düzenlemede etkin rol alan proteinsel yapıdaki sitokinlerden olan IL-10, CD8+T hücrelerinin salgılanmasını arttırmaktadır [12]. İnsan sitokin sentez inhibitör faktörü (CSIF) olarak da bilinen IL-10, bir anti-enflamatuar sitokindir. IL-10 kullanımı, tümör büyümesinin kontrolüne ve metastatik yükün azalmasına yol açar [13,14]. IL-10, düşük dozlarda anti-enflamatuar özelliklere sahiptir, ancak öldürücü CD8+T hücrelerinin, özellikle daha yüksek dozlarda aktivasyonunu ve çoğalmasını artırır. Diğer bir ifadeyle IL-10, antijenle uyarılan CD8+T hücrelerinin artan aktivasyonuna ve hayatta kalmasına yol açar [15]. Tümör taşıyan farelerin tedavisinin tümör metastazını inhibe ettiği gösterildiğinden, zamanla IL-10'un fonksiyonunun daha etkili bir resmi ortaya çıkmıştır [16]. Özel halde, IL-10'un, sitotoksik moleküllerin CD8+T hücreleri salgılanmasını da arttırdığı gösterilmiştir [12].

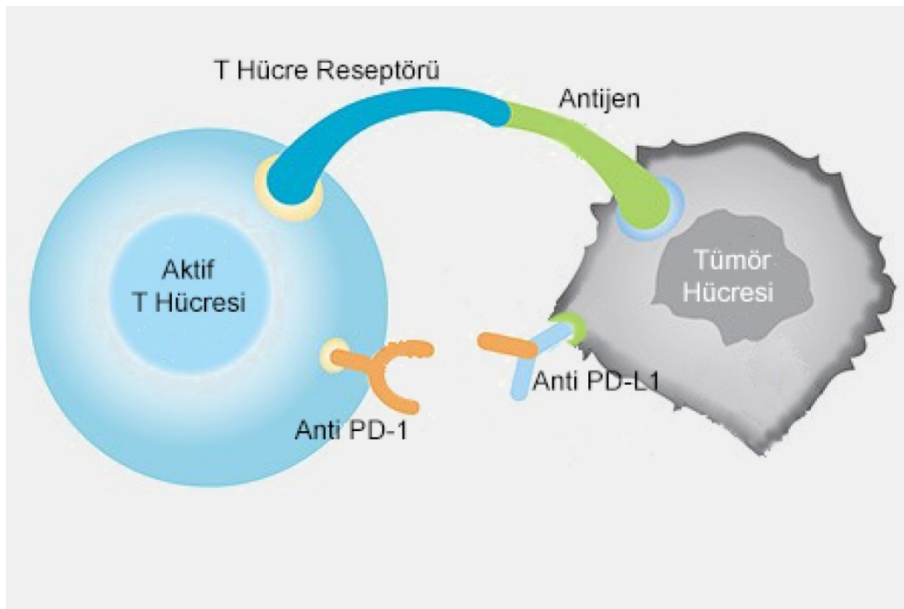
Ancak, kanser hücrelerinin kendilerini bağışıklık sistem bileşenlerinden saklayabilme özelliği bulunduğundan bağışıklık sistemi her zaman görevini bu düzende yapamamaktadır. Kanser ve bağışıklık sistemi arasındaki temel etkileşimlerden biri programlı ölüm ligandı 1'in (PD-L1), programlı ölüm-1 reseptörüne (PD-1) bağlanma sinyalini içermektedir [17-19].

T hücreleri dahil çeşitli bağışıklık hücreleri tarafından eksprese (genlerin proteine dönüşme süreci) edilen bir hücre yüzey membran proteini olan PD-1, CD8+T hücrelerinin yanı sıra CD4+T hücreleri, doğal öldürücü (NK) hücreleri, B hücreleri, aktive edilmiş monositler ve dendritik hücreler üzerinde eksprese edilmektedir [20-22] ve ligandları olan PD-L1 ve PD-L2 ile aktive edilir [23,24]. PD-1 ligandları ile etkileşimi sonucu, lenfosit aktivasyonunu zayıflatmaktadır ve bağışıklık tepkisinin durdurulması sağlanmaktadır [25]. Tümör hücrelerinin farklı bölgelerinde PD-L1 eksprese edildiği bilinmektedir. Şekil 2.4 ile resmedildiği gibi bu mekanizmayı kanser hücreleri bağışıklık sistemden kaçarak yaşamaya devam etmek ve daha agresif hücreler oluşturmak için kullanmaktadır.

PD-1 genellikle başışıklık dzenlemede rol alır ve “kontrol noktası molekülü” olarak adlandırılır. Ayrıca, sistemin kendi hücrelerine karşı var olan toleransı korumaya yardımcı olur.



Şekil 2.4: Tümör hücrelerinin T hücrelerinden saklanması.



Şekil 2.5: Anti PD-L1 etkisi ile T hücre aktivasyonu.

PD-L1 ise, enflamasyona yanıt olarak hematopoietik (kemik iliği, çevre kanı ve göbek kordon kanında bulunan, yaşam boyu kendi kendini yenileme ve farklı hücrelere

dönüşebilme kapasitesine sahip kök hücre), endotelial (kan ve lenf damarlarının iç yüzünü oluşturan dokuyu oluşturan hücre) ve epitelyal (koruyucu bariyer görevi yapan hücre) hücreler üzerinde eksprese edilmektedir [26] ve tümör mikro çevrede bağışıklık baskılanmasında önemli bir rol oynar. Özellikle, tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonunun T hücresi aktivasyonunu baskıladığı ve T hücrelerinin apoptozunu (programlanmış hücre ölümü) uyardığı gösterilmiştir [27]. PD-1 / PD-L1 yolağının aktivasyonu, tümörlerin konakçıya ait bağışıklık sistemden kaçmasına izin veren bir mekanizma olduğu Muenst ve ark. [28] tarafından gösterilmiştir.

Anti PD-1 / anti PD-L1 gibi bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin amacı negatif yolaklarını bloke ederek "frenleri serbest bırakmak" ve T hücresi aktivasyonunu arttırmaktır [29]. Şekil 2.5'de anti PD-L1 etkisi ile T hücre aktivasyonu gösterilmiştir.

Bağışıklık kontrol noktaları, bağışıklık sistemden kaçışın ana mekanizmalarından biridir. Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu, daha düşük aktivite gösteren özel CD8+T hücrelerinin gelişimine yol açmaktadır [30].

2.4 Tümör ve Bağışıklık Sistemi Arasındaki Etkileşimi İnceleyen Modeller

Tümör ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiyi inceleyen modellerde bazı temel yapılar bulunmaktadır.

Örneğin, tümör anlık değişimini modellerken en sık kullanılan denklem [31]

$$\frac{dx}{dt} = x[p(x) - d(x)], \quad x(0) > 0 \quad (2.1)$$

şeklindedir. (2.1) denklemi ile belli bir t anında x hücre popülasyonunun değişimi ifade edilmektedir. Burada, $p(x)$ hücre üremesini, $d(x)$ hücre ölmesini ifade eder. Öyle ki,

$$p(x) = a \cdot x^\alpha, \quad (2.2)$$

$$d(x) = b \cdot x^\beta \quad (2.3)$$

dir. (2.2) ve (2.3) denklemlerinde $p(x) = a$ ve $d(x) = b \cdot \ln(x)$ biçiminde alınırsa bu model, Gompertz gelişim modeline karşılık gelir. 1825 yılında Gompertz tarafından oluşturulan

Gompertz gelişim modeli, ilk defa hücre çoğalmasını ve ölümünü matematiksel olarak sembolize etmiştir.

Gompertz modeli, küçük popülasyonların büyümesini hızlandırırken büyük popülasyonların büyümesini küçültmektedir. Bu modelde zaman arttıkça hücrelerin büyüdüğü görülmektedir ve büyüme eğrisi sınırsızdır. Hücre büyüme oranı, hücre bölünme zamanı tarafından sınırlanacağı için Gompertz modelini küçük tümörlerin dinamiklerini açıklamak için uygun değildir.

(2.2) ve (2.3) denklemleri; $\alpha = 0, \beta = 1$ için lojistik modeli, $\alpha = -1/3, \beta = 0$ için Bertalanffy modeli ifade eder. Yapılan araştırmalarda Bertalanffy büyüme modeli fare eklem urunda, lojistik model ise insan akciğer kanser sürecinde daha iyi sonuçlar vermiştir [31].

Sonlu olan dünyada hiçbir popülasyon uzun süre üstel olarak büyüemeyeceği ve her popülasyonun çoğalmak için zor şartlarla karşılaşacağı için popülasyon büyüklüğünün ya azalacağı ya da tamamen biteceği söylenebilir. Genel olarak, lojistik modelin kitleye özgü büyüme hızını düşürmesi ve basit formundan dolayı yapılacak çalışmalarda kolaylık sağlaması nedeniyle tümör ve hücre büyümelerini ifade ederek lojistik büyüme modeli kullanılmaktadır.

1836 yılında Verhulst tarafından oluşturulan lojistik büyüme modeli [32]

$$\frac{dx}{dt} = r \left(1 - \frac{x}{\kappa} \right) \quad (2.4)$$

denklemleri ile ifade edilir. Bu denklemde κ , taşıma kapasitesini (habitat bozulması olmadan belirli bir çevrenin destekleyebildiği maksimum popülasyon büyüklüğü), r artış oranını,

$\frac{dx}{dt}$ ise x 'in zamana bağlı olarak hücre başına düşen değişim oranını ifade etmektedir.

Av ve avcı arasındaki etkileşimi ele alan klasik Lotka-Volterra modeli ise [33]

$$\frac{dx}{dt} = ax - bxy, \quad (2.5)$$

$$\frac{dy}{dt} = -cy + zxy \quad (2.6)$$

denklemleri ile ifade edilir.

Lotka-Volterra Modelinin Varsayımları:

- Avcının modelde olmaması durumunda avın büyümesi, mevcut popülasyonun belirli bir oranı kadar olacaktır;
- Avın modelde olmaması durumunda avcının başka bir besin kaynağı kullanmaması koşulu ile avcı popülasyonunun soyunun tükenebilecektir;
- Her iki popülasyonun karşılaşması durumunda av popülasyonunda azalma ve avcı popülasyonunda artış gözlemlenebilecektir.

(2.5) – (2.6) sisteminde x ve y parametreleri sırasıyla av ve avcı popülasyonunu temsil etmektedir. $a, b, c, z \in \mathbb{R}^+$ keyfi parametrelerdir. Modelde avın olmaması durumunda avcı popülasyonunun cy kadar azaldığı görülmektedir. z parametresi, avcı ile avın karşılaşmasının avcı popülasyonuna pozitif etkisini göstermektedir. Başka bir deyişle z parametresi avcı popülasyonunun büyüme oranıdır. zx terimi avcı başına düşen av tüketim miktarını, zxy ise avcı grubunun tükettiği toplam av miktarını göstermektedir.

Modelde avcının olmaması durumunda av popülasyonuna ilişkin denklem ax terimi ile ifade edilmektedir. a parametresi pozitif olduğu için av popülasyonu mevcut popülasyonun belli bir oranı kadar büyüyecektir. Dolayısıyla a , avın büyüme oranını göstermektedir. Av popülasyonuna ilişkin denklemde yer alan b parametresi av ve avcı karşılaşması sonucu ölen av oranını, by av başına düşen avlanma miktarını, byx ise avlanma sonucunda av popülasyonunda meydana gelen azalmayı göstermektedir.

Holling, lojistik denklemlerle birlikte Lotka-Volterra sistemini [34]

$$\frac{dx}{dt} = r \left(1 - \frac{x}{\kappa} \right) x \quad (2.7)$$

şeklinde düzenlemiştir. Burada $r \in \mathbb{R}^+$ keyfi bir sabit, $\kappa > 0$ taşıma kapasitesidir.

Kuznetsov [35], Kirchner ve Panetta [36] tarafından geliştirilen modellerde bağışıklık sistemi ve tümör hücreleri arasındaki etkileşim Lotka-Volterra modeli kullanılarak oluşturulmuştur. Bu çalışmalarda Lotka-Volterra modelinde popülasyonlar arası meydana gelen herhangi bir değişimin modelde nasıl bir etki oluşturacağı tahmin edilmeye çalışılmıştır.

Lotka-Volterra modelinden esinlenerek bağışıklık sistem hücreleri avcı, tümör hücreleri ise av olarak ortaya konulmuştur. Biyolojik olarak tümör hücrelerinin varlığı bağışıklık hücrelerinin üretimine neden olmaktadır. Tümör hücreleri öldükçe, bağışıklık sistemi hücrelerinin azalması, bağışıklık sistemi hücreleri azaldıkça da tümör hücrelerinin büyümeye başlayacağı açıktır. Sistemin parametrelerine bağlı olarak bu döngü sürekli devam edecektir.

2.4.1 Tümör Hücreleri ile T Lenfositlerden Oluşturulan İki Denklemlilik Modeller

Tümör hücreleri ile T lenfositlerden oluşturulan iki denklemlilik modellerde tümör hücreleri ile doğal öldürücü (NK) hücreleri ya da sitotoksik hücrelerden biri kullanılmaktadır. Ayrıca bu hücreler arasındaki etkileşim genellikle av-avcı metodu kullanılarak ifade edilmektedir.

Stepona [37] tarafından T hücreleri ve tümör arasındaki ilişkiyi veren model aşağıdaki gibidir:

$$\frac{dx(t)}{dt} = \mu_c x - \gamma xy, \quad (2.8)$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = \mu_l (x - \beta x^2) y - \delta y + \eta \quad (2.9)$$

(2.8) – (2.9) modelinde μ_c tümörün büyüme oranını ve γ , T hücreleri ile etkileşime geçen tümörün azalma oranını temsil etmektedir. μ_l kanser hücreleri ile etkileşim sonucu T hücre artış oranını, δ T hücrelerinin normal ölüm miktarını ve η var olan T hücre miktarını ifade etmektedir.

İki denklemlı modeller tümör gerilemesi davranışlarını harekete geçirebilecek temel dinamikleri aydınlatmak için çok faydalıdır. Ancak diğer yandan, çok genel oldukları için daha karmaşık durumları temsil etmekte yeterli değildir [31].

2.4.2 Tümör ve Bağışıklık Sistemi Hücreleri Arasındaki Etkileşimi İnceleyen Üç Denklemlı Modeller

IL-2 sitokini ile T hücreleri, NK hücreler gibi efektör hücrelerinin tümör hücreleri üzerine etkisini inceleyen üç denklemlı modeller arasında bulunan, Kirschner ve Panetta [35] tarafından oluşturulan model aşağıdaki gibi ifade edilmiştir.

$$\frac{dE(t)}{dt} = cT - \mu_2 E + \frac{p_1 E I_L}{g_1 + I_L} + s_1, \quad (2.10)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = r_2 (1 - bT) - \frac{aET}{g_2 + T}, \quad (2.11)$$

$$\frac{dI_L(t)}{dt} = \frac{p_2 ET}{g_3 + T} - \mu_3 I_L + s_2. \quad (2.12)$$

(2.10) – (2.12) modelinde $E(t)$ efektör hücrelerini, $T(t)$ tümör hücrelerini ve $I_L(t)$ ise IL-22yi sembolize etmektedir. İkinci denklemdede tümör hücrelerinin büyümesine karşılık efektör hücrelerin kanser hücreleri varlığında sınırlı bağışıklık tepkisini açıklamak için $\frac{aET}{g_2 + T}$ Michaelis-Menten terimi kullanılarak cevap vermesi sağlanmaya çalışılmıştır.

Üçüncü denklemdede kaynağı, tümör ile etkileşimle uyarılan efektör hücreler olan IL-2 sitokin artışı Michaelis-Menten kinetiğine sahip $\frac{p_2 ET}{g_3 + T}$ terimi ile ifade edilmiştir. IL-2'nin kendi kendini sınırlayan üretimini açıklamak için ise $\mu_3 I_L$ terimi kullanılmıştır [36].

Michaelis-Menten kinetiği hücre-hücre etkileşimlerini yönetmek için tümör modellerinde yaygın olarak kullanılan modifiye edilmiş bir terimdir [38]. Bu dinamikler, bağışıklık bileşeni içeren tümör modellerinde yaygın olarak kullanılır. Çünkü doygunluk yani habitat bozulması olmadan belirli bir çevrenin destekleyebildiği maksimum popülasyon büyüklüğü etkisine izin verirler [39].

Bağışıklık sistemi bileşenlerinden efektör hücre, normal hücreler ve tümör hücreleri arasındaki etkileşimi inceleyen modeller arasında ise Radunskaya ve Pillis'e [40] ait model gösterilebilir:

$$\frac{dI(t)}{dt} = s + \frac{pIT}{\alpha + T} - c_1IT - d_1I, \quad (2.13)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = r_1T(1 - b_1T) - c_2IT - c_3TN, \quad (2.14)$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = r_2N(1 - b_2N) - c_4TN. \quad (2.15)$$

(2.13) – (2.15) ile verilen modelde $I(t)$ bağışıklık sistemi hücrelerini, $T(t)$ tümör hücrelerini ve $N(t)$ ise normal hücreleri sembolize etmektedir. $p, \alpha \in \mathbb{R}^+$ olmak üzere

$\frac{pIT}{\alpha + T}$ terimi ile bağışıklık sistemi hücrelerinin tümör hücreleri varlığında lineer olmayan bir şekilde artışını temsil ederken, c_1IT, c_2IT terimleri sırasıyla ölen bağışıklık sistem hücrelerini ve tümör hücrelerini sembolize etmektedir. $r_i, i \in \{1, 2\}$ ve $b_i, i \in \{1, 2\}$ birim başına büyüme oranı ve karşılıklı taşıma kapasitesi olmak üzere tümör hücrelerinin ve normal hücrelerin büyümesi lojistik model ile oluşturulmuştur.

2.4.3 Tümör ve Bağışıklık Sistemi Hücreleri Arasındaki Etkileşimi İnceleyen Dört Denklemlilik Modeller

IL-2 ve TGF- β sitokini, T hücreleri gibi efektör hücrelerinin tümör hücreleri üzerine etkisini inceleyen dört denklemlilik modeller arasında Arciero ve diğ. [41] tarafından verilen aşağıdaki model bulunur.

$$\frac{dE(t)}{dt} = \frac{cT}{1 + \gamma S} - \mu_1E + \left(\frac{EI}{g_1 + I} \right) \left(p_1 - \frac{q_1S}{q_2 + S} \right), \quad (2.16)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = rT \left(1 - \frac{T}{K} \right) - \frac{aET}{g_2 + T} + \frac{g_1ST}{g_3 + S}, \quad (2.17)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{p_3 ET}{(g_4 + T)(1 + \alpha S)} - \mu_2 I, \quad (2.18)$$

$$\frac{dS(t)}{dt} = \frac{p_4 T^2}{T_c + T^2} - \mu_3 S \quad (2.19)$$

(2.16) – (2.19) ile verilen modelde; $E(t)$ efektör hücrelerini, $T(t)$ tümör hücrelerini, $I(t)$ IL-2 sitokinini ve $S(t)$ TGF- β sitokinini simgeler. TGF- β sitokin varlığında en yüksek düzeyde var olan efektör hücre sayısı oranı p_1 , en yüksek düzeyde çoğalmayı önleyici oran q_1 olmak üzere, bu modelde dikkat çeken $\left(\frac{EI}{g_1 + I} \right) \left(p_1 - \frac{q_1 S}{q_2 + S} \right)$ terimi ile, IL-2 sitokin etkileşimi Michelis-Menten kinetiği ile birleştirilerek efektör hücre artışı ifade edilmiştir. $\frac{p_3 ET}{(g_4 + T)(1 + \alpha S)}$ terimi, efektör hücre varlığında en yüksek düzeyde p_3 oranında açığa çıkan IL-2 sitokini, TGF- β varlığında rekabetsiz bir tutum sergileyen IL-2 sitokin davranışını ise $(1 + \alpha S)$ sembolize eder.

2.4.4 Tümör ve Bağışıklık Sistemi Hücreleri Arasındaki Etkileşimi İnceleyen Beş ve Daha Fazla Denklemliler

Efektör hücre ile tümör hücreleri arasındaki etkileşimi Kuznetsov ve arkadaşları [34] tarafından verilen aşağıdaki sistem ile modellemiştir:

$$\frac{dE(t)}{dt} = s + \frac{fC}{g + T} - d_1 E - k_1 ET + (k_{-1} + k_2) C \quad (2.20)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = aT(1 - bT) - k_1 ET + (k_{-1} + k_3) C \quad (2.21)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = k_1 ET - (k_{-1} + k_2 + k_3) C \quad (2.22)$$

$$\frac{dE^*(t)}{dt} = k_3 C - d_2 E^* \quad (2.23)$$

$$\frac{dT^*(t)}{dt} = k_2 C - d_3 T^* \quad (2.24)$$

(2.20) – (2.24) modeli lojistik model kullanılarak oluşturulmuştur. Bu modelde, E efektör hücreleri, T tümör hücreleri, C efektör ve tümör hücreleri arasında etkileşimde bulunan hücreleri, E^* , aktif olmayan efektör hücreleri, T^* öldürülmeye programlanmış tümör hücrelerini temsil eder. k_1 , efektör hücrelerin tümör hücrelerine bağlanma oranını, k_{-1} , efektör hücre-tümör hücre etkileşimi sonucunda zarar görmeyen efektör hücre oranını, k_2 , efektör hücre tümör hücreleri etkileşimi sonucunda efektör hücre konsantrasyonunu, k_3 , efektör hücre tümör hücreleri etkileşimi sonucunda inaktif olan efektör hücre oranını sembolize eder. Efektör hücrelerin tümör hücrelerini ortadan kaldırma oranını s sembolize ederken d_1 , d_2 , d_3 sırasıyla efektör hücrelerin, aktif olmayan efektör hücrelerin, öldürülmeye programlanmış tümör hücrelerinin yok edilme oranını ifade eder. Tümörün maksimum büyüme oranı a , tümörün oksijen, glukoz gibi kaynaklar için rekabet nedeniyle maksimum taşıma kapasitesi b^{-1} ile sembolize edilmiştir. $f, g \in \mathbb{R}^+$ olmak üzere efektör hücrelerin tümör bölgesine birikme oranı $\frac{fC}{g+T}$ terimi ile tanımlanmıştır.

