



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**MEME KANSERİNDE MATEMATİKSEL MODELLEME VE OPTİMAL
KONTROL STRATEJİLERİ**

Fatma Özlem COŞAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Matematik Anabilim Dalı

Aralık - 2024

KONYA

Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Fatma Özlem COŞAR tarafından hazırlanan "*MEME KANSERİNDE MATEMATİKSEL MODELLEME VE OPTİMAL KONTROL STRATEJİLERİ*" adlı tez çalışması 20/12/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Matematik Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan

Dr. Öğr. Üyesi Yunus YUMAK

Danışman

Doç. Dr. Mehmet YAVUZ

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Gülşen ORUCOVA BÜYÜKÖZ

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../.../20.. gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Havvanur UÇBEYİAY

FBE Müdürü

Bu tez çalışması TÜBİTAK tarafından 2211 Yurt İçi Lisansüstü burs programı ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Fatma Özlem COŞAR

Tarih: 20/12/2024

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MEME KANSERİNDE MATEMATİKSEL MODELLEME VE OPTİMAL KONTROL STRATEJİLERİ

Fatma Özlem COŞAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Matematik Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Mehmet YAVUZ

2024, 85 Sayfa

Jüri

Doç. Dr. Mehmet YAVUZ

Dr. Öğr. Üyesi Yunus YUMAK

Dr. Öğr. Üyesi Gülşen ORUCOVA BÜYÜKÖZ

Matematiksel modelleme yaklaşımları özellikle son yıllarda gittikçe önem kazanmaktadır. Birçok farklı alanda matematiksel modelleme karar vericilere yol gösterici olmaya devam etmektedir. Bu alanlardan en önemlileri arasında yer alan başta kanser ve türevleri olmak üzere, ekolojik problemler, bulaşıcı hastalıklarla mücadele ve av-avcı vb. biyolojik süreçlerin modellenmesinde etkili sonuçlar vermektedir. Bu kapsamda, çalışmanın da odaklandığı kanser türü olan meme kanseri, dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olup, özellikle kadınlarda en ölümcül hastalıklar listesinde halen yer almaktadır. Bu nedenle, kanserle mücadelede etkili stratejiler geliştirmek büyük önem taşımaktadır. Diğer taraftan, optimal kontrol stratejileri geliştirmek kanser tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu stratejiler, meme kanserinde teşhisi kolaylaştırmak ve hastaların tedaviye en iyi yanıtı vermelerini sağlamak amacıyla tedavi protokollerini optimize etmeyi hedefler. Bu çalışmada meme kanserine ilişkin hastalığın teşhis ve tedavi süreçlerini de içerecek şekilde bir kompartıman modeli geliştirilmiş ve

geliştirilen bu modelin negatif olmayan çözüm bölgesi, sınırlılığı, denge noktaları ve denge noktalarının kararlılıkları olmak üzere birçok matematiksel analiz yapılmış ve böylece modelin biyolojik anlamlılığı gösterilmiştir. Ayrıca modele ilişkin temel üreme sayısı hesaplanmış ve model parametrelerinin bu sayı üzerinde ne kadar duyarlı olduğunu belirleyen hassasiyet analizi yapılmıştır. Modeli temsil eden diferansiyel denklem sisteminde optimal kontrol teorisi göz önüne alınarak sisteme teşhis ve tedavi içeren kontroller uyarlanmıştır. Böylece klasik meme kanseri problemi bir optimal kontrol problemine dönüştürülmüş ve kontroller hesaplanarak etkin stratejiler belirlenmeye çalışılmıştır. Bu kapsamda üç farklı strateji geliştirilerek sayısal simülasyonlar yapılmış ve hangi stratejilerin meme kanseri üzerinde daha etkili olduğu incelenmiştir. Sonuç olarak belirlenen üç kontrolün birlikte kullanıldığı stratejinin en etkili sonucu verdiği görülmüştür. Bu durum, hem erken teşhis hem de tedavinin birlikte kullanılmasının meme kanserinde hayatta kalma oranlarını artırdığı şeklinde yorumlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, matematiksel modelleme, hassasiyet analizi, optimal kontrol, erken teşhis

ABSTRACT

MS THESIS

MATHEMATICAL MODELING AND OPTIMAL CONTROL STRATEGIES IN BREAST CANCER

Fatma Özlem COŞAR

**THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE / MATHEMATICS**

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Mehmet YAVUZ

2024, 85 Pages

Jury

Assoc. Prof. Dr. Mehmet YAVUZ

Asst. Prof. Dr. Yunus YUMAK

Asst. Prof. Dr. Gülşen ORUCOVA BÜYÜKÖZ

Mathematical modeling approaches have become increasingly important, especially in recent years. Mathematical modeling continues to guide decision-makers in many different fields. Among the most important of these fields, especially cancer and its derivatives, ecological problems, management of infectious diseases and predator-prey etc. give effective results in modeling biological processes. In this context, breast cancer, which is the type of cancer that this study focuses on, is a major health problem worldwide and is still on the list of the most deadly diseases, especially in women. Therefore, it is of great importance to developing effective strategies in the fight against cancer. On the other hand, developing optimal control strategies plays an important role in cancer treatment. These strategies aim to optimize treatment protocols in breast cancer to facilitate diagnosis and ensure the best response of patients to treatment. In this study, a compartmental model of breast cancer, including the diagnosis and treatment processes of the disease, is developed and many mathematical analyses, including positivity,

boundedness, equilibrium points and stability of equilibrium points, are performed to demonstrate the biological significance of the model. In addition, the basic reproduction number for the model is calculated and sensitivity analysis is performed to determine how sensitive the model parameters are on this number. In the differential equation system representing the model, controls including diagnosis and treatment are adapted to the system by considering the optimal control theory. Thus, the classical breast cancer problem is transformed into an optimal control problem and effective strategies are tried to be determined by calculating the controls. In this context, three different strategies are developed, numerical simulations are performed and which strategies are more effective on breast cancer are examined. As a result, it is seen that the strategy in which the three controls are used together gives the most effective result. This can be interpreted as the use of both early diagnosis and treatment together increases the survival rates of breast cancer.

Keywords: Breast cancer, mathematical modeling, sensitivity analysis, optimal control, early diagnosis

ÖNSÖZ

Tüm çalışma sürecim boyunca, sabrı, anlayışı ve değerli yönlendirmeleriyle her zaman yanımda olan, bana yalnızca akademik anlamda rehberlik etmekle kalmayıp, aynı zamanda motivasyonumu artıran ve zorluklar karşısında moral kaynağım olan çok kıymetli danışmanım Sayın Doç. Dr. Mehmet YAVUZ hocama en içten teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, Sayın Doç. Dr. Eren ALTUN'a önemli ve değerli katkıları için teşekkür ederim.

Süreç boyunca hep yanımda olan ve beni her daim destekleyen çok kıymetli aileme ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim süresince 2211 Yurt İçi Lisansüstü Burs Programı ile sağladığı değerli desteği için Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK) teşekkürü bir borç bilirim.

Fatma Özlem COŞAR

KONYA-2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
ÖNSÖZ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
ÇİZELGELER LİSTESİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiv
1. GİRİŞ	1
1.1. Kaynak Araştırması	9
2. TEMEL TANIM VE TEOREMLER	15
2.1. Matematiksel Modelleme Süreçleri ile ilgili Temel Tanım ve Teoremler	15
2.2. Optimal Kontrol ile ilgili Tanım ve Teoremler	17
2.2.1. Bir optimal kontrol probleminin oluşturulması	18
3. MATEMATİKSEL MODEL	21
3.1. Modelin Biyolojik Varsayımları	23
4. MODELİN MATEMATİKSEL ANALİZİ	25
4.1. Negatif Olmayan Çözüm Bölgesi ve Sınırlılık	25
4.2. Temel Üreme Sayısı	26
4.3. Hassasiyet Analizi	28
4.4. Sistemin Denge Noktaları ve Kararlılık Analizi	32
5. OPTİMAL KONTROL PROBLEMİ	37
6. OPTİMAL KONTROL PROBLEMİ İÇİN BİR NÜMERİK YÖNTEM	41
7. BULGULAR VE TARTIŞMA	44
7.1. Strateji 1: Tedavi olmaksızın yalnızca tarama kontrollerinin (u_1, u_2) kullanıldığı durumlar	45

7.2. Strateji 2: Tarama olmaksızın yalnızca ilaç tedavisi kontrolünün (u_3) kullanıldığı durumlar	49
7.3. Strateji 3: Tüm kontrollerin (u_1, u_2, u_3) bir arada kullanıldığı ve hiç kullanılmadığı durumlar	52
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
8.1. Sonuçlar	59
8.2. Öneriler	60
KAYNAKLAR	62



ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1 Dünya genelinde her iki cinsiyet ve her yaş grubu dahil olmak üzere 2022 yılı kanser insidansı (Globocan, 2022)	2
2.1 Optimal kontrol problemi (Can, 2008; Naidu, 2002)	18
3.1 Meme kanseri insan popülasyon modeli akış diyagramı	23
4.1 α ve β_1 parametrelerine göre \mathcal{R}_0 'ın hassasiyet analizi	29
4.2 α ve β_2 parametrelerine göre \mathcal{R}_0 'ın hassasiyet analizi	30
4.3 α ve β_3 parametrelerine göre \mathcal{R}_0 'ın hassasiyet analizi	30
4.4 α ve μ parametrelerine göre \mathcal{R}_0 'ın hassasiyet analizi	31
4.5 \mathcal{R}_0 'daki parametrelerin hassasiyet analizi	32
6.1 Optimal kontrolün üç ana bileşeni ve her bileşeni kullanan yöntemlerin sınıfı (Rao, 2009)	42
7.1 Yalnızca tarama kontrolleriyle ($u_1, u_2 \neq 0, u_3 = 0$) ve kontroller olmadan maruz kalan bireylerin (E) zaman içindeki değişimi	45
7.2 Yalnızca tarama kontrolleriyle ($u_1, u_2 \neq 0, u_3 = 0$) ve kontroller olmadan Evre T1a bireylerin (I_1) zaman içindeki değişimi	46
7.3 Yalnızca tarama kontrolleriyle ($u_1, u_2 \neq 0, u_3 = 0$) ve kontroller olmadan Evre T1b bireylerin (I_2) zaman içindeki değişimi	46
7.4 Yalnızca tarama kontrolleriyle ($u_1, u_2 \neq 0, u_3 = 0$) ve kontroller olmadan Evre T1c bireylerin (I_3) zaman içindeki değişimi	47
7.5 Yalnızca tarama kontrolleriyle ($u_1, u_2 \neq 0, u_3 = 0$) ve kontroller olmadan Evre T2 bireylerin (I_4) zaman içindeki değişimi	47
7.6 Yalnızca tarama kontrolleriyle ($u_1, u_2 \neq 0, u_3 = 0$) ve kontroller olmadan tedavi gören bireylerin (K) zaman içindeki değişimi	48
7.7 Yalnızca tarama kontrolleriyle ($u_1, u_2 \neq 0, u_3 = 0$) ve kontroller olmadan iyileşen bireylerin (R) zaman içindeki değişimi	48
7.8 Yalnızca ilaç tedavisi kontrolüyle ($u_1, u_2 = 0, u_3 \neq 0$) ve kontroller olmadan maruz kalan bireylerin (E) zaman içindeki değişimi	49
7.9 Yalnızca ilaç tedavisi kontrolüyle ($u_1, u_2 = 0, u_3 \neq 0$) ve kontroller olmadan Evre T1a bireylerin (I_1) zaman içindeki değişimi	50

7.10	Yalnızca ilaç tedavisi kontrolüyle ($u_1, u_2 = 0, u_3 \neq 0$) ve kontroller olmadan Evre T1b bireylerin (I_2) zaman içindeki değişimi	50
7.11	Yalnızca ilaç tedavisi kontrolüyle ($u_1, u_2 = 0, u_3 \neq 0$) ve kontroller olmadan Evre T1c bireylerin (I_3) zaman içindeki değişimi	51
7.12	Yalnızca ilaç tedavisi kontrolüyle ($u_1, u_2 = 0, u_3 \neq 0$) ve kontroller olmadan Evre T2 bireylerin (I_4) zaman içindeki değişimi	51
7.13	Yalnızca ilaç tedavisi kontrolüyle ($u_1, u_2 = 0, u_3 \neq 0$) ve kontroller olmadan tedavi gören bireylerin (K) zaman içindeki değişimi	52
7.14	Yalnızca ilaç tedavisi kontrolüyle ($u_1, u_2 = 0, u_3 \neq 0$) ve kontroller olmadan iyileşen bireylerin (R) zaman içindeki değişimi	52
7.15	Kontrollerle ve kontroller olmadan duyarlı bireylerin (S) zaman içindeki değişimi	53
7.16	Kontrollerle ve kontroller olmadan maruz kalan bireylerin (E) zaman içindeki değişimi	54
7.17	Kontrollerle ve kontroller olmadan Evre T1a bireylerin (I_1) zaman içindeki değişimi	54
7.18	Kontrollerle ve kontroller olmadan Evre T1b'deki bireylerin (I_2) zaman içindeki değişimi	55
7.19	Kontrollerle ve kontroller olmadan Evre T1c'deki bireylerin (I_3) zaman içindeki değişimi	56
7.20	Kontrollerle ve kontroller olmadan Evre T2'deki bireylerin (I_4) zaman içindeki değişimi	56
7.21	Kontrollerle ve kontroller olmadan tedavi gören bireylerin (K) zaman içindeki değişimi	57
7.22	Kontrollerle ve kontroller olmadan iyileşen bireylerin (R) zaman içindeki değişimi	57
7.23	u_1, u_2 ve u_3 kontrollerinin zaman içindeki davranışları	58
7.24	Kontrollerin dikkate alındığı tüm popülasyonların zaman içindeki değişimi ...	58

ÇİZELGELER LİSTESİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
1.1 Tümör evresi (T) tanımları	6
4.1 Hassasiyet analizi için kullanılan belirli parametre değerleri	31
7.1 Meme kanseri modeli parametrelerinin biyolojik anlamları ve değerleri	44



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

H	Hamilton Fonksiyonu
J	Performans İndeksi (Maliyet Fonksiyoneli, Performans Kriteri, Amaç Fonksiyoneli)
\mathcal{J}	Jacobian Matrisi
L	Lagrange Fonksiyonu
\mathcal{R}_0	Temel Üreme Sayısı
λ	Adjoint Değişkeni

Kisaltmalar

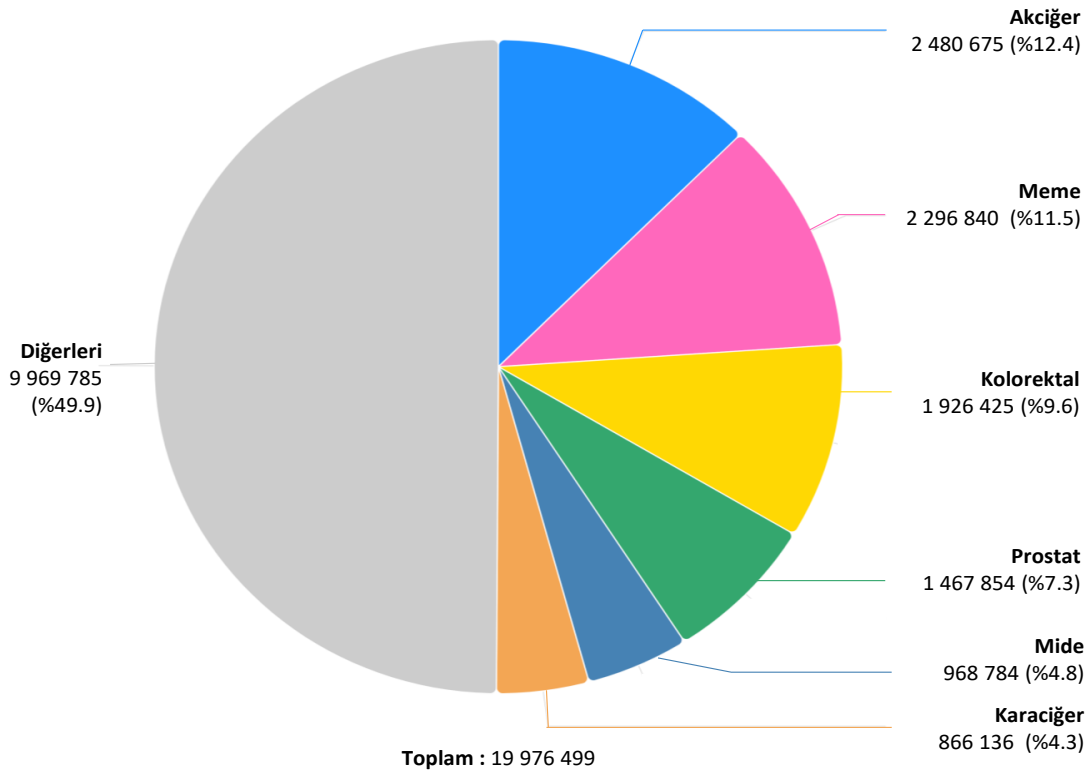
AJCC	Amerikan Kanser Ortak Komitesi (American Joint Committee on Cancer)
BOH	Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar
cUSBr-Patch	Uyumlu Ultrason Meme Yaması (Conformable Ultrasound Breast Patch)
DKIS	Duktal Karsinoma İn Situ
ER	Östrojen Reseptörü (Estrogen Receptor)
FBSM	İleri-Geri Tarama Metodu (Forward-Backward Sweep Method)
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
NGMM	Yeni Nesil Matris Yöntemi (Next Generation Matrix Method)
OKP	Optimal Kontrol Problemi
PR	Progesteron Reseptörü (Progesterone Receptor)
TNM	Tümör, Nodül, Metastaz
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu

