

Bağışıklık sisteminin holling 2-tipi yanıtıyla, patojen ve konakçı arasındaki dinamikler

*Bahatdin Daşbaşı¹, İlhan Öztürk²

¹ Cumhuriyet Üniversitesi, Gemerek Meslek Yüksek Okulu, Bilgisayar Teknolojileri Bölümü, Sivas

² Erciyes Üniversitesi, Fen Fakültesi, Matematik Bölümü, Kayseri

Anahtar Kelimeler:

Adi diferansiyel denklem sistemi, Denge noktaları, Bağışıklık sistemi, Holling yanıtı

ÖZET

Bu çalışmada konakçıya bulaşan patojen ve konakçının bu patojene verdiği bağışıklık sistemi yanıtı arasındaki dinamikleri inceleyen bir matematiksel model önerildi. Model, patojen ve bağışıklık sistem hücrelerinin temel mekanizmaları dikkate alınarak biri patojen yükünü diğeri ise konakçının bağışıklık sistemi hücrelerini temsil eden iki diferansiyel denklemden oluşan bir sistemdir. Kalitatif analiz, enfeksiyondan bağımsız denge noktasına ek olarak muhtemel pozitif denge nokta ya da noktalarının varlığını ortaya çıkardı. Bu denge noktalarına ait kararlılık ve çatalanma analizi yapıldı. Holling tip-2 türü yanıt kullanılan modelimiz; kullanılan parametrelere bağlı olarak bir bireydeki enfeksiyon ve muhtemel yeniden enfeksiyon durumunun büyüklüğünü ve zamanlamasını tahmininde yararlanılabilecek kullanışlı bir araç olarak bulundu. Elde edilen sonuçlar nümerik simülasyonlar vasıtasıyla desteklendi.

The dynamics between pathogen and host with Holling type 2 response of immune system

Key Words:

Ordinary differential equations systems, Equilibrium point, Immune system, Holling response

ABSTRACT

In this study, a mathematical model has been proposed to examine the dynamics between the pathogen infected to host and the host's immune system response given due this pathogen. The model is a system composed of two differential equations which represents the cells of host's immune system and the pathogen's burden by considering basic mechanisms of these. Qualitative analysis found out the positive equilibrium points being possible in addition to the infection-free equilibrium point. The stability and bifurcation analysis of this equilibrium points was performed. Our mathematical model used Holling type-2 response is found as a useful tool that can be utilized in predicting the timing and expansion of infection and possible reinfection processes in an individual as depend on the parameters used. Also, the results of analysis was supported by numerical simulations.

1. Giriş

Daha önce yapılan çalışmalarda kullanılan basit bağışıklık sistem yanıtı içeren modeller genel hatlarıyla av-avcı tipi modellerdir. Bu modellerde; P bir konakçıya bulaşan t zamanındaki patojen yoğunluğunu, B ise konakçıda bulunan doğuştan ve sonradan oluşan yine t zamanındaki bağışıklık sistemi hücrelerin yoğunluğunu göstermektedir. Daha açık bir ifadeyle B değişkeni, bazı özel B hücrelerini ya da anti hücreler ya da daha genel bir ifadeyle patojen ve onun etkenleri için özel olarak bağışıklık hücrelerinin farklı tiplerinin yoğunluğunu ifade eder. Dolayısıyla konakçının bağışıklık sistemi yanıtı ve bir patojenin etkileşimini ortaya koyan iki değişken içeren dinamik bir sistem tanımlanır. Daha önceden yapılan bağışıklık sistemi yanıtını içeren başlıca modeller şunlardır:

Gilchrist ve Sasaki (Gilchrist & Sasaki, 2002) tarafından yapılan model;

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dt} &= rP - cBP \\ \frac{dB}{dt} &= aBP \end{aligned} \quad (1)$$

şeklinde olup burada; r patojenin çoğalma oranını, aBP bağışıklık sistemi hücrelerinin patojen yüküyle orantılı olarak t zamanındaki çoğalma yoğunluğunu, cBP ise patojenlerin bağışıklık sistemi hücrelerinin yoğunluğuyla orantılı olarak t zamanındaki yok edilme yoğunluğunu göstermektedir.

Andre' ve Gandon'un (André & Gandon, 2006) önerdikleri model;

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dt} &= rP - cBP \\ \frac{dB}{dt} &= \beta B \end{aligned} \quad (2)$$

şeklinde (1) modeline çok benzer olan bu modeldeki tek farklılık, bağışıklık sistemi hücreleri patojen yükünden bağımsız bir şekilde üstel olarak çoğalırlar.

Mohtashemi ve Levins (Mohtashemi & Levins, 2001), (2) modelindeki bağışıklık sistemi hücrelerinin sadece üstel bir biçimde çoğalmadığını varsaydılar. Dolayısıyla δ bağışıklık sistemi hücrelerinin doğal ölüm oranını ve h bağışıklık sistemi hücrelerinin taban üretim yoğunluğunu göstermek üzere model;

$$\begin{aligned} P' &= rP - cBP \\ B' &= kP - \delta B + h \end{aligned} \quad (3)$$

şeklinde (1) modeline çok benzer (Nowak & May, 2000) birçok virüs-bağışıklık sistemi dinamikleri

içeren modeller üretildi. Ancak bunların ortak noktası eğer bir enfeksiyon varsa asla tamamıyla yok olamaz olduğuydu.

Kostova (Kostova, 2007), bu modelleri çeşitli düşünceler altında geliştirerek daha uygun bir hale getirdi. Kostova'ya göre bağışıklık hücrelerinin iki tipi vardır. Bunlar; *effector* ve *memory T* hücreleridir. Yani konakçıda ani bir enfeksiyon oluştuğunda öncelikle konakçıda halihazırda bulunan *effector T* hücreleri, daha sonra da *memory T* hücreleri patojen tamamıyla yok olana kadar cevap verir. Virüs, *effector T* hücreleri ve *memory T* hücrelerinin t zamanındaki yoğunlukları sırasıyla V , T ve M ile gösterilsin. Virüslerin sabit bir r oranında çoğaldıkları varsayıldı. Virüs, *effector T* hücreleri vasıtasıyla temizlenir. Bir *effector* hücre P_E olasılığı ile bulaşmış bir hücrenin miktarıyla orantılı olarak bulaşmış bir hücreyi ortaya çıkarır ve yok eder. Bu oran s bir sabiti göstermek üzere $P_E = sV$ olarak ifade edildi. Son yapılan çalışmalar doğrultusunda *memory T* hücrelerinin bağışıklık sistemi yanıtına aktif bir biçimde katıldığı ve onlarında bulaşmış hücreleri yok ettiği göz önüne alındı. Böylece *effector T* hücrelerine benzer biçimde bulaşmış bir hücreyi ortaya çıkarmak ve yok etmek için bir *memory* hücre olasılığının, q bir sabiti göstermek üzere qV ye denk bir oranda olduğunu ifade etti. *Effector* ve *memory T* hücreleri, virüs varlığında sırasıyla αV ve βV oranlarında sabit bir N^* ortak havuzundan üretildiği ifade edildi. *Effector T* hücreleri sabit bir μ oranında bozulurken *memory T* hücreleri lojistik bir kural vasıtasıyla ifade edilerek konakçı dengesinin korunduğu varsayıldı. Bu varsayımlar altında Kostova'nın önerdiği model;

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= rV - sVT - qVM \\ \frac{dT}{dt} &= \alpha VN^* - \mu T \\ \frac{dM}{dt} &= \beta VN^* + (\gamma - \delta M)M \end{aligned} \quad (4)$$

şeklinde (1) modeline çok benzer olan bu modeldeki tek farklılık, bağışıklık sistemi hücreleri patojen yükünden bağımsız bir şekilde üstel olarak çoğalırlar. Mohtashemi-Levins'in önerdiği, (3) modelinin başka bir geliştirilmiş hali D'Onofrio (D'Onofrio, 2005) tarafından tümör-bağışıklık sistemi etkileşimi için önerildi. Ama D'Onofrio'nun önerdiği modelde bağışıklık sisteminin spesifik olmayan yanıtını (doğal yanıt ya da ilk yanıt) ya da *effector* hücreleri içermiyordu. X , t zamanındaki tümör hücre yoğunluğunu, Y ise yine t zamanındaki lenfosit yoğunluğunu göstermek üzere önerdiği iki-boyutlu lineer olmayan otonom model;

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= aX - bXY \\ \frac{dY}{dt} &= dXY - fY - kX + u + p(t) \end{aligned} \quad (5)$$

şeklinde olup burada $p(t)$ fonksiyonu hem terapide hem de terapi olmayan durumda kullanılan özel bir test fonksiyonudur.