TGF- β ve IFN- γ sitokinleri, sitotoksik T hücreleri, MHC-I ve MHC-II molekülleri ile tümör hücreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen altı denklemlilik modeller arasında Kronik ve diğ. [42] tarafından geliştirilen aşağıdaki model bulunur:

$$\begin{aligned} \frac{dT(t)}{dt} = & rT \left(1 - \frac{T}{K} \right) - a_T \frac{M_I}{M_I + e_T} \left(a_{T,B} + \frac{e_{T,B}(1-a_{T,B})}{F_B + e_{T,B}} \right) \frac{CT}{h_T + T} \\ & \times \left(\frac{a_{c,M_{II}} M_{II} T}{M_{II} T + e_{c,M_{II}}} \right) \left(a_{c,\beta} + \frac{e_{c,\beta}(1-a_{c,\beta})}{F_\beta + e_{c,\beta}} \right), \end{aligned} \quad (2.25)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = \left(\frac{a_{c,M_{II}} M_{II} T}{M_{II} T + e_{c,M_{II}}} \right) \left(a_{c,\beta} + \frac{e_{c,\beta}(1-a_{c,\beta})}{F_\beta + e_{c,\beta}} \right) - \mu_c C + S, \quad (2.26)$$

$$\frac{dF_\beta(t)}{dt} = g_\beta + a_{\beta,T} - \mu_\beta F_\beta, \quad (2.27)$$

$$\frac{dF_\gamma(t)}{dt} = a_{\gamma,C}C - \mu_\gamma F_\gamma, \quad (2.28)$$

$$\frac{dM_I(t)}{dt} = g_{M_I} + \frac{a_{M_I,\gamma} F_\gamma}{F_\gamma + e_{M_I,\gamma}} - \mu_{M_I} M_I, \quad (2.29)$$

$$\frac{dM_{II}(t)}{dt} = \frac{a_{M_{II},\gamma} \cdot F_\gamma}{F_\gamma + e_{M_{II},\gamma}} \left(\frac{e_{M_{II},\beta} \cdot (1 - a_{M_{II},\beta})}{F_\beta + e_{M_{II},\beta}} + a_{M_{II},\beta} \right) - \mu_{M_{II}} M_{II} \quad (2.30)$$

(2.25) – (2.30) ile verilen modelde T tümör hücrelerini, C sitotoksik hücreleri, F_β TGF- β sitokinini, F_γ IFN- γ sitokinini, M_I MHC-I molekülünü, M_{II} MHC-II molekülünü sembolize eder. Birinci denklemde dikkat çeken

$$a_T \frac{M_I}{M_I + e_T} \left(a_{T,B} + \frac{e_{T,B}(1 - a_{T,B})}{F_B + e_{T,B}} \right) \frac{CT}{h_T + T} \left(\frac{a_{c,M_{II}} M_{II} T}{M_{II} T + e_{c,M_{II}}} \right) \left(a_{C,\beta} + \frac{e_{C,\beta}(1 - a_{C,\beta})}{F_\beta + e_{C,\beta}} \right) \quad \text{terimi}$$

MHC-I molekülü ve IFN- γ etkisiyle sitotoksik hücrelerin tümör hücrelerini öldürmesini ifade eder. MHC-II molekülü ve tümörün sitotoksik hücre sayısına pozitif etkisi Michelis-

Menten kinetiği kullanılarak $a_T \frac{M_I}{M_I + e_T} \left(a_{T,B} + \frac{e_{T,B}(1 - a_{T,B})}{F_B + e_{T,B}} \right) \frac{CT}{h_T + T}$ ile ifade edilmiştir.

Benzer şekilde M_I ve M_{II} moleküllerinin F_γ etkisiyle artışı da Michelis-Menten kinetiği ile verilmiştir.

3. TEMEL KAVRAMLAR

Bu bölümde kesirli analizde karşılaşılan bazı özel fonksiyonlar, Caputo, Riemann-Liouville ve Grünwald-Letnikov kesirli türev tanımları, kesirli sistemlerin kararlılık analizi ve Adams-Bashforth-Moulton metodu verilecektir.

3.1 Bazı Özel Fonksiyonlar

3.1.1 Gamma Fonksiyonu

Gamma fonksiyonu

$$\Gamma(x) = \int_0^{\infty} e^{-t} t^{x-1} dt \quad (3.1)$$

integraliyle tanımlanır [43]. Gamma fonksiyonunun en bilinen özelliklerinden biri de

$$\Gamma(x+1) = x\Gamma(x) \quad (3.2)$$

olmasıdır. (3.1)'de x yerine $x+1$ yazılarak

$$\Gamma(x+1) = \int_0^{\infty} e^{-t} t^x dt \quad (3.3)$$

elde edilir. Kısmi integrasyon uygulanarak

$$\Gamma(x+1) = \int_0^{\infty} e^{-t} t^x dt = x\Gamma(x) \quad (3.4)$$

elde edilir. $\Gamma(1) = 1$ olduğu Gamma fonksiyonunun tanımından elde edilir ve $x = 1, 2, 3, \dots$ için

$$\Gamma(2) = 1\Gamma(1) = 1.1! = 1!$$

$$\Gamma(3) = 2\Gamma(2) = 2.1! = 2!$$

\vdots

$$\Gamma(n+1) = n\Gamma(n) = n(n-1)! = n! \quad (3.5)$$

eşitlikleri yazılır.

3.1.2 Beta Fonksiyonu

Beta fonksiyonu

$$B(x, y) = \int_0^1 t^{x-1} (1-t)^{y-1} dt, \quad (3.6)$$

integrali ile tanımlanır [43]. Ayrıca,

$$B(x, y) = \frac{\Gamma(x)\Gamma(y)}{\Gamma(x+y)} \quad (3.7)$$

şeklinde Gamma fonksiyonu yardımıyla da ifade edilebilir.

3.1.3 Mittag-Leffler Fonksiyonu

Tek parametrelili Mittag-Leffler fonksiyonu $\alpha > 0$ olmak üzere

$$E_\alpha(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(\alpha k + 1)}, \quad \alpha > 0, z \in \mathbb{C} \quad (3.8)$$

şeklinde tanımlıdır [43]. Ayrıca tek değişkenli Mittag-Leffler fonksiyonu $\alpha = 1$ için

$$E_1(z) = e^z \text{ 'dir.}$$

İki parametrelili Mittag-Leffler fonksiyonu $\alpha > 0, \beta > 0$ olmak üzere

$$E_{\alpha, \beta}(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(\alpha k + \beta)}, \quad z \in \mathbb{C}, \alpha, \beta > 0 \quad (3.9)$$

biçiminde tanımlanır. Özel halde, $\alpha = \beta = 1$ için $E_{1,1}(z) = e^z$ 'dir [44].

3.2 Kesirli İntegraller ve Türevler

3.2.1 Riemann-Liouville Kesirli İntegrali

$\alpha > 0$ ve $f, [a, b] \subset \mathbb{R}$ üzerinde integrallenebilir bir fonksiyon olmak üzere

$${}_a I^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_a^t (t-\tau)^{\alpha-1} f(\tau) d\tau \quad (3.10)$$

integraline f fonksiyonunun α . mertebeden Riemann-Liouville (RL) kesirli integrali denir [43].

3.2.2 Riemann-Liouville Kesirli Türevi

$f, [a, b] \subset \mathbb{R}$ üzerinde integrallenebilir bir fonksiyon ve $n-1 \leq \alpha < n$, ($n \in \mathbb{N}^+$) olmak üzere

$${}^{RL}D_a^\alpha f(t) = I^{n-\alpha} D^n f(t) = \frac{1}{\Gamma(n-\alpha)} \frac{d^n}{dt^n} \int_a^t (t-\tau)^{n-\alpha-1} f(\tau) d\tau, \quad (3.11)$$

$${}^{RL}D_b^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(n-\alpha)} \left(-\frac{d^n}{dt^n} \right) \int_t^b (\tau-t)^{n-\alpha-1} f(\tau) d\tau \quad (3.12)$$

eşitlikleri sırası ile f fonksiyonunun α . mertebeden sol ve sağ RL kesirli türevlerini ifade eder [43].

3.2.3 Caputo Kesirli Türevi

$f, [a, b] \subset \mathbb{R}$ üzerinde integrallenebilir bir fonksiyon ve $n-1 \leq \alpha < n$, ($n \in \mathbb{N}^+$) olmak üzere

$${}^cD_a^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(n-\alpha)} \int_a^t (t-\tau)^{n-\alpha-1} \frac{d^n}{dt^n} f(\tau) d\tau, \quad (3.13)$$

$${}^cD_b^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(n-\alpha)} \int_t^b (\tau-t)^{n-\alpha-1} \left(-\frac{d^n}{dt^n} \right) f(\tau) d\tau \quad (3.14)$$

integralleri sırası ile f fonksiyonunun α . mertebeden sol ve sağ Caputo kesirli türevlerini ifade eder [43].

3.2.4 Grünwald-Letnikov Kesirli Türevi

$f, [a, b] \subset \mathbb{R}$ üzerinde integrallenebilir bir fonksiyon ve $n-1 \leq \alpha < n$, ($n \in \mathbb{N}^+$) olmak üzere

$${}^GL D_t^\alpha f(t) = \lim_{\substack{h \rightarrow 0 \\ nh=t-a}} \frac{1}{h^\alpha} \sum_{r=0}^n (-1)^r \binom{\alpha}{r} f(t-rh), \quad (3.15)$$

$${}^GL D_b^\alpha f(t) = \lim_{\substack{h \rightarrow 0 \\ nh=b-t}} \frac{1}{h^\alpha} \sum_{r=0}^n (-1)^r \binom{\alpha}{r} f(t+rh) \quad (3.16)$$

integralleri sırası ile f fonksiyonunun α . mertebeden sol ve sağ Grünwald-Letnikov (GL) kesirli türevlerini ifade eder [43].

$k \in \mathbb{R}$ olmak üzere ${}^{RL} D^\alpha k = 0$ 'dır. Ancak ${}^C D^\alpha k = 0$ 'dır. Bir problemin fiziksel olarak yorumlanabilmesi için sabitin türevinin sıfıra eşit olması gerekir. Bu sebeple başlangıç şartlarının fiziksel olarak yorumlanabilmesi için Caputo kesirli türevi kullanmak daha uygundur. Ayrıca Caputo türevinin Laplace dönüşümü fiziksel olarak yorumlanabilir başlangıç koşullarını gerektirir. Bu özellikleri de Caputo türevini uygulamada daha çok tercih edilir yapmıştır.

3.3 Kararlılık Analizi

Mühendislik [45], fizik [46], biyoloji [47-48] gibi bilimlerde kesirli diferansiyel sistemlerin uygulamaları son yıllarda giderek artmaktadır. Bu sistemlerin dinamik özelliklerini belirleyebilmek için kararlılık analizi yapılması çözümlerin davranışını belirlemeye yardımcı olacaktır.

Teorem: $\alpha \in [0,1)$ olmak üzere Caputo kesirli türev ile ifade edilen

$$\begin{cases} {}^C D_t^\alpha x(t) = f(x, y) \\ {}^C D_t^\alpha y(t) = g(x, y) \end{cases} \quad (3.17)$$

sisteminin denge noktası E , $f(\tilde{x}, \tilde{y}) = 0$ ve $g(\tilde{x}, \tilde{y}) = 0$ denklemlerinin çözülmesiyle elde edilir. (3.17) sisteminin jakobiyen matrisi

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{bmatrix} \quad (3.18)$$

biçimindedir. E denge noktasına karşılık gelen $J(E)$ matrisinin $\det(J(E) - \lambda I) = 0$ karakteristik denkleminin çözümünden elde edilen λ özdeğerleri $|\arg \lambda| > \frac{\alpha\pi}{2}$ koşulunu sağlıyor ise E denge noktası asimptotik kararlıdır [49,50].

3.4 Adams-Bashforth-Moulton Metodu

Kesirli mertebeden başlangıç-değer problemi

$${}_0^C D_t^\alpha x = f(x(t)) \quad 0 \leq t \leq T, \quad (3.19)$$

$$x^{(k)}(0) = x_0^{(k)}, \quad k = 0, 1, \dots, m-1 \quad (3.20)$$

verilsin. (3.19) denkleminin integralinin alınmasıyla

$$x(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-s)^{\alpha-1} f(s, x(s)) ds + \sum_{k=0}^{[\alpha]} x_0^{(k)} \frac{t^k}{k!} \quad (3.21)$$

Volterra integral denklemi elde edilir.

(3.21) denkleminde Adams-Bashforth-Moulton (ABM) algoritmasına dayanan kestirici-düzeltilici metodu uygulandığında

$$x_h(t_{n+1}) = \sum_{k=0}^{[\alpha]-1} x_0^{(k)} \frac{t^k}{k!} + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha+2)} f(t_{n+1}, x_h^p(t_{n+1})) + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha+2)} \sum_{j=0}^n a_{j,n+1} f(t_j, x_h(t_j)) \quad (3.22)$$

elde edilir. Burada ki kestirici terim

$$b_{j,n+1} = \frac{h^\alpha}{\alpha} ((n+1)-j)^\alpha - (n-j)^\alpha,$$

düzeltilici terim

$$\begin{cases} n^{\alpha+1} - (n-\alpha)(n+1)^\alpha, & j=0 \\ a_{j,n+1} = (n-j+2)^{\alpha+1} + (n-j)^{\alpha+1} - 2(n-j+1)^{\alpha+1}, & 1 \leq j \leq n, \\ 1, & j=n+1, \end{cases} \quad (3.23)$$

'dir. Ayrıca yöntemi temsil eden algoritmada, tahmin etme ve belli bir hata tolerans değeri öngörerek hatayı düzeltme mantığı ile ilerlendiğinden x için bir de aşağıdaki tahmin etme basamağı ifade edilir [51]:

$$x_h^p(t_{n+1}) = \sum_{k=0}^{[\alpha]-1} x_0^{(k)} \frac{t^k}{k!} + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \sum_{j=0}^n b_{j,n+1} f(t_j, x_h(t_j)), \text{ ve } h = \frac{T}{N}, \quad t_n = nh, \quad n = 0, 1, \dots, N.$$

4. TÜMÖR VE BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ HÜCRELERİ ARASINDAKİ ETKİLEŞİMİ TEMSİL EDEN MODELLERİN OLUŞTURULMASI VE İNCELENMESİ

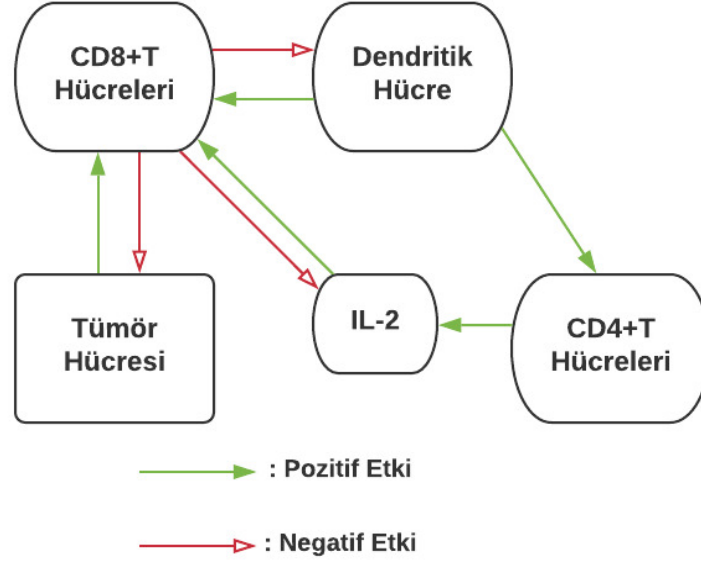
Kesirli analiz, hafıza ve kalıtım özelliği ile yani geçmişteki davranışlardan hareketle şu anki ve gelecekteki durumları tahmin etmedeki yeterliliklerinden ötürü gerçek yaşam problemlerini modellemede kullanılabilecek en iyi araçlardan biri olduğunu belirtmiştik.

Caputo kesirli türevi, bahsini ettiğimiz avantajlarından dolayı tümör ve bağışıklık sistemi ilişkisini inceleyen model çalışmalarında son yıllarda sıkça kullanılmıştır. Uçar ve diğ. [48], ele aldıkları tümör-bağışıklık sistemi modelini Caputo kesirli türev ile genelleştirmişlerdir. Modele ilişkin denge noktalarına ait kararlılık analizini yaparak, nümerik çözümlere ait grafikler elde etmişlerdir. Uçar ve Özdemir [52], tümör-bağışıklık sistemi modeline yeni değişkenler ekleyerek elde ettikleri yeni modeli Caputo kesirli türev ile incelemişlerdir. Folarin ve ark. [53], Caputo kesirli türev ile kanserin radyoterapi tedavisi modelini ele almışlardır. Gupta ve Dhar [54], Caputo kesirli türev ile hedeflenen kemoterapi tedavisi tümör-bağışıklık sistemi modelini incelemişlerdir. Balcı ve diğ. [55], Rihan ve arkadaşları [56] ele aldıkları tümör-bağışıklık sistemi etkileşim modelini Caputo kesirli türev ile ele aldıktan sonra modele ait kararlılık analizini yapmışlardır. Öztürk ve Özköse [57], ele alınan tümör-bağışıklık sistemi modelini Caputo kesirli türev ile ele alarak modele ilişkin varlık teklik problemlerini incelemişlerdir.

Bu bölümde Castiglione-Piccoli kesirli tümör-bağışıklık sistemi, anti-PD-L1 inhibitörü ve IL-12 sitokini aracılığıyla oluşturulan tümör-bağışıklık sistemi, anti-PD-L1 inhibitörü ve IL-10 yardımı ile oluşturulan tümör-bağışıklık sistemi Caputo kesirli türev aracılığıyla incelenecektir. Ayrıca bu bölümde kesirli türev kullanılarak oluşturulan sistemlerde denklemlerin sağ taraflarındaki parametrelere ilgili kesirli merteye eklenmiştir. Bu bölümde, kesirli türev kullanılarak oluşturulan denklemlerin sol taraflarında boyut $(\text{zaman})^{-\alpha}$ iken, sağ taraflarında boyut $(\text{zaman})^{-1}$ 'dir. Boyutsal anlamda eşitlik sağlayabilmek için denklemlerin sol taraflarındaki parametrelerin üslerine kesirli merteye α yazılarak, denklemlerin her iki tarafının boyutu $(\text{zaman})^{-\alpha}$ 'a eşitlenmiştir [58].

4.1 Castiglione-Piccoli Tümör-Bağışıklık Sisteminin Caputo Türevi ile İncelenmesi

Castiglione-Piccoli tümör-bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiyi temsil eden model, Şekil 4.1' deki şemaya göre oluşturulmuştur.



Şekil 4.1: (4.1) – (4.5) sisteminde yer alan değişkenler arasındaki etkileşimi temsil eden şema.

Castiglione-Piccoli tümör-bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiyi veren tam sayı mertebeli sistem

$$\frac{dH(t)}{dt} = a_0 + b_0 DH \left(1 - \frac{H}{f_0}\right) - c_0 H, \quad (4.1)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = a_1 + b_1 I(M + D)C \left(1 - \frac{C}{f_1}\right) - c_1 C, \quad (4.2)$$

$$\frac{dM(t)}{dt} = b_2 M \left(1 - \frac{M}{f_2}\right) - d_2 M C, \quad (4.3)$$

$$\frac{dD(t)}{dt} = -d_3 DC, \quad (4.4)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = b_4 DH - e_4 IC - c_4 I \quad (4.5)$$

ile verilmiştir. Bu sistemde, H CD4+T yardımcı hücrelerini, C CD8+T sitotoksik hücrelerini, M kanser hücrelerini, D dendritik hücrelerini, I IL-2 (interlökin-2) sembolize eder [57].

Tablo 4.1: (4.1) – (4.5) bağışıklık-tümör sisteminde yer alan değişkenlerin birimleri.

Değişken	Birimi
H	hücre / mm ³
C	hücre / mm ³
M	hücre / mm ³
D	hücre / mm ³
IL-2	pg / mm ³

Ayrıca Tablo 4.2 ile biyolojik anlamları verilen parametreler pozitif sabitlerdir ve $t \geq 0$ dır.

Tablo 4.2: (4.1) – (4.5) bağışıklık-tümör sisteminde yer alan parametrelerin biyolojik anlamları.

Parametre	Biyolojik Anlamı
a_0	CD4+T hücrelerinin doğum oranı
b_0	CD4+T hücrelerinin çoğalma oranı
c_0	CD4+T hücrelerinin ölüm oranı
f_0	CD4+T hücrelerinin taşıma oranı
a_1	CD8+T hücrelerinin doğum oranı
b_1	CD8+T hücrelerinin çoğalma oranı
c_1	CD8+T hücrelerinin ölüm oranı
f_1	CD8+T hücrelerinin taşıma kapasitesi
b_2	Tümörün büyüme oranı
d_2	Tümörün CD8+T hücreleri tarafından öldürülmesi
f_2	Tümörün taşıma kapasitesi
d_3	Dendritik hücrelerin ölüm oranı
b_4	CD4+T hücreleri tarafından üretilen IL-2
e_4	CD8+T hücreleri tarafından IL-2 kullanımı
c_4	IL-2 bozulma oranı

Zamana göre CD4+T hücrelerinin değişimini ifade eden (4.1) denklemindeki $a_0 - c_0 H$ terimi; sırasıyla CD4+T hücrelerinin oluşumunu ve ölümünü, $b_0 DH(1 - \frac{H}{f_0})$ terimi; CD4+T hücrelerinin dendritik hücreler ile etkileşimi sonucu CD4+T hücrelerindeki büyümeyi gösterir.