1. GİRİŞ

Bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan hastalıkların temel yaklaşımlarını anlamak ve gelecekteki seyirlerini tahmin etmek için matematiksel modellerden yararlanılmaktadır. Bu konu ile ilgili literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Başlıca bulaşıcı hastalıklar: HIV/AIDS, tüberküloz (TB), COVID-19, grip, hepatit, sıtma, kızamık vb. Bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH): Kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar (kalp krizi ve felç gibi), kronik solunum yolu hastalıkları (kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve astım gibi) vb. BOH'ler dünya çapında ölümlerin önde gelen nedenleri arasındadır. Her yıl 41 milyon insan BOH'ler sebebiyle yaşamını yitirmektedir. Bu sayı dünya çapındaki tüm ölümlerin %74'ü demektir. BOH ölümlerinin çoğunluğu, yılda 17,9 milyon kişiyle kardiyovasküler hastalıklardan, 9,3 milyon kişiyle kanserden, 4,1 milyon kişiyle kronik solunum yolu hastalıklarından ve 2 milyon kişiyle diyabetten kaynaklanmaktadır. Erken BOH ölümlerinin %80'inden fazlasını bu dört hastalık grubu oluşturmaktadır. BOH'ler genellikle uzun vadeli olmaya meyillidirler ve kronik hastalıklar olarak da bilinirler. Genetik, fizyolojik, çevresel ve davranışsal risk faktörlerinin bir araya gelmesi ile oluşabilmektedirler. Fiziksel hareketsizlik, sağlıksız beslenme, tütün ve alkol kullanımı gibi değiştirilebilir davranışların tümü BOH riskini artırmaktadır. Yüksek kan basıncı, yüksek kan şekeri, aşırı kilo ve obezite gibi metabolik faktörler de BOH riskinin artmasına sebep olmaktadır. BOH'leri kontrol etmenin önemli bir yolu bu hastalıklarla ilişkili risk faktörlerini azaltmaya çalışmaktır. BOH'lerde sürecin iyi yönetilmesi kritik önem taşımaktadır. Bu yönetim şekli hastalıkların tespit edilmesini, taranmasını ve tedavi edilmesini içermektedir. BOH'lere yapılan müdahalelerde etkinin yüksek olması, hastalığın erken teşhis edilmesine ve zamanında tedavi uygulanmasına bağlıdır (WHO, 2023).

BOH türlerinden biri olan kanser, günümüzün en yaygın ve ölümcül hastalıklarından biridir. Vücudun çeşitli organlarında veya dokularında anormal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyüyerek normal sınırlarını aşması, yakındaki bölgeleri işgal etmesi ve diğer organlara yayılmasıyla karakterize edilen geniş bir hastalık grubudur. Bu yayılma sürecine metastaz denir ve kanserden kaynaklanan ölümlerin başlıca sebebidir. Neoplazm ve kötü huylu tümör, kanser için kullanılan diğer yaygın isimlerdir. Kanser, dünya genelinde ikinci önde gelen ölüm nedeni olup, 2018

yılında tahmini 9,6 milyon ölüme yani her 6 ölümden 1'ine neden olmuştur (WHO, 2024). Haziran 2024'te yayınlanan TÜİK verilerine göre 2023 yılında ülkemizde ölüm nedenlerinin başında %33.4 ile dolaşım sistemi hastalıkları gelmektedir ve bunu %15 ile iyi ve kötü huylu tümörler, %13.2 ile solunum sistemi hastalıkları takip etmektedir (Türkiye İstatistik Kurumu, 2024). Kanser tüm dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de ikinci önde gelen ölüm nedenidir. Kanser türleri genellikle adını bulunduğu organdan alır. Bunların arasında akciğer, meme, karaciğer, mide, bağırsak, pankreas, tiroid vb. kanser türleri bulunmaktadır. Bu kanser türlerinden bazılarının 2022 yılına ait dünya genelindeki verileri, her iki cinsiyet ve tüm yaş gruplarını kapsayacak şekilde Şekil 1.1'de verilmiştir.



Şekil 1.1. Dünya genelinde her iki cinsiyet ve her yaş grubu dahil olmak üzere 2022 yılı kanser insidansı (Globocan, 2022)

İçlerinden meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve tedavi edilmez ise ölüm ile sonuçlanabilmektedir. Meme kanserini en erken evrede tespit etmek, bu hastalığa karşı verilen mücadelede büyük önem taşımaktadır. Meme kanserinin erken teşhisi için en etkili ve sıkça başvurulan görüntüleme yöntemi

mamografidir. Bu yöntem, düşük doz X ışınları kullanarak meme dokusundaki iyi veya kötü huylu lezyonları tespit eder. Genellikle 40 yaş ve üstü kadınlarda rutin tarama amaçlı kullanılmaktadır. Mamografi haricinde ultrasonografi, manyetik rezonans (MR), pozitron emisyon tomografisi (PET) vb. görüntüleme yöntemleri de mevcuttur. Meme ultrasonografisi, akustik dalgaları meme dokusundan yansıtarak tümörleri tespit eden uygun maliyetli ve yaygın olarak bulunan bir tarama aracıdır. Meme kanseri riski yüksek olan kişilerde kanser tespit oranlarını artırır ve kistlerin, katı kitlelerin belirlenmesine yardımcı olur ancak mamografiye kıyasla daha az etkilidir (Wang, 2017).

Diğer tarama programlarının haricinde, meme dokusu taraması ve görüntülemesi için türünün ilk örneği olan bir ultrason teknolojisi geliştirilmiştir. Bu teknoloji Du vd. (2023) tarafından tüm meme üzerinde standartlaştırılmış ve tekrar edilebilir görüntü elde edilmesini sağlayan, uyumlu bir ultrason meme yaması (cUSBr-Patch) olarak tanıtılmıştır. Doğadan ilham alan bal peteği şeklinde görüntüye sahip, esnek ve vücuda uyum sağlayabilen giyilebilir bir cihazdır. Geleneksel ultrason görüntüleme teknolojilerinin dezavantajlarını ortadan kaldıran geniş alanlı derin doku taraması ve her pozisyonda 360° dönme kabiliyeti bulunan, çok açılı, tekrarlanabilir bir meme görüntülemesi sunabilmektedir. Bu cihaz geçmişte meme sorunları yaşamış olan 71 yaşındaki bir kadın üzerinde denenmiştir ve iki memede de aynı bölgelere uygulanmıştır. Yapılan klinik deney sonucunda hastanın sol memesinde daha büyük (1 cm çapında), sağ memesinde ise daha küçük (0.3 cm çapında) kistler tespit edilmiştir. Bu da yamanın lezyonları hassas bir şekilde gözlemleyebildiğini ve erken evre meme tümörlerini tespit etme potansiyeline sahip bir cihaz olduğunu göstermektedir (Du vd., 2023).

Hastalıklara yakalanma ihtimalini yükselten unsurlara risk faktörleri denir. Meme kanseri oluşumunda bazı risk faktörleri etkin rol oynamaktadır. Bunlar önlenemez ve önlenemeyen risk faktörleri olmak üzere iki ayrı grupta incelenmektedir. Tüm kanser vakalarının yalnızca %5-10'u genetik faktörlerden, kalan %90-95'inin kökleri çevre ve yaşam tarzından kaynaklanmaktadır (Anand vd., 2008). Önlenemez risk faktörleri çevredeki unsurların değiştirilmesiyle veya yaşam tarzında değişiklikler yapılmasıyla büyük çoğunlukta azaltılabilmektedir. Önlenemez risk faktörlerinden bazıları açıklamalarıyla birlikte aşağıda verilmiştir:

Fiziksel Aktivite Eksikliği: Fiziksel aktivitenin az olmasından kaynaklanan hareketsiz bir yaşam tarzı, meme kanseri riskinin artmasına sebep olabilmektedir. Günde belli bir

süre egzersiz yapmak ve vücudu gerektiği kadar hareket ettirmek bu risk faktörünün azalmasına olanak sağlamaktadır.

Kötü Beslenme: Meyve ve sebzenin tüketilmediği, doymuş yağ oranı yüksek besinlerin tüketildiği bir beslenme şekli meme kanseri riskini artırabilmektedir.

Aşırı Kilolu veya Obez Olmak: Özellikle menopoz sonrası kadınlarda sık görülmektedir ve meme kanseri riskini artırabilmektedir.

Alkol Kullanımı: Alkol tüketiminin sık olması da yine meme kanseri riskini artıran özellikler arasındadır.

Göğse Radyasyon: Göğse radyasyon uygulaması 30 yaşından önce yapıldığında meme kanseri riskini artırabilmektedir. Radyasyon genellikle belirli hastalıklar için kaçınılmaz bir tedavi olsa da, kişinin doğuştan sahip olduğu kalıtsal bir özellik olmadığı için hala önlenemez risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Kombine Hormon Replasman Tedavisi (HRT): Kombine hormon replasman tedavisi almak, meme kanseri riskini artırabilmektedir ve kanserin daha ileriki evrelerde tespit edilmesine sebebiyet verebilmektedir (National Breast Cancer Foundation, INC, 2024).

Önlenemeyen risk faktörleri, genetik risk faktörleri olarak da bilinmektedir ve bu risk faktörleri doğumdan itibaren DNA'ya yerleştiği için değiştirilemezdir. Önlenemeyen risk faktörlerinden bazıları açıklamalarıyla birlikte aşağıda verilmiştir:

Cinsiyet: Meme kanseri erkeklere oranla kadınlarda daha sık görülmektedir ve bu sebeple cinsiyet, risk faktörü açısından önemli bir konumda bulunmaktadır.

Yaş: Birçok hastalıkta olduğu gibi meme kanserinde de yaş ilerledikçe risk artmaktadır. Kanser hastası olan her üç kadından ikisine 55 yaşından sonra teşhis konulmaktadır.

İrk: Beyaz ırktan olan kadınların diğer ırktaki kadınlara nazaran teşhis oranı daha yüksektir.

Aile Geçmişi ve Genetik Faktörler: Yakın akrabalarında (anneler ve kız kardeşler) meme kanseri teşhisi konulan birinin bulunması, gelecekte meme kanseri teşhisi konma riskini artırabilmektedir.

Kişisel Sağlık Geçmişi: Bir memede kanser tespit edilmesi, gelecekte diğer memede de tespit edilmesine olanak sağlamaktadır ve bu da riski artırabilmektedir. Ayrıca, daha önce anormal meme hücreleri tespit edilmişse risk yine artmaktadır.

Adet ve Üreme Geçmişi: Erken görülen adet (12 yaşından önce), geç menopoz (55 yaşından sonra), hiç doğum yapmamış olmak ve ilk çocuğu ileriki yaşlarda doğurmak meme kanseri riskini artıran faktörlerdendir.

Yoğun Meme Dokusu: Yoğun meme dokusuna sahip olmak, kitlelerin tespit edilmesini zorlaştırdığı için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (National Breast Cancer Foundation, INC, 2024).

Meme kanserinde kötü huylu tümörlerin oluşumu, meme hücrelerinde başlamaktadır ve etrafındaki dokulara sıçrayarak veya vücudun farklı bölgelerine metastaz yaparak yayılabilmektedir (Abernathy vd., 2020). Kanserın vücudun farklı bölgelerine yayılmış olduğunu ya da meme içinde sınırlı kaldığını tespit etmek için evreleme işleminden yararlanır. Kanser evrelemesi kansere karşı mücadelede önemli bir rol oynar. Her şeyden önce evreleme, kanserli hastalara ve doktorlarına prognozu, teşhis konulduktan sonra kanseri yenme olasılığını ve hastalık için en iyi tedavi yaklaşımını belirlemek için kritik bir ölçüt ve standart sağlar. Evreleme aynı zamanda popülasyon kanser insidansındaki değişiklikleri, ilk başvuru sırasındaki hastalığın boyutunu ve kanser tedavisindeki gelişmelerin genel etkisini anlamak için temel oluşturur. Evreleme, kanser hastalarının en önemli sınıflandırıcısıdır ve klinik çalışmalara dahil edilecek grupları ve klinik çalışmalardaki sonuç verilerinin analizini tanımlar. Araştırma yapan bilim insanları için, kanserin biyolojisinden klinik sunumuna ve yönetimine kadar incelenmesi için gerekli olan tutarlı bir isimlendirme sağlar (Amin vd., 2017).

Meme kanseri teşhisi konulan hastalar tedaviye başlamadan önce klinik olarak evrelendirilmelidir. Klinik olarak en kullanışlı evreleme sistemi, 1959 yılında kurulan Amerikan Kanser Ortak Komitesi (American Joint Committee on Cancer-AJCC) tarafından tanımlanan TNM (Tümör, Nodül, Metastaz) evreleme sistemidir (Amin vd., 2017). Bu sistem, hastalığın seyrini belirlemek ve tedaviye karar vermek için kullanılan oldukça yaygın bir yöntemdir (Amin vd., 2017; T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2020).

- **T:** Primer tümör büyüklüğü.
- **N:** Bölgesel lenf nodlarının tutulumu.
- **M:** Uzak metastaz varlığı.

TNM evreleme sisteminin ilk kılavuzu 1977 yılında AJCC tarafından yayınlanmıştır. 8. baskısı ise 2017 yılında yayınlanmıştır ve 1 Ocak 2018'den itibaren klinik uygulamalarda kullanılmaya başlanmıştır. Yeni klinik veriler ve meme kanseri

biyolojisindeki gelişmeler doğrultusunda düzenli aralıklarla güncellenmektedir (Amin vd., 2017; Memişoğlu, 2020). Çalışmada tümör evreleri ile ilgili kullanılan gösterimler Çizelge 1.1’de sunulmuştur (T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2020).

Çizelge 1.1. Tümör evresi (T) tanımları

Tümör Evresi (T)	Anlamları
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	DKIS
T1	Tümörün en büyük boyutu ≤ 20 mm T1a: Tümörün en büyük boyutu >1 mm fakat ≤ 5 mm T1b: Tümörün en büyük boyutu >5 mm fakat ≤ 10 mm T1c: Tümörün en büyük boyutu >10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Tümör boyutu >20 mm, ≤ 50 mm
T3	Tümör çapı >50 mm
T4	Göğüs duvarı ve/veya cilt tutulumu T4a: Göğüs duvarı tutulumu T4b: Ciltte ülserasyon, satellit nodüller veya ödem mevcut T4c: T4a+T4b T4d: İnflamatuvar meme karsinomu

Meme kanseri tedavisinde kullanılan başlıca yöntemler cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi, hormon tedavisi (hormonoterapi, endokrin tedavisi) ve hedefe yönelik ilaç tedavisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Cerrahi ve radyoterapi vücudun farklı bölgelerini etkilemeden yalnızca tümörün bulunduğu bölgeyi tedavi ettikleri için lokal tedavi olarak adlandırılmaktadır. Kemoterapi, immünoterapi, hormon tedavisi ve hedefe yönelik tedavi, vücudun hemen hemen her yerindeki kanser hücrelerine ulaşabildikleri için sistemik tedaviler olarak kabul edilmektedir (American Cancer Society, 2024g).

Cerrahi tedavi, tümörün bulunduğu bölgeden çıkarılması için uygulanan bir yöntemdir. Tümörü çıkarmak için meme koruyucu cerrahi ve mastektomi olmak üzere iki ana cerrahi türü bulunmaktadır. Meme koruyucu cerrahi, kanserli dokunun yanı sıra etrafındaki bazı normal dokularında çıkarılması için yapılan bir ameliyattır. Ne kadar meme çıkarılacağı tümörün büyüklüğüne, konumuna ve diğer faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Mastektomi ise, meme dokusunun tamamının veya yakındaki diğer dokularla birlikte tüm memenin çıkarıldığı bir ameliyattır (American Cancer Society, 2024e).

Radyoterapi, kanser hücrelerini yüksek enerjili ışınlar (veya parçacıklar) ile yok

etmeyi hedefleyen bir tedavidir. Meme kanseri olan bazı kadınlar diğer tedavi yöntemlerine ek olarak radyasyona ihtiyaç duymaktadır (American Cancer Society, 2024d). Radyasyon, bir veya birden fazla kromozomun kırılmasına yol açarak hücre ölümüne neden olmaktadır (Liu vd., 2011). Radyoterapi, meme kanserinin evresine ve diğer faktörlere bağlı olarak eksternal (vücut dışından) veya brakiterapi (radyoaktif kaynakların vücut içerisine veya boşluklara uygulanması) biçiminde uygulanabilmektedir. Bu tedavi yöntemi, meme koruyucu cerrahi sonrası kanserin aynı memede veya yakındaki lenf düğümlerinde tekrarlama ihtimalini azaltmaya yardımcı olması, mastektomi sonrası kanserin 5 cm'den büyük olması, çok sayıda lenf düğümünde kanser bulunması ve kanserin vücudun diğer bölgelerine yayılmış olması gibi durumlarda sıkça kullanılmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2020; American Cancer Society, 2024d).