Pugliese-Gandolfi tarafından önerilen model (Pugliese & Gandolfi, 2008) ise D'onofrio'nun modelinin eksikliğini düzenleyerek daha belirleyici bir şekle soktu. Önerdikleri model, belirli bir patojen temizliği sonrasında ortaya çıkan muhtemelen doza-bağılı ani bir enfeksiyon ya da patojen yükü ve bağışıklık sistemi yanıtındaki muhtemel periyodik dalgalanmalarıyla kronikleşmiş bir enfeksiyon için çok zengin dinamik özellikler sağlar. Bu modelde bağışıklık sistemi hücrelerinin patojeni avlamak için verdikleri fonksiyonel yanıtı holling tip-2 fonksiyonunu kullanarak oluşturdular. Buna ek olarak konakçının verdiği özel olmayan yanıtı da bu kurala göre oluşturdular. Yukarıda bahsedilen modellerin genel olarak modifiye edilmiş hali olarak model;

$$\begin{aligned} P' &= rP - \frac{c_s P}{1 + a_s P} B - \frac{c_u P}{1 + a_u P} M \\ B' &= \frac{kP}{1 + k_m P} B - \delta B + h \end{aligned} \quad (6)$$

şeklinindedir. Modelde; bağışıklık sistemi hücrelerinin bozulma oranı, (3)' deki gibi bir hazırlık olmadan kendiliğinden olduğu ve spesifik bağışıklık sistemi hücrelerinin otomatik olarak çoğalma oranının (1)' deki gibi patojen yüküyle orantılı olduğu varsayıldı.

2. Modelin Oluşturulması

Modelimiz S , t anındaki patojen yoğunluğunu ve B ise t anındaki bağışıklık sistemi hücrelerinin yoğunluğunu (örneğin T -hücreleri ya da anti-hücreler) göstermek üzere;

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \beta_s S \left(1 - \frac{S}{K}\right) - \mu_s S - \frac{c_s S}{1 + a_s S} B \\ \frac{dB}{dt} &= \frac{kS}{1 + k_m S} B - \delta B + h \end{aligned} \quad (7)$$

$\beta_s, K, \mu_s, c_s, a_s, k, k_m, \delta, h > 0$

biçimindedir. β_s patojenin büyüme oranını, K patojenin taşıma kapasitesini, μ_s bağışıklık sistemi hücrelerinin ilk yanıtında ve doğal olarak yok olan patojen oranını, δ bağışıklık sistemi hücrelerinin doğal ölüm oranını ve h bağışıklık sistemi hücrelerinin taban üretim yoğunluğu göstermektedir. Ayrıca c_s her bir özel bağışıklık sistemi hücresi için hücre başına avlanma oranı, a_s özel bağışıklık sistemi hücrelerinin her bir patojeni ortalama sabit bir yakalama süresi, k her bir patojen için bağışıklık sistemi hücrelerinin hücre başına artış oranı ve k_m ise bağışıklık sistemi hücrelerinin her bir patojeni ortalama sabit bir yakalama süresi olarak yorumlanabilmektedir. Böylece $\frac{c_s S}{1 + a_s S} B$, Holling tip-2 türünde patojene verilen

özel yanıt vasıtasıyla yok edilen patojen yoğunluğunu ve $\frac{kS}{1 + k_m S} B$ ise patojen varlığında bağışıklık sistemi hücrelerinin Holling tip-2 türünde çoğalma yoğunluğunu göstermektedirler.

(7) denklem sisteminde,

$$x = \frac{kS}{\delta}, y = \frac{c_s B}{\delta}, \tau = t\delta \quad (8)$$

dönüşümü yapılırsa,

$$\begin{aligned} \frac{dx}{d\tau} &= \frac{dx dt}{dt d\tau} = \frac{d\left(\frac{kS}{\delta}\right)}{\frac{dt}{d\tau}} = \frac{k dS}{\delta dt} = \frac{k dS}{\delta^2 dt} \Rightarrow \frac{dS}{dt} = \frac{\delta^2 dx}{k d\tau} \\ \frac{dy}{d\tau} &= \frac{dy dt}{dt d\tau} = \frac{d\left(\frac{c_s B}{\delta}\right)}{\frac{dt}{d\tau}} = \frac{c_s dB}{\delta dt} = \frac{c_s dB}{\delta^2 dt} \Rightarrow \frac{dB}{dt} = \frac{\delta^2 dy}{c_s d\tau} \end{aligned} \quad (9)$$

elde edilir. (9) eşitlikleri kullanılırsa (7) den

$$\begin{aligned} \frac{dx}{d\tau} &= \beta_s \frac{x}{\delta} \left(1 - \frac{x}{K \frac{k}{\delta}}\right) - x \frac{\mu_s}{\delta} - \frac{x}{1 + x \left(\frac{a_s \delta}{k}\right)} y \\ \frac{dy}{d\tau} &= \frac{x}{1 + x \left(\frac{k_m \delta}{k}\right)} y - y + \frac{h}{\delta^2} c_s \end{aligned} \quad (10)$$

sistemi bulunur. Kısalık bakımından (10) sistemindeki parametreler

$$\frac{k_m \delta}{k} = \gamma, \frac{h}{\delta^2} c_s = \eta, \frac{a_s \delta}{k} = \xi_s, K \frac{k}{\delta} = T, \frac{\beta_s}{\delta} = \alpha, \frac{\mu_s}{\delta} = \mu \quad (11)$$

alınarak yeniden düzenlenirse (10) sisteminden,

$$\begin{aligned} F(x, y) &= \frac{dx}{d\tau} = \alpha x \left(1 - \frac{x}{T}\right) - x\mu - \frac{x}{1 + x\xi_s} y \\ G(x, y) &= \frac{dy}{d\tau} = \frac{x}{1 + x\gamma} y - y + \eta \end{aligned} \quad (12)$$

yeni sistemi elde edilmiş olur. Ayrıca (7) sisteminde, özel bağışıklık sistemi hücrelerinin çoğalma oranı, bozulma oranlarından daha büyük olarak kabul edildi. Buna göre;

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{kS}{1 + k_m S} = \frac{k}{k_m} > \delta, \text{ yani}$$

$$\frac{k_m \delta}{k} < 1 \quad (13)$$

elde edilir. (11) ve (13) birlikte dikkate alındığında;

$$\gamma < 1 \quad (14)$$

elde edilir. Ayrıca (12) sistemi için biyolojik olarak çalışılan bölge $T \neq \frac{1}{1-\gamma}$ olmak üzere,

$\Omega =$

$$\left\{ (x, y) \in R^2 : 0 \leq x \leq T, \eta \leq y \leq \frac{e^{\frac{T-1-T\gamma}{1+T\gamma}(x+y(0))} - \eta}{\frac{T-1-T\gamma}{1+T\gamma}} \right\} \quad (15)$$

şeklindedir.

3. Modelin Kalitatif Analizi:

Bu kısımda (12) sisteminin dengelerinin varlığı ve kararlılığı araştırıldı.