Zamana göre CD8+T hücrelerinin değişimini ifade eden (4.2) denklemindeki $b_1 I(M + D)C(1 - \frac{C}{f_1})$ terimi CD8+T hücreleri ile tümör ve dendritik hücreler arasındaki etkileşimi modellerken, $a_1 - c_1 C$ terimi sırasıyla CD8+T hücrelerindeki oluşumu ve normal ölümü ifade eder.

Zamana göre kanser hücrelerinin değişimini ifade eden (4.3) denklemindeki $b_2 M(1 - \frac{M}{f_2})$ terimi tümör hücrelerindeki büyümeyi ifade etmektedir. $-d_2 MC$ terimi ise CD8+T hücrelerinin avcı pozisyonunda avını öldürdüğü tümör hücrelerini temsil eder.

Zamana göre dendritik hücrelerinin değişimini ifade eden (4.4) denklemindeki $-d_3 DC$ terimi CD8+T hücrelerini aktive ettikten sonra ölen dendritik hücrelerindeki azalmayı sembolize eder.

Zamana göre IL-2 sitokininin değişimini ifade eden (4.5) denklemindeki $b_4 DH$ terimi dendritik hücre ve CD4+T hücre aracılığıyla artışa geçen IL-2'yi modellemektedir. $-e_4 IC$ terimi, bağışıklık sistemi cevap verdikten sonra azalan IL-2'yi, $-c_4 I$ terimi ise bozulan IL-2'yi ifade eder.

Tablo 4.3: (4.1) – (4.5) bağışıklık-tümör sisteminde yer alan parametrelerin değer ve birimleri.

Parametre	Değer	Birim (c=hücre, $h^{-1} = 1/ \text{saat}$)
a_0	10^{-4}	$ch^{-1}mm^{-3}$
b_0	10^{-1}	$c^{-1}h^{-1}mm^3$

Tablo 4.3 (devam)

Parametre	Değer	Birim (c=hücre, h^{-1} =1/ saat)
c_0	0.005	h^{-1}
f_0	1	$c\text{ mm}^{-3}$
a_1	10^{-4}	$ch^{-1}\text{ mm}^{-3}$
b_1	10^{-2}	$c^{-1}h^{-1}\text{ mm}^3$
c_1	0.005	h^{-1}
f_1	1	$c\text{ mm}^{-3}$
b_2	0.02	h^{-1}
d_2	0.1	$c^{-1}h^{-1}\text{ mm}^3$
f_2	1	$c\text{ mm}^{-3}$
d_3	0.1	$c^{-1}h^{-1}\text{ mm}^3$
b_4	10^{-2}	$c^{-1}h^{-1}\text{ mm}^3$
c_4	10^{-7}	$c^{-1}h^{-1}\text{ mm}^3$
e_4	0.01	h^{-1}

$\alpha_i, i \in \{1, 2, 3, 4, 5\}, (0 < \alpha_i \leq 1), \quad H(0) = H_0, \quad C(0) = C_0, \quad M(0) = M_0, \quad D(0) = D_0, \quad I(0) = I_0$ başlangıç değerleri, Tablo 4.3'deki parametre değerleri ve ${}^C_0D_t^\alpha$ Caputo kesirli türev operatörü olmak üzere,

$${}^C_0D_t^\alpha H(t) = a_0^\alpha + b_0^\alpha DH \left(1 - \frac{H}{f_0^\alpha}\right) - c_0^\alpha H, \quad (4.6)$$

$${}^C_0D_t^\alpha C(t) = a_1^\alpha + b_1^\alpha I(M + D)C \left(1 - \frac{C}{f_1^\alpha}\right) - c_1^\alpha C, \quad (4.7)$$

$${}^C_0D_t^\alpha M(t) = b_2^\alpha M \left(1 - \frac{M}{f_2^\alpha}\right) - d_2^\alpha MC, \quad (4.8)$$

$${}^C_0D_t^\alpha D(t) = -d_3^\alpha DC, \quad (4.9)$$

$${}^C_0D_t^\alpha I(t) = b_4^\alpha DH - e_4^\alpha IC - c_4^\alpha I \quad (4.10)$$

(4.1) – (4.5) ile Castiglione-Piccoli tarafından ortaya konulan (4.6) – (4.10) sistemi Caputo kesirli türevi kullanılarak elde edilir.

4.1.1 Kararlılık Analizi

(4.6) – (4.10) bağışıklık-tümör sistemine ait denge noktalarını elde etmek için öncelikle verilen model zamandan bağımsız yazılır:

$$a_0^\alpha + b_0^\alpha DH \left(1 - \frac{H}{f_0^\alpha}\right) - c_0^\alpha H = 0, \quad (4.11)$$

$$a_1^\alpha + b_1^\alpha I(M + D)C \left(1 - \frac{C}{f_1^\alpha}\right) - c_1^\alpha C = 0, \quad (4.12)$$

$$b_2^\alpha M \left(1 - \frac{M}{f_2^\alpha}\right) - d_2^\alpha MC = 0, \quad (4.13)$$

$$-d_3^\alpha DC = 0, \quad (4.14)$$

$$b_4^\alpha DH - e_4^\alpha IC - c_4^\alpha I = 0. \quad (4.15)$$

(4.12) ile verilen denklemde $a_1^\alpha > 0$ ve $d_3^\alpha > 0$ olduğu için $D = 0$ elde edilir. Bu değer

(4.11) ve (4.15) denklemlerinde yerine yazılırsa $H = \frac{a_0^\alpha}{c_0^\alpha}$ ve $I = 0$ elde edilir. Denklem

(4.12)'de $I = 0$ yazılarak $C = \frac{a_1^\alpha}{c_1^\alpha}$ sonucuna ulaşılır. Denklem (4.13)'ten $C = \frac{a_1^\alpha}{c_1^\alpha}$ ve $I = 0$

olmak üzere $M [b_2^\alpha (1 - \frac{M}{f_2^\alpha}) - d_2^\alpha C] = 0$ elde edilir. Elde edilen bu denklem aracılığıyla

$M = 0$ ve $M = f_2^\alpha \left(1 - \frac{a_1^\alpha d_2^\alpha}{b_2^\alpha c_2^\alpha}\right)$ eşitlikleri sağlanır. Böylece, verilen sistemde

$$H_{1,2} = \frac{a_0^\alpha}{c_0^\alpha}, C_{1,2} = \frac{a_1^\alpha}{c_1^\alpha}, D_{1,2} = 0, I_{1,2} = 0, M_1 = 0, M_2 = f_2^\alpha \left(1 - \frac{a_1^\alpha d_2^\alpha}{b_2^\alpha c_2^\alpha}\right)$$

olmak üzere $E_1 = (H_1, C_1, M_1, D_1, I_1)$ ve $E_2 = (H_2, C_2, M_2, D_2, I_2)$ gibi iki denge noktası

$$E_1 = \left(\frac{a_0^\alpha}{c_0^\alpha}, \frac{a_1^\alpha}{c_1^\alpha}, 0, 0, 0\right), E_2 = \left(\frac{a_0^\alpha}{c_0^\alpha}, \frac{a_1^\alpha}{c_1^\alpha}, f_2^\alpha \left(1 - \frac{a_1^\alpha d_2^\alpha}{b_2^\alpha c_2^\alpha}\right), 0, 0\right)$$

Bütün parametreler pozitif olduğundan, Tablo 4.4'de görüldüğü üzere E_1 'in 3. bileşeni

$-\left(\frac{a_1^\alpha d_2^\alpha - b_2^\alpha c_1^\alpha}{c_1^\alpha}\right)$ pozitif, E_2 'nin ise tüm bileşenleri ise negatif olduğundan E_1 kararsız,

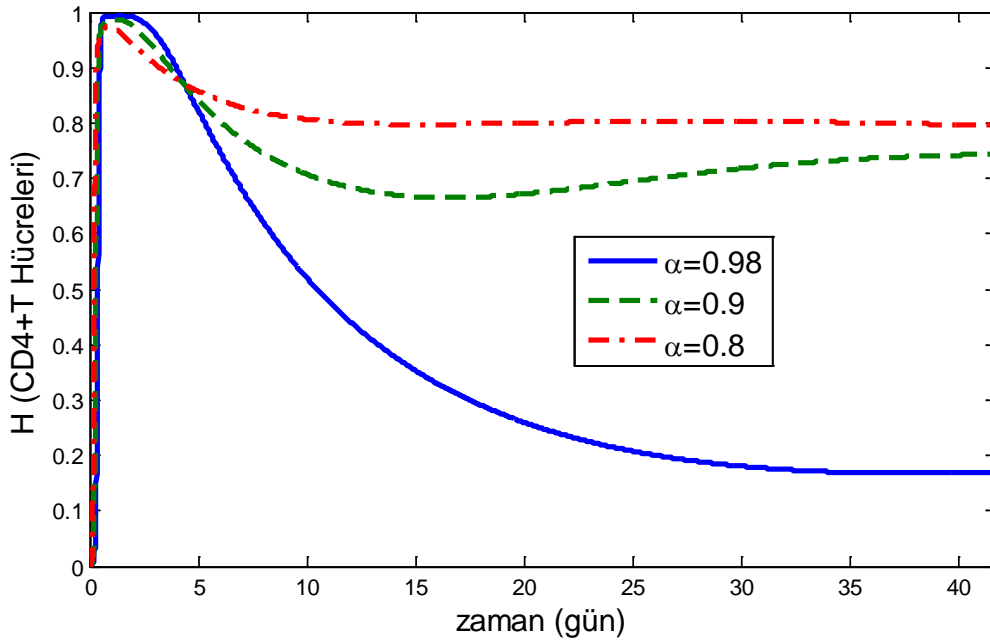
E_2 kararlıdır. Diğer ifadeyle $\det(J(E_2) - \lambda_i^{(2)} I) = 0, i \in \{1, 2, 3, 4, 5\}$ karakteristik

denkleminin çözümünden elde edilen $\lambda_i^{(2)}$ özdeğerleri için $|\arg \lambda_i^{(2)}| > \frac{\alpha\pi}{2}$ olduğundan E_2

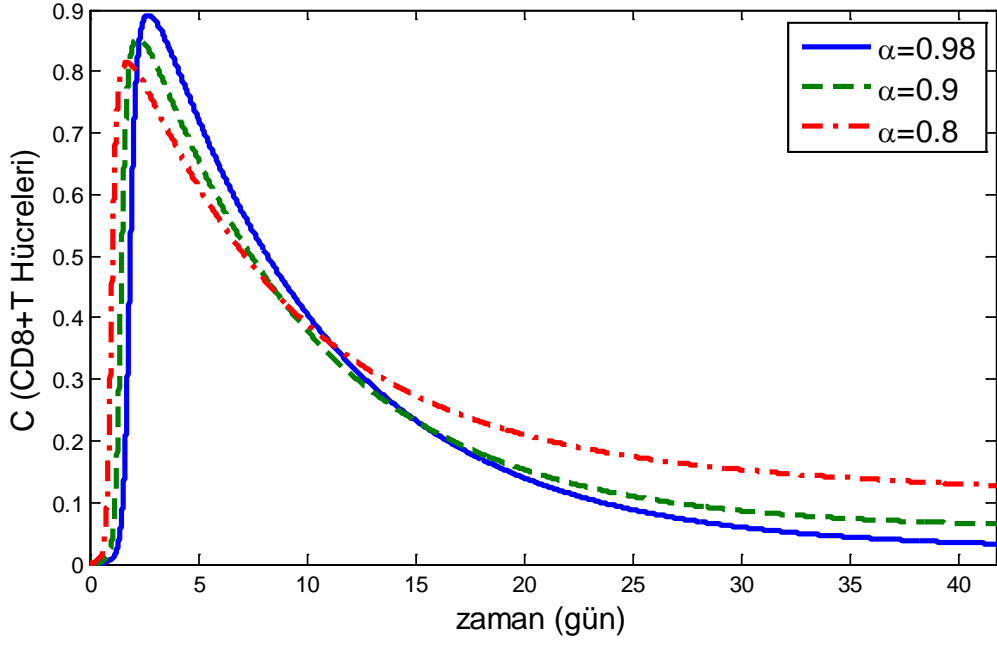
asimptotik kararlıdır. Diğer bir ifadeyle, CD8+T hücrelerinin doğum ve ölüm oranlarının oranı tümör çoğalma oranından büyük ise tümör hücreleri CD8+T hücreleri tarafından yok edilebilir. Bu durumda denge noktasında bağışıklık sistemi kanser hücreleri ile yeterli miktarda savaşabilir.

4.1.2 Nümerik Çözüm

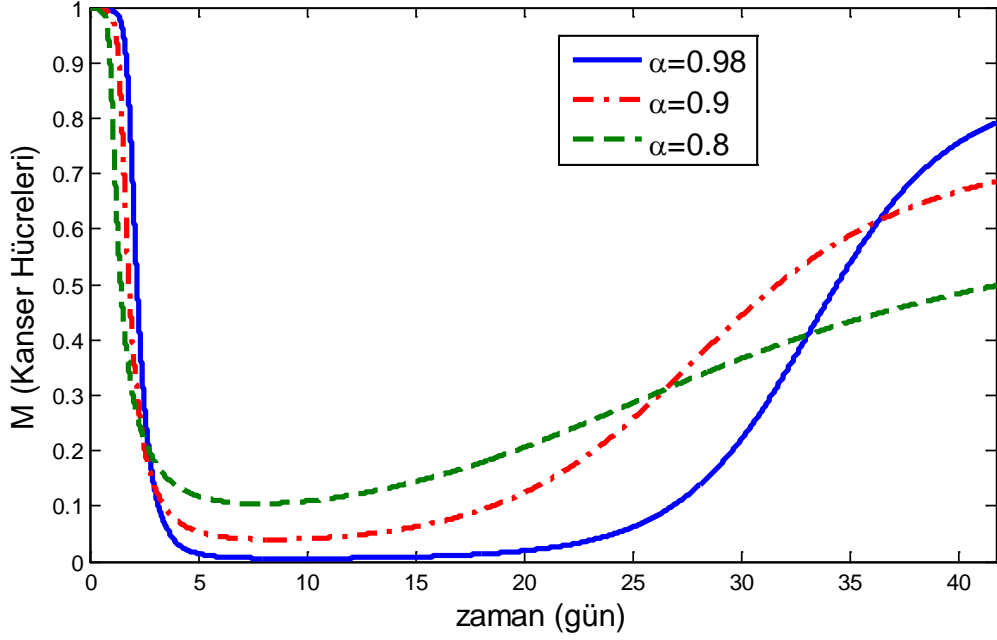
Bu bölümde (4.6) – (4.10) sistemine ait $H_0 = 0, C_0 = 0, M_0 = 1, D_0 = 10, I_0 = 0$ başlangıç değerleri, Tablo 4.3'deki parametreler, $\alpha = 0.98, \alpha = 0.9$ ve $\alpha = 0.8$ kesirli mertebe değerleri kullanılarak ABM metodu ile grafikler elde edilecektir. Nümerik çözümlerin davranışlarını kesirli mertebenin değişimine göre incelemek için MATLAB 2014 programı kullanılmıştır.



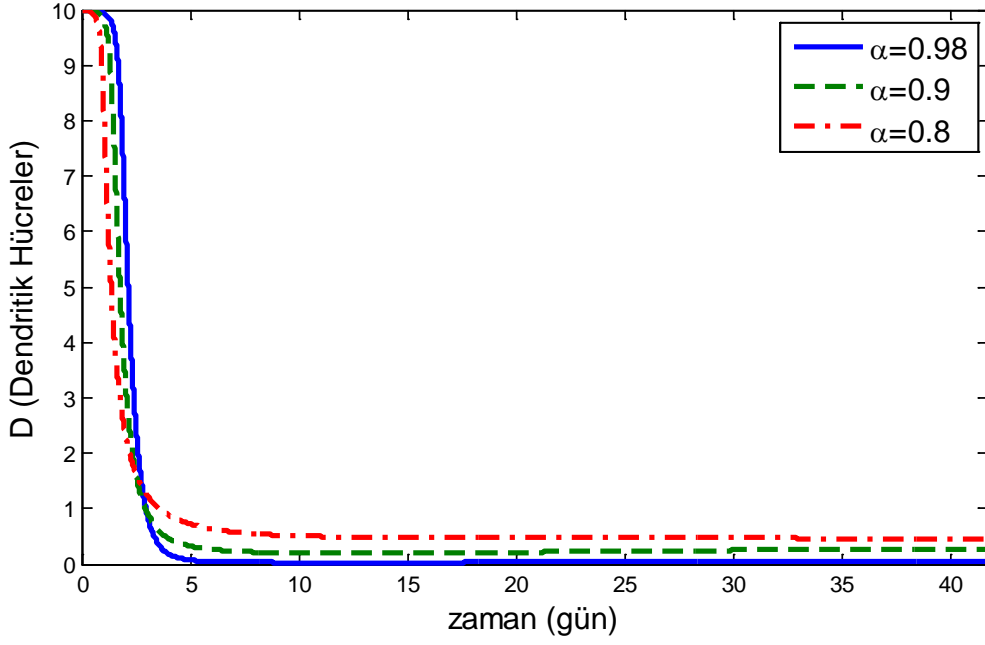
Şekil 4.2: (4.6) – (4.10) sistemine ait zamana göre CD4+T hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşimi.



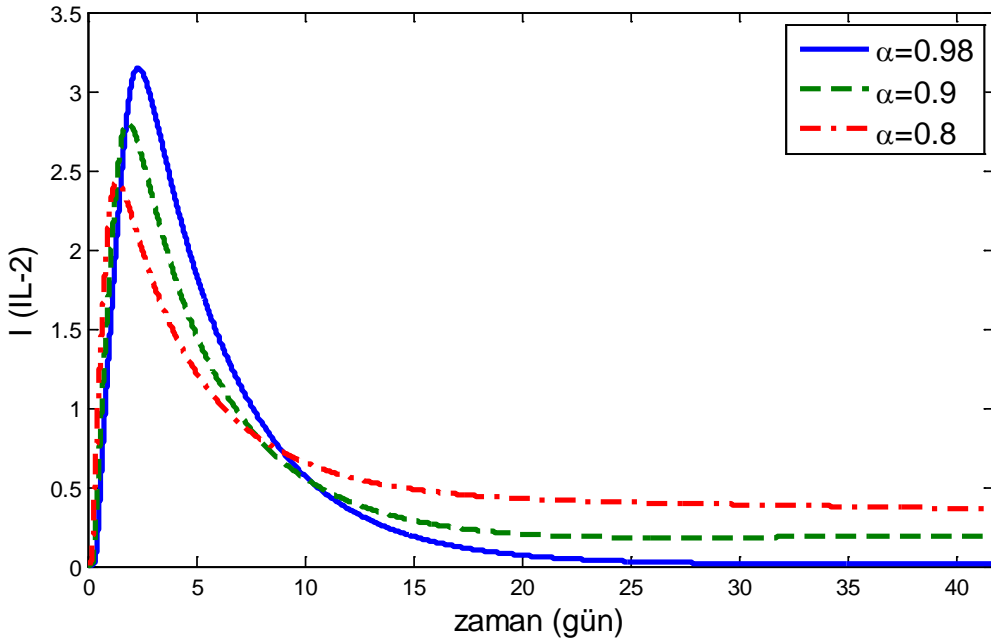
Şekil 4.3: (4.6) – (4.10) sistemine ait zamana göre CD8+T hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşimi.



Şekil 4.4: (4.6) – (4.10) sistemine ait zamana göre kanser hücrelerinin bağışıklık sistemi hücreleri ile etkileşimi.



Şekil 4.5: (4.6) – (4.10) sistemine ait zamana göre dendritik hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşimi.



Şekil 4.6: (4.6) – (4.10) sistemine ait zamana göre IL-2 değişimi.

Sisteme tümör hücreleri ve dendritik hücreler adapte edildiğinde, dendritik hücreler aracılığıyla tümör hücrelerinin bağışıklık sistem hücreleri tarafından tanınarak tümör hücrelerini azaltıcı yönde harekete geçtiği Şekil 4.2 – 4.6 aracılığı ile görülmektedir.

Şekil 4.2 ve Şekil 4.3’de, yaklaşık 4 gün sonra bağışıklık sistemi bileşenlerinden CD4+T ve CD8+T hücrelerinin konsantrasyonunun en yüksek değeri aldığı, buna karşılık eş zamanlı olarak Şekil 4.4 ile tümör hücrelerinin ise en düşük değeri aldığı görülmektedir. Kısa bir süre sonra ise, tümör hücre konsantrasyonunun azalmasından dolayı bağışıklık sistemi hücreleri azalmaya başlamaktadır ve bunu fırsat bilen tümör hücreleri tekrar artmaya başlamaktadır. Kısacası, bağışıklık sistemi hücreleri ve tümör hücreleri arasındaki etkileşim Lotka-Volterra modeline uygun olarak devam etmektedir.

$\alpha = 0.98$ için Şekil 4.2 ve Şekil 4.3 ile bağışıklık sistemi hücrelerinin hızlı bir şekilde arttığı ve bağışıklık sistemi hücrelerinin artışından kaynaklı olarak Şekil 4.4 ile tümör hücrelerinin 0’a yaklaştığı görülmektedir. Ancak bağışıklık sistemi hücreleri hızlı bir şekilde azalmaya başladığında tümör hücrelerinin de hızlı bir şekilde arttığı ve hemen hemen başlangıç değerine kadar tekrar büyüdüğü görülmektedir. $\alpha = 0.9$ ve $\alpha = 0.8$ kesirli mertebeler için bağışıklık sistemi hücrelerinin daha az azaldığı, sonuç olarak tümör hücrelerinin çok daha az büyüdüğü görülmektedir. Ayrıca α kesirli mertebenin azalarak 0.8’e doğru yaklaştıkça bağışıklık sistemi hücrelerinin azalması daha uzun süre almaktadır. Buna karşılık ise tümör hücrelerinin azaldıktan sonra tekrar artması da daha uzun zaman gerektirmektedir.

Özet olarak kesirli mertebeye α değeri düştükçe hücre çeşitlerindeki artma ve azalmanın bir anda olmak yerine daha uzun sürelerde gerçekleşmesi, gerçek yaşama uygunluğu ile dikkat çekmektedir.