Kemoterapi, kontrolsüz çoğalan kanser hücrelerinin büyümesini önlemek ve öldürmek için damardan veya ağız yoluyla alınabilen ilaçların kullanıldığı bir tedavi yöntemidir. Bu yöntem cerrahi ve radyoterapi yöntemleri ile birlikte kullanılabilir. Kemoterapinin cerrahi tedavi sonrası (adjuvan kemoterapi) kullanımındaki amaç, geride kalmış veya yayılmış olma ihtimali bulunan kanser hücrelerini öldürmek ve kanserin nüks etme riskini azaltmaktır. Cerrahi tedavi öncesi (neoadjuvan kemoterapi) kullanımındaki amaç ise, ameliyatla alınamayacak kadar büyük olan tümörü küçültmeye çalışarak daha az kapsamlı bir ameliyatla çıkarılabilir olmasını sağlamaktır. Neoadjuvan kemoterapi sonrasında ameliyat yapıldığında kanser hücreleri hala mevcutsa, kanserin geri gelme (nüks) ihtimalini azaltmak için adjuvan kemoterapi önerilebilmektedir (American Cancer Society, 2024a).

İmmünoterapi, vücudun bağışıklık sistemini güçlendirerek kanserle savaşına yardımcı olan bir tedavi yöntemidir (National Cancer Institute, 2024b). Bu tedavi yöntemi, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini daha iyi tanıması ve yok etmesi amacıyla kullanılır. Bazı immünoterapi ilaçları, kanser hücrelerini birden fazla yolla kontrol eder ve bu ilaçlar, kanser hücresinde bulunan belirli proteinleri durdurarak büyümesini engelledikleri için hedefe yönelik tedavi olarak da değerlendirilebilir (American Cancer Society, 2024c). Kanser tedavilerinde immünoterapi ve kemoterapinin birlikte kullanılması mümkündür (T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2020).

Hormon tedavisi (endokrin tedavisi), östrojen ve progesteron gibi hormonlardan

etkilenen meme kanseri türlerinin tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. ER+ ve PR+ meme kanserleri türlerinde, bu hormonlar reseptörlere bağlanarak tümör hücrelerinin büyümesine yardımcı olur. Hormon (endokrin) tedavisi, bu hormonların bu reseptörlere bağlanmasını engelleyerek tümörlerin büyümesini yavaşlatır veya durdurur (American Cancer Society, 2024b; National Cancer Institute, 2024a). Endokrin tedavi, kemoterapi uygulanacak hastalarda kemoterapinin tamamlanmasının ardından başlatılır. Radyoterapi planlanan hastalarda ise endokrin tedavi, radyoterapi ile eş zamanlı olarak uygulanabilir (T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2020).

Hedefe yönelik tedavi, meme kanser hücrelerinin büyümesini, bölünmesini ve yayılmasını yönlendiren proteinleri hedef alan bir kanser tedavi yöntemidir (National Cancer Institute, 2024c). Kemoterapi gibi, bu ilaçlar da kan dolaşımına girerek vücudun neredeyse tüm bölgelerine ulaşır ve bu da onları uzak bölgelere yayılmış kanserlere karşı etkili hale getirir. Hedefe yönelik tedavi ilaçları, kemoterapinin etkili olmadığı durumlarda bile fayda sağlayabilir. Ayrıca, bazı hedefe yönelik tedavi ilaçları, diğer tedavi yöntemlerinin daha etkili olmasına katkıda bulunabilir (American Cancer Society, 2024f).

Bu tez çalışmasının birinci bölümünde, meme kanserinin teşhisi, evrelemesi, tedavisi gibi genel özelliklerinden ve literatürde bulunan bazı meme kanseri modellerinden bahsedilmiştir. Tezin ikinci bölümünde, çalışma boyunca kullanılacak olan optimal kontrol, matematiksel model ve analizi ile ilgili bazı temel tanım ve teoremlere yer verilmiştir. Tezin üçüncü bölümünde, meme kanserinin insan popülasyon dinamiklerini anlamak için oluşturulan matematiksel modeli sunulmuştur ve modelin biyolojik varsayımları da bu bölümde verilmiştir. Tezin dördüncü bölümünde, oluşturulan meme kanseri modelinin negatif olmayan çözüm bölgesi, sınırlılığı, temel ürüme sayısı, sistemin denge noktaları hesaplanmıştır ve hassasiyet analizi ile kararlılık analizleri yapılmıştır. Tezin beşinci bölümünde, meme kanseri modeli için iki farklı tarama ve tedavi içeren optimal kontrol problemi tasarlanmıştır ve bu problemin çözümü için gerekli koşullar ortaya konmuştur. Ayrıca kontroller matematiksel olarak hesaplanmıştır. Tezin altıncı bölümünde, ilgili optimal kontrol problemi için nümerik yöntemlerden bahsedilmiş ve bu çalışmada da kullanılan bir yöntem olan İleri-Geri Tarama Metodu (FBSM)'nin temel algoritması verilmiştir. Bir diğer bölümde, çalışmada elde edilen bulgular ve uygulanan optimal kontrol stratejileri sunulmuş ve grafiklerle biyolojik olarak yorumlanmıştır. Son olarak Bölüm 8'de, elde edilen tüm sonuçlar

derlenmiş ve bundan sonra ilgili alanda çalışan araştırmacılara öneriler sunulmuştur.

1.1. Kaynak Araştırması

Matematiksel modelleme, hastalık iletimi ve yayılmasının temel mekanizmalarını anlamamıza yardımcı olabilir, hastalık iletim sürecindeki anahtar faktörleri belirlememize olanak tanır, etkili kontrol ve önleyici tedbirler önerir ve salgının şiddeti ile potansiyel boyutuna dair bir tahmin sunar. Basitçe söylemek gerekirse, matematiksel modelleme, halk sağlığı araştırmaları ve karar verme süreçlerinin bir parçası olmalıdır (Li, 2018). İyi bir matematiksel modelin oldukça faydalı olmasının nedenlerinden biri, bir laboratuvar deneyi veya klinik deneme yapmak yerine, matematiksel bir modelin oluşturulup bilgisayarda simüle edilmesinin genellikle daha hızlı ve daha ekonomik olmasıdır (Schättler ve Ledzewicz, 2015).

Epidemilerle ilgili problem, bulaşıcı bir enfeksiyona sahip bireyler grubunun hastalığı, bu hastalığı bulaştırabilecek bir popülasyona nasıl yaydığını değerlendirmektir. Yapılan model, hastalık ve popülasyonun davranışı hakkındaki varsayımlara bağlıdır (Jones vd., 2009). Bulaşıcı hastalıkların modellenmesi ile ilgili literatürde bulunan bazı çalışmalar aşağıda verilmiştir:

Yavuz vd. (2021) çalışmasında, aşı tedavisinin COVID-19 üzerindeki etkilerini ortaya koymak amacıyla bir matematiksel model geliştirilmiştir. Modelin sayısal çözümü için literatürden alınan parametrelerle dördüncü dereceden Runge-Kutta yöntemi kullanılmıştır (Yavuz vd., 2021).

Evirgen vd. (2023)'nin yaptığı çalışmada, Omicron varyantı ve kalp krizi ilişkisini inceleyen bir matematiksel model geliştirilmiştir. Model, enfekte bireyler ve Omicron taşıyan bireyler için iki kontrol parametresi içermektedir. Sayısal simülasyonlar, önerilen kontrol stratejilerinin enfekte bireylerin sayısını ve Omicron popülasyonunu azalttığını göstermektedir (Evirgen vd., 2023).

Peter vd. (2024)'nin yaptığı Tüberküloz (TB) bulaşını inceleyen bu çalışma, TB'nin bulaşma dinamiklerini anlamak ve müdahale stratejilerinin etkinliğini değerlendirmek için kapsamlı bir matematiksel model sunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, TB'nin önlenmesi ve kontrolü için etkili stratejiler geliştirmeye katkı sağlamaktır (Peter vd., 2024).

Ouaziz ve El Khomssi (2024) çalışmasında, COVID-19'un matematiksel

modellemesi ve optimal kontrol stratejilerinin belirlenmesi ele alınmıştır. Optimal kontrol stratejilerinin Pontryagin'in maksimum prensibi yardımıyla belirlendiği ve dijital simülasyonlarla desteklendiği de ifade edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, önerilen kontrol önlemlerinin hastalık yükünü azaltmada önemli etkiler sağladığını göstermektedir (Ouaziz ve El Khomssi, 2024).

Mustapha vd. (2024) çalışmasında, kolera bulaşının dinamiklerini incelemek için deterministik bir model önerilmiş ve Nijerya'daki kolera enfeksiyonunun yayılmasını azaltmak için aşuların etkisi değerlendirilmiştir. Ayrıca, kişisel hijyenin enfeksiyon sınıfı üzerindeki etkisini kontrol stratejisi olarak ele alan bir optimal kontrol stratejisi geliştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, aşular ve kişisel hijyenin kolera enfeksiyonunun yayılmasını etkili bir şekilde kontrol edebileceğini göstermektedir (Mustapha vd., 2024).

Bulaşıcı olmayan hastalıklardan biri olan kanserin matematiksel modellemesi, hastalığın temel yaklaşımlarını anlamak, kanser hücrelerinin büyüme ve yayılmasını açıklamak, tedavi stratejilerini değerlendirmek ve hastalığın ilerlemesini tahmin etmek gibi amaçlar için kullanılır. Optimal kontrol teorisi, farklı niteliklere sahip çok sayıda araştırmada uygulanmakta olup, matematiksel onkolojide de popüler hale gelmiştir (Kuznetsov vd., 2021). Kanser hastalıkları bağlamında teoriye dair daha ayrıntılı bilgi için (Schättler ve Ledzewicz, 2015; Rojas ve Belmonte-Beitia, 2018) kaynaklarına bakılabilir. Kanser modellerinde optimal kontrol stratejileri, kanser hücrelerinin büyümesini kontrol etmeye veya kanser tedavisinde en etkili sonuçları elde etmeye yönelik matematiksel optimizasyon yöntemleridir. Başlıca kanser tedavileri cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapiyi ya tek başına ya da bunların iki veya daha fazlasının kombinasyonunu içerir (Liu vd., 2011). Bu tedavi yöntemlerinin etkinliğini sistem üzerinde farklı kombinasyonlar şeklinde ele almak uygulanan stratejileri ifade eder.

Kanser kemoterapisi, kanser hücrelerini öldüren ilaçlar kullanarak yapılan bir tedavi yöntemidir. Bir veya birden fazla ilaç, hangi ilacın ne zaman ve hangi dozda verileceğini belirten bir ilaç takvimine göre uygulanır. Konvansiyonel kanser tedavi yöntemlerinin bir amacı, mümkün olduğunca çok kanser hücrelerini öldürmektir (Schättler ve Ledzewicz, 2015). Kanser hücrelerinin yok edilmesinde Tamoksifen gibi terapötik ilaçlar kullanılır (Oke vd., 2018b). Literatürde kanser tedavisi için kemoterapi kullanımı ile ilgili yapılmış bazı çalışmalar Swan (1990); Liu ve Yang (2016); Birkhead

vd. (1987) şeklinde verilebilir.

Radyoterapi, kanser hücrelerini radyasyon kullanarak yok etmeyi hedefleyen bir tedavi şeklidir. Deneysel verilere dayanan birçok matematiksel model, radyoterapi sırasında hücre ölümü ve hayatta kalmasını modellemek için önerilmiştir. Bu modeller, radyasyon dozuna bağlı olarak hayatta kalan ve radyasyona maruz kalan hücrelerin oranını tanımlar (Schättler ve Ledzewicz, 2015). Literatürde kanserin tedavisi için radyoterapi yöntemini içeren bazı çalışmalar Liu ve Yang (2014, 2016); Belostotski ve Freedman (2005); Enderling vd. (2006); Wahl vd. (2009) şeklinde verilebilir.

İmmünoterapi, vücudun bağışıklık sistemini kanser hücrelerine saldırmak, onlarla daha etkili bir şekilde savaşmak ve nihayetinde yok etmek amacıyla uyararak uygulanan bir tedavi yöntemidir (Schättler ve Ledzewicz, 2015). Hastaya belirli bir terapötik ajanın ne zaman ve hangi dozda verilmesi gerektiği, patolojik durumu azaltmak veya ortadan kaldırmak için en uygun zaman ve dozun belirlenmesi, kanser tedavisinde kritik bir sorudur. Bu sorun için optimal kontrol stratejileri, immünoterapötik ajan ile bağışıklık yanıtının kanser üzerinde uzun süreli ve etkili hale getirilmesi amacıyla ne zaman ve ne kadar ilaç enjeksiyonu yapılacağı konusunda karar vericidir (Castiglione ve Piccoli, 2007).

Fister ve Donnelly (2005) çalışmasında, tümör hücreleri, bağışıklık efektör hücreleri ve interlökin-2 (IL-2) arasındaki dinamikleri incelemek için matematiksel modeller geliştirilmiş ve tümörün yok edilmesi için uygun koşullar belirlenmeye çalışılmıştır. Bu amaçla, bağışıklık yanıtını optimize etmek için optimal kontrol teorisi uygulanmıştır (Fister ve Donnelly, 2005).

Ghaffari ve Naserifar (2010) çalışmasında, kanser tedavisinde immünoterapinin optimize edilmesi için optimal kontrol stratejisi geliştirilmiştir. Strateji, tümör hücrelerini minimize ederken efektör hücrelerinin ve interlökin-2 konsantrasyonunun maksimize edilmesini hedeflemektedir (Ghaffari ve Naserifar, 2010).

Kombine tedavi, kanser tedavisinde genellikle birden fazla tedavi yönteminin bir arada kullanılmasıdır. Optimal kontrol stratejileri, farklı tedavi yöntemlerinin kombinasyonunu optimize etmek için kullanılabilir. Bu stratejiler, cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi gibi tedavilerin optimal dozlarını, sıralamalarını ve zamanlamalarını belirlemeyi amaçlar (Das vd., 2022; Khajanchi ve Ghosh, 2015).

Das vd. (2021) çalışmasında, kombine terapötik ilaç ve tedavi kontrolleri ile tümör-bağışıklık etkileşimlerinin doğrusal olmayan matematiksel bir modeli

geliştirilmiş ve analiz edilmiştir. Kanserli hücrelerin hangi koşullar altında yok edilebileceğini anlamak için tedavilerin kontrol parametreleri olarak kullanıldığı bir optimal kontrol problemi formüle edilmiştir. Bağışıklık efektör hücrelerinin sayısını maksimize eden, kanser hücrelerinin sayısını minimize eden ve ilaç miktarının yol açtığı zararlı etkileri en aza indiren optimal tedavi stratejileri oluşturulmuştur. Sayısal analizler sonucunda, kombine ilaç tedavisinin farklı senaryolarda kanserli hücreleri hafifletebileceği kanısına varmışlardır (Das vd., 2021).

Ekstra olarak ketojenik diyet tedavisinin kanser üzerindeki etkisinin incelendiği çalışmalarda mevcuttur (bkz. Oke vd. (2018a); Dave ve Shah (2022)). Bu diyet, kanser hücrelerinin enerji metabolizması üzerindeki etkilerini anlamak ve kanser hücrelerinin büyümesini baskılamak amacıyla yapılmaktadır. Bazı araştırmalar, ketojenik diyetin kanser hücrelerinin enerji kaynağı olarak kullanabileceği glikozun azalmasına ve keton cisimciklerinin artmasına neden olarak kanser hücrelerini olumsuz etkileyebileceğini öne sürmektedir (Allen vd., 2014). Bunun sonucunda, kanser hücrelerinin büyümesi ve çoğalması engellenebilmekte veya yavaşlatılabilmektedir. Dave ve Shah (2022) yaptıkları çalışmada meme kanseri dinamiklerinin matematiksel modelini incelemişler ve kanser hücrelerinin yayılmasını kontrol etmek için optimal kontrol stratejisi kullanmışlardır. Bu stratejilerden ilkinin kemoterapi ve monoklonal antikor ilaçların kombinasyonu olarak diğerini ise ketojenik diyet olarak tanıtmışlardır (Dave ve Shah, 2022).

Bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan hastalıklarla ilgili yapılan çalışmalarda amaç genellikle, hastalıkla mücadele etmek ve bunları kontrol altına almak için çözümler ve stratejiler bulmaktır (Daley ve Gani, 1999; Nabil ve Hamaizia, 2024). Meme kanserinin matematiksel modellemesi ve optimal kontrolü ile ilgili literatürde bulunan bazı çalışmalar aşağıda verilmiştir:

Mufudza vd. (2012) yaptıkları çalışmada kadınlarda bulunan östrojen hormonunun risk faktörü olarak meme kanseri dinamikleri üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Bağışıklık yanıtı meme kanserinin genel dinamiklerini gösteren deterministik bir hücre popülasyon modeli oluşturmuşlardır. Oluşturdukları model normal, tümör ve bağışıklık hücrelerinin birbiriyle olan etkileşimlerini içeren ve tümör büyümesinde risk faktörü olan östrojenin seviyesini açıklayan dört popülasyonlu, Lotka-Volterra tipi bir modeldir. Östrojen içeren ve içermeyen her iki modelin de analizlerini gerçekleştirmişlerdir ve ekstra östrojen varlığının meme kanseri gelişiminde

riski artırdığı sonucuna varmışlardır (Mufudza vd., 2012).