3.1. Denge Noktaları

(12) nin dengeleri,

$$x \left(\alpha \left(1 - \frac{x}{T} \right) - \mu - \frac{1}{1+x\xi_S} y \right) = 0 \quad (16)$$

$$\frac{x}{1+x\gamma} y - y + \eta = 0$$

sisteminden elde edilir. E_0 , enfeksiyondan bağımsız denge noktasını temsil etsin. Bu durumda (16) denklem sisteminde $x = 0$ alınır; $E_0 = (0, \eta)$ bulunur. Diğer denge ya da dengeler,

$$\alpha \left(1 - \frac{x}{T} \right) - \mu - \frac{1}{1+x\xi_S} y = 0 \quad (17)$$

$$\frac{x}{1+x\gamma} y - y + \eta = 0$$

denklemlerden elde edilir. (17) sistemindeki denklemlerden y nin çekilmesiyle;

$$y = f(x) = \eta \left(\frac{1+x\gamma}{1+x\gamma-x} \right) \quad (18)$$

$$y = g(x) = \left(\alpha \left(1 - \frac{x}{T} \right) - \mu \right) (1+x\xi_S)$$

bulunur. $x, y \geq 0$ olmak üzere muhtemel diğer denge ya da dengeleri bulabilmek için (18) sisteminde null-cline tanımı kullanılarak $f(x) = g(x)$ olacak şekilde $f(x)$ ve $g(x)$ fonksiyonlarının grafiklerinden faydalanıldı.

(18) denklem sistemindeki ilk denklemin grafiği için

$$y = f(x) = \eta \left(\frac{1+x\gamma}{1+x\gamma-x} \right) \quad (19)$$

olduğu dikkate alınır $f(x)$ fonksiyonu aşağıdakileri sağlar:

• $1+x\gamma-x \neq 0$ olduğundan tanım kümesi $R_+ - \left\{ \frac{1}{1-\gamma} \right\}$ olur.

$$\lim_{x \rightarrow \left(\frac{1}{1-\gamma} \right)^-} f(x) = \eta \left(\frac{1+x\gamma}{1+x\gamma-x} \right) = +\infty,$$

$$\lim_{x \rightarrow \left(\frac{1}{1-\gamma} \right)^+} f(x) = \lim_{x \rightarrow \left(\frac{1}{1-\gamma} \right)^+} \eta \left(\frac{1+x\gamma}{1+x\gamma-x} \right) = -\infty \text{ ve}$$

$\lim_{x \rightarrow \pm\infty} f(x) = \lim_{x \rightarrow \pm\infty} \eta \left(\frac{1+x\gamma}{1+x\gamma-x} \right) = -\eta \left(\frac{\gamma}{1-\gamma} \right)$ olduğu için $x_{dusey} = \frac{1}{1-\gamma}$ düşey asimptot ve $y_{yatay} = \eta \left(\frac{\gamma}{\gamma-1} \right)$ yatay asimptottur. Ayrıca (14) den dolayı $x_{dusey} > 0$ ve $y_{yatay} < 0$ oldukları açıktır.

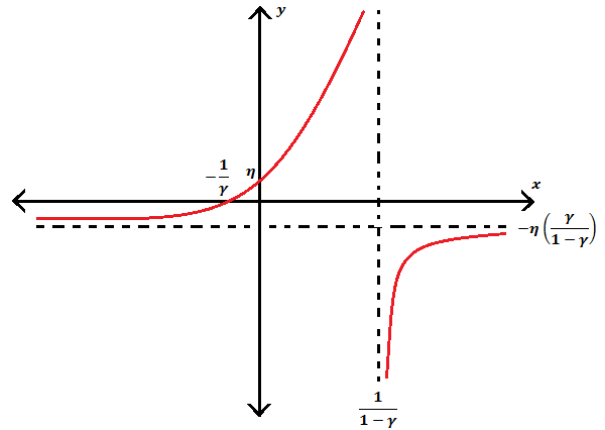
• Eksenleri kestiği noktalar, $(0, \eta)$ ve $\left(-\frac{1}{\gamma}, 0 \right)$ dir.

• $f(x)$ fonksiyonunun pozitif ve negatif olduğu aralıklar ile türevi vasıtasıyla artan ve azalan olduğu aralıklar aşağıdaki şekilde bulunur. $x \in \left(0, \frac{1}{1-\gamma} \right)$ ise $f(x) > 0$ ve $x \in \left(\frac{1}{1-\gamma}, \infty \right)$ ise $f(x) < 0$ dir. $f'(x) = \eta \frac{1}{(1+x\gamma-x)^2} > 0$ olup f fonksiyonu her yerde artandır ve $f''(x) = \frac{2\eta(1-\gamma)}{(1+x\gamma-x)^3}$ olup f fonksiyonu $x \in (-\infty, x_{dusey})$ aralığında konveks, $x \in (x_{dusey}, \infty)$ aralığında konkavdır.

• İşaret tablosu;

x	$-\infty$	$-\frac{1}{\gamma}$	0	$\frac{1}{1-\gamma}$	$+\infty$
y'		+++	+++	+++	+++
y	$y = \eta \left(\frac{\gamma}{\gamma-1} \right)$	0	η	$+\infty$	$-\infty$
		0	η	$+\infty$	$y = \eta \left(\frac{\gamma}{\gamma-1} \right)$

şeklindedir. Böylece (19) fonksiyonunun grafiği Şekil 1 de gösterilmiştir.



Şekil 1. (19) fonksiyonunun grafiği

(18) denklem sistemindeki ikinci denklemin grafiği için

$$y = g(x) = \left(\alpha \left(1 - \frac{x}{T} \right) - \mu \right) (1 + x\xi_S) \quad (20)$$

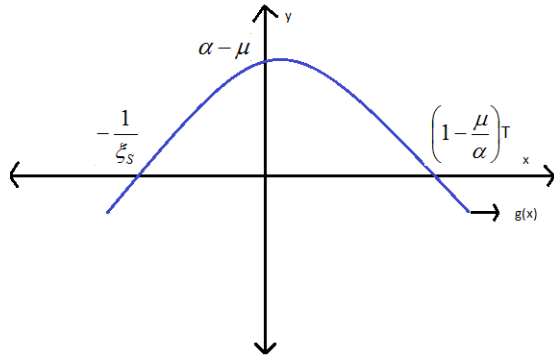
olduğu dikkate alınırsa $g(x)$ parabolü aşağıdakileri sağlar:

- Eksenleri kestiği noktalar $(0, \alpha - \mu)$, $(-\frac{1}{\xi_S}, 0)$ ve $((1 - \frac{\mu}{\alpha})T, 0)$ şeklindedir.
- Tepe noktası;

$$(x_{tepe}, y_{tepe}) = \left(\left(\left[1 - \frac{\mu}{\alpha} \right] \xi_S T - 1 \right) \frac{1}{2\xi_S}, \frac{\alpha}{4\xi_S T} \left(\left[1 - \frac{\mu}{\alpha} \right] \xi_S T + 1 \right)^2 \right) \quad (21)$$

olur.

- Böylece (20) fonksiyonunun grafiği Şekil 2.2.2 de gösterilmiştir.