Tablo 4.5: (4.6) – (4.10) sistemine ait değişen kesirli mertebeye göre kanser hücre konsantrasyonunun başlangıç değerine göre azalış yüzdesi.

Kesirli Mertebeye	Kanser Hücre Konsantrasyonu	Kanser Hücre Konsantrasyonu Başlangıç Değerine Göre Azalış Yüzdesi
$\alpha = 0.98$	0.7906	%20.94
$\alpha = 0.9$	0.6851	%31.49
$\alpha = 0.8$	0.4974	%50.26

Tablo 4.5’e göre tümör hücre konsantrasyonunun $\alpha = 0.98, 0.9, 0.8$ kesirli mertebeye değerleri için başlangıç değerine göre sırasıyla %20.94, %31.49, %50.26 azaldığı ve α

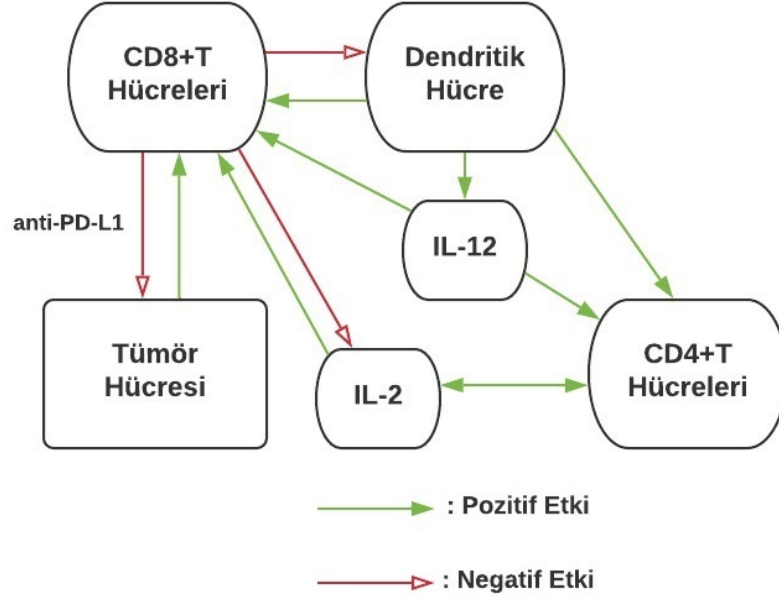
değeri azaldıkça tekrar büyümenin de daha uzun süre gerektirdiği grafiklerden elde edilen bir sonuçtur. Diğer bir deyişle, nümerik çözümlerin incelendiği kesirli türev mertebeleri için, tümör yükünün azalması durumunu temsil eden kesirli mertebe değerinin daha düşük olduğu görülmektedir.

4.2 Anti-PD-L1 İnhibitörü ve IL-12 Sitokini Aracılığı ile Oluşturulan Tümör-Bağışıklık Sistemi

Kansere yakalanan ve kanserden ölen insan sayısı her geçen gün arttığı için bu hastalık son zamanlarda araştırma başlıkları arasında sıkça yerini almaktadır. Kanser hücreleri, T lenfositleri yüzeyinde eksprese (genlerin proteine dönüşme süreci) edilen PD-1 ile kanser hücreleri yüzeyinde eksprese edilen PD-L1 proteinleri etkileşimi sonucu bağışıklık sisteminden kaçabilirler ve T lenfositlerin aktifleşmesini engelleyebilirler [60-61]. Son zamanlarda kanser hücrelerinin immün sistemden kaçmasını engellemek amacıyla, anti-PD-L1 inhibitörleri kullanılarak immün sistemin kanser hücrelerini tanıyabilmesi ve yok edebilmesi sağlanmaya çalışılmaktadır. Ayrıca IL-12 sitokini de özellikle CD8+T hücrelerinin kanser hücreleri ile daha aktif mücadele etmesine yardımcı olmaktadır.

Modelleme yapılarak kanser hücreleri, lenfositler, sitokinler ve anti-PD-L1 inhibitörüne ilişkin sistemi anlamaya yönelik yapılan çalışmalar arasında ise Lai ve Friedman [62], Nikolopoulou ve Johnson [63], Radunskaya ve diğ. [64] yaptığı çalışmalar dikkat çekmektedir. Lai ve Friedman tarafından, T hücreleri, dendritik hücreler ve bu hücreler arasındaki karşılaşmalarda yer alan sinyal moleküllerini içeren Braf/Mek inhibitörü ve anti-PD-1 birleşiminin etkinliğini yorumlayabilmek için model geliştirmişlerdir. Nikolopoulou ve Johnson tarafından anti-PD-1 kullanımı olan ve olmayan sistemleri inceleyebilmek için tam sayı mertebeli sistemni kullanan tümör-bağışıklık modeli önerilmiştir. Radunskaya ve diğ., DC aşısı ve antikör tedavisi ile kombinasyon halinde tedavi modelini oluşturmuşlardır. Bu motivasyonla, bu çalışmada Castiglione tarafından CD4+T lenfositleri, CD8+T lenfositleri, kanser hücreleri, dendritik hücreler ve sitokin IL-2 arasındaki etkileşimi inceleyen modele, CD4+T ve CD8+T lenfositlerin sayısını artırdığı için IL-12 sitokini ve CD8+T lenfositlerin etkisini artırdığı için anti-PD-L1 inhibitörü değişken olarak eklenmiştir.

Bu bölümde oluşturulan tümör ve bağışıklık sistemi hücreleri arasındaki ilişkiyi temsil eden model, Şekil 4.7' deki şemaya göre oluşturulmuştur.



Şekil 4.7: (4.16) – (4.22) sisteminde yer alan değişkenler arasındaki etkileşimi temsil eden şema.

$$F = \frac{c_{pd} - 1}{\pi} \left(\tan^{-1} \left((Z - 1) k_{pd} \right) + \frac{\pi}{2} \right) + 1 \quad [63] \text{ olmak üzere}$$

$$\begin{aligned} \frac{dH(t)}{dt} = & a_0 + b_0 D H \left(1 - \frac{H}{f_0} \right) + \lambda_{42} \frac{I_2}{K_2 + I_2} H \left(1 - \frac{H}{f_0} \right) \\ & + \lambda_{412} \frac{I_{12}}{K_{12} + I_{12}} H \left(1 - \frac{H}{f_0} \right) - c_0 H, \end{aligned} \quad (4.16)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = a_1 + b_1 \frac{I_2}{K_2 + I_2} (M + D) C \left(1 - \frac{C}{f_1} \right) + \lambda_{812} \frac{I_{12}}{K_{12} + I_{12}} C \left(1 - \frac{C}{f_1} \right) - c_1 C, \quad (4.17)$$

$$\frac{dM(t)}{dt} = b_2 M \left(1 - \frac{M}{f_2} \right) - d_2 F M C, \quad (4.18)$$

$$\frac{dD(t)}{dt} = -d_3 D C, \quad (4.19)$$

$$\frac{dI_2(t)}{dt} = b_4 D H - e_4 I_2 C - c_4 I_2, \quad (4.20)$$

$$\frac{dI_{12}(t)}{dt} = \lambda_{D_{I_{12}}} D - d_{I_{12}} I_{12}, \quad (4.21)$$

$$\frac{dZ(t)}{dt} = -\gamma Z \quad (4.22)$$

tam sayı mertebeli sistem elde edilmiştir. Bu modelde, H CD4+T yardımcı hücreleri, C CD8+T sitotoksik hücreleri, M myeloid (kanser) hücreleri, D dendritik hücreleri, I_2 IL-2'yi (interlökin-2), I_{12} IL-12'yi (interlökin-12) ve Z anti-PD-L1 inhibitörünü sembolize eder.

Modelin Varsayımları:

- Parametreler hücrelerin ve sitokinlerin 1 saat dilimindeki değişimine göre ele alınmıştır;
- Sisteme tümör hücreleri, IL-12 ve anti-PD-L1 dışarıdan adapte edilmiştir;
- Kitlenin tek bir tümör hücresinden oluştuğu ayrıca agresif özellikleri olan alt tip hücre olmadığı bir modelleme yapılmıştır;
- Kitlenin büyüdüğü ortamda kitleyi sınırlayacak bir yapı yoktur, diğer bir ifadeyle anatomik olarak sıkışık değildir;
- Tümör hücrelerinin beslenebilmesi için damar ağları vardır ve kanlanma yeterlidir;
- Bağışıklık sistemi normal koşullarda çalışmaktadır. Hasta çocuk ve yaşlı değildir;
- Bağışıklık sistemi hücrelerinden CD4+T ve CD8+T hücreleri, sitokinlerden IL-2 ve IL-12, dendritik hücre ve anti-PD-L1 inhibitörünün tümör hücreleri ile etkileşimi araştırılmaktadır;

Tablo 4.6: (4.16) – (4.22) bağışıklık-tümör sisteminde yer alan değişkenlerin birimleri.

Değişken	Birim
H	hücre / mm ³
C	hücre / mm ³
M	hücre / mm ³
D	hücre / mm ³
I_2	pg / mm ³
I_{12}	pg / mm ³
Z	pg / mm ³

Ayrıca Tablo 4.7 ile biyolojik anlamları verilen parametreler pozitif sabitlerdir ve $t \geq 0$ dır.

Tablo 4.7: (4.16) – (4.22) bağışıklık-tümör sisteminde yer alan parametrelerin biyolojik anlamları.

Parametre	Biyolojik Anlamı
a_0	CD4+T hücrelerinin doğum oranı
b_0	CD4+T hücrelerinin çoğalma oranı
λ_{42}	IL-2 tarafından aktive edilen CD4+T hücrelerinin oranı
K_2	IL-2'nin doygunluk sabiti
λ_{412}	IL-12 tarafından aktive edilen CD4+T hücrelerinin oranı
K_{12}	IL-12'nin doygunluk sabiti
c_0	CD4+T hücrelerinin ölüm oranı
f_0	CD4+T hücrelerinin taşıma oranı
a_1	CD8+T hücrelerinin doğum oranı
b_1	CD8+T hücrelerinin çoğalma oranı
λ_{812}	IL-12 tarafından aktive edilen CD8+T hücrelerinin oranı
c_1	CD8+T hücrelerinin ölüm oranı
f_1	CD8+T hücrelerinin taşıma kapasitesi
b_2	Tümör büyüme oranı
d_2	Tümörün CD8+T hücreleri tarafından öldürülmesi
f_2	Tümörün taşıma kapasitesi
d_3	Dendritik hücrelerin ölüm oranı
b_4	CD4+T hücreleri tarafından üretilen IL-2
e_4	CD8+T hücreleri tarafından IL-2 kullanımı
c_4	IL-2 bozulma oranı
$\lambda_{D_{12}}$	DC tarafından üretilen IL-12 oranı
$d_{I_{12}}$	IL-12 bozulma oranı
γ	anti-PD-L1 bozulma oranı

Zamana göre CD4+T hücrelerinin değişimini ifade eden (4.16) denklemindeki $a_0 - c_0H$ terimi; sırasıyla CD4+T hücrelerinin oluşumunu ve ölümünü, $\lambda_{42} \frac{I_2}{K_2 + I_2} H \left(1 - \frac{H}{f_0}\right)$ terimi; CD4+T hücrelerinin IL-2 ile etkileşimi sonucu CD4+T hücrelerindeki büyümeyi,

$\lambda_{412} \frac{I_{12}}{K_{12} + I_{12}} H \left(1 - \frac{H}{f_0}\right)$ terimi ise CD4+T hücrelerinin IL-12 etkisiyle proliferasyonu gösterir.

Zamana göre CD8+T hücrelerinin değişimini ifade eden (4.17) denklemindeki $b_1 \frac{I_2}{K_2 + I_2} (M + D) C \left(1 - \frac{C}{f_1}\right)$ terimi CD8+T hücreleri ile tümör ve dendritik hücreler arasındaki etkileşimi modellerken, $a_1 - c_1 C$ terimi sırasıyla CD8+T hücrelerinin oluşumunu ve ölümünü, $\lambda_{812} \frac{I_{12}}{K_{12} + I_{12}} C \left(1 - \frac{C}{f_1}\right)$ terimi ise IL-12 etkisiyle CD8+T hücrelerinin proliferasyonunu modelize eder.

Zamana göre kanser hücrelerinin değişimini ifade eden (4.18) denklemindeki $b_2 M \left(1 - \frac{M}{f_2}\right)$ terimi tümör hücrelerindeki büyümeyi ifade etmektedir. $-d_2 FMC$ terimi CD8+T hücrelerinin anti-PD-L1 etkisi ile tümör hücrelerinde meydana gelen azalmayı temsil eder.

Zamana göre dendritik hücrelerin değişimini ifade eden (4.19) denklemindeki $-d_3 DC$ terimi CD8+T hücrelerini aktive ettikten sonra ölen dendritik hücreleri sembolize eder.

Zamana göre IL-2 sitokininin değişimini ifade eden (4.20) denklemindeki $b_4 DH$ terimi dendritik hücre ve CD4+T hücre sebebiyle artışa geçen IL-2'yi modellemektedir. $-e_4 IC$ terimi, bağışıklık sistem cevap verdikten sonra IL-2'deki azalmayı, $-c_4 I$ terimi ise bozulan IL-2'yi ifade eder.

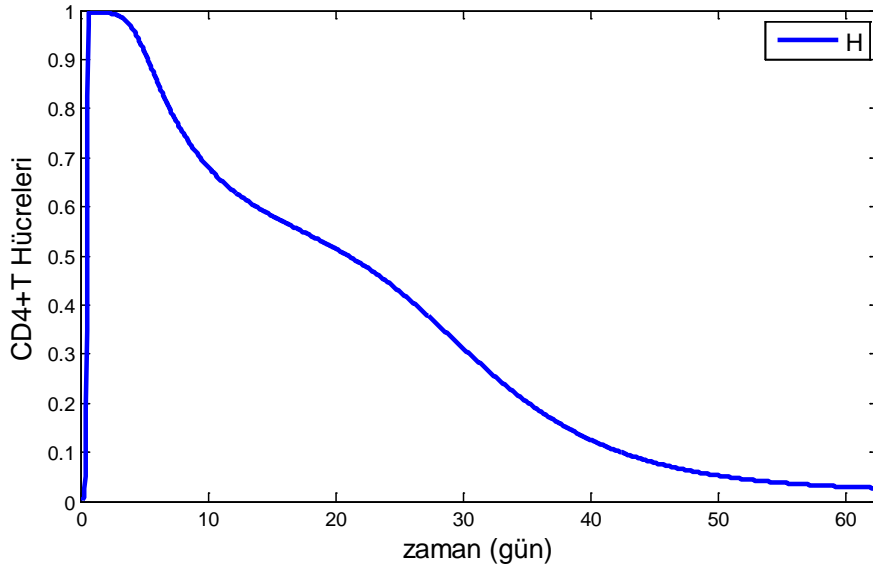
Zamana göre IL-12 sitokininin değişimini ifade eden (4.21) denklemindeki $\lambda_{D_{I_{12}}} D$ ve $-d_{I_{12}} I_{12}$ terimleri, sırasıyla dendritik hücrelerin etkisiyle IL-12'deki proliferasyonu ve azalmayı tanımlamaktadır.

Zamana göre anti-PD-L1 dinamiğini tanımlayan (4.22) denklemindeki $-\gamma Z$ terimi sistemde var olduğu düşünülen anti-PD-L1 inhibitöründeki azalmayı modellemektedir.

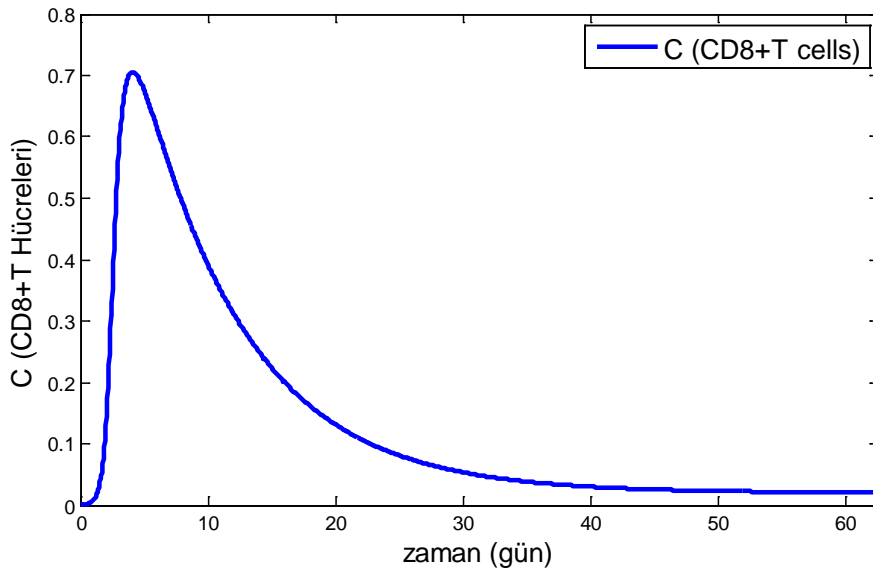
Tablo 4.8: (4.16) – (4.22) bağışıklık-tümör sisteminde yer alan parametrelerin değer ve birimleri.

Parametre	Değer	Birim (c =hücre, h^{-1} $= 1/ saat$)	Kaynak
a_0	10^{-4}	$ch^{-1}mm^{-3}$	[59]
b_0	10^{-1}	$c^{-1}h^{-1}mm^3$	[59]
λ_{42}	0.01	h^{-1}	Tahmin edilen değer
K_2	2.37×0.01	pg / mm^3	Tahmin edilen değer
λ_{412}	0.39	h^{-1}	Tahmin edilen değer
K_{12}	8×0.1	pg / mm^3	Tahmin edilen değer
c_0	0.005	h^{-1}	[59]
f_0	1	$c mm^{-3}$	[59]
a_1	10^{-4}	$ch^{-1}mm^{-3}$	[59]
b_1	10^{-2}	$c^{-1}h^{-1}mm^3$	[59]
λ_{812}	0.346	h^{-1}	Tahmin edilen değer
c_1	0.005	h^{-1}	[59]
f_1	1	$c mm^{-3}$	[59]
b_2	0.02	h^{-1}	[59]
d_2	0.1	$c^{-1}h^{-1}mm^3$	[59]
f_2	1	$c mm^{-3}$	[59]
c_{pd}	50	---	[62]
k_{pd}	97	---	[64]
d_3	0.1	$c^{-1}h^{-1}mm^3$	[59]
b_4	10^{-2}	$c^{-1}h^{-1}mm^3$	[59]
c_4	0.01	$c^{-1}h^{-1}mm^3$	[59]
e_4	10^{-7}	h^{-1}	[59]
$\lambda_{d_{12}}$	0.00046	h^{-1}	Tahmin edilen değer
$d_{I_{12}}$	0.0575	h^{-1}	Tahmin edilen değer
λ	0.001925	h^{-1}	Tahmin edilen değer

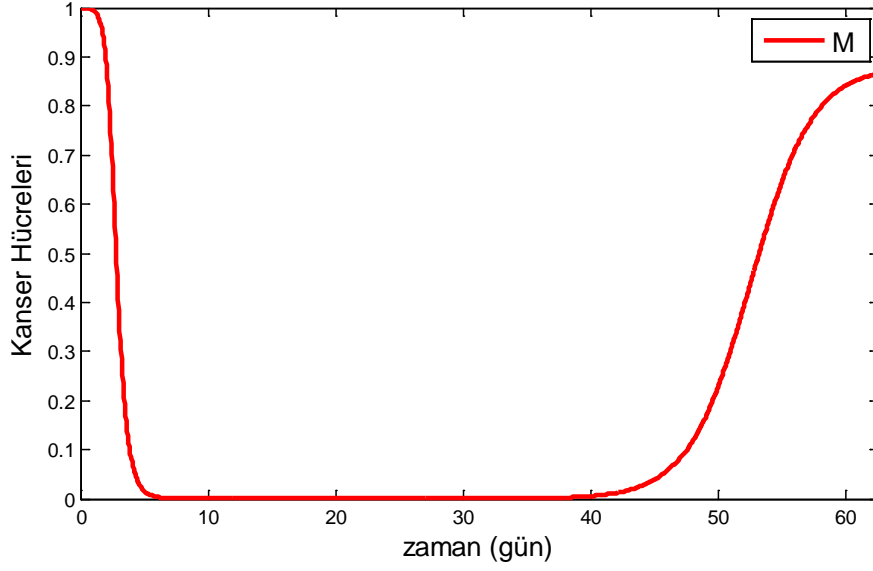
Tam sayı mertebeli diferansiyel denklem ile yeni oluşturulan (4.16) – (4.22) sistemine ilişkin Tablo 4.8 ile verilen parametre değerleri kullanılarak Şekil 4.8 – 4.14 elde edilmiştir.



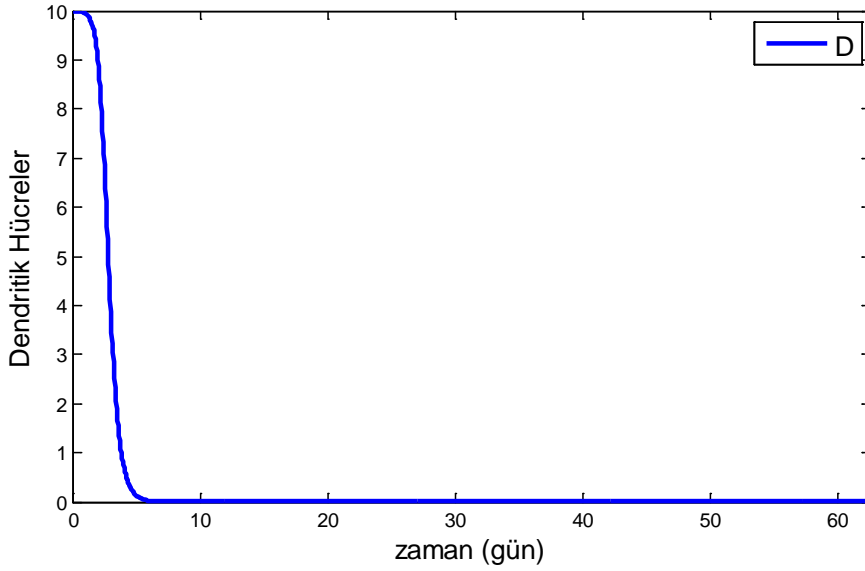
Şekil 4.8: (4.16) – (4.22) sistemine ait zamana göre CD4+T hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşimi.