Oke vd. (2018b) yaptıkları çalışmada Mufudza vd. (2012) nin çalışmalarındaki mevcut modele kemoterapi tedavisi ve ketojenik diyet kontrolleri ekleyerek modeli optimal kontrol problemine dönüştürmüşlerdir. Pontryagin'in maksimum prensibini kullanarak kemoterapi tedavisi ve ketojenik diyet uygulamasının farklı kontrollü kombinasyonlarını göz önünde bulundurmuşlardır. Kanserli hücre sayısını en aza indirmek ve optimal ilaç düzeyini bulmak için optimal kontrol teorisi uygulamışlardır (Oke vd., 2018b).

Itik vd. (2009) kanserin ilaç tedavisine uygulanan doğrusal olmayan sistemler için optimal kontrol stratejisi sunmuşlardır. Modelde ilaç miktarını en aza indirirken tümör hücrelerini ortadan kaldırmak için optimal kontrol yöntemi uygulamışlardır. Tedavinin optimal şekilde uygulanmasıyla, az miktarda ilaçla çok kısa sürede kanser hücrelerinin yok edilebileceği sonucuna varmışlardır (Itik vd., 2009).

Baba vd. (2023) yaptıkları çalışmada toplam insan nüfusunun sekiz alt popülasyona bölüdüğü bir meme kanseri modeli oluşturmuşlardır. Modele halk sağlığı eğitimi, meme kanseri taraması, ilaç tedavisi ve iyileşen bireyleri dahil ederek optimal kontrol teorisi uygulamışlardır. Kontrolün analizini Pontrygain'in maksimum prensibi'nden yararlanarak yapmışlardır. Üç kontrol stratejisinin farklı kombinasyonlarını ele alarak etkilerini incelemişlerdir (Baba vd., 2023).

Parvin ve Biswas (2021) yaptıkları çalışmada kanser kök hücrelerini hedef alarak tümör hücrelerinin sayısını azaltmayı ve östrojen yoğunluğunu kontrol altına alarak bu bağlamdaki maliyetleri minimize etmeyi amaçlayan bir optimal kontrol stratejisi geliştirmişlerdir. Kontrol değişkenlerini cerrahi ve kanser önleyici ilaç tedavisi olarak belirlemişlerdir. Yaptıkları analizler sonucunda hem cerrahi hem de kanser önleyici ilaç tedavisinin kombinasyonu ile oluşturulan stratejinin en verimli strateji olduğu kanısına varmışlardır (Parvin ve Biswas, 2021).

Kanser tedavilerinin iyileştirici etkisinin yanı sıra bazı istenmeyen etkileri de olabilmektedir. Bunlardan biri kemoterapi tedavisi gören bazı hastalarda yan etki olarak kardiyotoksisite (kalp hasarı) meydana gelmesidir ve bu etki meme kanseri modellerinde sıkça kullanılmaktadır. Literatürde meme kanserinde kemoterapi sonrası kardiyotoksisite görülmesiyle ilgili yapılmış bazı çalışmalar şunlardır:

Fathoni vd. (2019) yaptıkları çalışmada, hastanedeki meme kanseri hasta popülasyonundan oluşan matematiksel bir model sunmuşlardır. Modeli Evre 1 ve 2 (A),

Evre 3 (*B*), Evre 4 (*C*), hastaliksız (*D*) ve kardiyotoksik (*E*) olmak üzere 5 alt popülasyona ayırmışlardır. Kemoterapi tedavisinden sonra iyileşen hasta sayısını artırmayı ve kardiyotoksik hastaların sayısını en aza indirmeyi amaçlamışlardır. Uyguladıkları üç farklı simülasyon ile amaçlarına ulaşmışlardır (Fathoni vd., 2019).

Alzahrani vd. (2023) Suudi Arabistan popülasyonunda meme kanserini anlamak için bir matematiksel model sunmuşlardır. Modelde gerçek veri olarak 2004-2016 dönemi için Suudi Arabistan'da rapor edilen kadın meme kanseri vaka sayılarını kullanmışlardır. Ülkede hastalığın ortadan kaldırılması için kemoterapi tedavisini önermişlerdir ve kişinin kanser hastası olduğu tespit edildiğinde bir an önce kemoterapi tedavilerine başlanması gerektiği sonucuna varmışlardır. Ayrıca kemoterapi tedavisinin kardiyotoksikite riski oluşturabilecek olmasından dolayı ve bu riskin azaltılabilmesi için kanser hastalarının kemoterapi öncesi hastalık öykülerine göre tedavi edilmesi gerektiği yorumunda da bulunmuşlardır (Alzahrani vd., 2023).

Chavada ve Pathak (2024) yaptıkları çalışmada, Alzahrani vd. (2023) çalışmasındaki beş epidemiyolojik sınıfa ayırmış oldukları tamsayı mertebeden meme kanseri modelini kesirli mertebeden meme kanseri modeline genişletmişlerdir. Meme kanseri evrelerinin dinamik yapısını Caputo-Fabrizio kesirli türev operatörünü kullanarak incelemişlerdir (Chavada ve Pathak, 2024).

Meme kanserinde kemoterapi tedavisi sonrası kardiyotoksikite oluşma riskinin incelendiği diğer bazı çalışmalar Tang vd. (2022); Chavada vd. (2024); El Karchani vd. (2023) şeklinde verilebilir.

2. TEMEL TANIM VE TEOREMLER

Çalışma boyunca kullanılacak olan bazı temel tanım ve teoremler bu bölümde verilecektir.

2.1. Matematiksel Modelleme Süreçleri ile ilgili Temel Tanım ve Teoremler

Model, gerçek dünyadaki nesnelere veya olayların bir taklitçisi veya temsili olarak düşünülebilir. Modelleme, soyut bir bilim olan matematiği somutlaştırmak için kullanılan en önemli yöntemlerden biridir (Tutak ve Güder, 2014). Literatürde, hastalıkların genel seyrini anlamak ve gelecekteki ilerleyişini tahmin etmek için matematiksel modellerden yararlanılmaktadır. Matematiksel modelleme, gerçek hayattaki olayları, sistemleri veya problemleri matematiksel ifadelerle temsil etme sürecidir. Bu süreçte, gerçek dünyadaki karmaşık olaylar veya sistemler, matematiksel denklemler, semboller ve formüller aracılığıyla somut bir yapıya dönüştürülür. Her hastalığın nedenlerini ve iletim yollarını anlamak, bu hastalığın risk altındaki popülasyonlar içinde ve arasında etkisini tahmin etmek veya azaltmak için merkezi bir öneme sahiptir. Matematiksel modeller, bir hastalığın dinamiklerini kontrol etmek için hem kısa vadeli hem de uzun vadeli planlamada önemli bir rol oynamıştır (Brauer vd., 2019). Ayrıca matematiksel modelleme, birçok farklı disiplin ve uygulama alanında yer bulmuştur. Fizik, mühendislik, ekonomi, biyoloji, sosyal bilimler ve hatta hava tahmini gibi alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Meyer, 1984).

Tanım 2.1 *Bir takım bağımsız değişkenlerin fonksiyonlarını ve bu fonksiyonların sonlu mertebeden türevlerini içeren bir denkleme diferansiyel denklem denir. Bu denklem bir tek bağımsız değişkenin fonksiyon veya fonksiyonlarını içeriyorsa adi (bayağı) diferansiyel denklem, birden fazla bağımsız değişkenin fonksiyon veya fonksiyonlarını içeriyorsa da kısmi diferansiyel denklem olarak adlandırılır (Cain ve Reynolds, 2010).*

Tanım 2.2 *Birçok tür içeren modelleri incelemek için kullanılacak bir diferansiyel denklem sistemi*

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x_1, x_2, \dots, x_n), \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (2.1)$$

veya vektör notasyonu ile

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{f}(\mathbf{x}) \quad (2.2)$$

şeklinde ifade edilir. Burada $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)$ ve $\mathbf{f} = (f_1, \dots, f_n)$ olarak tanımlanır (Chou ve Friedman, 2016).

Tanım 2.3 $\mathbf{f}(\mathbf{x}_0) = 0$ olacak şekilde bir $\mathbf{x}_0 = (x_{01}, \dots, x_{0n})$ noktasına (2.1) sisteminin denge noktası veya durağan noktası denir (Chou ve Friedman, 2016).

Tanım 2.4 Aşağıdaki diferansiyel denklem sistemini ele alalım:

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{j=1}^n a_{ij} (x_j - x_{j0}), \quad \left(a_{ij} = \frac{\partial f_i(\mathbf{x}_0)}{\partial x_j} \right). \quad (2.3)$$

(2.3) diferansiyel denklem sisteminin çözümleri $\mathbf{v}e^{\lambda t}$ formunda elde edilmelidir. Burada $\mathbf{v} = (v_1, v_2, \dots, v_n)$ olarak tanımlanır. O halde λ ve \mathbf{v} aşağıdaki denklemi

$$\sum_{j=1}^n (a_{ij} - \lambda \delta_{ij}) v_j = 0, \quad j = 1, \dots, n \quad (2.4)$$

veya matris formu olan

$$(\mathcal{J} - \lambda I) \mathbf{v} = 0 \quad (2.5)$$

denklemi sağlamalıdır. Burada I , $i \neq j$ iken $\delta_{ij} = 0$; $i = j$ iken $\delta_{ii} = 1$ elemanlarına sahip birim matristir ve \mathcal{J} matrisi şu şekilde verilir:

$$\mathcal{J} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{pmatrix}.$$

Burada $\frac{\partial f_i}{\partial x_j}$ denkleminin \mathbf{x}_0 noktasındaki değeri hesaplanır ve $\mathcal{J} = \frac{\partial f_i}{\partial x_j}$ olarak yazılır. Bu durumda \mathcal{J} matrisine \mathbf{x}_0 noktasındaki Jacobian matrisi denir. (2.5) sistemi λ denklemini sağlıyorken $\mathbf{v} \neq 0$ çözümüne sahip olması için

$$\det(\mathcal{J} - \lambda I) = 0 \quad (2.6)$$

olmalıdır. Buradan n . dereceden

$$\lambda^n + a_1 \lambda^{n-1} + \dots + a_{n-1} \lambda + a_n = 0 \quad (2.7)$$

polinom denklemi elde edilir. Bu polinom denkleme karakteristik denklem adı verilir ve λ çözümlerine özdeğerler denir. (2.5) denklemindeki \mathbf{v} çözümüne ise λ 'ya karşılık gelen özvektör adı verilir (Chou ve Friedman, 2016).

Teorem 2.1 *Eğer Jacobian matrisinin her özdeğeri için $Re(\lambda_j) < 0$ ise, o zaman \mathbf{x}_0 noktası (2.1) denklemi için asimptotik kararlı bir denge noktasıdır (Chou ve Friedman, 2016).*

$\mathbf{x}(0)$ değerine yakın herhangi bir $\mathbf{x}(t)$ çözümü, $t \rightarrow \infty$ iken \mathbf{x}_0 'a yaklaşır. a_1, a_2, \dots, a_n katsayıları için her j 'ye karşılık gelen $Re(\lambda_j) < 0$ koşulu, ünlü Routh-Hurwitz kriterleriyle belirlenir. Teorem 2.2'de, yalnızca $n = 3$ durumu için Routh-Hurwitz kriterleri verilmektedir (Chou ve Friedman, 2016):

Teorem 2.2 *Aşağıdaki 3. dereceden polinomu göz önüne alalım:*

$$\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0. \quad (2.8)$$

$a_1 > 0$, $a_3 > 0$ ve $a_1a_2 > a_3$ koşulları sağlanır, ancak ve ancak, (2.8) polinomunun tüm köklerinin gerçekte kısımları negatiftir, diğer bir ifadeyle $Re(\lambda_j) < 0$ dir (Chou ve Friedman, 2016).

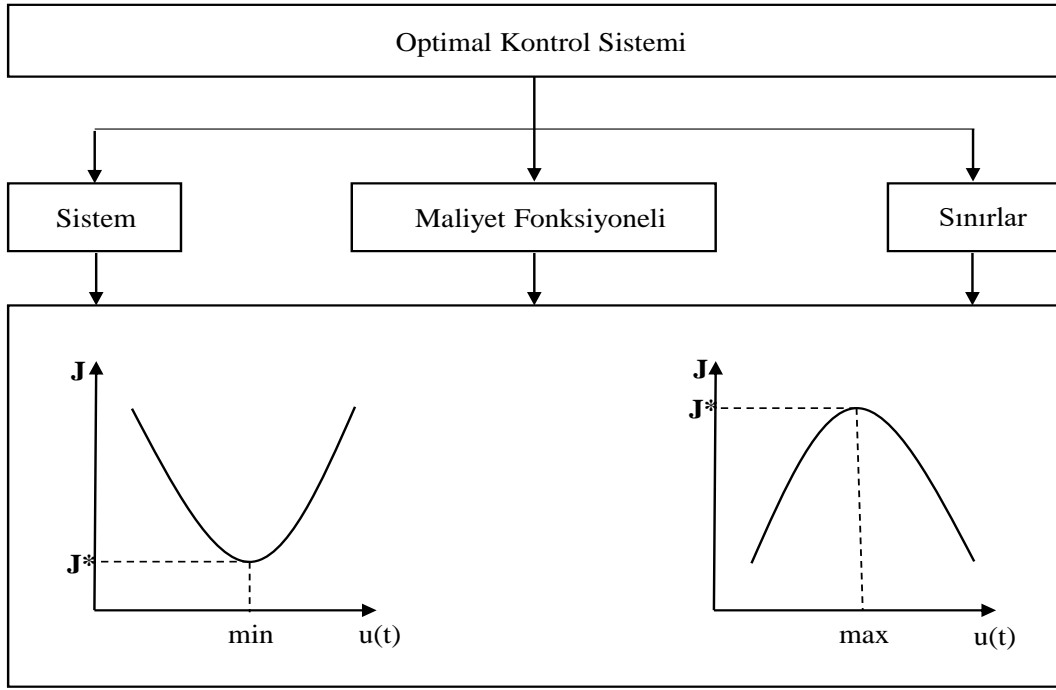
İspat Bu teoremin ispatı ve genel Routh-Hurwitz teoremi için Gantmacher (1959) kaynağına bakılabilir.

2.2. Optimal Kontrol ile ilgili Tanım ve Teoremler

Adi diferansiyel denklemler veya kısmi diferansiyel denklemler kullanılarak tasarlanmış dinamik bir sistem ele alınsın ve bu sistemin dışarıdan kontrol edilebilen değişken(ler)i olduğu varsayılınsın. Bu durumda ortaya çıkan, daha önceden belirlenmiş amaç ve hedeflerin en iyi sonucunun elde edilebilmesi için bu sistemin nasıl kontrol edilmesi gerektiğidir. Ortaya çıkan bu duruma optimal kontrol teorisi veya dinamik optimizasyon denir (Lenhart ve Workman, 2007).

Optimal kontrol problemleri, genellikle bir performans fonksiyonuyla tanımlanır. Bu fonksiyon, kontrol stratejisinin etkinliğini ve başarısını ölçer. Optimal kontrol teorisi, bu performans fonksiyonunu minimize veya maksimize eden en uygun kontrol stratejilerini belirlemeyi hedefler (Kirk, 2004). Bu teori, biyoloji, ekonomi, işletme, fizik ve mühendislik gibi sayısız alanda uygulama bulmuştur (Lenhart ve Workman, 2007).

Bir optimal kontrol probleminde temel amaç bazı fiziksel sınırlılıkları sağlayan, verilen bir performans kriteri (performans indeksi, amaç fonksiyoneli veya maliyet



Şekil 2.1. Optimal kontrol problemi (Can, 2008; Naidu, 2002)

fonksiyonu) için zamanı minimize veya maksimize eden kontrol işaretlerinin belirlenmesidir. Optimal bir kontrol probleminin formülasyonu şunları gerektirir:

1. Kontrol edilecek sürecin matematiksel tanımı veya modeli,
2. Performans indeksinin belirlenmesi,
3. Durum veya kontroller üzerindeki fiziksel kısıtlar ve sınır koşullarının belirlenmesi (Kirk, 2004; Naidu, 2002).