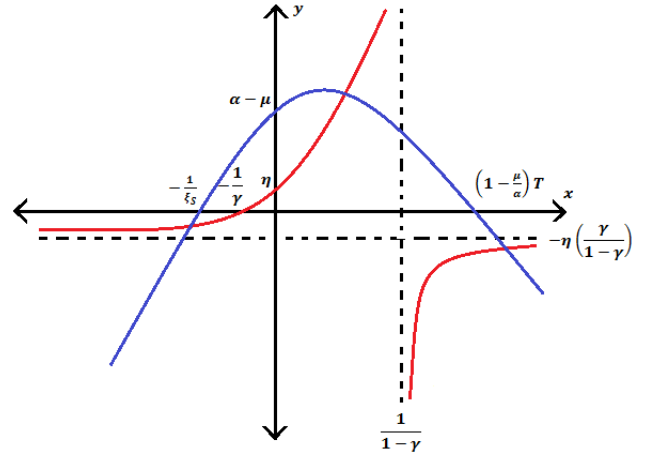


Şekil 2. (20) fonksiyonunun grafiği

(19) ve (20) fonksiyonlarının grafiklerinin birinci bölgede oluşan muhtemel kesim noktaları (12) denklem sistemi için enfeksiyondan bağımsız denge noktası dışındaki muhtemel denge noktalarını (varsa) verecektir. (12) sisteminde bağışıklık sistemi hücrelerinin özel yanıtına ihtiyaç duyulması ve dolayısıyla bu fonksiyonlarının 1. bölgede kesim nokta ya da noktalarını araştırabilmek için $\alpha > \mu$ olmalıdır. (22)

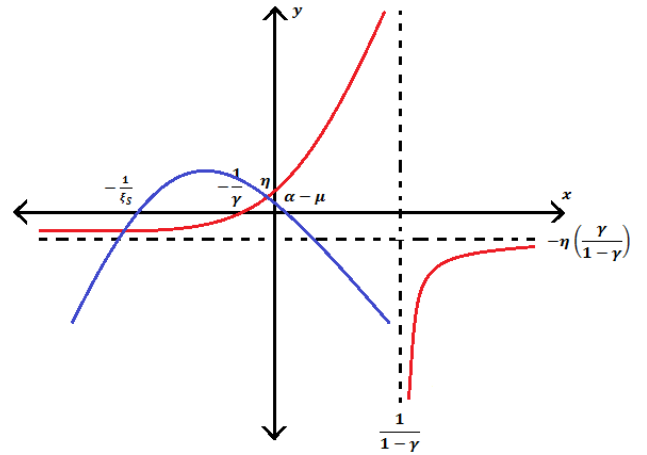
Şekil 1 ve Şekil 2 den sırasıyla (19) ve (20) fonksiyonlarının kesim noktalarını bulmak için olası durumlar $\alpha - \mu > \eta$ ve $\eta > \alpha - \mu$ şeklindedir.

- $\alpha - \mu > \eta$ olsun. $f(x) = g(x)$ denklemi $x \in (0, \frac{1}{1-\gamma})$ aralığında bir tek pozitif çözüme sahiptir. Bu kesim noktası (x_1^*, y_1^*) olup Şekil 3 de görülmektedir.



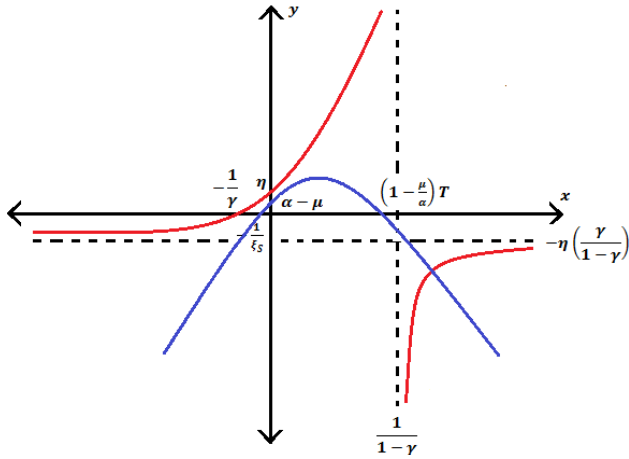
Şekil 3. $\alpha - \mu > \eta$ durumunda (19) ve (20) fonksiyonlarının grafikleri

- $\eta > \alpha - \mu$ olsun. Bu durumda ortak çözümden ya denge noktası yoktur ya da 2 tane denge noktasına sahip olacaktır. Eğer $x_{tepe} < 0$ ise (19) ve (20) fonksiyonlarının pozitif bölgede hiç kesim noktası yoktur. Burada x_{tepe} , (21) de tanımlandığı gibi olup aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.

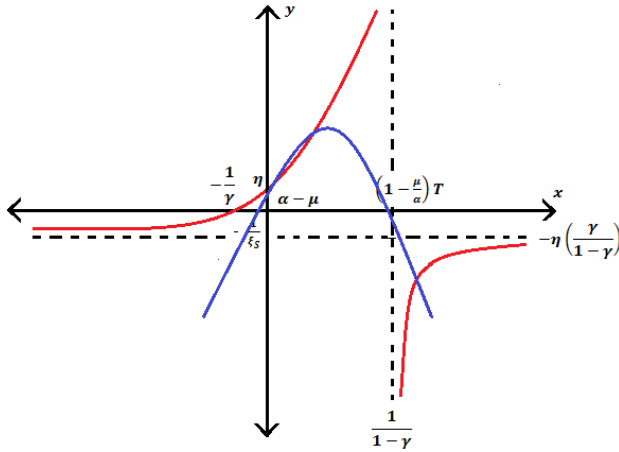


Şekil 4. $\eta > \alpha - \mu$ ve $x_{tepe} < 0$ durumunda (19) ve (20) fonksiyonlarının grafikleri

- $\eta > \alpha - \mu$ ve $x_{tepe} > 0$ durumunda ortak çözümden ya denge noktası yoktur ya da 2 tane denge noktasına sahip olup aşağıdaki şekillerle ifade edilebilirler.



Şekil 5. $\eta > \alpha - \mu$ ve $x_{tepe} > 0$ durumunda (19) ve (20) fonksiyonlarının 1. bölgede kesim noktasının bulunmadığı olası grafikleri



Şekil 6. $\eta > \alpha - \mu$ ve $x_{tepe} > 0$ durumunda (19) ve (20) fonksiyonlarının 1. bölgede 2 kesim noktasının bulunduğu olası grafikleri

Son olarak

$$\eta > \alpha - \mu \text{ ve } x_{tepe} > 0 \quad (23)$$

olsun. Şekil 5 ve Şekil 6 arasındaki ayırım; $x \in \left(0, \frac{1}{1-\gamma}\right)$ aralığında $h(x) = f(x) - g(x)$ olacak şekilde bir $h(x)$ fonksiyonu tanımlansın. Bu fonksiyonun diskriminantı pozitif ve iki farklı pozitif apsisli ekstremum değeri varsa $f(x) = g(x)$ denklemi Şekil 6 da görülebileceği gibi pozitif bölgede 2 kesim noktasına sahiptir. Aksi durumda bu aralıkta kesim noktası yoktur. Dolayısıyla;

$$h(x) = \eta \left(\frac{1 + x\gamma}{1 + x\gamma - x} \right) - \left(\alpha \left(1 - \frac{x}{T} \right) - \mu \right) (1 + x\xi_S) \quad (24)$$

olup $h(x) = \frac{\eta + x\eta\gamma - (x(\gamma-1)+1)(x\xi_S+1)(\alpha(1-\frac{x}{T})-\mu)}{1+x\gamma-x}$ olarak ifade edilebilir. $x \in \left(0, \frac{1}{1-\gamma}\right)$ aralığında $h(x) = 0$ denklemi; $k(x) = P_1x^3 + P_2x^2 + P_3x + P_4 = 0$ olmak üzere,

$$k(x) = (1-\gamma) \frac{\alpha}{T} \xi_S x^3 - \xi_S \left((1-\gamma)(\alpha-\mu) + (2-\gamma) \frac{\alpha}{T} \right) x^2 - \left(((1-\gamma) - \xi_S)(\alpha-\mu) + \frac{\alpha}{T} + \eta\gamma \right) x - \left(((1-\gamma) - \xi_S)(\alpha-\mu) + \frac{\alpha}{T} + \eta\gamma \right) x + (\alpha - \mu - \eta) = 0 \quad (25)$$

şeklinde yazılabilir. Burada, P_1 , P_2 , P_3 ve P_4 parametreleri;

$$\begin{aligned} P_1 &= (1-\gamma) \frac{\alpha}{T} \xi_S \\ P_2 &= -\xi_S \left((1-\gamma)(\alpha-\mu) + (2-\gamma) \frac{\alpha}{T} \right) \\ P_3 &= -\left(((1-\gamma) - \xi_S)(\alpha-\mu) + \frac{\alpha}{T} + \eta\gamma \right) \\ P_4 &= (\alpha - \mu - \eta) \end{aligned} \quad (26)$$

olup, (14) den $P_1 > 0$, (14) ve (22) den $P_2 < 0$ ve (23) den $P_4 < 0$ biçimindedirler.