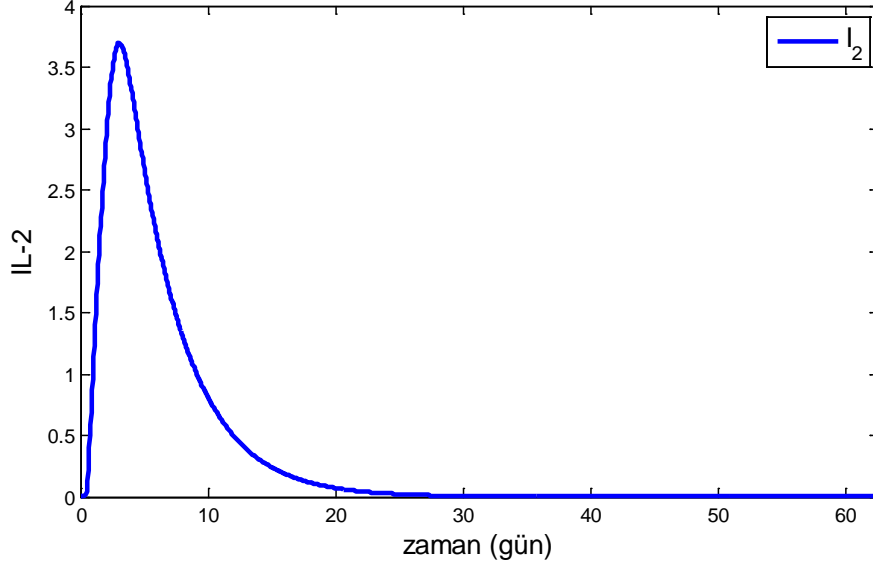
Şekil 4.9: (4.16) – (4.22) sistemine ait zamana göre CD8+T hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşimi.



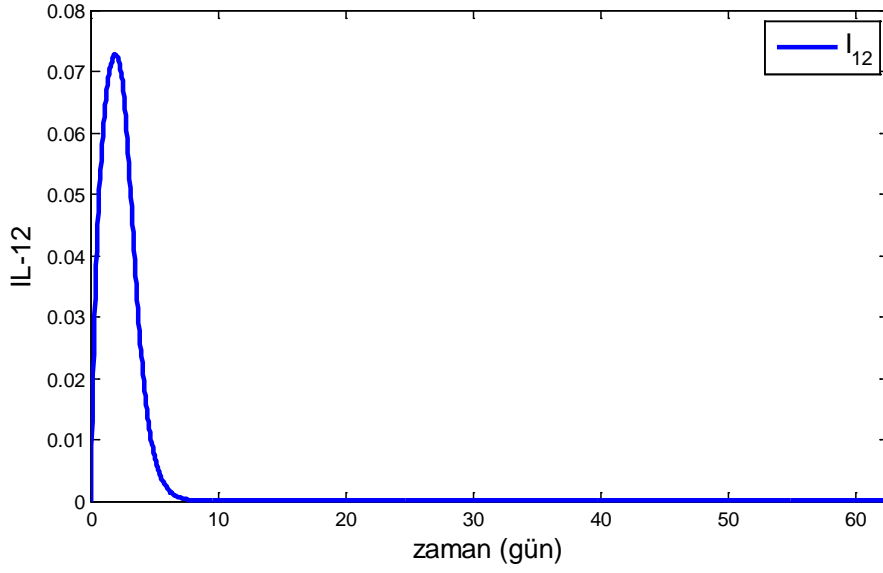
Şekil 4.10: (4.16) – (4.22) sistemine ait zamana göre kanser hücrelerinin bağışıklık sistemi hücreleri ile etkileşimi.



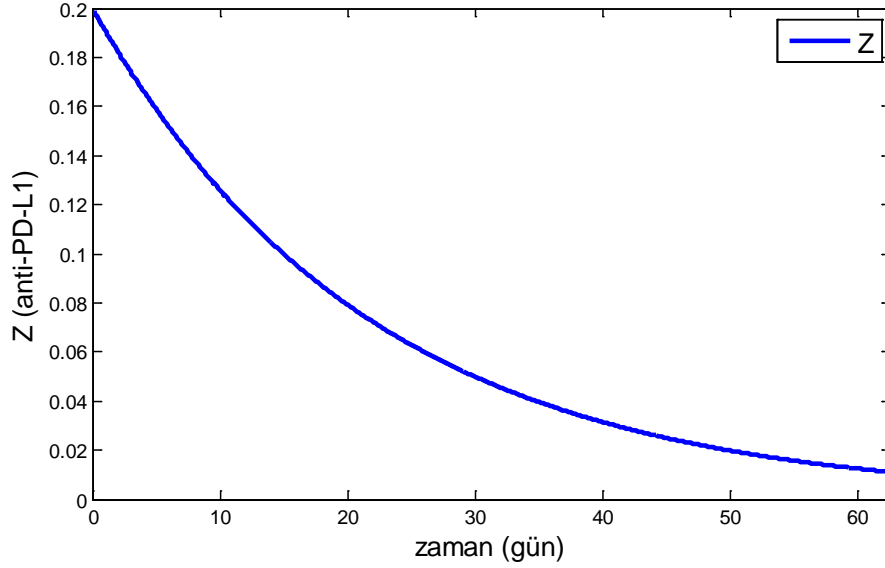
Şekil 4.11: (4.16) – (4.22) sistemine ait zamana göre dendritik hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşimi.



Şekil 4.12: (4.16) – (4.22) sistemine ait zamana göre IL-2 değişimi.



Şekil 4.13: (4.16) – (4.22) sistemine ait zamana göre IL-12 değişimi.



Şekil 4.14: (4.16) – (4.22) sistemine ait zamana göre anti-PD-L1 değişimi.

Şekil 4.10 aracılığı ile (4.16) – (4.22) tam sayı mertebeli sistemde yer alan kanser hücrelerinin 60 günden sonra 0,8834 seviyesine kadar gerilediği yani toplamda başlangıç değerine göre %11.66 oranında azaldığı görülmektedir. Ayrıca bir önceki incelenen modele göre tümör hücrelerinin azaldıktan sonra tekra büyüme süreci uzamıştır. Model oluşturulurken hedeflenen amaca bu sistem ile ulaşılmıştır.

4.2.1 Anti-PD-L1 İnhibitörü ve IL-12 Sitokini Aracılığı ile Oluşturulan Tümör-Bağışıklık Sisteminin Caputo Türevi ile İncelenmesi ve Kararlılık Analizi

Bu bölümde (4.16) – (4.22) ile verilen sistem Caputo kesirli türevi kullanılarak geliştirildikten sonra sisteme ilişkin kararlılık analizi yapılacaktır.

${}_0^C D_t^\alpha$ Caputo kesirli türev operatörü olmak üzere

$$\begin{aligned}
{}_0^C D_t^\alpha H(t) = & a_0^\alpha + b_0^\alpha DH \left(1 - \frac{H}{f_0^\alpha} \right) + \lambda_{42}^\alpha \frac{I_2}{K_2^\alpha + I_2} H \left(1 - \frac{H}{f_0^\alpha} \right) \\
& + \lambda_{412}^\alpha \frac{I_{12}}{K_{12}^\alpha + I_{12}} H \left(1 - \frac{H}{f_0^\alpha} \right) - c_0^\alpha H,
\end{aligned} \tag{4.23}$$

$$\begin{aligned}
{}_0^C D_t^\alpha C(t) &= a_1^\alpha + b_1^\alpha \frac{I_2}{K_2^\alpha + I_2} (M + D) C \left(1 - \frac{C}{f_1^\alpha} \right) \\
&\quad + \lambda_{812}^\alpha \frac{I_{12}}{K_{12}^\alpha + I_{12}} C \left(1 - \frac{C}{f_1^\alpha} \right) - c_1^\alpha C,
\end{aligned} \tag{4.24}$$

$${}_0^C D_t^\alpha M(t) = b_2^\alpha M \left(1 - \frac{M}{f_2^\alpha} \right) - d_2^\alpha FMC, \tag{4.25}$$

$${}_0^C D_t^\alpha D(t) = -d_3^\alpha DC, \tag{4.26}$$

$${}_0^C D_t^\alpha I_2(t) = b_4^\alpha DH - e_4^\alpha I_2 C - c_4^\alpha I_2, \tag{4.27}$$

$${}_0^C D_t^\alpha I_{12}(t) = \lambda_{D_{I_{12}}}^\alpha D - d_{I_{12}}^\alpha I_{12}, \tag{4.28}$$

$${}_0^C D_t^\alpha Z(t) = -\gamma^\alpha Z \tag{4.29}$$

sistemi elde edilir. Bu sistemin denge noktalarını bulmak için sistem zamandan bağımsız

yazılır ve çözülür. $Z = 0$ iken $F_0 = \frac{c_{pd} - 1}{\pi} \left(\tan^{-1}((-1)k_{pd}) + \frac{\pi}{2} \right) + 1$ olmak üzere gerekli

işlemler yapıldığında $D = 0$, $I_{12} = 0$, $I_2 = 0$, $Z = 0$, $H = \frac{a_0^\alpha}{c_0^\alpha}$, $C = \frac{a_1^\alpha}{c_1^\alpha}$,

$M = -\frac{f_2^\alpha (a_1^\alpha d_2^\alpha F_0 + a_1^\alpha - a_1^\alpha b_2^\alpha)}{a_1^\alpha b_2^\alpha}$ ve $M = 0$ bulunur.

Denge noktaları $E_1 = (H_1, C_1, M_1, D_1, I_2, I_{12}, Z_1)$ ve $E_2 = (H_2, C_2, M_2, D_2, I_2, I_{12}, Z_2)$ için

$H_{1,2} = \frac{a_0^\alpha}{c_0^\alpha}$, $C_{1,2} = \frac{a_1^\alpha}{c_1^\alpha}$, $M_1 = 0$ ve $M_2 = -\frac{f_2^\alpha (a_1^\alpha d_2^\alpha F_0 + a_1^\alpha - a_1^\alpha b_2^\alpha)}{a_1^\alpha b_2^\alpha}$, $D_{1,2} = 0$, $I_{2,2} = 0$

$I_{12,2} = 0$, $Z_{1,2} = 0$ olur. Jakobiyen matris

$$\left. \begin{array}{l} \lambda_{412}^\alpha \frac{K_{12}^\alpha}{(K_{12}^\alpha + I_{12})^2} H \left(1 - \frac{H}{f_0^\alpha} \right) \\ b_1^\alpha \frac{K_1^\alpha}{(K_1^\alpha + I_2)^2} (M + D) C \left(1 - \frac{C}{f_1^\alpha} \right) \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ -d_{I_{12}}^\alpha \\ 0 \end{array} \right\} \begin{array}{l} 0 \\ 0 \\ \frac{c_{pd} - 1}{\pi} \left(\frac{1}{1 + ((Z-1)k_{pd})^2} \right) \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ -\gamma^\alpha \end{array}$$

elde edilir. Jakobiyen matris aracılığı ile sistemin kararlı olması $-c_1^\alpha b_2^\alpha + d_2^\alpha F_0 a_1^\alpha$ değerine bağlıdır. Tablo 4.8 ile verilen parametre değerleri kullanılarak Tablo 4.9 oluşturulur.

Tablo 4.9: (4.23) – (4.29) bağışıklık-tümör sisteminin denge noktalarının kararlılık şartı.

Öz Değer	Denge Noktası Kararlılık Şartı	Kararlılık Durumu
$\lambda_i^{(1)} = \left(-c_0^\alpha, -c_1^\alpha, \left(b_2^\alpha - d_2^\alpha F_0 \frac{a_1^\alpha}{c_1^\alpha} \right), -d_3^\alpha \frac{a_1^\alpha}{c_1^\alpha}, -e_4^\alpha \frac{a_1^\alpha}{c_1^\alpha}, \right.$ $\left. -d_{I_{12}}^\alpha, -\gamma^\alpha \right), i \in \{1, 2, \dots, 7\}$	$\frac{F_0 a_1^\alpha}{c_1^\alpha} - \frac{b_2^\alpha}{d_2^\alpha} < 0$	Kararlı
$\lambda_i^{(2)} = \left(-c_0^\alpha, -c_1^\alpha, -\left(b_2^\alpha - d_2^\alpha F_0 \frac{a_1^\alpha}{c_1^\alpha} \right), -d_3^\alpha \frac{a_1^\alpha}{c_1^\alpha}, -e_4^\alpha \frac{a_1^\alpha}{c_1^\alpha}, \right.$ $\left. -d_{I_{12}}^\alpha, -\gamma^\alpha \right), i \in \{1, 2, \dots, 7\}$	$\frac{F_0 a_1^\alpha}{c_1^\alpha} - \frac{b_2^\alpha}{d_2^\alpha} > 0$	Kararlı

Bütün parametreler pozitif olduğundan Tablo 4.9’da görüldüğü üzere E_1 ’in 3. bileşeni

$\left(b_2^\alpha - d_2^\alpha F_0 \frac{a_1^\alpha}{c_1^\alpha} \right)$ pozitif, E_2 ’nin ise tüm bileşenleri negatif olduğundan E_1 kararsız, E_2

kararlıdır. Özetle $\det(J(E_2) - \lambda_i^{(2)} I) = 0, i \in \{1, 2, \dots, 7\}$ karakteristik denkleminin

çözümünden elde edilen $\lambda_i^{(2)}$ özdeğerleri için $|\arg \lambda_i^{(2)}| > \frac{\alpha_i \pi}{2}$ olduğundan E_2 asimptotik

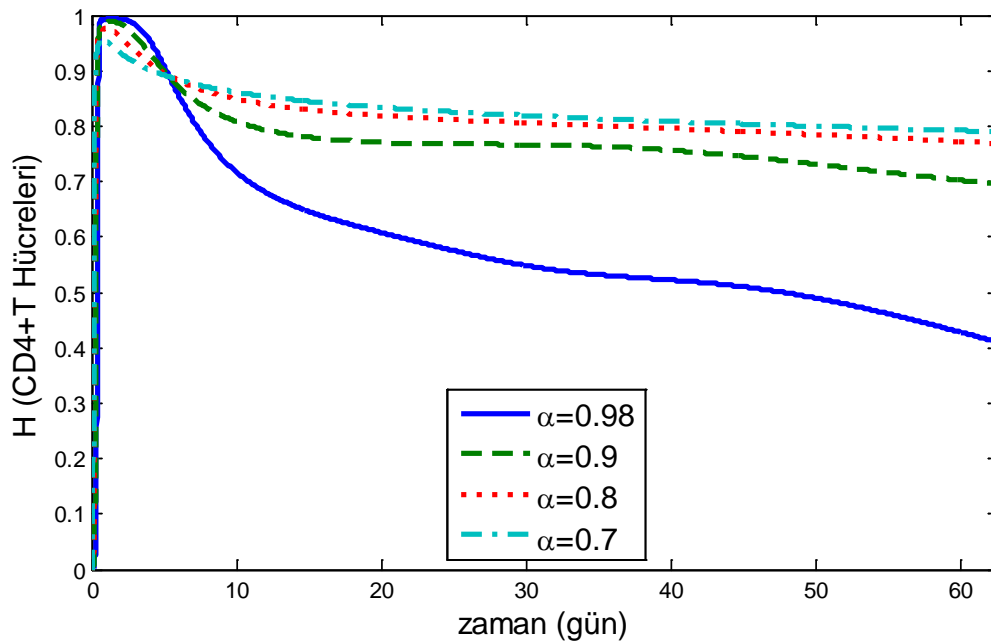
kararlıdır. Diğer bir ifade ile, anti-PD-L1 etkisi altındaki CD8+T hücrelerinin doğum ve

ölüm oranlarının oranı $\frac{F_0 a_1^\alpha}{c_1^\alpha}$, tümörün doğum ve ölüm oranlarının oranı $\frac{b_2^\alpha}{d_2^\alpha}$ büyük ise

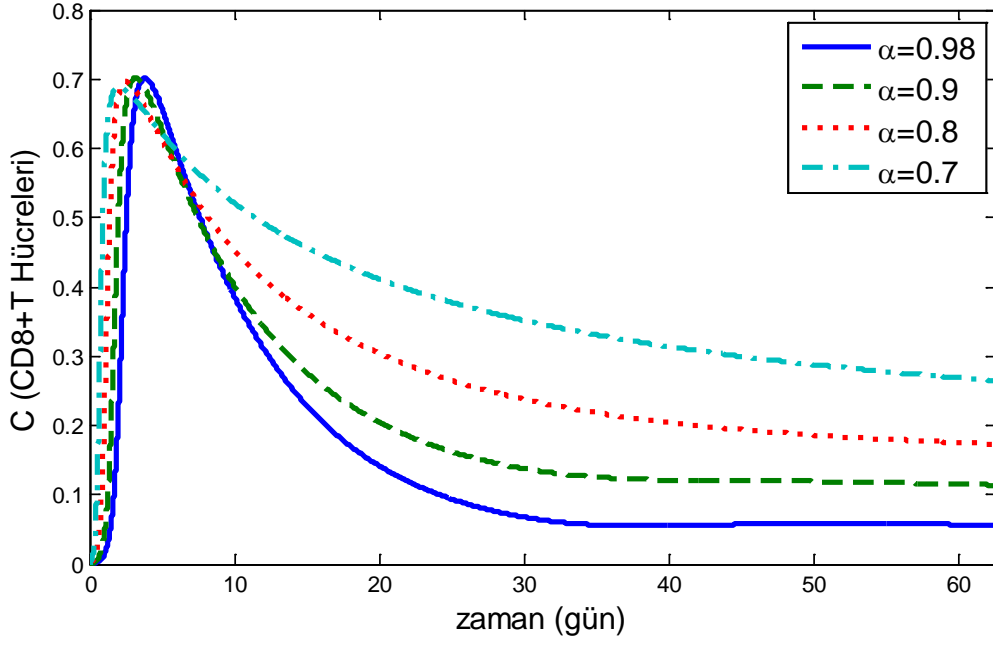
bağışıklık sistemi kanser hücreleri ile etkili bir şekilde mücadele edebilir. Her iki denge noktası da CD4+T ve CD8+T hücrelerinin konsantrasyonuna bağlıdır ve kanser varlığına ya da yokluğuna göre büyük fark vardır. Sistemde kanser hücreleri yokken E_1 kararlı, E_2 kararsızdır ve kanser hücreleri varken E_1 kararsız, E_2 kararlıdır.

4.2.2 Nümerik Çözüm

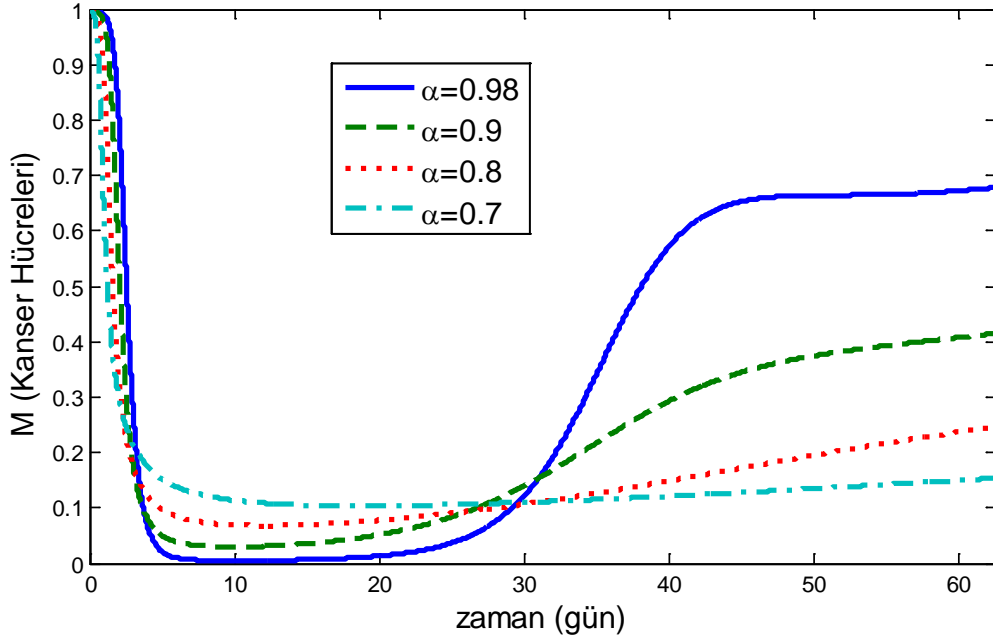
(4.23) – (4.29) ile verilen sistemin $H_0 = 0$, $C_0 = 0$, $M_0 = 1$, $D_0 = 10$, $I_2 = 0$, $I_{12} = 0$, $I_2 = 0$, $Z = 0.2$ başlangıç değerleri, Tablo 4.8 ile verilen parametreler, kesirli mertebeye değerleri $\alpha = 0.98, 0.9, 0.8, 0.7$ kullanılarak Adams-Bashforth-Moulton metot ile elde edilen grafikler bu bölümde verilecektir.