2.2.1. Bir optimal kontrol probleminin oluşturulması

Adi diferansiyel denklemler için temel optimal kontrol probleminde, kontrol için $u^*(t)$ ve durum için $x^*(t)$ değişkenleri kullanılmaktadır. Burada $u(t) = (u_1(t), u_2(t), \dots, u_m(t))^T \in \mathbb{R}^m$ sistemin kontrol vektörü, $x(t) = (x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t))^T \in \mathbb{R}^n$ sistemin durum vektörü ve $t \in [t_0, t_f] \in \mathbb{R}$ bağımsız (zaman) değişkendir. Durum değişkeni, kontrol değişkenine bağlı olan bir

diferansiyel denklem ile ifade edilir ve kontrol problemi

$$\begin{aligned}x'(t) &= g(t, x(t), u(t)), \\x(t_0) &= x_0\end{aligned}\tag{2.9}$$

olarak tanımlanır. Burada t_0 başlangıç zamanını, t_f bitiş zamanını, $x_0 \in \mathbb{R}^n$ başlangıç durum vektörünü ve g bir vektör fonksiyonunu temsil etmektedir. (2.9) sistemi için performans indeksi (amaç fonksiyoneli)

$$J = \int_{t_0}^{t_f} f(t, x(t), u(t)) dt\tag{2.10}$$

şeklinde ifade edilmektedir. Amaç fonksiyoneli maksimum ya da minimum yapan en uygun $u^*(t)$ fonksiyonuna optimal kontrol denir. Böyle bir optimal kontrol problemi için temel teknik, bir optimal kontrolün ve karşılık gelen durumun sağlanması gereken bir takım "gerekli koşullar"ı çözmektir. Optimal kontrol problemlerinin gerekli koşullarının belirlenmesi için kullanılan en önemli yöntem Pontryagin'in maksimum prensibi yöntemidir. Gerekli koşullar 1950'lerde Pontryagin ve çalışma arkadaşları (Pontryagin vd., 1962) tarafından Moskova'da geliştirilmiştir. Bahsi geçen koşullar aşağıdaki Hamilton fonksiyonu yardımı ile oluşturulur:

$$H(t, x, u, \lambda) = f(t, x, u) + \lambda g(t, x, u).\tag{2.11}$$

Burada λ adjoint fonksiyondur. Pontryagin, diferansiyel denklemi amaç fonksiyoneline eklemek için "adjoint" fonksiyonlar fikrini ortaya atmıştır. Adjoint fonksiyonlar, kısıtları, minimum ya da maksimum yapılacak fonksiyona bağlamak için kullanılan Lagrange çarpanlarıyla benzer amaca hizmet ederler (Lenhart ve Workman, 2007).

Teorem 2.3 (Pontryagin Maksimum Prensibi) *Eğer $u^*(t)$ ve $x^*(t)$, (2.9) ve (2.5) problemi için optimal ise, her t anındaki tüm u kontrolleri için*

$$H(t, x^*(t), u(t), \lambda(t)) \leq H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t)),$$

parçalı türevlenebilir bir λ adjoint değişkeni vardır. Burada H ile gösterilen Hamilton fonksiyonu

$$H(t, x, u, \lambda) = f(t, x(t), u(t)) + \lambda(t)g(t, x(t), u(t))$$

şeklindedir ve

$$\begin{aligned}\lambda'(t) &= -\frac{\partial H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t))}{\partial x}, \\ \lambda(t_f) &= 0\end{aligned}$$

olur (Lenhart ve Workman, 2007).

İspat Bu teoremin ispatı için Clarke (1990) kitabına bakınız.

Diğer taraftan, u^* ve x^* ile gösterilen optimal kontrol ve durum değişkenleri için gerekli koşullar aşağıdaki gibi verilir:

$$\frac{\partial H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t))}{\partial u} = 0, \quad (\textit{kontrol denklemi}) \quad (2.12)$$

$$\frac{d\lambda(t)}{dt} = -\frac{\partial H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t))}{\partial x}, \quad (\textit{adjoint denklemi}) \quad (2.13)$$

$$\lambda(t_f) = 0. \quad (\textit{transversality koşulu}) \quad (2.14)$$

Ek olarak eğer u^* da

$$\frac{\partial^2 H}{\partial u^2} < 0,$$

ise problem maksimizasyon

$$\frac{\partial^2 H}{\partial u^2} > 0,$$

ise problem minimizasyondur (Lenthart ve Workman, 2007).

3. MATEMATİKSEL MODEL

Tezin bu bölümünde meme kanserinin insan popülasyon dinamiklerini anlamak için oluşturulmuş olan yeni bir matematiksel modeli sunulmaktadır. Modelde, t zamanındaki toplam insan popülasyonu $N(t)$ ile gösterilmektedir ve bu popülasyon sekiz alt popülasyona ayrılmaktadır. Bunlar şu şekildedir:

Birinci alt popülasyon (S), hastalığa duyarlı bireyleri temsil etmektedir. Bu bireyler meme kanserine yakalanma riski bulunan bireylerdir.

İkinci alt popülasyon (E), önlenbilir ve önlenemeyen risk faktörlerinin bir sonucu olarak hastalığa maruz kalan bireyleri temsil etmektedir.

Üçüncü alt popülasyon (I_1), hastalığın T1a evresindeki bireyleri temsil etmektedir.

Dördüncü alt popülasyon (I_2), hastalığın T1b evresindeki bireyleri temsil etmektedir.

Beşinci alt popülasyon (I_3), hastalığın T1c evresindeki bireyleri temsil etmektedir.

Altıncı alt popülasyon (I_4), hastalığın T2 evresindeki bireyleri temsil etmektedir.

Yedinci alt popülasyon (K), tedavi gören bireyleri temsil etmektedir.

Sekizinci alt popülasyon (R), tedavi sonrası iyileşen bireyleri temsil etmektedir.

Duyarlı popülasyon $S(t)$, popülasyona Λ oranında devamlı bir giriş sağlayarak artmaktadır ve μ doğal ölüm oranında azalmaktadır. Tedavi sonrası iyileşen bireylerin meme kanserine tekrar yakalanma riski bulunduğundan $R(t)$ popülasyonundan duyarlı popülasyon $S(t)$ 'ye θ oranında geçiş sağlanmıştır. Önlenbilir risk faktörleri: Fiziksel aktivite eksikliği, kötü beslenme, aşırı kilolu veya obez olmak, alkol kullanımı, göğse radyasyon, kombine hormon replasman tedavisi (HRT) ve önlenemeyen risk faktörleri: Cinsiyet, yaş, ırk, aile geçmişi ve genetik faktörler, kişisel sağlık geçmişi, adet ve üreme geçmişi, yoğun meme dokusu olmak üzere duyarlı bireyler $S(t)$, önlenbilir ve önlenemeyen risk faktörlerine sahip $E(t)$, yoluyla α oranında maruz kalmaktadır. Modelde duyarlı bireyler $S(t)$ ile maruz kalan bireyler $E(t)$ 'nin birbirleriyle etkileşimi, Baba vd. (2023) çalışmasına benzer şekilde kullanılmaktadır.

Maruz kalan $E(t)$ popülasyonu, β_1 oranında kanserin T1a evresi olan $I_1(t)$ 'ye, β_2 oranında kanserin T1b evresi olan $I_2(t)$ 'ye ve β_3 oranında kanserin T1c evresi olan

$I_3(t)$ 'ye ilerlemektedir. Ayrıca doğal ölüm nedeniyle μ oranında azalmaktadır.

Evre T1a popülasyonu $I_1(t)$, γ_1 oranında kanserin T1b evresine, ϕ_1 oranında tedavi gören bireylere ilerlemektedir ve doğal ölüm nedeniyle μ oranında azalmaktadır.

Evre T1b popülasyonu $I_2(t)$, γ_2 oranında kanserin T1c evresine, ϕ_2 oranında tedavi gören bireylere ilerlemektedir ve doğal ölüm nedeniyle μ oranında azalmaktadır.

Evre T1c popülasyonu $I_3(t)$, γ_3 oranında kanserin T2 evresine, ϕ_3 oranında tedavi gören bireylere ilerlemektedir ve doğal ölüm nedeniyle μ oranında azalmaktadır.

Evre T2 popülasyonu $I_4(t)$, doğal ölüm nedeniyle μ oranında ve hastalığa bağlı ölüm nedeniyle σ oranında azalmaktadır.

Tedavi gören popülasyon $K(t)$, kanserin evrelerini temsil eden $I_1(t)$, $I_2(t)$, $I_3(t)$ popülasyonlarının sırayla ϕ_1 , ϕ_2 , ϕ_3 oranlarında bu popülasyona geçmesi ile artmakta ve tedavi sonrası iyileşen hastaların τ oranında $R(t)$ popülasyonuna geçmesiyle azalmaktadır. Ayrıca doğal ölüm nedeniyle μ oranında ve hastalığa bağlı ölüm nedeniyle de σ oranında azalmaktadır.

Tedavi sonrası iyileşen popülasyon $R(t)$, kanserin nüksetme ihtimali nedeniyle θ oranında ve doğal ölüm nedeniyle μ oranında azalmaktadır. Kullanılan tüm parametrelerin açıklamaları ve değerleri Çizelge 7.1'de verilmiştir.

Toplam popülasyon

$$N(t) = S(t) + E(t) + I_1(t) + I_2(t) + I_3(t) + I_4(t) + K(t) + R(t) \quad (3.1)$$

olarak ifade edilir.

Verilen tüm bilgilere göre sekiz popülasyonlu adi diferansiyel denklem sistemi şu şekilde oluşturulmuştur:

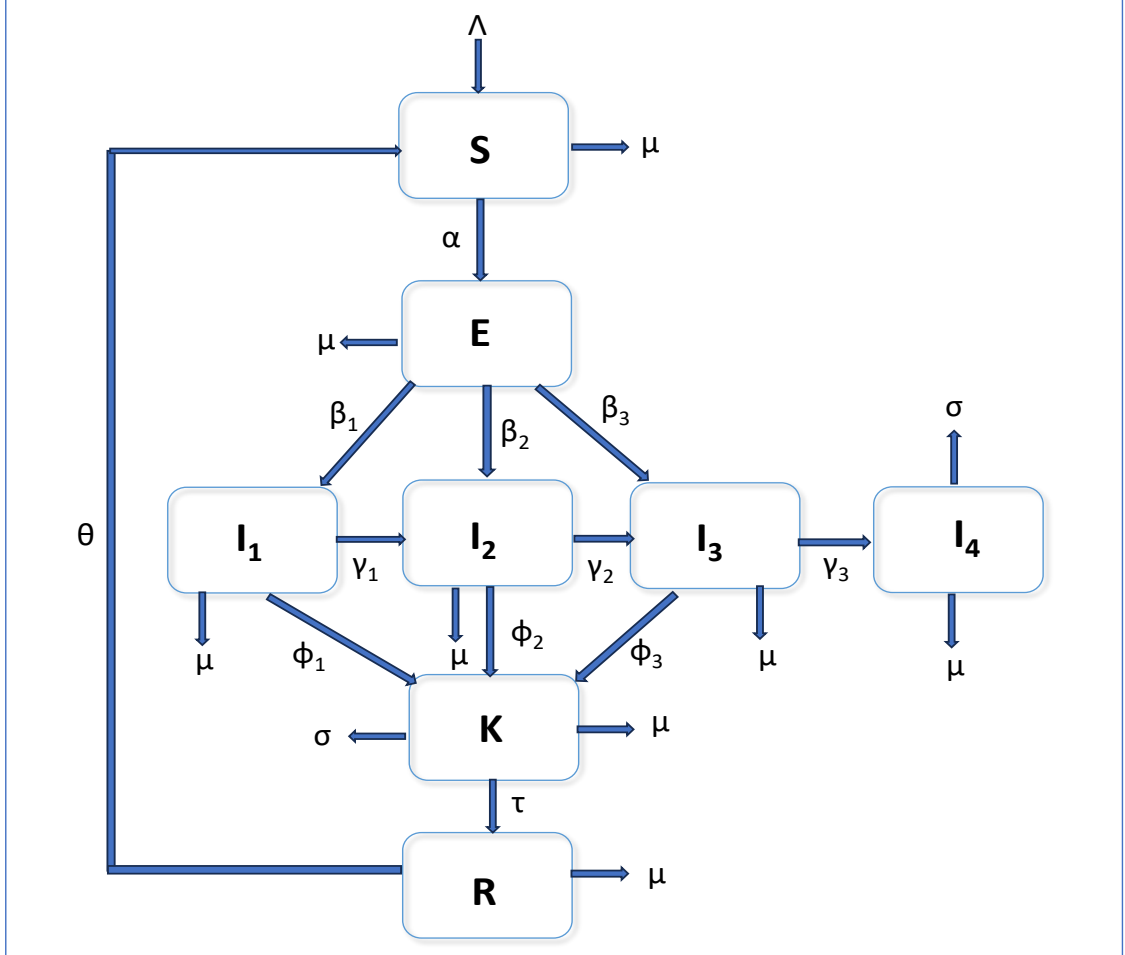
$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \Lambda - (\alpha E + \mu) S + \theta R, \\ \frac{dE}{dt} &= \alpha ES - (\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu) E, \\ \frac{dI_1}{dt} &= \beta_1 E - (\gamma_1 + \phi_1 + \mu) I_1, \\ \frac{dI_2}{dt} &= \beta_2 E + \gamma_1 I_1 - (\gamma_2 + \phi_2 + \mu) I_2, \\ \frac{dI_3}{dt} &= \beta_3 E + \gamma_2 I_2 - (\gamma_3 + \phi_3 + \mu) I_3, \\ \frac{dI_4}{dt} &= \gamma_3 I_3 - (\mu + \sigma) I_4, \\ \frac{dK}{dt} &= \phi_1 I_1 + \phi_2 I_2 + \phi_3 I_3 - (\tau + \mu + \sigma) K, \\ \frac{dR}{dt} &= \tau K - (\mu + \theta) R. \end{aligned} \quad (3.2)$$

Sistem (3.2) ile verilen diferansiyel denklem sisteminin başlangıç koşulları

$$S(0) = S_0, \quad E(0) = E_0, \quad I_1(0) = I_{1_0}, \quad I_2(0) = I_{2_0}, \quad (3.3)$$

$$I_3(0) = I_{3_0}, \quad I_4(0) = I_{4_0}, \quad K(0) = K_0, \quad R(0) = R_0$$

şeklindedir. Model (3.2)'de verilen diferansiyel denklem sistemine ilişkin meme kanseri modelinin akış diyagramı Şekil 3.1'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Meme kanseri insan popülasyon modeli akış diyagramı

3.1. Modelin Biyolojik Varsayımları

Gerçek hayat problemleri için oluşturulan matematiksel modeller, ilgili problemi tam olarak modellemede genellikle bazı başarısızlıklar içerebilir. Bu durumlar model oluşturuların göz önüne aldığı varsayımlar olarak nitelendirilir ve varsayım içermeyen bir model neredeyse yoktur. Bu varsayımlar model oluşturulurken hangi durumların göz ardı edildiğini de ortaya çıkarır. Bu kapsamda, tez çalışmasında ele alınan matematiksel modelin biyolojik varsayımları şu şekilde verilebilir:

- Çalışmada oluşturulan meme kanseri modelinde, kanserin evrelerini temsil eden kompartımanlar için yalnızca TNM evreleme sistemindeki Tümör Evresi (T) kapsamında yer alan T1 ve T2 evreleri dikkate alınarak evrelendirme yapılmıştır.
- Kanser, T2. evreden daha önce fark edileceği varsayılmıştır ve bu sebepten maruz kalan bireylerden T2. evredeki bireylere geçiş sağlanmamıştır. Ayrıca T2. evredeki bireylere herhangi bir tedavi uygulanmasının mümkün olmadığı da varsayılmıştır.



4. MODELİN MATEMATİKSEL ANALİZİ

Bu bölümde (3.2) ile verilen denklem sistemi için negatif olmayan çözüm bölgesi, sınırlılığı, temel üreme sayısı, denge noktaları, kararlılık ve hassasiyet analizleri ele alınacaktır.

4.1. Negatif Olmayan Çözüm Bölgesi ve Sınırlılık

Sistem (3.2), meme kanseri kompartıman modelinin epidemiyolojik olarak anlamlı olabilmesi için tüm durum değişkenlerinin daima pozitif olduğunun kanıtlanması gerekmektedir (Yavuz vd., 2021; Ullah vd., 2024). Bu alt bölümde (3.2) sisteminin hem negatif olmayan çözüm bölgesi hem de popülasyonların sınırlılığı incelenmektedir.