(25) deki $k(x) = 0$ denkleminin 3 pozitif kökü varsa, (24) deki $h(x)$ fonksiyonunun $x \in \left(0, \frac{1}{1-\gamma}\right)$ aralığında 2 pozitif kökü vardır. Dolayısıyla $k(x) = 0$ denkleminin diskriminantının pozitif ve pozitif apsisli olan 2 farklı ekstremum değeri olması gerekir.

Böylece, x değişkenine göre düzenlenen ve üçüncü dereceden reel katsayılı (25) ifadesinin diskriminantı;

$$\begin{aligned} \Delta &= P_3^2 P_2^2 - 4P_4 P_2^3 - 4P_3^3 P_1 \\ &+ 18P_1 P_2 P_3 P_4 - 27P_1^2 P_4^2 > 0 \end{aligned} \quad (27)$$

şeklindedir. Ayrıca (25) ve (26) den

$$k'(x) = 3P_1x^2 + 2P_2x + P_3 = 0$$

denkleminin ekstremum noktalarının apsis değerleri;

$$x_{1,2} = \frac{-P_2 \pm \sqrt{P_2^2 - 3P_1P_3}}{3P_1}, P_2^2 - 3P_1P_3 > 0 \quad (28)$$

olur. Dolayısıyla,

$$P_2^2 > 3P_1P_3 > 0 \quad (29)$$

olduğunda (28) de verilen ekstremum değerlerinin apsislerinin her ikisi de pozitif reel sayıdır.

O halde, $\eta > \alpha - \mu$ ve $x_{tepe} > 0$ durumunda eğer (27) ve (29) sağlanırsa $x \in \left(0, \frac{1}{1-\gamma}\right)$ aralığında $f(x) = g(x)$ denkleminin 2 çözümü sahip ve böylece (12) sisteminin bu aralıkta iki pozitif dengesi vardır.

Böylece aşağıdaki önerme elde edilir.

Önerme 3.1. (12) sistemi her zaman enfeksiyondan bağımsız denge noktası olan $E_0 = (0, \eta)$ denge noktasına sahiptir. Ayrıca $x \in \left(0, \frac{1}{1-\gamma}\right)$ aralığında $\alpha - \mu > \eta$ ise $E_1 = (x_1^*, y_1^*)$ ve $\eta > \alpha - \mu$, $x_{tepe}, \Delta > 0$ ve $P_2^2 > 3P_1P_3 > 0$ ise birbirlerinden farklı $E_2 = (x_2^*, y_2^*)$, $E_3 = (x_3^*, y_3^*)$ dengeleri de vardır. Burada x_{tepe} (21) de ve Δ ise (27) de verilmiştir.

Tablo 1 de (12) sisteminin muhtemel denge noktalarının varlık koşulları ile ilgili bir özet verilmiştir.

Tablo 1. (12) sisteminin denge noktalarının biyolojik varlık koşulları

Denge noktası varlık koşulu	Denge noktası sayısı	Denge noktası
Her durumda	1	$E_0 = (0, \eta)$
$\alpha - \mu > \eta$	1	$E_1 = (x_1^*, y_1^*)$, $x_1^* \in \left(0, \frac{1}{1-\gamma}\right)$
$\eta > \alpha - \mu$ ve		$E_2 = (x_2^*, y_2^*)$,
$x_{tepe}, \Delta > 0$,	2	$E_3 = (x_3^*, y_3^*)$,
$P_2^2 > 3P_1P_3 > 0$		$x_2^*, x_3^* \in \left(0, \frac{1}{1-\gamma}\right)$, $x_2^* < x_3^*$
<small>x_{tepe}, (23)' de ve P_1, P_2, P_3 ve Δ ise sırasıyla (28) ve (29)' da gösterildikleri gibidirler.</small>		

3.2. Denge Noktalarının Kararlılık Analizi

(12) sisteminin jakobiyen matrisi,

$$J = \begin{pmatrix} F_x & F_y \\ G_x & G_y \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \alpha \left(1 - 2\frac{x}{T}\right) - \mu - \frac{y}{(1+x\xi_S)^2} & -\frac{x}{1+x\xi_S} \\ \frac{y}{(1+x\gamma)^2} & \frac{x(1-\gamma) - 1}{1+x\gamma} \end{pmatrix} \quad (30)$$

dir. (30) un determinanı ve izi sırasıyla

$$\begin{aligned} & \left(\alpha \left(1 - \frac{2x}{T}\right) - \mu - \frac{y}{(1+x\xi_S)^2} \right) \frac{x(1-\gamma) - 1}{1+x\gamma} + \frac{xy}{(1+x\xi_S)(1+x\gamma)^2} \\ & \alpha \left(1 - \frac{2x}{T}\right) - \mu - y \frac{1}{(1+x\xi_S)^2} + \frac{x(1-\gamma) - 1}{1+x\gamma} \end{aligned} \quad (31)$$

şeklinindedir.

• $E_0 = (0, \eta)$ için (30) da verilen jakobiyen matris,

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} \alpha - \mu - \eta & 0 \\ \eta & -1 \end{pmatrix} \text{ olur.}$$

Eğer,

$$\alpha - \mu < \eta \quad (32)$$

ise $\det J(E_0) = -\alpha + \mu + \eta > 0$ ve $\text{Tr} J(E_0) = \alpha - \mu - \eta - 1 < 0$ şartları sağlanır. Routh-Hurwitz kriterinden E_0 yerel asimtotik karardır.

• Diğer muhtemel denge noktası ya da noktalarının $f(x) = g(x)$ denkleminin çözümünden elde edilen 0, 1 ya da 2 tane olduğu ve varlık koşulları Önerme 3.1 de ifade edilmişti. (x^*, y^*) , bu koşullar altında elde edilen denge noktalarının genel halini gösterebilir. Bu denge noktalarını doğrudan (31) de yerlerine yazarak kararlılıklarını incelemek çok zordur. Bu nedenle (30) daki jakobiyen matrisle ilgili bazı düzenlemelere gitmek gerekir. (x^*, y^*) çözümlerinin (18) den,

$$y^* = g(x^*) = \left(\alpha \left(1 - \frac{x^*}{T}\right) - \mu \right) (1 + x^*\xi_S) \quad (33)$$

$$y^* = f(x^*) = \eta \left(\frac{1 + x^*\gamma}{1 + x^*\gamma - x^*} \right)$$

sistemini sağlayacakları açıktır. (x^*, y^*) çözümlerine göre (30) daki jakobiyen matris,

$$J(x^*, y^*) = \begin{pmatrix} \alpha \left(1 - 2\frac{x^*}{T}\right) - \mu - \frac{y^*}{(1+x^*\xi_S)^2} & -\frac{x^*}{1+x^*\xi_S} \\ \frac{y^*}{(1+x^*\gamma)^2} & \frac{x^*(1-\gamma) - 1}{1+x^*\gamma} \end{pmatrix} \quad (34)$$