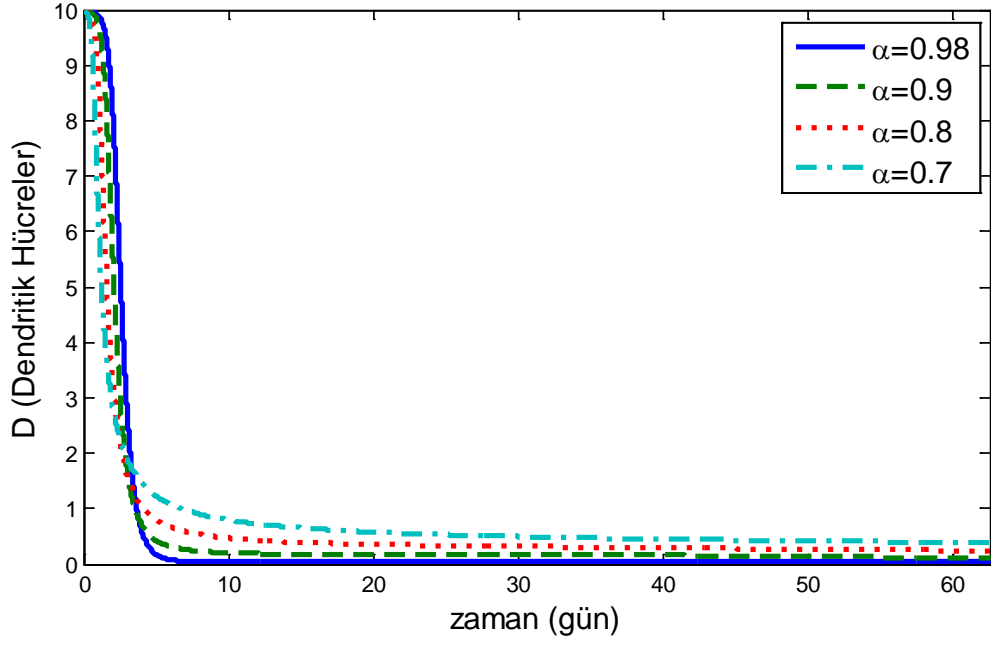
Şekil 4.15: (4.23) – (4.29) sistemine ait zamana göre CD4+T hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşimi.



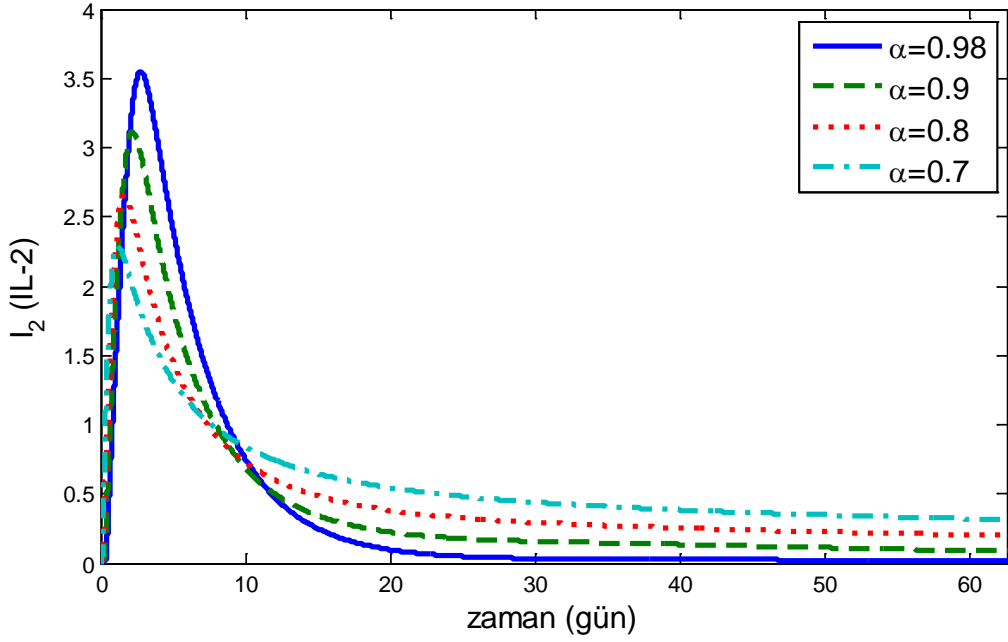
Şekil 4.16: (4.23) – (4.29) sistemine ait zamana göre CD8+T hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşimi.



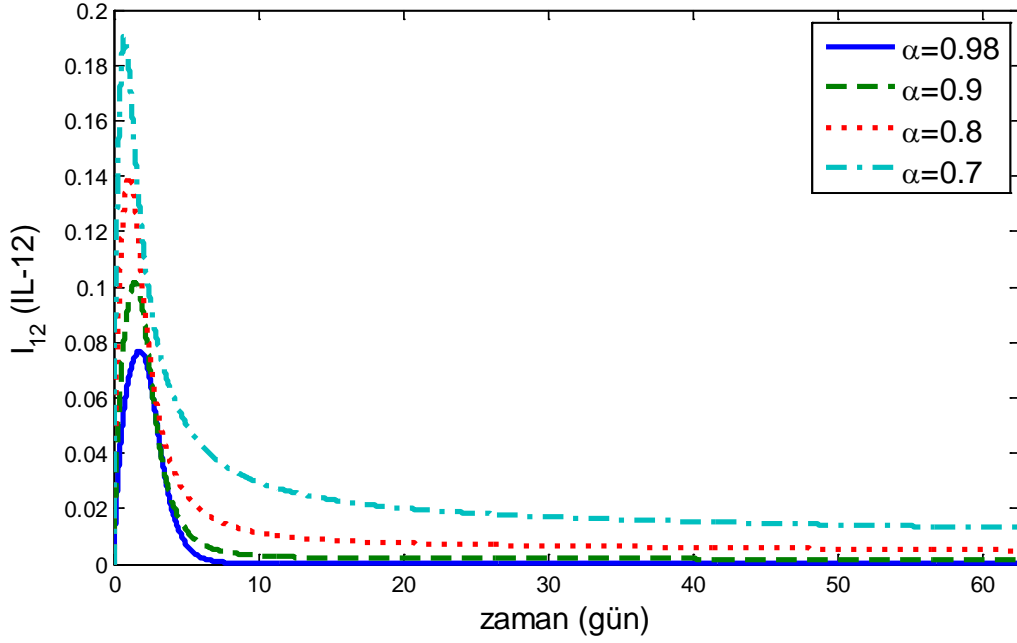
Şekil 4.17: (4.23) – (4.29) sistemine ait zamana göre kanser hücrelerinin bağışıklık sistemi hücreleri ile etkileşimi.



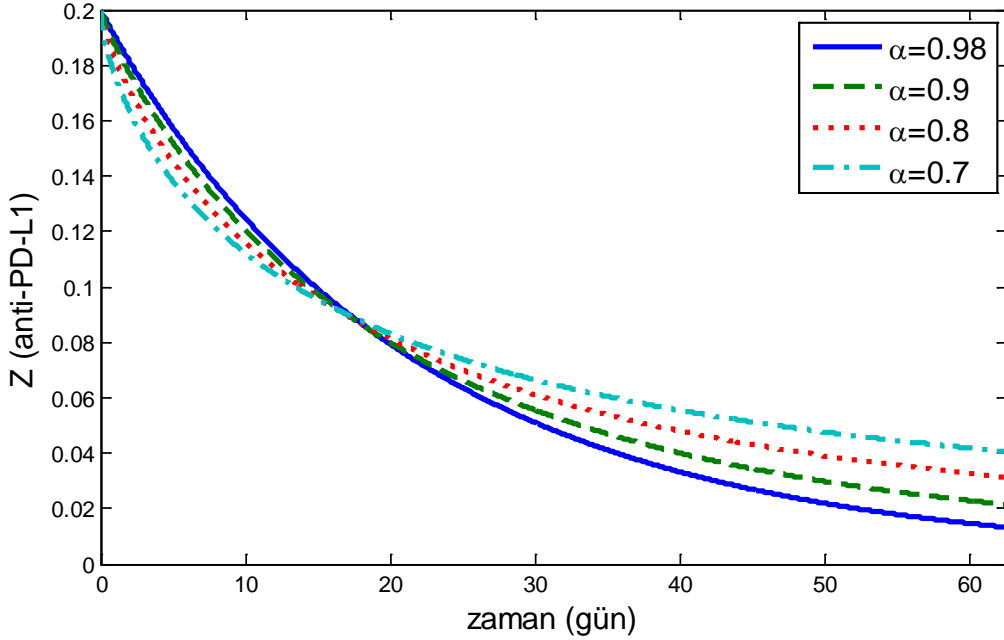
Şekil 4.18: (4.23) – (4.29) sistemine ait zamana göre dendritik hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşimi.



Şekil 4.19: (4.23) – (4.29) sistemine ait zamana göre IL-2 değişimi.



Şekil 4.20: (4.23) – (4.29) sistemine ait zamana göre IL-12 değişimi.



Şekil 4.21: (4.23) – (4.29) sistemine ait zamana göre anti-PD-L1 değişimi.

Şekil 4.15 – 4.21, (4.23) – (4.29) sistemine tümör hücreleri, dendritik hücre ve anti-PD-L1 adapte edildiğinde, bağışıklık sistemi hücrelerinin tümör hücrelerini azaltıcı yönde harekete geçtiği görülmektedir. Şekil 4.15 ve Şekil 4.16'da, yaklaşık 5 gün sonra bağışıklık sistemi bileşenlerinin (CD8+T hücreleri, CD4+T hücreleri, IL-2, IL-12) en yüksek değeri

aldığı, buna karşılık Şekil 4.17’te tümör hücrelerinin ise en düşük değeri aldığı görülmektedir. Kısa bir süre sonra ise, tümör hücre konsantrasyonu azaldığından dolayı görevini tamamlayan bağışıklık sistemi hücreleri de azalmaya başlamaktadır. Bu durumu fırsata çeviren tümör hücreleri ise tekrar artmaya başlamaktadır. Diğer bir ifadeyle daha yüksek tümör yükü azalan bağışıklık tepkisi ile ilişkilidir ve bu da daha yüksek tümör yüküne neden olmaktadır.

$\alpha = 0.98$ kesirli mertebe değeri için Şekil 4.15 ve Şekil 4.16’de bağışıklık sistemi hücre konsantrasyonunun hızlı bir şekilde arttığı ve Şekil 4.17 aracılığı ile bu artıştan kaynaklı tümör hücre konsantrasyonunun yaklaşık 5 gün sonra 0’a yaklaştığı görülmektedir. Ancak ortamda mücadele edecek tümör hücresi kalmadığında bağışıklık sistemi hücre konsantrasyonunun hızlı bir şekilde azalmaya başlar. Bu durumda ise tümör hücrelerinin de tekrar artmaya başladığı ve son olarak tümör hücre konsantrasyonunun başlangıç değerine göre %38.64 azaldığı görülmektedir. Kesirli mertebe $\alpha = 0.9, 0.8, 0.7$ değerleri için bağışıklık sistemi hücre konsantrasyonunun $\alpha = 0.98$ değerine göre daha az azaldığı gözlemlenmektedir. Sonuç olarak bahsedilen kesirli mertebe değerleri için tümör hücre konsantrasyonunun başlangıç değerine göre sırasıyla %68.66, %84.35, %87.67 azaldığı Tablo 4.10 aracılığı ile görülmektedir. Kısacası α kesirli mertebe değeri 0.7’ye doğru azaldıkça tümör hücrelerinin azalmasının ve artmasının daha uzun süre gerektirdiği de grafiklerden elde edilen önemli bir sonuçtur.

Tablo 4.10: (4.23) - (4.29) sistemine ait değişen kesirli mertebeye göre kanser hücre konsantrasyonunun başlangıç değerine göre azalış yüzdesi.

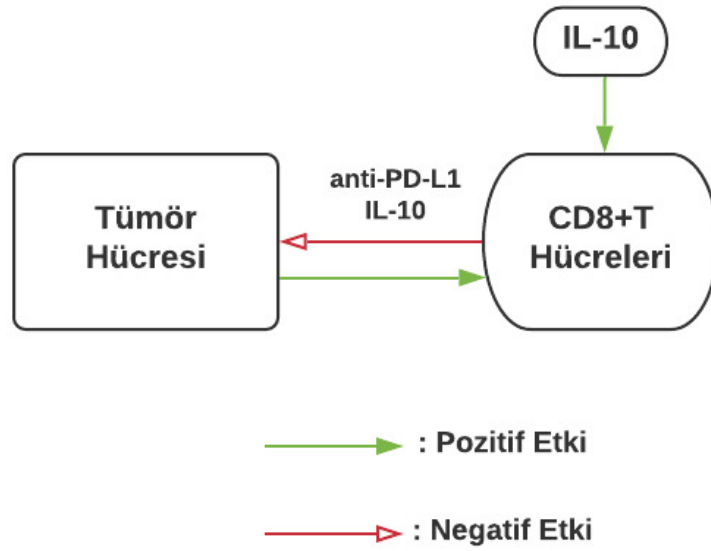
Kesirli Mertebe	Kanser Hücre Konsantrasyonu	Kanser Hücre Konsantrasyonu Başlangıç Değerine Göre Azalış Yüzdesi
$\alpha = 0.98$	0.6136	%38.64
$\alpha = 0.9$	0.3134	%68.66
$\alpha = 0.8$	0.1565	%84.35
$\alpha = 0.7$	0.1233	%87.67

Tablo 4.10 aracılığı ile ele alınan kesirli türev mertebeleri için, tümör yükünün azalması durumunu temsil eden kesirli mertebe değerleri arasında daha düşük olduğu görülmektedir. Dolayısıyla elde edilen modelin Caputo kesirli türev ile geliştirilmesi kanser gibi hafıza

özelliklerine sahip bir hastalık için gerçek hayata uygun sonuçlar elde edilmesinde yardımcı olmuştur.

4.3 Anti-PD-L1 İnhibitörü ve IL-10 Sitokini Aracılığı ile Oluşturulan Tümör-Bağışıklık Sistemi

Son zamanların ölüm oranı en yüksek hastalıklarından biri olan kanser tek bir sistem hastalığı olmadığı için bu hastalığın tedavisi de kolay değildir. Bu sebeple kanseri daha iyi kontrol altına alabilmek için bağışıklık sisteminin farklı bileşenlerini ele alarak hastalığı incelemek önemli bir çalışmadır. Bu bölümde CD8+T hücrelerinin etkinliğini ve sayısını artırdığı için IL-10 değişkeni, bağışıklık sisteminden kaçmaya çalışan kanser hücrelerini tanımaya yönelik ise anti-PD-L1 değişkeni de kullanılarak kanser hücreleri ve CD8+T hücreleri arasındaki ilişkiyi incelemeye yönelik yeni model oluşturulacaktır. Elde edilen bu yeni sistem aracılığıyla CD8+T hücreleri, IL-10 ve anti-PD-L1 bileşenlerinin kanser hücreleri ile etkileşim modeli kesirli analiz ile ele alınacaktır.



Şekil 4.22: (4.30) – (4.33) sisteminde yer alan değişkenler arasındaki etkileşimi temsil eden şema.

Bu bölümde oluşturulan tümör ve bağışıklık sistemi hücreleri arasındaki ilişkiyi temsil eden yeni model Şekil 4.22'deki şemaya göre oluşturulmuştur.

Tam sayı mertebeli sistem;

$$\frac{dT(t)}{dt} = a + bI_{10}CT\left(1 - \frac{T}{p}\right) - cT, \quad (4.30)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = dC\left(1 - \frac{C}{q}\right) - eCTI_{10} - zCTZ, \quad (4.31)$$

$$\frac{dI_{10}(t)}{dt} = -fI_{10}, \quad (4.32)$$

$$\frac{dZ(t)}{dt} = -gZ, \quad (4.33)$$

verilmiştir. Bu modelde, T CD8+T yardımcı hücrelerini, C kanser hücrelerini, I_{10} IL-10 (interlökin-10) sitokinini ve Z anti-PD-L1 inhibitörü sembolize eder.

Modelin Varsayımları:

- Parametreler hücrelerin ve sitokinlerin 1 saat dilimindeki değişimine göre ele alınmıştır;
- Sisteme tümör hücreleri, IL-10 ve anti PD-L1 adapte edilmiştir;
- Gerekli parametreler, IL-10 aktif dozu ile tedavi edilen hastaların yanıt oranının ortalama %21 ve anti-PD-L1 ile tedavi edilen hastaların yanıt oranının ortalama %25 [65] olduğu bilgisi ile elde edilmiştir [66];
- Lojistik model aracılığı ile hücre büyümesi ifade edilmiştir;
- Kitlenin tek bir tümör hücresinden oluştuğu ayrıca agresif özellikleri olan alt tip hücre olmadığı bir modelleme yapılmıştır;
- Kitlenin büyüdüğü ortamda kitleyi sınırlayacak bir yapı yoktur, diğer bir ifadeyle anatomik olarak sıkışık değildir;
- Tümör hücrelerinin beslenebilmesi için damar ağları vardır ve kanlanma yeterlidir;
- Bağışıklık sistemi normal koşullarda çalışmaktadır. Hasta çocuk ve yaşlı değildir;
- Bağışıklık sistemi hücrelerinden sadece CD8+T hücrelerinin IL-10 ve anti-PD-L1 etkisi altında tümör hücreleri ile etkileşimi araştırılmaktadır.

Tablo 4.11: (4.30) – (4.33) bağışıklık-tümör sisteminde yer alan değişkenlerin birimleri.

Değişken	Birimi
T	hücre / mm ³
C	hücre / mm ³
I ₁₀	pg / mm ³
Z	pg / mm ³

Ayrıca Tablo 4.12 ile biyolojik anlamları verilen parametreler pozitif sabitlerdir ve $t \geq 0$ dır.

Tablo 4.12: (4.30) – (4.33) bağışıklık-tümör sisteminde yer alan parametrelerin biyolojik anlamları.

Parametre	Biyolojik Anlamı
a	CD8+T hücrelerinin doğum oranı
b	CD8+T hücrelerinin çoğalma oranı
c	CD8+T hücrelerinin ölüm oranı
p	CD8+T hücrelerinin taşıma oranı
d	Tümörün büyüme oranı
q	Kanser hücrelerinin taşıma oranı
e	Kanser hücrelerinin ölüm oranı
z	Kanser hücrelerinin ölüm oranı
f	IL-10'nun bozulma oranı
g	anti-PD-L1'nin bozulma oranı

Zamana göre CD8+T hücrelerinin değişimini ifade eden (4.30) denklemdeki $a - cT$ terimi; sırasıyla CD8+T hücrelerinin oluşumunu ve ölümünü, $bI_{10}CT(1 - \frac{T}{p})$ terimi; CD8+T hücrelerinin IL-10 ve kanser hücreleri etkileşimi sonucu CD8+T hücrelerindeki büyümeyi gösterir.

Zamana göre kanser hücrelerinin değişimini ifade eden (4.31) denklemdeki $dC(1 - \frac{C}{q})$ terimi tümör hücrelerindeki büyümeyi ifade etmektedir. $-eCTI_{10} - zCTZ$ terimi ise kanser hücrelerinin IL-10 ve anti PD-L1 etkisi ile tümör hücrelerindeki azalmayı temsil eder.

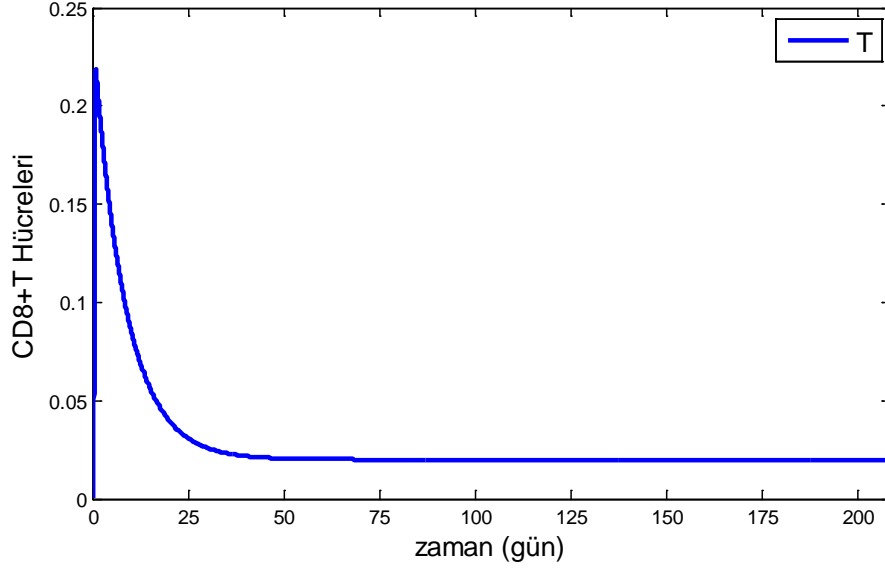
Zamana göre IL-10 sitokininin değişimini ifade eden (4.32) denklemindeki $-fI_{10}$ terimi IL-10 sitokininindeki azalmayı gösterir.

Zamana göre anti-PD-L1 dinamiğini tanımlayan (4.33) denklemindeki $-\gamma Z$ terimi dinamikte var olduğu düşünölen anti-PD-L1 inhibitöründeki azalmayı modellemektedir.

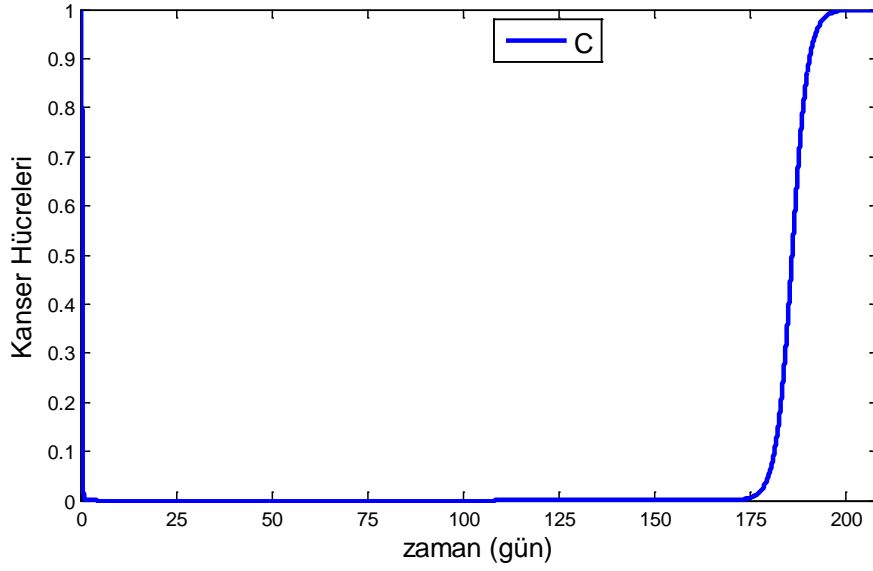
Tablo 4.13: (4.30) – (4.33) bağışıklık-tümör sisteminde yer alan parametrelerin değer ve birimleri.