Teorem 4.1 *Önerilen sistem (3.2)'nin başlangıç koşulları (3.3) negatif değildir. Böylece, sistemin çözüm kümesi tüm $t > 0$ için pozitif kalır.*

İspat $t_1 = \sup \{t > 0 : S > 0, \xi(t) \geq 0\}$ ve $\xi(t) = [S(t), E(t), I_1(t), I_2(t), I_3(t), I_4(t), K(t), R(t)]^T$ olsun. Bu durumda $S(0) > 0$ olduğu için $t_1 > 0$ 'dır ve

$$\frac{dS}{dt} = \Lambda - (\alpha E + \mu)S + \theta R \quad (4.1)$$

olduğunu göz önüne alalım. Ayrıca $g(t) = \alpha E + \mu$ alırsak (4.1) denklemini

$$\frac{dS}{dt} + g(t)S - \theta R = \Lambda \quad (4.2)$$

haline gelir. Sistemin (3.3) başlangıç koşullarını dikkate alarak ve (4.2) denklemini S 'ye göre çözerek

$$S(t_1) = S_0 e^{-\mu t_1 - \alpha \int_0^{t_1} g(t) dt} + (\Lambda + \theta R) e^{-\mu t_1 - \alpha \int_0^{t_1} g(t) dt} \int_0^{t_1} e^{\mu k + \alpha \int_0^k g(x) dx} dy \quad (4.3)$$

elde edilir. Son eşitlikteki tüm ifadeler pozitif olduğu için $S(t) > 0$ bulunur. Benzer adımlar sistemin geriye kalan tüm popülasyonları için de düşünülebilir. Ayrıca önerilen sistem (3.2)'nin başlangıç koşulları (3.3) boyunca $t > 0$ için negatif olmadığı şu şekilde

gösterilir:

$$\begin{aligned}
S'|_{S=0} &= \Lambda + \theta R \geq 0, \\
E'|_{E=0} &= 0 \geq 0, \\
I'_1|_{I_1=0} &= \beta_1 E \geq 0, \\
I'_2|_{I_2=0} &= \beta_2 E + \gamma_1 I_1 \geq 0, \\
I'_3|_{I_3=0} &= \beta_3 E + \gamma_2 I_2 \geq 0, \\
I'_4|_{I_4=0} &= \gamma_3 I_3 \geq 0, \\
K'|_{K=0} &= \phi_1 I_1 + \phi_2 I_2 + \phi_3 I_3 \geq 0, \\
R'|_{R=0} &= \tau K \geq 0.
\end{aligned} \tag{4.4}$$

Teorem 4.2 *Önerilen sistem (3.2) için toplam popülasyon çözüm bölgesinde sınırlı olarak kalır.*

İspat Sistem (3.2)'ün toplam popülasyonu dikkate alındığında, yani ilgili sistemde tüm denklemler taraf tarafa toplandığında şu denklem elde edilir:

$$N'(t) = \Lambda - \mu N - \sigma(I_4 + K) \leq \Lambda - \mu N. \tag{4.5}$$

Buradan denklem (4.5) in çözülmesiyle ve $N(0) = N_0$ olarak,

$$N(t) \leq N_0 e^{-\mu t} + \frac{\Lambda}{\mu} (1 - e^{-\mu t}) \tag{4.6}$$

elde edilir. Son denklemde $t \rightarrow \infty$ iken toplam nüfusun $\frac{\Lambda}{\mu}$ 'ye yakınsadığı görülür. Bu ise toplam popülasyonun sınırlı olduğu anlamına gelir.

4.2. Temel Üreme Sayısı

Tahmini vaka sayısı olarak da bilinen temel üreme sayısı epidemik modellerde yaygın olarak kullanılan bir kavramdır. \mathcal{R}_0 ile sembolize edilen bu sayı, sağlıklı bir popülasyonda tek bir bulaşıcı bireyin ortaya çıkmasıyla ve duyarlı bireylere hastalığı bulaştırmasıyla oluşan ikincil vakaların ortalama sayısını ölçer (Li, 2018; Chou ve Friedman, 2016). Temel üreme sayısı, bir hastalığın bir popülasyonda yayılıp yayılmayacağını belirlenmesine yardımcı olmak için kullanılır (Oke, 2019).

(3.2) denklem sisteminin temel üreme sayısı \mathcal{R}_0 'ı hesaplamak için yeni nesil matris yönteminden (next generation matrix method (NGMM)) yararlanılmaktadır (Diekmann vd., 1990; Van den Driessche ve Watmough, 2002). O halde

$$\xi(t) = [S(t), E(t), I_1(t), I_2(t), I_3(t), I_4(t), K(t), R(t)]^T \quad (4.7)$$

kümesini ele alalım. Hastalık bulunduran bireyleri popülasyondaki diğer tüm bireylerden ayırmak gerekmektedir. Bu sebeple denklem (4.7) tarafından verilen çözüm kümesi iki matrisin farkı olarak

$$\xi(t) = \mathcal{F}(\xi) - \mathcal{V}(\xi)$$

şeklinde yazılabilir. Buradan \mathcal{F} ve \mathcal{V} matrisleri

$$\mathcal{F}(\xi) = \begin{pmatrix} 0 \\ \alpha ES \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \text{ve} \quad \mathcal{V}(\xi) = \begin{pmatrix} -\Lambda + (\alpha E + \mu)S - \theta R \\ (\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu)E \\ -\beta_1 E + (\gamma_1 + \phi_1 + \mu)I_1 \\ -\beta_2 E - \gamma_1 I_1 + (\gamma_2 + \phi_2 + \mu)I_2 \\ -\beta_3 E - \gamma_2 I_2 + (\gamma_3 + \phi_3 + \mu)I_3 \\ -\gamma_3 I_3 + (\mu + \sigma)I_4 \\ -\phi_1 I_1 - \phi_2 I_2 - \phi_3 I_3 + (\tau + \mu + \sigma)K \\ -\tau K + (\mu + \theta)R \end{pmatrix}$$

şeklinde elde edilir. ε^* denge noktasındaki hastalık bulunmayan popülasyonların \mathbf{F} ve \mathbf{V} matrisleri, matris yöntemi ile $\mathbf{F} = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i(\varepsilon^*)}{\partial t_j} \right]$ ve $\mathbf{V} = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i(\varepsilon^*)}{\partial t_j} \right]$, $1 \leq i, j \leq 5$ şeklinde tanımlanır. Bu matrisler

$$\mathbf{F} = \begin{pmatrix} \frac{\alpha \Lambda}{\mu} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$\mathbf{V} = \begin{pmatrix} \beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\beta_1 & \gamma_1 + \phi_1 + \mu & 0 & 0 & 0 \\ -\beta_2 & -\gamma_1 & \gamma_2 + \phi_2 + \mu & 0 & 0 \\ -\beta_3 & 0 & -\gamma_2 & \gamma_3 + \phi_3 + \mu & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma_3 & \mu + \sigma \end{pmatrix}$$

şeklinde hesaplanır. Burada \mathbf{F} negatif olmayan, \mathbf{V} tekil olmayan matrislerdir. Temel üreme sayısı bu iki matrisi kullanarak $\rho(\mathbf{FV}^{-1})$ formülü ile hesaplanır. Burada ρ , ilgili matrisin spektral yarıçapını temsil eder. Spektral yarıçap yeni nesil matris yöntemi olarak bilenen \mathbf{FV}^{-1} 'in özdeğerlerinin hesaplanması ile bulunur (Van den Driessche ve Watmough, 2002). Buradan

$$\mathbf{FV}^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\alpha\Lambda}{\mu(\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu)} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

şeklinde bulunur. \mathbf{FV}^{-1} matrisinin ε^* denge noktasındaki spektral yarıçapının hesaplanması ile temel üreme sayısı

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\alpha\Lambda}{\mu(\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu)} \quad (4.8)$$

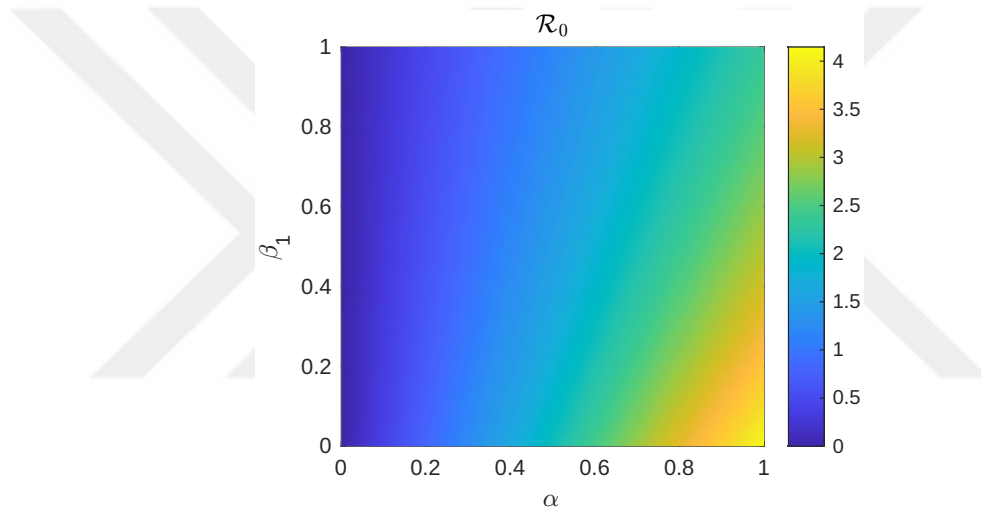
şeklinde elde edilir.

4.3. Hassasiyet Analizi

Hassasiyet analizi, genellikle model tahminlerinin parametre değerlerindeki değişikliklere karşı ne kadar duyarlı olduğunu belirlemek için kullanılmaktadır; çünkü veri toplama ve varsayılan parametre değerlerinde sıklıkla hatalar meydana gelebilmektedir (Chitnis vd., 2008). Model parametrelerinin, hastalığın yayılmasını belirleyen temel üreme sayısı (\mathcal{R}_0) üzerindeki etkisini incelemek için hassasiyet analizi yapılabilmektedir (Evirgen vd., 2024). Tezin bu bölümünde, temel üreme sayısını (\mathcal{R}_0) etkileyen parametrelere göre bu sayının duyarlılığı incelenmiştir. Bu analizlerde, yalnızca α , β_1 , β_2 , β_3 ve μ parametrelerinin \mathcal{R}_0 üzerindeki etkileri dikkate alınmıştır.

Chitnis vd. (2008) ve Evirgen vd. (2023) çalışmalarındaki yöntem kullanılarak aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

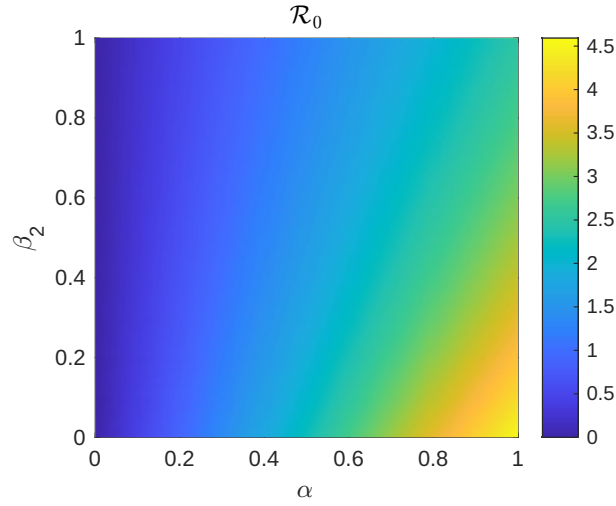
$$\begin{aligned}\frac{\partial \mathcal{R}_0}{\partial \alpha} &= \frac{\Lambda}{\mu(\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu)} > 0, \\ \frac{\partial \mathcal{R}_0}{\partial \beta_1} &= -\frac{\alpha \Lambda}{\mu(\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu)^2} < 0, \\ \frac{\partial \mathcal{R}_0}{\partial \beta_2} &= -\frac{\alpha \Lambda}{\mu(\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu)^2} < 0, \\ \frac{\partial \mathcal{R}_0}{\partial \beta_3} &= -\frac{\alpha \Lambda}{\mu(\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu)^2} < 0, \\ \frac{\partial \mathcal{R}_0}{\partial \mu} &= -\frac{\alpha \Lambda(\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + 2\mu)}{\mu^2(\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu)^2} < 0.\end{aligned}$$



Şekil 4.1. α ve β_1 parametrelerine göre \mathcal{R}_0 'ın hassasiyet analizi

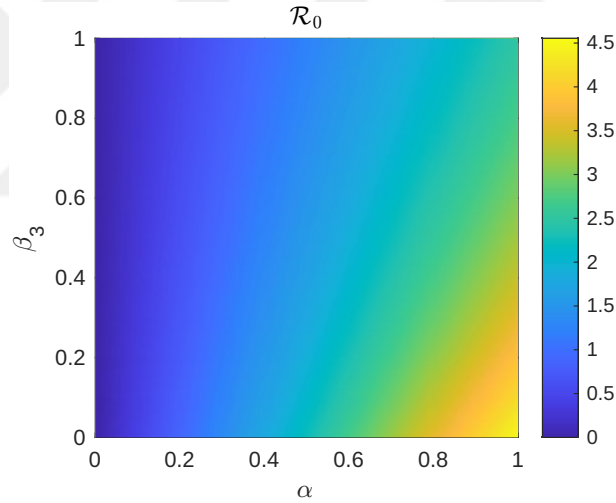
Şekil 4.1'de α , β_1 ve \mathcal{R}_0 değerlerinin birbirine göre değişimi gösterilmiştir. Bu şekil incelendiğinde α değerlerinin \mathcal{R}_0 üzerinde büyük oranda etkili olduğu ve bu α değerlerinin 1'e yaklaşması durumunda \mathcal{R}_0 'ın da hızlı bir şekilde 4'e yaklaştığı gözlemlenmektedir. Bu durum β_1 için farklıdır. β_1 değerleri büyük değerler olsa da (0 ile 1 arasında) yalnızca bu değerler \mathcal{R}_0 'ın 1'den daha büyük değerler almasına sebep olmamaktadır. Bu ise α 'nın \mathcal{R}_0 üzerindeki hassasiyetinin β_1 'den daha çok olduğu şeklinde yorumlanır.

Şekil 4.2'de α , β_2 ve \mathcal{R}_0 değerlerinin birbirine göre değişimi gösterilmiştir. Bu şekil incelendiğinde α değerlerinin \mathcal{R}_0 üzerinde etkili olduğu ve bu α değerlerinin 1'e yaklaşması durumunda \mathcal{R}_0 'ın da hızlı bir şekilde 4.5'e yaklaştığı gözlemlenmektedir. Bu durumun β_2 için farklı olduğu görülmektedir. Şöyle ki, β_2 değerleri büyük değerler olsa



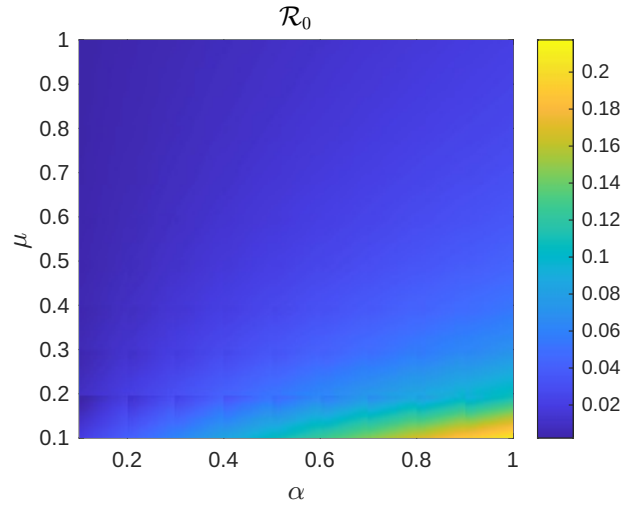
Şekil 4.2. α ve β_2 parametrelerine göre \mathcal{R}_0 'ın hassasiyet analizi

da (0 ile 1 arasında) yalnızca bu değerler \mathcal{R}_0 'ın 1'den daha büyük değerler almasına sebep olmamaktadır. Bu ise α 'nın \mathcal{R}_0 üzerindeki hassasiyetinin β_2 'ye göre daha fazla olduğu şeklinde yorumlanır.



Şekil 4.3. α ve β_3 parametrelerine göre \mathcal{R}_0 'ın hassasiyet analizi

Şekil 4.3'de α , β_3 ve \mathcal{R}_0 değerlerinin birbirine göre değişimi gösterilmiştir. Bu şekil incelendiğinde ise Şekil 4.1 ve Şekil 4.2'de olduğu gibi α değerlerinin \mathcal{R}_0 üzerinde etkili olduğu ve bu α değerlerinin 1'e yaklaşması durumunda \mathcal{R}_0 'ın da hızlı bir şekilde 4.5'e yaklaştığı gözlemlenmektedir. Bu durumun β_3 için farklı olduğu söylenebilir. Daha açık bir ifadeyle, β_3 değerleri büyük değerler olsa da (0 ile 1 arasında) yalnızca bu değerler \mathcal{R}_0 'ın 1'den daha büyük değerler almasına sebep olmamaktadır. Bu ise α 'nın \mathcal{R}_0 üzerinde önemli ölçüde hassas ve bu hassasiyetin β_3 'e kıyasla daha fazla olduğu şeklinde değerlendirilir.



Şekil 4.4. α ve μ parametrelerine göre \mathcal{R}_0 'ın hassasiyet analizi

Şekil 4.4'de α , μ ve \mathcal{R}_0 değerlerinin birbirine göre değişimi görselleştirilmiştir. Bu şekil incelendiğinde α değerlerinin \mathcal{R}_0 üzerindeki etkisinin Şekil 4.1, Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'dekinden daha az etkili olduğu görülmektedir. α değerleri 1'e yaklaşırsa dahi, \mathcal{R}_0 'ın 1'den daha küçük değerler aldığı gözlemlenmektedir. Ayrıca hem α hem de μ değerleri 1 değerini (alabilecekleri maksimum değerler) olsa da \mathcal{R}_0 değerinin 1'e ulaşamadığı görülmektedir.