şeklinde verilir. (34) daki jakobiyen matrisinin elemanları,

$$\alpha \left(1 - 2\frac{x^*}{T}\right) - \mu - \frac{y^*}{(1+x^*\xi_S)^2} = \frac{x^*}{(1+x^*\xi_S)} g'(x^*) \quad (35)$$

ve

$$\frac{y^*}{(1+x^*\gamma)^2} = \eta \frac{f'(x^*)}{f(x^*)}, \quad \frac{x^*(1-\gamma) - 1}{1+x^*\gamma} = -\frac{\eta}{f(x^*)} \quad (36)$$

şeklinde açılabilirler. (35) ve (36) nın (34) daki jakobiyen matriste yerlerine yazılmasıyla;

$$J^* = \begin{pmatrix} \frac{x^*}{(1+x^*\xi_S)}g'(x^*) & -\frac{x^*}{1+x^*\xi_S} \\ \eta \frac{f'(x^*)}{f(x^*)} & -\frac{\eta}{f(x^*)} \end{pmatrix} \quad (37)$$

bulunur. Kararlılık analizi için gerekli olan (37) nin determinanı ve izi

$$\det(J^*) = \frac{x^*\eta}{(1+x^*\xi_S)f(x^*)}(f'(x^*) - g'(x^*)) > 0 \quad (38)$$

$$\text{Tr}(J^*) = \frac{x^*g'(x^*)f(x^*) - \eta(1+x^*\xi_S)}{(1+x^*\xi_S)f(x^*)} < 0$$

şeklinde olup $x \in (0, \frac{1}{1-\gamma})$ aralığında $f(x^*) > 0$ olduğu göz önüne alınır (38) den kararlılık şartları şu şekilde kısaltılabilir:

Eğer,

$$(i) \quad g'(x^*) < f'(x^*)$$

$$(ii) \quad g'(x^*)f(x^*) < \eta \frac{(1+x^*\xi_S)}{x^*} \quad (39)$$

şartları sağlanırsa, o zaman $f(x^*) = g(x^*)$ denkleminin $x \in (0, \frac{1}{1-\gamma})$ aralığında var olan muhtemel denge nokta ya da noktaları yerel asimtotik kararlıdır.

Önerme 3.2. (x^*, y^*) , Önerme 3.1 de ifade edilen 1 ya da 2 pozitif denge noktasının genel halini gösterebilir. Eğer $x_{tepe} < 0$ veya $0 < x_{tepe} < x^* < \frac{1}{1-\gamma}$ ise bu denge noktası (39) koşullarını sağlar ve (12) sistemi için yerel asimtotik kararlı denge noktasıdır.

İspat. Önerme 3.1 de ifade edilen 1 ya da 2 pozitif denge noktası var olsun. O zaman ya $E_1 = (x_1^*, y_1^*)$ ya da $E_2 = (x_2^*, y_2^*)$ ve $E_3 = (x_3^*, y_3^*)$ denge noktaları mevcuttur.

$x_{tepe} < 0$ olsun. x_{tepe} , g fonksiyonunun tepe noktası olduğundan dolayı $x \in (0, \frac{1}{1-\gamma})$ aralığında $g' < 0$ olur. Ayrıca bu aralıkta $f, f' > 0$ olup (39) daki (i) şartı sağlanır. Yine bu aralıkta $g'f < 0$ ve $\eta \frac{1+x^*\xi_S}{x^*} > 0$ olduğundan (ii) şartı sağlanmış olur. Böylece Tablo 1 den $x_{tepe} < 0$ olduğunda sadece $E_1 = (x_1^*, y_1^*)$ dengesi mevcut olup Routh-Hurwitz' den bu denge noktası (12) sistemi için yerel asimtotik kararlıdır.

$0 < x_{tepe} < x^* < \frac{1}{1-\gamma}$ olsun. $\alpha - \mu > \eta$ durumunda sadece $E_1 = (x_1^*, y_1^*)$ dengesi, $\eta > \alpha - \mu$, $x_{tepe}, \Delta > 0$ ve $P_2^2 > 3P_1P_3 > 0$ durumunda ise $E_2 = (x_2^*, y_2^*)$ ve $E_3 = (x_3^*, y_3^*)$ dengeleri mevcuttur. Bu muhtemel denge noktaları eğer $x \in (x_{tepe}, \frac{1}{1-\gamma})$ aralığında iseler $g' < 0$ olacağından dolayı (39) koşulları $x_{tepe} < 0$ durumuna

benzer şekilde sağlanır yani bu muhtemel denge noktaları, Routh-Hurwitz kriterinden yerel asimtotik kararlıdır. İspat böylece ispat tamamlanmış olur.

Tablo 2 den (12) sisteminin denge noktalarının biyolojik varlık ve yerel asimtotik kararlılık koşulları verilmiştir. Ayrıca, bu çalışmada, kısalık bakımından yerel asimtotik kararlılık ifadesi yerine YAK kullanılmıştır.

Tablo 2. (12) sisteminin denge noktalarının biyolojik varlık ve yerel asimtotik kararlılık koşulları

Denge noktası varlık koşulu	Denge noktası	Yerel Asimtotik Kararlılık koşulu
Her durumda	$E_0 = (0, \eta)$	$\alpha - \mu < \eta$
$\alpha - \mu > \eta > 0$	$E_1 = (x_1^*, y_1^*),$ $x_1^* \in (0, \frac{1}{1-\gamma})$	$x_{tepe} < 0$ veya $0 < x_{tepe} < x_1^* < \frac{1}{1-\gamma}$
$\eta > \alpha - \mu > 0$ ve $x_{tepe}, \Delta > 0,$ $P_2^2 > 3P_1P_3 > 0$	$E_2 = (x_2^*, y_2^*)$ ve $E_3 = (x_3^*, y_3^*),$ $x_2^*, x_3^* \in (0, \frac{1}{1-\gamma})$	$0 < x_{tepe} < x_i^* < \frac{1}{1-\gamma}$ $i = 2$ veya 3

3.2. Denge Noktalarının Çatallanma Analizi

Yorum:

- $x_{tepe} < 0$ olsun.
 - $\alpha - \mu > \eta > 0$ ise $E_0 = (0, \eta)$ kararsız $E_1 = (x_1^*, y_1^*)$ yerel asimtotik kararlı denge noktasıdır.
 - $\eta > \alpha - \mu > 0$ ise $E_0 = (0, \eta)$ YAK denge noktası iken $E_1 = (x_1^*, y_1^*)$ dengesi gözden kaybolur.
- $0 < x_{tepe} < x_i^* < \frac{1}{1-\gamma}, i = 1, 2, 3$ ve $\Delta > 0$ olsun.
 - $\alpha - \mu > \eta > 0$ ise $E_0 = (0, \eta)$ kararsız $E_1 = (x_1^*, y_1^*)$ yerel asimtotik kararlı denge noktasıdır.
 - $\eta > \alpha - \mu > 0$ ise $E_1 = (x_1^*, y_1^*)$ dengesi gözden kaybolurken $E_0 = (0, \eta), E_2 = (x_2^*, y_2^*)$ ve/veya $E_3 = (x_3^*, y_3^*)$ YAK denge noktalarıdır.