Parametre	Değer	Birim (c =hücre, h^{-1} = $1/$ saat)	Kaynak
a	10^{-4}	$ch^{-1}mm^{-3}$	[59]
b	0.175	$c^{-1}h^{-1}mm^3$	Tahmin edilen değer
c	0.005	h^{-1}	[59]
p	1	cmm^{-3}	[59]
d	2.10^{-2}	$ch^{-1}mm^{-3}$	[59]
q	1	cmm^{-3}	[59]
e	0.15	$c^{-1}h^{-1}mm^3$	Tahmin edilen değer
z	1	$c^{-1}h^{-1}mm^3$	Tahmin edilen değer
f	0.01	h^{-1}	Tahmin edilen değer
g	0.001925	h^{-1}	Tahmin edilen değer

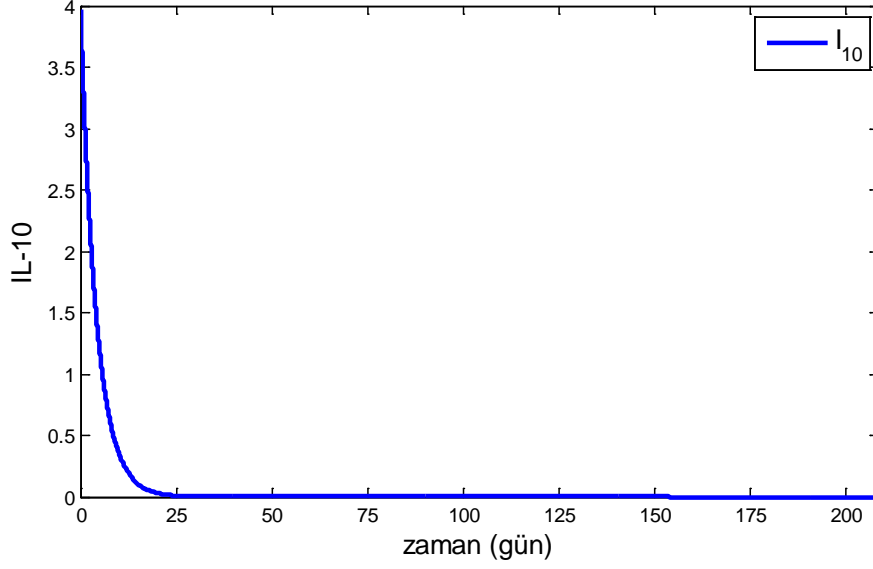
Tablo 4.13 ile verilen parametrelerin değerleri kullanılarak ve (4.30) – (4.33) sisteminin aracılığıyla Şekil 4.23 – 4.26 elde edilmiştir. Şekil 4.24’de kanser hücrelerinin 200 günden sonra başlangıç değerine kadar tekrar büyüdüğü görölmektedir. Böylece, bu bölümde analizleri yapılan diğer iki sisteme göre kanser hücre konsantrasyonunun azaldıktan sonra tekrar artış sürecini uzatan bir sistem elde edilmiştir.



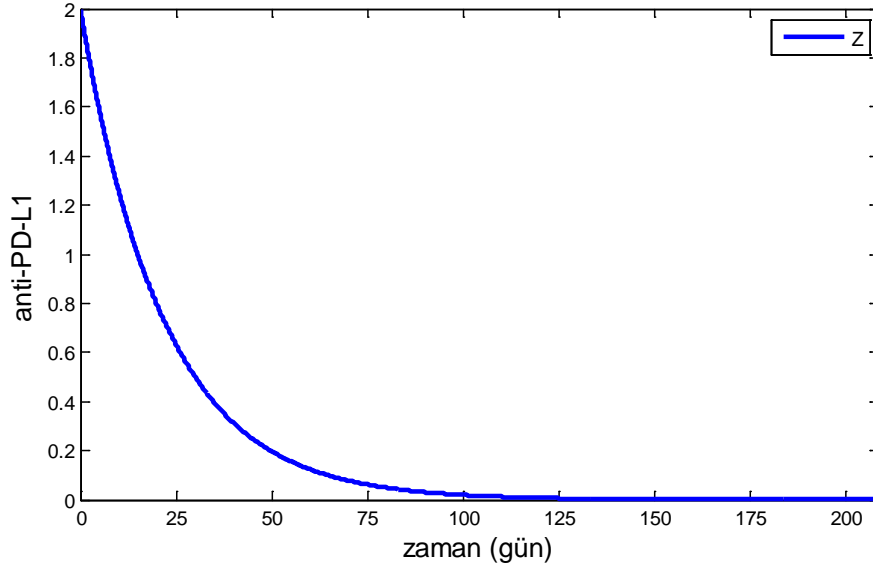
Şekil 4.23: (4.30) – (4.33) sistemine ait zamana göre CD8+T hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşimi.



Şekil 4.24: (4.30) – (4.33) sistemine ait zamana göre tümör hücreleri ile CD8+T hücreleri ile etkileşimi.



Şekil 4.25: (4.30) – (4.33) sistemine ait zamana göre IL-10 değışimi.



Şekil 4.26: (4.30) – (4.33) sistemine ait zamana göre anti-PD-L1 değışimi.

4.3.1 Anti-PD-L1 İnhibitörü ve IL-10 Sitokini Aracılığı ile Oluşturulan Tümör-Bağışıklık Sisteminin Caputo Türevi ile İncelenmesi ve Kararlılık Analizi

Bu bölümde Caputo kesirli türevi kullanılarak geliştirilen sistemin denge noktalarına ilişkin kararlılık analizi yapılacaktır.

${}_0^C D_t^\alpha$ Caputo kesirli türev operatörü olmak üzere;

$${}_0^C D_t^\alpha T(t) = a^\alpha + b^\alpha I_{10} CT \left(1 - \frac{T}{p^\alpha}\right) - c^\alpha T, \quad (4.34)$$

$${}_0^C D_t^\alpha C(t) = d^\alpha C \left(1 - \frac{C}{q^\alpha}\right) - e^\alpha CT I_{10} - z^\alpha CT Z, \quad (4.35)$$

$${}_0^C D_t^\alpha I_{10}(t) = -f^\alpha I_{10}, \quad (4.36)$$

$${}_0^C D_t^\alpha Z(t) = -g^\alpha Z \quad (4.37)$$

ile kesirli anti-PD-L1 inhibitörü ve IL-10 yardımı ile tümör-bağışıklık sistemi elde edilir. Bu sistemin başlangıç değerleri $T(1)=0$; $C(1)=1$; $I(1)=4$; $Z(1)=2$ olarak ele alınmıştır.

(4.34) – (4.37) sisteminin denge noktalarını elde etmek için öncelikle bu sistemdeki eşitlikler aşağıdaki gibi zamandan bağımsız yazılmalıdır:

$$a^\alpha + b^\alpha I_{10} CT \left(1 - \frac{T}{p^\alpha}\right) - c^\alpha T = 0, \quad (4.38)$$

$$d^\alpha C \left(1 - \frac{C}{q^\alpha}\right) - e^\alpha CT I_{10} - z^\alpha CT Z = 0, \quad (4.39)$$

$$-f^\alpha I_{10} = 0, \quad (4.40)$$

$$-g^\alpha Z = 0 \quad (4.41)$$

elde edilir. (4.38) – (4.41) ile verilen denklemlerde $f^\alpha > 0$ ve $g^\alpha > 0$ olduğundan $I_{10} = 0$ ve $Z = 0$ elde edilir. Bulunan bu değerler (4.38) ve (4.39) denklemlerinde yerine yazılırsa

$T = \frac{a^\alpha}{c^\alpha}$, $C = 0$ ve $C = q^\alpha$ elde edilir. Böylece, (4.34) – (4.37) sisteminde

$$H_{1,2} = \frac{a^\alpha}{c^\alpha}, I_{10,2} = 0, Z_{1,2} = 0, M_1 = 0, M_2 = q^\alpha \text{ olmak üzere}$$

$$E_1 = \left(\frac{a^\alpha}{c^\alpha}, 0, 0, 0\right), E_2 = \left(\frac{a^\alpha}{c^\alpha}, q^\alpha, 0, 0\right)$$

denge noktaları elde edilir.

E_1 ve E_2 'nin kararlılık durumunu incelemek için Jakobiyen matris

$$J(E) = \begin{pmatrix} b^\alpha I_{10} C - 2b^\alpha I_{10} C \frac{T}{p^\alpha} - c^\alpha & -e^\alpha C I_{10} - z^\alpha C Z & 0 & 0 \\ b^\alpha I_{10} T \left(1 - \frac{T}{p^\alpha}\right) & d^\alpha - 2d^\alpha \frac{C}{q^\alpha} - e^\alpha T I_{10} - z^\alpha T Z & 0 & 0 \\ b^\alpha C T \left(1 - \frac{T}{p^\alpha}\right) & -e^\alpha C T & -f^\alpha & 0 \\ 0 & -e^\alpha C T & 0 & -g^\alpha \end{pmatrix}$$

elde edilir. Jakobiyen matris aracılığı ile sistemin kararlı olması d değerine bağlı olduğu görülür. Tablo 4.13 ile verilen parametre değerleri kullanılarak Tablo 4.14 oluşturulur.

Tablo 4.14: (4.34) – (4.37) bağışıklık-tümör sisteminin denge noktalarının kararlılık şartı.

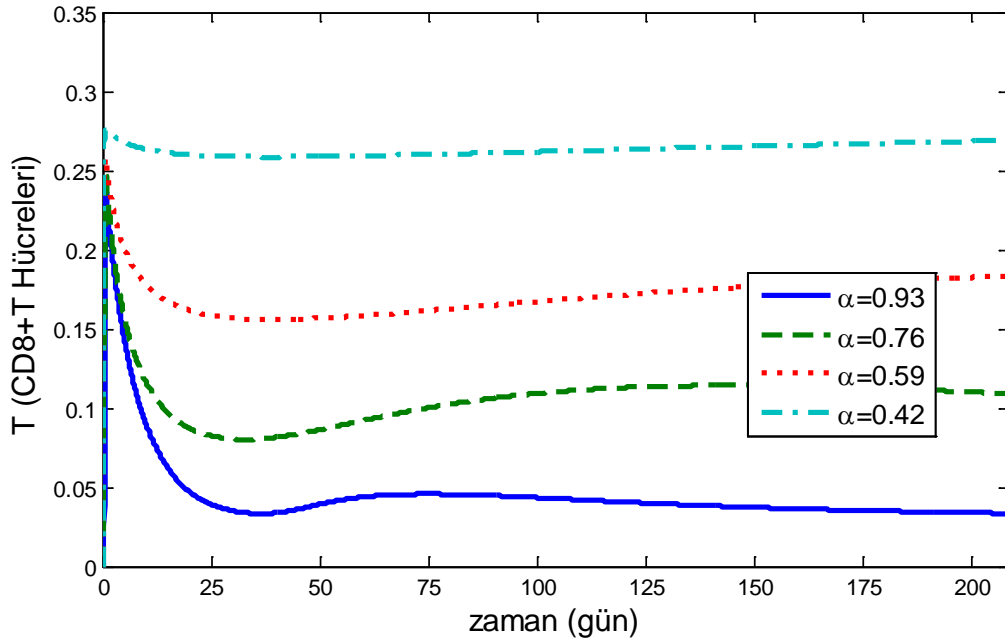
Denge Noktası	Denge Noktası Kararlılık Şartı	Kararlılık Durumu
$\lambda_i^{(1)} = (-c^\alpha, d^\alpha, -f^\alpha, -g^\alpha), i \in \{1, 2, 3, 4\}$	$d < 0$	Kararlı
$\lambda_i^{(2)} = (-c^\alpha, -d^\alpha, -f^\alpha, -g^\alpha), i \in \{1, 2, 3, 4\}$	$d > 0$	Kararlı

Bütün parametreler pozitif olduğundan Tablo 4.14'de görüldüğü üzere E_1 'in 2. bileşeni d pozitif, E_2 'nin tüm bileşenleri ise negatif olduğundan E_1 kararsız, E_2 kararlıdır. Kısacası $\det(J(E_2) - \lambda_i^{(2)} I) = 0, i \in \{1, 2, 3, 4\}$ karakteristik denkleminin çözümünden elde edilen $\lambda_i^{(2)}$ özdeğerleri için $|\arg \lambda_i^{(2)}| > \frac{\alpha_i \pi}{2}$ olduğundan sistem E_2 noktasında asimptotik kararlıdır. Bir diğer ifadeyle sistemin denge noktası kanser hücrelerinin yokluğunda kararsız, varlığında ise kararlıdır.

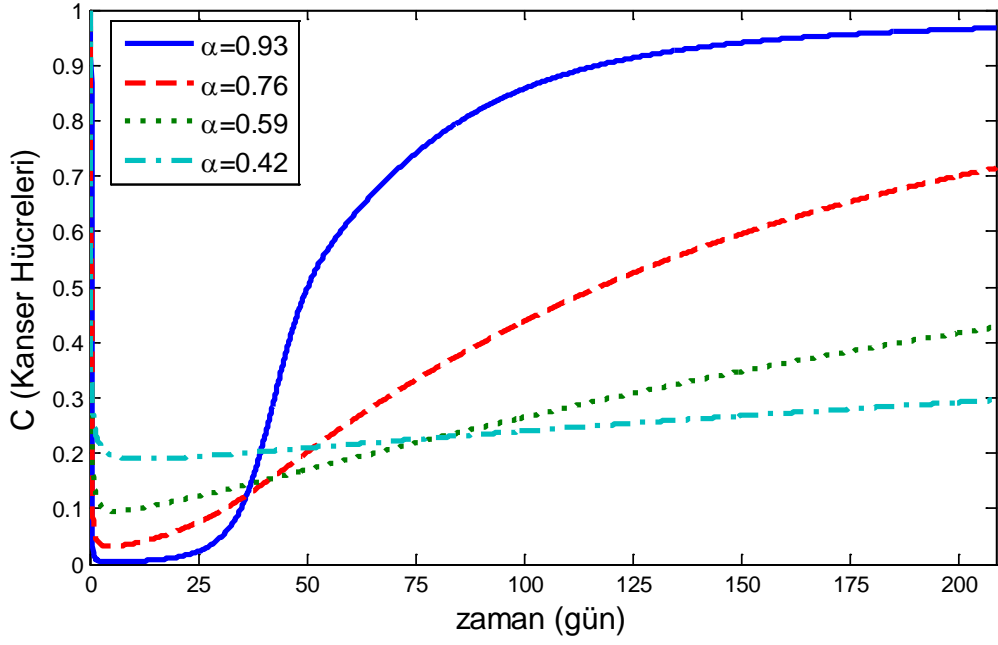
4.3.2 Nümerik Çözüm

(4.34) – (4.37) ile verilen sistemin $T_0 = 0$, $C_0 = 1$, $I_{10} = 4$ ve $Z = 2$ başlangıç değerleri, Tablo 4.13’deki parametreler ve $\alpha = 0.93, 0.76, 0.59, 0.42$ kesirli mertebe değerleri için Adams-Bashforth-Moulton metodu ile elde edilen grafikler bu bölümde verilecektir.

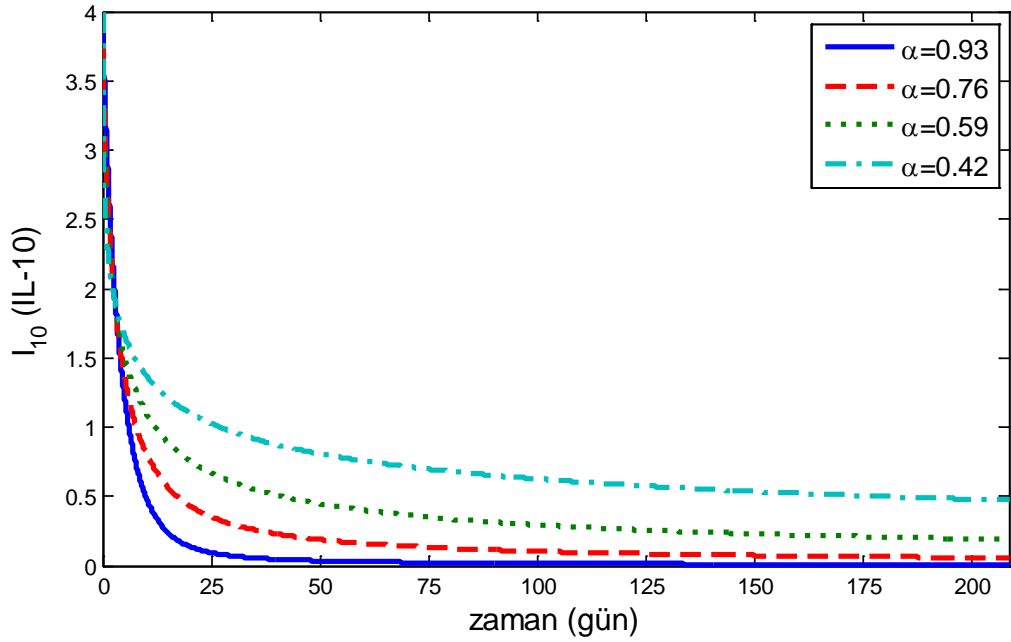
Şekil 4.27 – 4.30 aracılığı ile sisteme tümör hücreleri, IL-10 ve anti-PD-L1 sunulduğunda, bağışıklık sistemi hücrelerinin tümör hücre konsantrasyonunu azaltıcı yönde harekete geçtiği görülmektedir. Şekil 4.27’de, CD8+T hücre konsantrasyonunun en yüksek değeri aldığı süreçte, Şekil 4.28’de tümör hücre konsantrasyonunun da en düşük değeri aldığı görülmektedir.



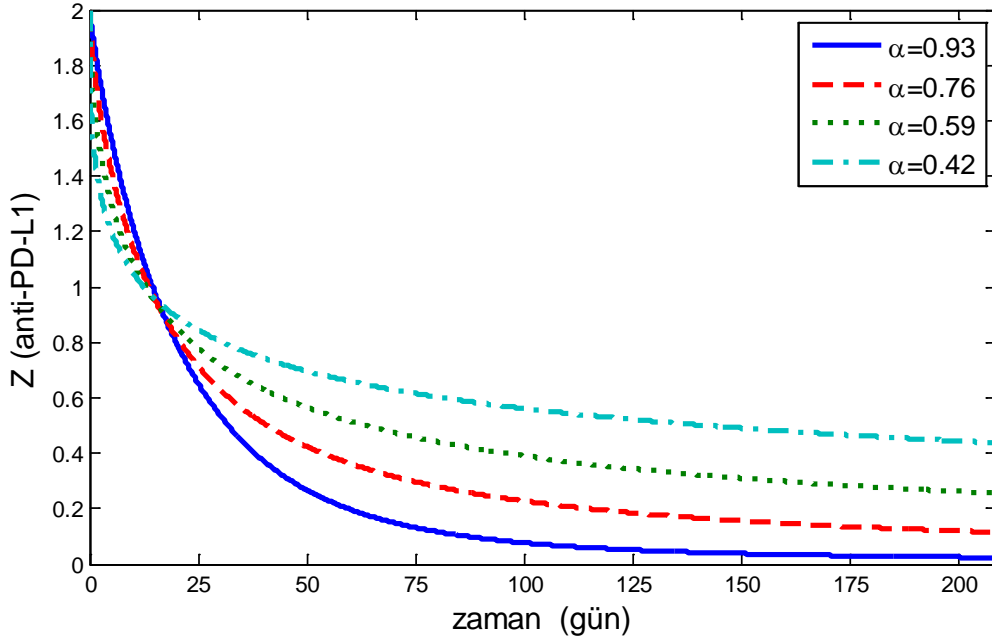
Şekil 4.27: (4.34) – (4.37) sistemine ait zamana göre CD8+T hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşimi.



Şekil 4.28: (4.34) – (4.37) sistemine ait zamana göre tümör hücreleri ile CD8+T hücreleri ile etkileşimi.



Şekil 4.29: (4.34) – (4.37) sistemine ait zamana göre IL-10 değişimi.



Şekil 4.30: (4.34) – (4.37) sistemine ait zamana göre anti-PD-L1 değişimi.

Kısa bir süre sonra ise, tümör hücre konsantrasyonunun azalmasından dolayı bağışıklık sistemi hücre konsantrasyonu da azalmaya başlarken bunu fırsata dönüştüren tümör hücreleri de tekrar artmaya başlamaktadır. Ayrıca artan bağışıklık sistemi tepkisinin azalan tümör konsantrasyonu ile ilişkili olduğu ve sisteme daha az tümör yükü olarak geri dönüş yaptığı görülmektedir.

Şekil 4.29 ve Şekil 4.30 aracılığı ile ilgili kesirli mertebeye düşükçe sırası ile IL-10 ve anti-PD-L1 konsantrasyonunun daha yüksek düzeyde kaldığı görülmektedir.

Kesirli mertebeye değeri $\alpha = 0.93$ için Şekil 4.27 ile bağışıklık sistemi hücrelerinin hızlı bir şekilde arttığı ve bağışıklık sistemi hücrelerinin bu artıştan kaynaklı olarak Şekil 4.28 aracılığı ile tümör hücre konsantrasyonunun 0'a yaklaştığı görülmektedir. Ancak bağışıklık sistemi hücre konsantrasyonu hızlı bir şekilde azalmaya başladığında ise tümör hücre konsantrasyonu da artmaya başlamıştır ve son olarak başlangıç değerine göre %3.29 azalmıştır. Kesirli mertebeye değerleri $\alpha = 0.76, 0.59, 0.42$ için bağışıklık sistemi hücre konsantrasyonunun $\alpha = 0.93$ kesirli mertebeye değerine göre daha az azaldığı gözlemlenmektedir. α kesirli mertebeye 0.42 değerine doğru azaldıkça tümör hücre konsantrasyonunun azalmasının ve tekrar artmasının daha uzun süre gerektirdiği de grafiklerden elde edilen bir diğer sonuçtur. Ayrıca Tablo 4.15 aracılığı ile $\alpha = 0.93$,

$\alpha = 0.76$, $\alpha = 0.59$, $\alpha = 0.42$ kesirli mertebe değerleri için tümör hücre konsantrasyonunun başlangıç değerine göre sırasıyla %3.29, %28.57, %47.71 ve %70.44 azaldığı görülmektedir.