Tanım 4.1 Bir p parametresi için \mathcal{R}_0 'a göre duyarlılık indeksi

$$W_p^{\mathcal{R}_0} = \frac{\partial \mathcal{R}_0}{\partial p} \frac{p}{\mathcal{R}_0}$$

şeklinde tanımlanır (Chitnis vd., 2008).

Çizelge 4.1. Hassasiyet analizi için kullanılan belirli parametre değerleri

Parametre	Değer
α	0.1
β_1	0.5
β_2	0.63
β_3	0.62
μ	0.09

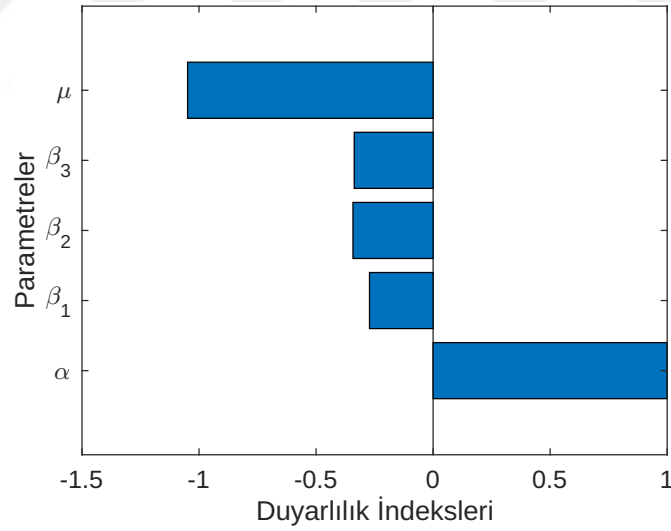
Tanım 4.1'e göre her bir parametre için duyarlılık indeksleri Chitnis vd. (2008) ve

Evirgen vd. (2024) çalışmalarındaki gibi elde edilmiştir:

$$\begin{aligned}
 W_{\alpha}^{\mathcal{R}_0} &= \frac{\partial \mathcal{R}_0}{\partial \alpha} \frac{\alpha}{\mathcal{R}_0} = 1 > 0, \\
 W_{\beta_1}^{\mathcal{R}_0} &= \frac{\partial \mathcal{R}_0}{\partial \beta_1} \frac{\beta_1}{\mathcal{R}_0} = -\frac{\beta_1}{\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu} < 0, \\
 W_{\beta_2}^{\mathcal{R}_0} &= \frac{\partial \mathcal{R}_0}{\partial \beta_2} \frac{\beta_2}{\mathcal{R}_0} = -\frac{\beta_2}{\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu} < 0, \\
 W_{\beta_3}^{\mathcal{R}_0} &= \frac{\partial \mathcal{R}_0}{\partial \beta_3} \frac{\beta_3}{\mathcal{R}_0} = -\frac{\beta_3}{\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu} < 0, \\
 W_{\mu}^{\mathcal{R}_0} &= \frac{\partial \mathcal{R}_0}{\partial \mu} \frac{\mu}{\mathcal{R}_0} = -\frac{\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + 2\mu}{\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu} < 0.
 \end{aligned}$$

Çizelge 4.1'deki parametre değerleri göz önünde bulundurularak, temel üreme sayısı (\mathcal{R}_0) üzerindeki farklı parametrelerin etkisini vurgulayan bir hassasiyet analizi Şekil 4.5' te sunulmuştur.

Şekil 4.5'te görüldüğü üzere, α parametresi, üreme sayısı \mathcal{R}_0 'ın artan eğilimi üzerinde önemli bir etki yapan başlıca parametre olarak öne çıkmaktadır. β_1 , β_2 ve β_3 parametreleri benzer sonuçlar verirken, μ parametresindeki artışın temel üreme sayısı (\mathcal{R}_0) üzerinde en fazla azaltan etkiye sahip olduğu görülmektedir.



Şekil 4.5. \mathcal{R}_0 'daki parametrelerin hassasiyet analizi

4.4. Sistemin Denge Noktaları ve Kararlılık Analizi

Sistem (3.2)'nin denge noktaları, ilgili sistemin türevlerinin sıfıra eşitlenmesiyle elde edilen denklemin çözülmesiyle bulunur. Bu durumda sistem

$$\begin{aligned}
 \Lambda - (\alpha E + \mu) S + \theta R &= 0, \\
 \alpha ES - (\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu) E &= 0, \\
 \beta_1 E - (\gamma_1 + \phi_1 + \mu) I_1 &= 0, \\
 \beta_2 E + \gamma_1 I_1 - (\gamma_2 + \phi_2 + \mu) I_2 &= 0, \\
 \beta_3 E + \gamma_2 I_2 - (\gamma_3 + \phi_3 + \mu) I_3 &= 0, \\
 \gamma_3 I_3 - (\mu + \sigma) I_4 &= 0, \\
 \phi_1 I_1 + \phi_2 I_2 + \phi_3 I_3 - (\tau + \mu + \sigma) K &= 0, \\
 \tau K - (\mu + \theta) R &= 0
 \end{aligned} \tag{4.9}$$

şeklinde oluşturulur. Sistem (4.9)'nın hastalık bulunduran popülasyonlarının sıfır alınıp ($E = 0, I_1 = 0, I_2 = 0, I_3 = 0, I_4 = 0$) çözülmesiyle, hastaliksız denge noktası

$$\varepsilon^* = (S^*, E^*, I_1^*, I_2^*, I_3^*, I_4^*, K^*, R^*) = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 \right)$$

şeklinde elde edilir.

Diğer taraftan, hastalıklı denge noktası

$$\varepsilon^\Delta = (S^\Delta, E^\Delta, I_1^\Delta, I_2^\Delta, I_3^\Delta, I_4^\Delta, K^\Delta, R^\Delta)$$

şeklinde gösterilirse, burada

$$\begin{aligned}
 X &= \alpha(\beta_1(\mu(\mu + \gamma_1)(\theta + \mu)(\mu + \varphi_3)(\mu + \sigma + \tau) + \gamma_2(\mu(\theta + \mu)(\mu + \varphi_3)(\mu + \sigma + \tau) \\
 &\quad + \gamma_1(\varphi_3((\theta + \mu)(\mu + \sigma) + \mu\tau) + \mu(\theta + \mu)(\mu + \sigma + \tau))) \\
 &\quad + \varphi_2(\mu + \varphi_3 + \gamma_3)(\mu(\theta + \mu)(\mu + \sigma + \tau) + \gamma_1((\theta + \mu)(\mu + \sigma) + \mu\tau)) \\
 &\quad + \varphi_1(\mu + \varphi_2 + \gamma_2)(\mu + \varphi_3 + \gamma_3)((\theta + \mu)(\mu + \sigma) + \mu\tau)) + \mu + \varphi_1 + \gamma_1) \\
 &\quad \times (\beta_2(\varphi_3(\mu(\theta + \mu)(\mu + \sigma + \tau) + \gamma_2((\theta + \mu)(\mu + \sigma) + \mu\tau)) \\
 &\quad + \varphi_2(\mu + \varphi_3 + \gamma_3)((\theta + \mu)(\mu + \sigma) + \mu\tau) + (\mu + \gamma_2)(\mu + \gamma_3)(\theta + \mu)(\mu + \sigma + \tau)) \\
 &\quad + (\mu + \varphi_2 + \gamma_2)(\beta_3(\varphi_3((\theta + \mu)(\mu + \sigma) + \mu\tau) + (\mu + \gamma_3)(\theta + \mu)(\mu + \sigma + \tau)) \\
 &\quad + \mu(\theta + \mu)(\mu + \varphi_3 + \gamma_3)(\mu + \sigma + \tau))),
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
Y = & \alpha(\mu + \sigma)(\beta_1(\mu(\mu + \gamma_1)(\theta + \mu)(\mu + \varphi_3)(\mu + \sigma + \tau) + \gamma_2(\mu(\theta + \mu)(\mu + \varphi_3)(\mu + \sigma + \tau) \\
& + \gamma_1(\varphi_3((\theta + \mu)(\mu + \sigma) + \mu\tau) + \mu(\theta + \mu)(\mu + \sigma + \tau))) \\
& + \varphi_2(\mu + \varphi_3 + \gamma_3)(\mu(\theta + \mu)(\mu + \sigma + \tau) + \gamma_1((\theta + \mu)(\mu + \sigma) + \mu\tau)) \\
& + \varphi_1(\mu + \varphi_2 + \gamma_2)(\mu + \varphi_3 + \gamma_3)((\theta + \mu)(\mu + \sigma) + \mu\tau)) \\
& + (\mu + \varphi_1 + \gamma_1)(\beta_2(\varphi_3(\mu(\theta + \mu)(\mu + \sigma + \tau) + \gamma_2((\theta + \mu)(\mu + \sigma) + \mu\tau)) \\
& + \varphi_2(\mu + \varphi_3 + \gamma_3)((\theta + \mu)(\mu + \sigma) + \mu\tau) + (\mu + \gamma_2)(\mu + \gamma_3)(\theta + \mu)(\mu + \sigma + \tau)) \\
& + (\mu + \varphi_2 + \gamma_2)(\beta_3(\varphi_3((\theta + \mu)(\mu + \sigma) + \mu\tau) + (\mu + \gamma_3)(\theta + \mu)(\mu + \sigma + \tau)) \\
& + \mu(\theta + \mu)(\mu + \varphi_3 + \gamma_3)(\mu + \sigma + \tau))),
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
Z = & \alpha(\beta_1(\mu^3(\theta + \mu)(\mu + \sigma + \tau) + \varphi_3(\mu(\mu + \gamma_2)(\theta + \mu)(\mu + \sigma + \tau) + \gamma_1(\mu(\theta + \mu)(\mu + \sigma + \tau) \\
& + \gamma_2((\theta + \mu)(\mu + \sigma) + \mu\tau))) + \varphi_2(\mu + \varphi_3 + \gamma_3)(\mu(\theta + \mu)(\mu + \sigma + \tau) \\
& + \gamma_1((\theta + \mu)(\mu + \sigma) + \mu\tau)) + \varphi_1(\mu + \varphi_2 + \gamma_2)(\mu + \varphi_3 + \gamma_3)((\theta + \mu)(\mu + \sigma) + \mu\tau) \\
& + (\gamma_2\mu + \gamma_1(\mu + \gamma_2))\mu(\theta + \mu)(\mu + \sigma + \tau) + \gamma_3(\mu + \gamma_1)(\mu + \gamma_2)(\theta + \mu)(\mu + \sigma + \tau)) \\
& + (\mu + \varphi_1 + \gamma_1)(\beta_2(\varphi_3(\mu(\theta + \mu)(\mu + \sigma + \tau) + \gamma_2((\theta + \mu)(\mu + \sigma) + \mu\tau)) \\
& + \varphi_2(\mu + \varphi_3 + \gamma_3)((\theta + \mu)(\mu + \sigma) + \mu\tau) + (\mu + \gamma_2)(\mu + \gamma_3)(\theta + \mu)(\mu + \sigma + \tau)) \\
& + (\mu + \varphi_2 + \gamma_2)(\beta_3(\varphi_3((\theta + \mu)(\mu + \sigma) + \mu\tau) + (\mu + \gamma_3)(\theta + \mu)(\mu + \sigma + \tau)) \\
& + \mu(\theta + \mu)(\mu + \varphi_3 + \gamma_3)(\mu + \sigma + \tau))))
\end{aligned}$$

olmak üzere,

$$\begin{aligned}
S^\Delta &= \frac{\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu}{\alpha}, \\
E^\Delta &= \frac{(\theta + \mu)(\mu + \varphi_1 + \gamma_1)(\mu + \varphi_2 + \gamma_2)(\mu + \varphi_3 + \gamma_3)(\mu + \sigma + \tau)\mu(\mathcal{R}_0 - 1)(\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu)}{X}, \\
I_1^\Delta &= \frac{\beta_1(\theta + \mu)(\mu + \varphi_2 + \gamma_2)(\mu + \varphi_3 + \gamma_3)(\mu + \sigma + \tau)\mu(\mathcal{R}_0 - 1)(\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu)}{X}, \\
I_2^\Delta &= \frac{(\theta + \mu)(\mu + \varphi_3 + \gamma_3)(\beta_2(\mu + \varphi_1 + \gamma_1) + \gamma_1\beta_1)(\mu + \sigma + \tau)\mu(\mathcal{R}_0 - 1)(\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu)}{X}, \\
I_3^\Delta &= \frac{(\theta + \mu)(\gamma_2(\beta_2(\mu + \varphi_1 + \gamma_1) + \gamma_1\beta_1) + \beta_3(\mu + \varphi_1 + \gamma_1)(\mu + \varphi_2 + \gamma_2))(\mu + \sigma + \tau)}{X} \\
&\quad \times \frac{\mu(\mathcal{R}_0 - 1)(\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu)}{X}, \\
I_4^\Delta &= \frac{\gamma_3(\theta + \mu)(\gamma_2(\beta_2(\mu + \varphi_1 + \gamma_1) + \gamma_1\beta_1) + \beta_3(\mu + \varphi_1 + \gamma_1)(\mu + \varphi_2 + \gamma_2))(\mu + \sigma + \tau)}{Y} \\
&\quad \times \frac{\mu(\mathcal{R}_0 - 1)(\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu)}{Y},
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
K^\Delta &= \frac{(\theta + \mu) ((\mu + \varphi_1 + \gamma_1) (\beta_3 \varphi_3 (\mu + \varphi_2 + \gamma_2) + \beta_2 (\varphi_2 (\mu + \varphi_3 + \gamma_3) + \gamma_2 \varphi_3)))}{X} \\
&\quad \times \frac{\mu (\mathcal{R}_0 - 1) (\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu)}{X} \\
&\quad + \frac{(\theta + \mu) (\beta_1 (\varphi_1 (\mu + \varphi_2 + \gamma_2) (\mu + \varphi_3 + \gamma_3) + \gamma_1 (\varphi_2 (\mu + \varphi_3 + \gamma_3) + \gamma_2 \varphi_3)))}{X} \\
&\quad \times \frac{\mu (\mathcal{R}_0 - 1) (\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu)}{X}, \\
R^\Delta &= \frac{\tau ((\mu + \varphi_1 + \gamma_1) (\beta_3 \varphi_3 (\mu + \varphi_2 + \gamma_2) + \beta_2 (\varphi_2 (\mu + \varphi_3 + \gamma_3) + \gamma_2 \varphi_3)))}{Z} \\
&\quad \times \frac{\mu (\mathcal{R}_0 - 1) (\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu)}{Z} \\
&\quad + \frac{\tau \beta_1 (\varphi_1 (\mu + \varphi_2 + \gamma_2) (\mu + \varphi_3 + \gamma_3) + \gamma_1 (\varphi_2 (\mu + \varphi_3 + \gamma_3) + \gamma_2 \varphi_3))}{Z} \\
&\quad \times \frac{\mu (\mathcal{R}_0 - 1) (\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu)}{Z}
\end{aligned}$$

şeklinde elde edilir.

Teorem 4.3 *Meme kanseri modelinde hastaliksız denge noktası ε^* , eğer $\mathcal{R}_0 < 1$ ise lokal asimptotik olarak kararlı, $\mathcal{R}_0 > 1$ ise kararsızdır.*

İspat ε^* hastaliksız denge noktasındaki, kararlılık koşullarını incelemek için Jacobian matrisi

$$\mathcal{J}(\varepsilon^*) = \begin{pmatrix} -\mu & -\frac{\alpha\Lambda}{\mu} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \theta \\ 0 & (\mathcal{R}_0 - 1)A & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta_1 & -B & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta_2 & \gamma_1 & -C & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta_3 & 0 & \gamma_2 & -D & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \gamma_3 & -(\mu + \sigma) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \phi_1 & \phi_2 & \phi_3 & 0 & -E & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \tau & -(\mu + \theta) \end{pmatrix}$$

şeklinde elde edilir. Burada

$$A = \beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu,$$

$$B = \gamma_1 + \phi_1 + \mu,$$

$$C = \gamma_2 + \phi_2 + \mu,$$

$$D = \gamma_3 + \phi_3 + \mu,$$

$$E = \tau + \mu + \sigma$$

olarak tanımlanır. Matrisin karakteristik denklemi

$$\Psi(\lambda) = (\lambda + \mu)(\lambda - A(\mathcal{R}_0 - 1))(\lambda + B)(\lambda + C)(\lambda + D)(\lambda + \mu + \sigma)(\lambda + E)(\lambda + \mu + \theta) = 0$$

olarak bulunur. Karakteristik denklemin çözümleriyle

$$\lambda_1 = -\mu,$$

$$\lambda_2 = (\mathcal{R}_0 - 1)(\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \mu),$$

$$\lambda_3 = -(\gamma_1 + \phi_1 + \mu),$$

$$\lambda_4 = -(\gamma_2 + \phi_2 + \mu),$$

$$\lambda_5 = -(\gamma_3 + \phi_3 + \mu),$$

$$\lambda_6 = -(\mu + \sigma),$$

$$\lambda_7 = -(\tau + \mu + \sigma),$$

$$\lambda_8 = -(\mu + \theta)$$

elde edilir. Buradan $\lambda_{1,3,4,5,6,7,8}$ değerlerinin negatif olduğu açıkça görülmektedir. $\mathcal{R}_0 < 1$ şartının sağlanmasıyla λ_2 'nin değeri de negatif olmaktadır. Tüm bunların sonucunda $\mathcal{R}_0 < 1$ iken hastalısız denge noktasının lokal asimptotik olarak kararlı olduğu görülmektedir.