Önerme 3.3: $r = \alpha - \mu - \eta$, çatallanma parametresi olsun. $-2\sqrt{\eta} < r + 1 < 2\sqrt{\eta}$ ve $r < \eta$ durumunda $r = r^* = 1$ de bir supercritical Hopf çatallanması vardır. (Buradaki denge noktasının kararlılık koşulu $r < 0$)

İspat: (12) denklem sistemini tekrar göz önüne alalım. Burada ilk bulduğumuz denge noktası enfeksiyondan bağımsız denge noktası olan $E_0(0, \eta)$ denge noktasıydı. Bu noktada hesaplanan jakobiyen matrisin öz değerleri bir hopf çatallanması hakkında bilgi verir. Dolayısıyla bu denge noktasında hesaplanan jakobiyen matris $J(E_0) = \begin{pmatrix} \alpha - \mu - \eta & 0 \\ \eta & -1 \end{pmatrix}$ olup $Tr(J) = \alpha - \mu - \eta - 1$ ve $Det(J) = -\alpha + \mu + \eta + \eta = -\alpha + \mu + 2\eta$ gözönüne alındığında elde edilen karakteristik denklem;

$$\lambda^2 - Tr(J)\lambda + Det(J) = 0 \quad (40)$$

olur. Hopf çatallanmasını inceleyebilmemiz için diskriminantın negatif olması gereklidir. Böylece; (40) da elde edilen karakteristik denklemin diskriminantı Δ_1 olsun. Eğer;

$$-2\sqrt{\eta} < \alpha - \mu - \eta + 1 < 2\sqrt{\eta} \quad (41)$$

ise $\Delta_1 < 0$ olur. Dolayısıyla $J(E_0)$ ' in öz değerleri;

$$\begin{aligned} \lambda_{1,2} &= \frac{(\alpha - \mu - \eta - 1) \pm i \sqrt{4(-\alpha + \mu + 2\eta) - (\alpha - \mu - \eta - 1)^2}}{2} \\ &= \alpha(\alpha, \mu, \eta) \pm i \beta(\alpha, \mu, \eta) \end{aligned}$$

olarak ifade edildiğinde;

$$\alpha(\alpha, \mu, \eta) = Re\lambda_{1,2} = \frac{\alpha - \mu - \eta - 1}{2} \text{ ve}$$

$$\beta(\alpha, \mu, \eta) = Im\lambda_{1,2} = \frac{\sqrt{4(-\alpha + \mu + 2\eta) - (\alpha - \mu - \eta - 1)^2}}{2}$$

olur. Çatallanma parametresi r olmak üzere $r = \alpha - \mu - \eta$ olarak alınsın. Böylece, $\alpha(r) = \frac{r-1}{2}$ ve $\beta(r) = \frac{\sqrt{4(\eta-r)-(r-1)^2}}{2}$ olur. $r^* = 1$ çatallanma değerinde $\alpha(r^*) = 0$ olmak üzere $\left. \frac{d\alpha(r)}{dr} \right|_{r^*=1} = \frac{1}{2} \neq 0$ olur. Ayrıca $\beta(r^*) = \sqrt{\eta - r}$ olup, eğer

$$\eta > r \quad (42)$$

ise $\beta(r^*) \neq 0$ dir.

Sonuç olarak (41) ve (42) sağlanırsa $r = r^* = 1$ de bir supercritical Hopf çatallanması vardır.

Önerme 3.4: $r = \frac{\eta}{f(x^*)} - \frac{x^*g'(x^*)}{(1+x^*\xi_S)}$, çatallanma parametresi olsun. Eğer $\left(\frac{\eta}{f(x^*)} - \frac{x^*g'(x^*)}{(1+x^*\xi_S)} \right)^2 < 4 \frac{\eta}{f(x^*)} \frac{x^*g'(x^*)}{(1+x^*\xi_S)} \left(\frac{f'(x^*)}{g'(x^*)} - 1 \right)$ ise $r = r^* = 0$ da bir Hopf çatallanması vardır.

İspat: $E_1 = (x_1^*, y_1^*)$ veya $E_2 = (x_2^*, y_2^*)$ ve $E_3 = (x_3^*, y_3^*)$ denge noktaları için A ve B değerleri,

$$A = \frac{\eta}{f(x^*)}, B = \frac{x^*g'(x^*)}{(1+x^*\xi_S)} \quad (43)$$

olsunlar. (37) daki jakobiyen matristen elde edilen karakteristik denklem;

$$\lambda^2 + \lambda(A - B) + AB \frac{(f'(x^*) - g'(x^*))}{g'(x^*)} = 0 \quad (44)$$

olur. (44) den elde edilen karakteristik denklemin diskriminantı Δ_2 olmak üzere;

$$\Delta_2 = (A - B)^2 - 4AB \left(\frac{f'(x^*)}{g'(x^*)} - 1 \right) \quad (45)$$

şeklinde gösterilir. Eğer

$$(A - B)^2 < 4AB \left(\frac{f'(x^*)}{g'(x^*)} - 1 \right) \quad (46)$$

ise $\Delta_2 < 0$ dir. Dolayısıyla (44) karakteristik denklemin kökleri aşağıdaki gibidir.

$$\lambda_{1,2} = \frac{-(A - B) \pm i \sqrt{4AB \left(\frac{f'(x^*)}{g'(x^*)} - 1 \right) - (A - B)^2}}{2} \quad (47)$$

Kökler $\lambda_{1,2} = \alpha(A, B) \pm i \beta(A, B)$ olarak ifade edilirse, $\alpha(A, B) = Re\lambda_{1,2} = \frac{-(A-B)}{2}$ ve

$$\beta(A, B) = Im\lambda_{1,2} = \frac{\sqrt{4AB \left(\frac{f'(x^*)}{g'(x^*)} - 1 \right) - (A-B)^2}}{2}$$

olarak yazılır. Çatallanma parametresi r olmak üzere $r = A - B$ olarak alınsa,

$$\alpha(r) = \frac{-r}{2}, \beta(r) = \frac{\sqrt{4AB \left(\frac{f'(x^*)}{g'(x^*)} - 1 \right) - r^2}}{2}$$

olur. Burada $r^* = 0$ olmak üzere $r = r^*$ da $\alpha(r^* = 0) = 0$, $\left. \frac{d\alpha(r)}{dr} \right|_{r^*=0} = -\frac{1}{2} \neq 0$ olur. Ayrıca (46) dan dolayı

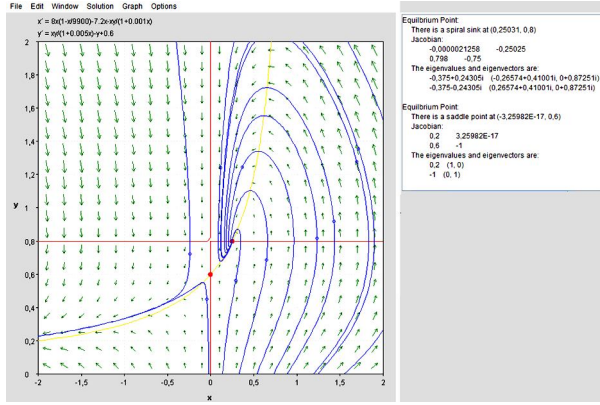
$$\beta(r^* = 0) = \sqrt{AB \left(\frac{f'(x^*)}{g'(x^*)} - 1 \right)} \neq 0 \text{ olur.}$$

Böylece eğer A ve B parametreleri (43) de ifade edildiği gibi ve $r = A - B$ olmak üzere eğer (46) sağlanırsa o zaman $r = r^* = 0$ da bir supercritical Hopf çatallanması vardır.

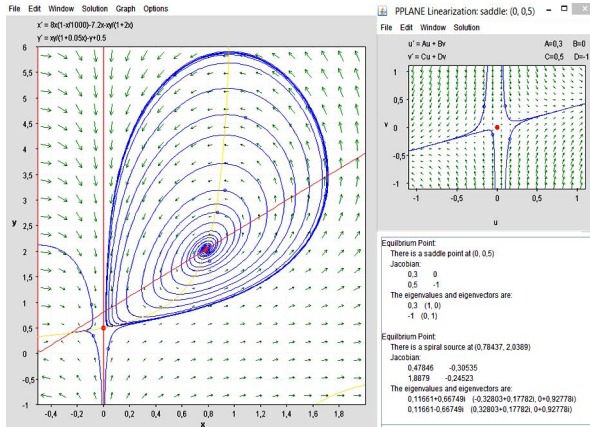
4. Bazı Nümerik Çalışmalar

Şekil 7 - Şekil 11 de gösterilen nümerik çalışmalarda, literatürden elde edilen veriler ya da sayısal olarak yakın veriler kullanılmıştır. Ayrıca Tablo 2 de gösterilen sonuçlarla uyumlu olarak (12) otonom sisteminin farklı çözüm grafikleri gösterilmiştir.