Tablo 4.15: (4.34) – (4.37) sistemine ait değişen kesirli mertebeye göre kanser hücre konsantrasyonunun başlangıç değerine göre azalış yüzdesi.

Kesirli Mertebe	Kanser Hücre Konsantrasyonu	Kanser Hücre Konsantrasyonunun Başlangıç Değerine Göre Azalış Yüzdesi
$\alpha = 0.93$	0.9671	% 3.29
$\alpha = 0.76$	0.7143	% 28.57
$\alpha = 0.59$	0.4274	% 57.26
$\alpha = 0.42$	0.2956	% 70.44

Tablo 4.15 aracılığı ile ele alınan kesirli türev mertebeleri için, tümör yükünün azalması durumunu temsil eden kesirli mertebe değerinin daha düşük olduğu görülmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİ

Kanser ve bağışıklık sistem hücreleri arasındaki ilişkiye yönelik modellerin üretilmesi ve incelenmesine yönelik yapılan bu tezde, ilk olarak, Caputo kesirli türev kullanılarak düzenlenen Castiglione-Piccoli bağışıklık-tümör sistemine ilişkin kararlılık analizi yapılmıştır. Bu sistem ile ilgili olarak tümör artma oranı, CD8+T hücrelerinin doğum ve ölüm oranlarının oranından küçük ise tümör hücreleri CD8+T hücreleri tarafından yok edilebileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu sistem için elde edilen grafiklerde kesirli mertebeye α 'nin etkisi incelenmiştir. Kesirli mertebeye $\alpha = 0.98, 0.9, 0.8$ değerleri için sistemin tümör yükünün artacağı durumu temsil eden değerin 1'e doğru yaklaştıkça elde edileceği sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca bu sonuçlar "Fractional order model of immune cells influenced by cancer cells" başlığıyla [46] Mathematical Modelling of Natural Phenomena dergisinde yayınlanmıştır.

Daha sonra, bazı varsayımlar altında Castiglione-Piccoli bağışıklık-tümör sistemine IL-12 ve anti-PD-L1 değişkenleri eklenerek tam sayı mertebeli sistem elde edilmiş ve bu sisteme ilişkin grafikler verilmiştir. Oluşturulan bu yeni sistem Caputo kesirli türevi ile genelleştirilerek kararlılık analizi yapılmıştır. Bu sistem için tümörün doğum ve ölüm oranı, anti-PD-L1 etkisi altındaki CD8+T hücrelerinin doğum ve ölüm oranından küçük ise bağışıklık sisteminin kanser hücreleri ile etkili bir şekilde mücadele edebileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu sistem için elde edilen grafiklerde kesirli mertebeye α 'nin etkisi incelenmiştir. Kesirli mertebeye $\alpha = 0.98, 0.9, 0.8, 0.7$ değerleri için tümör yükünün azalması ve bağışıklık sistem hücre konsantrasyonunun artması durumunu temsil eden değerin $\alpha = 0.7$ olduğu görülmektedir. Bu sistemde kanser hücre yoğunluğunun 60 günden sonra başlangıç seviyesine çok yaklaştığı görülmektedir. Bu sisteme ilişkin çalışma "A fractional model of cancer-immune system with Caputo and Caputo-Fabrizio derivatives" başlığıyla [51] EPJ Plus dergisinde yayınlanmıştır.

Sonrasında, bazı varsayımlar altında IL-10, anti-PD-L1, CD8+T hücreleri ve kanser hücreleri arasındaki etkileşimi araştırmaya yönelik ilk olarak oluşturulan yeni tam sayı mertebeli sisteme ilişkin grafikler elde edilmiştir. Bu yeni sistem Caputo kesirli türev aracılığıyla analizi yapılmıştır. Bu tümör-bağışıklık sisteminde, bağışıklık sistem hücreleri konsantrasyonunun azalması diğer incelenen sistemlere göre daha uzun süre gerektirdiği

görülmektedir. Bu durumda tümör yükünün artmasının da daha uzun süre gerektirdiği durumu temsil eden kesirli mertebeye $\alpha = 0.93, 0.76, 0.59, 0.42$ değerleri için 0.7 olduğu görülmektedir. Bu sistemde kanser hücre yoğunluğunun 200 günden sonra başlangıç seviyesine yaklaştığı görülmektedir.

Son olarak, bağışıklık sistemi baskı altında olan hastalarda kanser gelişme riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu gerçeğe uygun olarak analizi yapılan her üç sistem için bağışıklık sistemi hücre konsantrasyonunun azaldığı zaman dilimlerinde hastalığın nüksetme durumunun olduğu görülmektedir. Ayrıca ilgili sistemler için ele alınan kesirli mertebeye değeri α 'nın yüksek olması, sistemin tümör yükünün yüksek olması durumunu temsil etmektedir. Bu durum kesirli türevin hafıza ve kalıtım özelliklerinden dolayı tümör-bağışıklık sistemi gibi geçmişe ve geleceğe bağlı gerçek yaşam problemlerinde etkin sonuçlar verdiğini göstermektedir.

İlerleyen çalışmalarda, bu tezde oluşturulan yeni sistemler, farklı bağışıklık sistemi bileşenleri ile düzenlenerek yeni sistemler elde edilebilir.

6. KAYNAKLAR

- [1] M. L. Conroy, K. R. Davis, L. Jennifer and B. M. Embree, *Atlas pathophysiology*, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, pp. 6-13, 2010.
- [2] M. D. Ortigueira, J. T. M. Machado and P. Ostalczyk, “Fractional signals and systems”, *Technical Sciences*, vol. 66, no. 4, pp. 385-388, 2018.
- [3] F. Mainardi and A. Carpintari, *Fractional calculus: Some basic problems in continuum and statistical mechanics, in fractal and fractional calculus in continuum mechanics*, Springer-Verlag, New York, 1997.
- [4] H. A. A. El-Saka, “The fractional-order SIR and SIRS epidemic models with variable population size”, *Mathematical Sciences Letters An International Journal*, vol.3, pp. 195-200, 2013.
- [5] V. Kumar, A. K. Abbas, and J. C. Aster, *Robbins basic pathology*, Elsevier, Philadelphia, 2018.
- [6] A. Şengül, “Hücre sel immün yanıt”, *Enfeksiyon İmmünolojisi Özel Sayısı Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics*, vol. 1, no. 2, pp. 19-22, 2008.
- [7] K. Palucka and J. Banchereau, “Cancer immunotherapy via dendritic cells”, *Nat. Rev. Cancer*, vol. 12, no. 4, pp. 265–277.
- [8] N. Larmonier, J. Fraszack and D. Lakomy, “Killer dendritic cells and their potential for cancer immunotherapy”, *Cancer Immunol. Immun.*, vol. 59, pp. 1-11, 2010.
- [9] M. A. Cooper, T. A. Fehniger and A. Fuchs, “NK cell and DC interactions”, *Trends Immunol.*, vol. 25, pp. 47-52, 2004.
- [10] G. Ferlazzo, M. L. Tsang and L. Moretta, “Human dendritic cells activate resting natural killer (NK) cells and are recognized via the Nkp30 receptor by activated NK cells”, *J. Exp. Med.*, vol. 195, pp. 343-351, 2002.
- [11] T. J. Kindt, R. A. Goldsby, B. A. Osborne and J. Kuby, *Kuby Immunology*, WH Freeman and Company, New York, 2007.
- [12] I. H. Chan, et al., “The Potentiation of IFN- γ and Induction of Cytotoxic Proteins by Pegylated IL-10 in Human CD8 T Cells”, *J. Interf. Cytok. Res.*, vol. 35, no. 12, pp. 948–55, December 2015, doi:10.1089/jir.2014.0221. PMID 26309093.
- [13] S. Fujii, K. Shimizu, T. Shimizu and M. T. Lotze, “Interleukin-10 promotes the maintenance of antitumor CD8(+) T-cell effector function in situ”, *Blood*, vol. 98, no. 7, pp. 2143–51, October 2001, doi:10.1182/blood.v98.7.2143. PMID 11568001.

- [14] R. M. Berman, T. Suzuki, H. Tahara, P. D. Robbins, S. K. Narula and M. T. Lotze, “Systemic administration of cellular IL-10 induces an effective, specific, and long-lived immune response against established tumors in mice”, *J. Immunol.*, vol. 157, no. 1, pp. 231–8, July 1996.
- [15] A. Naing, et al., “Safety, antitumor activity and immune activation of pegylated recombinant human interleukin-10 (AM0010) in patients with advanced solid tumors”, *J. Clin. Oncol.*, vol. 34, no. 29, pp. 3562-3569, October 2016, doi: 10.1200/JCO.2016.68.1106.
- [16] L. M. Zheng, et al., “Interleukin-10 inhibits tumor metastasis through an NK cell-dependent mechanism”, *J. Exp. Med.*, vol. 184, no. 2, pp. 579–84, August 1996, doi:10.1084/jem.184.2.579.
- [17] B. T. Fife, K. E. Pauken, T. N. Eagar, T. Obu, J. Wu, Q. Tang and J. A. Bluestone, “Interactions between PD-1 and PD-L1 promote tolerance by blocking the TCR-induced stop signal”, *Nat. Immunol.*, 2009.
- [18] L. M. Francisco, et al., “PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells”, *J. Exp. Med.*, 2009.
- [19] Y. Latchman, et al., “PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation”, *Nat. Immunol.*, 2001.
- [20] H. Dong, et al., “Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: A potential mechanism of immune evasion”, *Nat. Med.*, vol. 8, no. 8, pp. 793–800, 2002.
- [21] G. J. Freeman, et al., “Engagement of the Pd-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation”, *J. Exp. Med.*, vol. 192, no. 7, pp. 1027–1034, 2000.
- [22] M. E. Keir, et al., “Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance”, *J. Exp. Med.*, 2006.
- [23] D.M. Pardoll, “The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy”, *Nat. Rev. Cancer*, 2012.
- [24] A. M. Sponaas, et al., “PDL1 expression on plasma and dendritic cells in myeloma bone marrow suggests benefit of targeted anti PD1-PDL1 therapy”, *PLoS ONE*, 2015.
- [25] F. Bertucci, P. Finetti, D. Birnbaum and E. Mamessier, “The PD1/PDL1 axis, a promising therapeutic target in aggressive breast cancers”, *OncImmunity*, vol. 5, no. 3, pp. 1–3, 2016.

- [26] S. Topalian, C. Drake and D. Pardoll, “Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity”, *Curr. Opin. Immunol.*, vol. 24, no. 2, pp. 207–212, 2012.
- [27] C. Blank, T. F. Gajewski and A. Mackensen, “Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: Implications for tumor immunotherapy”, *Cancer Immunol. Immun.*, 2005.
- [28] S. Muenst, et al., “Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer”, *Breast Cancer Res. Tr.*, vol. 146, no. 1, 15–24, 2014.
- [29] F. Schütz, S. Stefanovic, L. Mayer, A. Von Au, C. Domschke and C. Sohn, “PD-1/PD-L1 pathway in breast cancer”, *Oncol. Res. Treat.*, vol. 40, no. 5, pp. 294–297, 2017.
- [30] Y. Iwai, M. Ishida, Y. Tanaka, T. Okazaki, T. Honjo and N. Minato, “Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade”, *P. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 99, no. 19, pp. 12293–12297, 2002.
- [31] R. Eftimie, J. L. Bramson and D. J. D. Earn, “Interactions between the immune system and cancer: A brief review of non-spatial mathematical models”, *B. Math. Biol.*, vol. 73, pp. 2.32, 2011.
- [32] F. Castiglione and B. Piccoli, “Optimal control in a model of dendritic cell transfection cancer immunotherapy”, *B. Math. Biol.*, vol. 68, no. 2, pp. 255-274, 2006.
- [33] M. Braun, *Differential Equations and Their Applications*. Springer, Pasadena, (1993).
- [34] C. S. Holling, “The functional response of predators to prey density and its role in mimicry and population Rrgulation”, *Mem. Entomol. Soc. Can.*, vol. 45, pp. 3-60, 1965.
- [35] V. A. Kuznetsov, I. A. Makalkin, M. A. Taylor and A. S. Perelson, “Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: Parameter estimation and global bifurcation analysis”, *B. Math. Biol.*, vol. 56, no. 2, pp. 295–321, 1994.
- [36] D. Kirschner and J. C. Panetta, “Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction”, *J. Math. Biol.*, vol. 37, pp. 235-252, 1998.
- [37] N. Stepanova, “Course of the immune reaction during the development of a malignant tumor”, *Biophysics*, vol. 24, pp. 917–923, 1980.

- [38] L. G. de Pillis, W. Gu and A. E. Radunskaya, “Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations”, *J Theor. Biol.*, vol. 238, pp. 841-862, 2006.
- [39] A. E. de Radunskaya, L. G. Pillis and Ç. L. Wiseman, “A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth”, *Cancer Res.*, vol. 65, no. 17, pp. 7950-7958, 2005.
- [30] L. G. de Pillis and A. E. Radunskaya, “A mathematical tumour model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach”, *J. Theor. Biol.*, vol. 3, pp. 79-100, 2001.
- [41] J. C. Arciero, T. L. Jackson and D. E. Kirschner. “A mathematical model of tumor-Immune evasion and siRNA treatment”, *Discrete Cont. Dyn-B.*, vol. 4, no. 1, pp. 39-58, 2004.
- [42] N. Kronik, Y. Kogan, V. Vainstein and Z. Agur, “Improving alloreactive CTL immunotherapy for malignant gliomas using a simulation model of their interactive dynamics”, *Cancer Immunol.Immun.*, vol. 57, pp. 425–439, 2008.
- [43] I. Podlubny, *Fractional differential equations*. Academic Press, New York, 1999.
- [44] Y. Povstenko, *Linear fractional diffusion-wave equation for scientists and engineers*. Birkhäuser, Switzerland, 2015.
- [45] D. Baleanu, “About fractional quantization and fractional variational principles”, *Commun. Nonlin. Sci. vol. 14*, pp. 2520–2523, 2009.
- [46] R. Nigmatullin and D. Baleanu, “Is it possible to derive Newtonian equations of motion with memory?”, *Int. J. Theor. Phys.*, vol. 49, pp. 701–708, 2010.
- [47] C. M. A Pinto and J. A Tenreiro Machado, “Fractional model for malaria transmission under control strategies”, *Comput. Math. Appl.*, vol. 66, pp. 908–916 2013.
- [48] E. Ucar, N. Ozdemir and E. Altun, “Fractional order model of immune cells influenced by cancer cells”, *Math. Model. Nat .Phenom.*, vol. 14, 2019.
- [49] D. Matignon, “Stability results for fractional differential equations with applications to control processing”, *Computational engineering in systems applications*, vol. 2; pp. 963-968. 1996.
- [50] E. Ahmed, A. M. A. El-Sayed and H. A. A. El-Saka, “Equilibrium points, stability and numerical solutions of fractional order predator-prey and rabies model”, *J. Math. Anal. Appl.*, vol. 325, pp. 542-553, 2007.

- [51] K. Diethelm, N. J. Ford and A. D. Freed, “A predictor-corrector approach for the numerical solution of fractional differential equations”, *Nonlinear Dyn.*, vol. 29, pp. 3-22, 2002.
- [52] E. Uçar and N. Özdemir, “A fractional model of cancer-immune system with Caputo and Caputo–Fabrizio derivatives”, *Eur. Phys. J. Plus.*, vol. 136, 2021.
- [53] M. Folarin, F. Sharidan, S. Fuaada, M. Siam and I. Khan, “Mathematical modeling of radiotherapy cancer treatment using Caputo fractional derivative”, *Comput. Meth. Prog. Bio.*, vol. 188, 2020.
- [54] P. K. Gupta and B. Dhar, Dynamical behaviour of fractional order tumor-immune model with targeted chemotherapy treatment, *Int. J. Environ. Sci. Te.*, vol. 7, pp. 6-9, 2018.
- [55] E. Balcı, İ. Öztürk and S. Kartal, “Dynamical behaviour of fractional order tumor model with Caputo and conformable fractional derivative”, *Chaos Soliton Fract.*, vol. 123, pp. 43-51, 2019.
- [56] F. A. Rihan et al., “Dynamics of Tumor-Immune System with Fractional-Order”, *Journal of Tumor Research*, vol. 2, no. 1, 2016.
- [57] I. Öztürk and F. Özköse, “Stability analysis of fractional order mathematical model of tumor-immune system interaction”, *Chaos Soliton Fract.*, vol. 133, 2020.
- [58] K. Diethelm, “A fractional calculus based model for the simulation of an outbreak of dengue fever”, *Nonlinear Dyn.*, vol. 71, pp. 613–619, 2013.
- [59] F. Castiglione and B. Piccoli, “Cancer immunotherapy, mathematical modeling and optimal control”, *J. Theor. Biol.*, vol. 247, pp. 723-732, 2007.
- [60] H. Dong, et al., “Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: A potential mechanism of immune evasion”, *Nat. Med.*, vol. 8, no. 8, pp. 793-800, 2002.
- [61] G. J. Freeman, et al., “Engagement of the Pd-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation”, *J. Exp. Med.*, vol. 192, no. 7, pp. 1027-1034, 2000.
- [62] X. Lai and A. Friedman, “Combination therapy for melanoma with BRAF/MEK inhibitor and immune checkpoint inhibitor: a mathematical model”, *BMC Systems Biology*, vol. 11, no. 70, 2017.
- [63] E. Nikolopoulou, L. R. Johnson, D. Harris, J. D. Nagy and C. Edward, “Tumour-immune dynamics with an immune checkpoint inhibitor”, *Letters in Biomathematics*, vol. 5, no. 1, pp. 137-159, 2018.

- [64] A. Radunskaya, R. Kim and T. Woods, “Mathematical modeling of tumor immune interactions: A closer look at the role of a PD-L1 inhibitor in cancer”, *Immunotherapy*, vol. 4, no. 1, pp. 25-41, 2018.
- [65] H. Zhang, Y. Wang, S. Hwang and Y. W. He, “Interleukin-10: An Immune-Activating Cytokine in Cancer Immunotherapy”, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 34, no. 29, 2016.
- [66] A. Minelli, F. Topputo and F. Bernelli, “Controlled drug delivery in cancer immunotherapy: stability, optimization and Monte Carlo analysis”, *SIAM J. Math. Anal.*, vol. 71, no. 6, pp. 2229-2245, 2011.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Esmehan UÇAR

Doğum tarihi ve yeri : 1986/ İZMİR

e-posta : esucarr@gmail.com

Öğrenim Bilgileri

Derece	Okul/Program	Yıl
Y. Lisans	Fatih Üniversitesi (%100 Tam Burslu)	2012-2014
Lisans	Dokuz Eylül Üniversitesi/Matematik Öğretmenliği	2004-2009
	Ege Üniversitesi /İstatistik	2015-2019
Lise	İzmir Anadolu Öğretmen Lisesi	2001-2004

Yayın Listesi

E. Uçar and N. Özdemir, “A fractional model of cancer-immune system with Caputo and Caputo–Fabrizio derivatives”, *Eur. Phys. J. Plus.*, vol. 136, 2021. [Tezden türetilmiştir]

E. Uçar, S. Uçar, F. Evirgen and N. Özdemir, “A Fractional SAIDR Model in the Frame of Atangana–Baleanu Derivative”, *Fractal and Fractional*, vol. 5, no. 32, 2021.

E. Uçar, S. Uçar, F. Evirgen and N. Özdemir, “Investigation of E-Cigarette Smoking Model with Mittag-Leffler Kernel”, *Foundations of Computing and Decision Sciences*, vol. 46, no. 1, 2021.

N. Ozdemir and E. Ucar, “Investigating of an immune system-cancer mathematical model with Mittag-Leffler kernel”, *AIMS Mathematics*, vol. 5, no. 2, pp. 1519–1531, 2020.

E. Ucar, N. Ozdemir and E. Altun, “Fractional order model of immune cells influenced by cancer cells”, *Math. Model. Nat .Phenom.*, vol. 14, 2019. [Tezden türetilmiştir]

S. Ucar, E. Ucar, N. Ozdemir and Z. Hammouch, “Mathematical analysis and numerical simulation for a smoking model with Atangana-Baleanu derivative”, *Chaos Soliton Frac.*, vol. 118, pp. 300-306, 2019.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler

Uçar Esmehan, Ozdemir Necati, Altun Eren (2021). Fractional Mathematical Model Created to Prevent Cancer Cells from Escaping the Immune system, International Conference on Applied Mathematics in Engineering (ICAME-21) (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)

Necati Ozdemir, Esmehan Uçar, Examination of Cancer-Immune System Model via Atangana-Baleanu Derivative, 6 th International Conference on Computational and Experimental Science and Engineering, (ICCESEN-2019) (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)

Özdemir Necati, Uçar Esmehan (2019). Investigation of Numerical Solutions to a Drinking Model with Atangana-Baleanu Derivative, The Fourth International Conference On Computational Mathematics and Engineering Sciences (CMES-2019) (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)

Uçar Esmehan, Özdemir Necati, Avcı Derya (2018). Caputo's Fractional Derivative Model of Immune Response to Tumor Growth, International Conference on Applied Mathematics in Engineering (ICAME-18) (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)

Ödüller

Ege Üniversitesi İstatistik Bölüm Birinciliği (2019)

Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Yüksek Onur Belgesi (23 Haziran 2019)

TÜBİTAK Yayın Teşvik Ödülü-Chaos, Solitons & Fractals (2019)

TÜBİTAK Yayın Teşvik Ödülü-Mathematical Modelling of Natural Phenomena (2019)

TÜBİTAK 2210-A Genel Yurt İçi Yüksek Lisans Burs Programı Bursiyerliği (2013 -2014)

Dokuz Eylül Üniversitesi/Matematik Öğretmenliği Bölüm İkinciliği (2009)