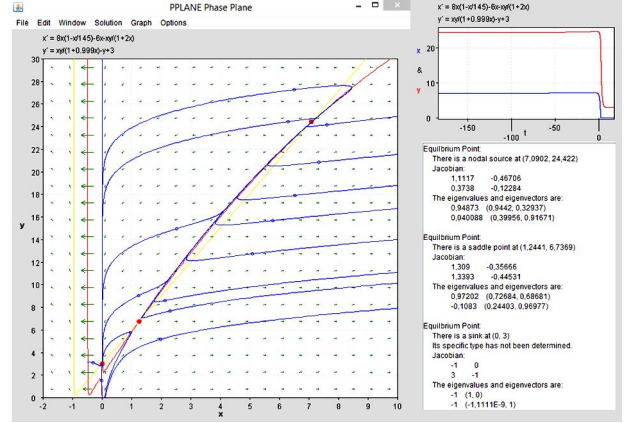
Bu kısımdaki nümerik çalışmalar için pplane.jar programı kullanılarak (12) diferansiyel denklem sisteminin kalitatif analizinin sonuçlarıyla uyumlu grafikler elde edilmiştir.



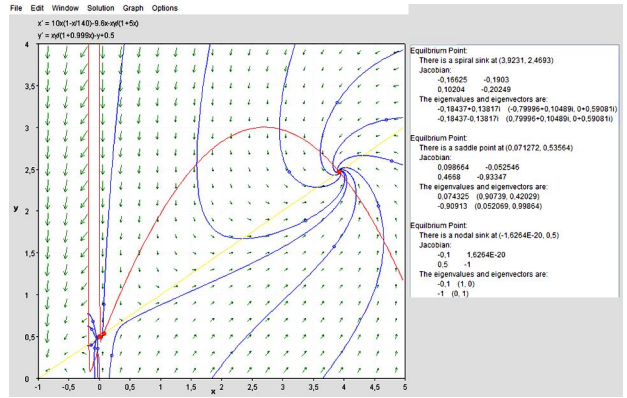
Şekil 7. $\alpha - \mu > \eta$ ve $x_{tepe} = -5 < 0$ durumunda E_0 (Kararsız) ve E_1 (YAK) dengelerinin zamana bağlı değişimleri



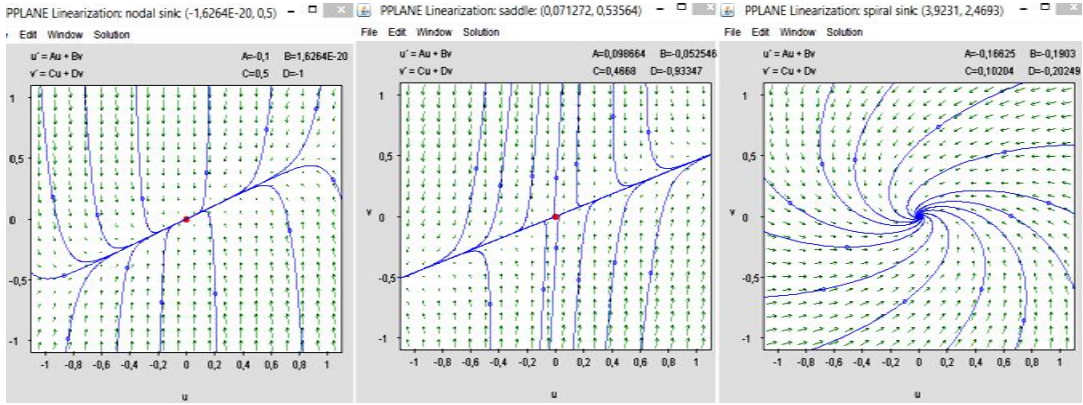
Şekil 8. $\alpha - \mu > \eta$ ve $x_{tepe} = 49.75 > 0$ durumunda E_0 (Kararsız) ve E_1 (Kararsız) dengelerinin zamana bağlı değişimleri



Şekil 9. $\alpha - \mu < \eta$, $P_1P_3 = 0.000104367 > 0$, $P_2^2 - 3P_1P_3 = 0.013375227 > 0$, $\Delta = 0.00555469 > 0$ ve $x_{tepe} = 17.87500 > 0$ durumunda E_0 (YAK), E_1 (Kararsız) ve E_2 (Kararsız) $x_1^*, x_2^* < x_{tepe}$ dengelerinin zamana bağlı değişimleri



Şekil 10. $\alpha - \mu < \eta$, $P_1P_3 = 0.00051024 > 0$, $P_2^2 - 3P_1P_3 = 0.13046301 > 0$, $\Delta = 0.240809544 > 0$ ve $x_{tepe} = 2.7 > 0$ durumunda E_0 (YAK), E_1 (Kararsız) ve E_2 (YAK) $x_1^* < x_{tepe} < x_2^*$ dengelerinin zamana bağlı değişimleri



Şekil 11. Şekil 10 daki koşullar altında, lineerleştirilmiş E_0 , E_1 ve E_2 dengelerinin analizi

5. Sonuç

(7) modeli için (12) sistemindeki $\alpha - \mu$ değeri patojenin net gelişim oranını temsil ederken η değeri bağışıklık sistemi hücrelerinin ilk yanıtındaki (doğal yanıt ya da özel olmayan yanıt) üretim oranını temsil etmektedir.

Eğer $\alpha - \mu < \eta$ ise, o zaman ya bağışıklık sisteminin ilk yanıtı ikinci yanıtı (özel yanıt) gerek kalmadan patojeni yok edecek kadar yüksektir ve böylece enfeksiyon tamamıyla yok olur veya buna ek olarak parametreler bazı durumları sağladığında muhtemel 2 farklı pozitif dengenin ortaya çıkabileceği bir senaryo oluşur.

Eğer $\alpha - \mu > \eta$ ise, o zaman bağışıklık sisteminin ilk yanıtı patojeni yok edecek kadar yüksek değildir ve ikinci yanıtı ihtiyaç duyulur. Bu takdirde bir tane pozitif dengenin varlığından söz edilir. Böylece sistemin bu dengesinin kararlılığı ikinci yanıtındaki bazı parametrelere bağlıdır.

Bu çalışmada üzerinde çalışılan modelin denge noktalarının varlık ve kararlılık şartları ile ilgili önemli sonuçlar elde edildi. Bu sonuçlar nümerik simülasyonlar vasıtasıyla desteklendi.

İleriki çalışmalarda anti-mikrobiyal ilaçların etkisinin araştırılması planlanmıştır.

6. Kaynaklar

1. André, J.B., Gandon, S., Vaccination, within-host dynamics, and virulence evolution, *Evolution*, 60 (1), 13-23, 2006.
2. D'Onofrio, A., A general framework for modeling tumor-immune system competition and immunotherapy: Mathematical analysis and biomedical inferences, *Physica D*, 208, 220-235, 2005.
3. Gilchrist, M., Sasaki, A., Modeling host-parasite coevolution: A nested approach based on mechanistic models, *J. Theor. Biol.*, 218, 289-308, 2002.
4. Kostova, T., Persistence of viral infections on the population level explained by an immunoepidemiological model, *Math. Biosci.*, 206 (2), 309-319, 2007.
5. Mohtashemi, M., Levins, R., Transient dynamics and early diagnosis in infectious disease, *J. Math. Biol.*, 43, 446-470, 2001.
6. Nowak, M.A., May, R., *Virus Dynamics: Mathematical Principles of Immunology and Virology*, 2000.
7. Pugliese, A., Gandolfi, A., A simple model of pathogen-immune dynamics including specific and non-specific immunity, *Math. Biosci.*, 214, 73-80, 2008.