5. OPTİMAL KONTROL PROBLEMİ

Tezin bu bölümünde, (3.2) modeli için optimal kontrol problemi tasarlanmıştır. Optimal kontrol, dinamik sistemlerin en uygun ve etkili kontrol stratejilerini belirlemek için kullanılan matematiksel bir araçtır (Cesari, 1983). Sistemlerin performansını optimize etmesi ve hedeflenen amaçlara ulaşmasına yönelik çözümler sunması ile birçok farklı alanda kullanılmaktadır.

Meme kanseri modellerinde kontrol müdahaleleri cerrahi (Parvin ve Biswas, 2021), kemoterapi (Dave ve Shah, 2022), immünoterapi, radyoterapi, kombine tedavi, ketojenik diyet (Oke vd., 2018a; Oke, 2019; Dave ve Shah, 2022), ilaç tedavisi (Parvin ve Biswas, 2021; Baba vd., 2023; Oke, 2019), tarama (Baba vd., 2023), halk sağlığı eğitimi (Baba vd., 2023) vb. şekilde karşımıza çıkmaktadır. Bu tezin de konusu olan meme kanserinin teşhisi ve tedavisi için sistem (3.2)'ye üç farklı kontrol parametresi eklenmiştir. Bunlar

- $u_1(t)$: Uyumlu ultrason meme yaması
- $u_2(t)$: Mamografi taraması
- $u_3(t)$: İlaç tedavisi

şeklinde tanımlanmıştır. Burada $u_1(t)$ ve $u_2(t)$ kontrolleri meme kanserinin teşhisini, $u_3(t)$ ise tedavisini temsil etmektedir. Ultrason meme yamasına sahip kadınların evde kendi kendilerine sürekli taranmaları sebebiyle kanserin en erken evresi kabul edilen Evre T1a da tespit edilebileceği varsayılmıştır. Bu sebeple meme yamasını temsil eden kontrol parametresi $u_1(t)$, yalnızca maruz kalan bireylerden ($E(t)$) Evre T1a'daki ($I_1(t)$) bireylere geçişte kullanılmıştır. Mamografi taraması ise ancak hastaneye başvurulmasıyla gerçekleşebileceği için kanserin daha ileriki evrelerde teşhis edilmesine sebep olabileceği varsayılmıştır. Bu nedenle mamografi taramasını temsil eden kontrol parametresi $u_2(t)$, maruz kalan bireylerden ($E(t)$) hem Evre T1b'deki ($I_2(t)$) hem de Evre T1c'deki ($I_3(t)$) bireylere geçişte kullanılmıştır. Tüm bunlar dikkate alındığında optimal kontrol problemi (OKP) aşağıdaki şekilde verilir:

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= \Lambda - (\alpha E + \mu) S + \theta R, \\
\frac{dE}{dt} &= \alpha ES - (u_1 + 2u_2 + \mu) E, \\
\frac{dI_1}{dt} &= u_1 E - (\gamma_1 + u_3 + \mu) I_1, \\
\frac{dI_2}{dt} &= u_2 E + \gamma_1 I_1 - (\gamma_2 + u_3 + \mu) I_2, \\
\frac{dI_3}{dt} &= u_2 E + \gamma_2 I_2 - (\gamma_3 + u_3 + \mu) I_3, \\
\frac{dI_4}{dt} &= \gamma_3 I_3 - (\mu + \sigma) I_4, \\
\frac{dK}{dt} &= (I_1 + I_2 + I_3) u_3 - (\tau + \mu + \sigma) K, \\
\frac{dR}{dt} &= \tau K - (\mu + \theta) R.
\end{aligned} \tag{5.1}$$

OKP için performans indeksi veya diğer isimleri ile maliyet fonksiyoneli, amaç fonksiyoneli aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$\begin{aligned}
\min_{(u_1(t), u_2(t), u_3(t)) \in U_{ad}} J(u_1(t), u_2(t), u_3(t)) &= \int_0^T \left(A_1 E(t) + A_2 I_1(t) + A_3 I_2(t) \right. \\
&\quad \left. + A_4 I_3(t) + A_5 I_4(t) + \frac{1}{2} (B_1 u_1^2(t) \right. \\
&\quad \left. + B_2 u_2^2(t) + B_3 u_3^2(t)) \right) dt. \tag{5.2}
\end{aligned}$$

Burada T bitiş zamanı (son zaman) ve $A_1, A_2, A_3, A_4, A_5, B_1, B_2$ ve B_3 katsayıları, amaç fonksiyoneliindeki değişkenlerin önemini veya ağırlığını belirledikleri için ağırlık sabitleri olarak adlandırılır (Lenhart ve Workman, 2007). Lebesgue ölçülebilir olan kabul edilebilir kontrol kümesi aşağıdaki gibi verilir:

$$U_{ad} = \{u_1(t), u_2(t), u_3(t) \mid 0 \leq u_1(t), u_2(t), u_3(t) \leq 1, t \in [0, T]\}$$

ve (5.1) sistemi tarafından yönetilir. Maliyet fonksiyoneli $J(u_1(t), u_2(t), u_3(t))$, kontrol değişkenleri $u_1(t), u_2(t)$ ve $u_3(t)$ üzerinde tanımlanan bazı kısıtlamalar dikkate alınarak en aza indirilir. Maliyet fonksiyonelinin en aza indirilmesi sonucunda, hem maruz kalan $E(t)$, Evre T1a $I_1(t)$, Evre T1b $I_2(t)$, Evre T1c $I_3(t)$ ve Evre T2 $I_4(t)$ hastalarının azaltılması hem de kontrol stratejilerinin uygulanma maliyeti iyileştirilir. Başka bir deyişle, OKP (5.1)'in çözümü, optimal kontrol $(u_1^*(t), u_2^*(t), u_3^*(t)) \in U_{ad}$ ile ilişkili $(S^*(t), E^*(t), I_1^*(t), I_2^*(t), I_3^*(t), I_4^*(t), K^*(t), R^*(t))$ olarak belirlenir ve böylece

$$J(u_1^*(t), u_2^*(t), u_3^*(t)) = \min_{(u_1(t), u_2(t), u_3(t)) \in U_{ad}} J(u_1(t), u_2(t), u_3(t))$$

olur. Optimal kontrol problemi için Lagrange fonksiyonu L aşağıdaki gibidir:

$$L(S, E, I_1, I_2, I_3, I_4, K, R, u_1, u_2, u_3) = A_1 E(t) + A_2 I_1(t) + A_3 I_2(t) + A_4 I_3(t) \\ + A_5 I_4(t) + \frac{1}{2} \left(B_1 u_1^2(t) + B_2 u_2^2(t) + B_3 u_3^2(t) \right).$$

Aşağıdaki sonuçlar, Pontryagin'in maksimum prensibi (Pontryagin, 1987) kullanılarak ve Sharomi ve Malik (2017); Evirgen vd. (2023) çalışmalarından yararlanılarak elde edilir:

Teorem 5.1 $(S^*(t), E^*(t), I_1^*(t), I_2^*(t), I_3^*(t), I_4^*(t), K^*(t), R^*(t))$, (5.1) sisteminin optimal durum çözümleri ve (5.2) amaç fonksiyoneli minimize eden optimal kontrol değişkenleri u_1^*, u_2^*, u_3^* olsun. O halde aşağıdaki adjoint denklemlerini sağlayan $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5, \lambda_6, \lambda_7, \lambda_8$ adjoint değişkenleri vardır:

$$\begin{aligned} \dot{\lambda}_1(t) &= \alpha E(\lambda_1 - \lambda_2) + \mu \lambda_1, \\ \dot{\lambda}_2(t) &= -A_1 + \alpha S(\lambda_1 - \lambda_2) + u_1(\lambda_2 - \lambda_3) + u_2(2\lambda_2 - \lambda_4 - \lambda_5) + \mu \lambda_2, \\ \dot{\lambda}_3(t) &= -A_2 + \gamma_1(\lambda_3 - \lambda_4) + u_3(\lambda_3 - \lambda_7) + \mu \lambda_3, \\ \dot{\lambda}_4(t) &= -A_3 + \gamma_2(\lambda_4 - \lambda_5) + u_3(\lambda_4 - \lambda_7) + \mu \lambda_4, \\ \dot{\lambda}_5(t) &= -A_4 + \gamma_3(\lambda_5 - \lambda_6) + u_3(\lambda_5 - \lambda_7) + \mu \lambda_5, \\ \dot{\lambda}_6(t) &= -A_5 + (\mu + \sigma)\lambda_6, \\ \dot{\lambda}_7(t) &= \tau(\lambda_7 - \lambda_8) + (\mu + \sigma)\lambda_7, \\ \dot{\lambda}_8(t) &= \theta(\lambda_8 - \lambda_1) + \mu \lambda_8 \end{aligned} \tag{5.3}$$

ve transversality koşulları

$$\lambda_i(T) = 0, \quad i = 1, \dots, 8 \tag{5.4}$$

şeklindedir. Ayrıca, optimal kontroller aşağıdaki gibidir:

$$\begin{aligned} u_1^* &= \min \left(\max \left(\frac{1}{B_1} E(\lambda_2 - \lambda_3), 0 \right), 1 \right), \\ u_2^* &= \min \left(\max \left(\frac{1}{B_2} \left\{ E(2\lambda_2 - \lambda_4 - \lambda_5) \right\}, 0 \right), 1 \right), \\ u_3^* &= \min \left(\max \left(\frac{1}{B_3} \left\{ I_1(\lambda_3 - \lambda_7) + I_2(\lambda_4 - \lambda_7) + I_3(\lambda_5 - \lambda_7) \right\}, 0 \right), 1 \right). \end{aligned} \tag{5.5}$$

İspat OKP (5.1) için gerekli koşullar Pontryagin'in maksimum prensibi (Pontryagin vd.,

1962) kullanılarak elde edilir. Bunun için gerekli olan Hamilton fonksiyonu

$$\begin{aligned}
& H(S(t), E(t), I_1(t), I_2(t), I_3(t), I_4(t), K(t), R(t), u_1(t), u_2(t), u_3(t)) \\
& = A_1 E + A_2 I_1 + A_3 I_2 + A_4 I_3 + A_5 I_4 + \frac{1}{2} (B_1 u_1^2 + B_2 u_2^2 + B_3 u_3^2) \\
& + \lambda_1 \{ \Lambda - (\alpha E + \mu) S + \theta R \} \\
& + \lambda_2 \{ \alpha E S - (u_1 + 2u_2 + \mu) E \} \\
& + \lambda_3 \{ u_1 E - (\gamma_1 + u_3 + \mu) I_1 \} \\
& + \lambda_4 \{ u_2 E + \gamma_1 I_1 - (\gamma_2 + u_3 + \mu) I_2 \} \\
& + \lambda_5 \{ u_2 E + \gamma_2 I_2 - (\gamma_3 + u_3 + \mu) I_3 \} \\
& + \lambda_6 \{ \gamma_3 I_3 - (\mu + \sigma) I_4 \} \\
& + \lambda_7 \{ (I_1 + I_2 + I_3) u_3 - (\tau + \mu + \sigma) K \} \\
& + \lambda_8 \{ \tau K - (\mu + \theta) R \}
\end{aligned} \tag{5.6}$$

şeklinde tanımlanır. Burada $\lambda_i, 1 \leq i \leq 8$ adjoint değişkenleridir. Adjoint denklemler

$$\begin{aligned}
\dot{\lambda}_1 &= -\frac{\partial H}{\partial S}, & \dot{\lambda}_2 &= -\frac{\partial H}{\partial E}, & \dot{\lambda}_3 &= -\frac{\partial H}{\partial I_1}, & \dot{\lambda}_4 &= -\frac{\partial H}{\partial I_2}, \\
\dot{\lambda}_5 &= -\frac{\partial H}{\partial I_3}, & \dot{\lambda}_6 &= -\frac{\partial H}{\partial I_4}, & \dot{\lambda}_7 &= -\frac{\partial H}{\partial K}, & \dot{\lambda}_8 &= -\frac{\partial H}{\partial R},
\end{aligned} \tag{5.7}$$

ile elde edilir. (5.7)'deki denklemleri en uygun kontrolde ve karşılık gelen durumlarda değerlendirmek adjoint sistem (5.3) ve transversality koşulları (5.4)'e ulaştırır. Meme kanseri modeline uygulanan $u_1(t), u_2(t), u_3(t)$ optimal kontrolleri ise aşağıdaki sistemle elde edilir:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial H}{\partial u_1} &= B_1 u_1(t) + E(\lambda_3 - \lambda_2) = 0, \\
\frac{\partial H}{\partial u_2} &= B_2 u_2(t) + E(\lambda_5 + \lambda_4 - 2\lambda_2) = 0, \\
\frac{\partial H}{\partial u_3} &= B_3 u_3(t) + I_1(\lambda_7 - \lambda_3) + I_2(\lambda_7 - \lambda_4) + I_3(\lambda_7 - \lambda_5) = 0.
\end{aligned} \tag{5.8}$$

Sistem (5.8), $u_1^*(t), u_2^*(t), u_3^*(t)$ için çözüldüğünde (5.5) karakterizasyonu elde edilir.

6. OPTİMAL KONTROL PROBLEMİ İÇİN BİR NÜMERİK YÖNTEM

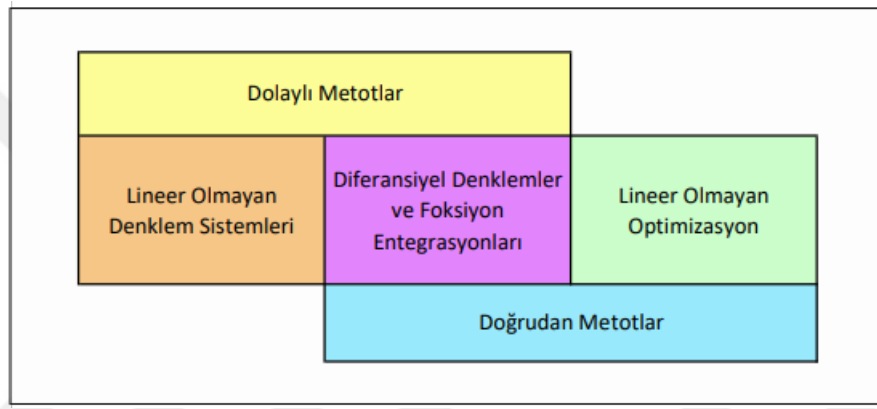
Bu bölümde, çalışmada oluşturulan (5.1) optimal kontrol problemi için bir nümerik yöntem tanıtılacaktır. Daha önceki bölümlerde de değinildiği gibi optimal kontrol, sistemin hareketindeki herhangi bir kısıtlamayı karşılayarak belirli bir performans indeksini optimize eden (yani en aza indiren veya en üst düzeye çıkaran) dinamik bir sisteme girdileri belirlemenin istendiği bir konudur. Çoğu uygulamanın karmaşıklığı nedeniyle, optimal kontrol problemleri çoğunlukla sayısal olarak çözülür. Optimal kontrol problemlerini çözmek için kullanılan sayısal yöntemler, Bellman'ın çalışmalarıyla yaklaşık yetmiş yıl öncesine, 1950'lere dayanır (Bellman ve Dreyfus, 2015, 1959).

Optimal kontrol problemlerini çözmek için kullanılan sayısal yöntemler iki ana sınıfa ayrılır: dolaylı yöntemler ve doğrudan yöntemler. Dolaylı bir yöntemde, varyasyon hesabı (Bliss, 1946; Weinstock, 1974), orijinal optimal kontrol probleminin birinci dereceden optimallik koşullarını belirlemek için kullanılır. Dolaylı yaklaşım, ekstremumlar adı verilen aday optimal yörüngeleri belirlemek için çözülen çok noktalı bir sınır değer problemine yol açar. Hesaplanan ekstremumların her biri daha sonra yerel bir minimum, maksimum veya bir eyer noktası olup olmadığını görmek için incelenir. Yerel olarak optimize eden çözümlerden, en düşük maliyetli belirli bir ekstremum seçilir. Doğrudan bir yöntemde, optimal kontrol probleminin durumu ve/veya kontrolü bir şekilde ayrıklaştırılır ve problem doğrusal olmayan bir optimizasyon problemine veya doğrusal olmayan programlama problemine (Bazaraa vd., 2006; Boyd ve Vandenberghe, 2004) (NLP) dönüştürülür. Daha sonra NLP iyi bilinen optimizasyon teknikleri kullanılarak çözülür (Gill vd., 2005).

Dolaylı yöntemlerin ve doğrudan yöntemin iki farklı felsefeden kaynaklandığı görülmektedir. Bir yandan, dolaylı yaklaşım, optimal kontrol problemini bir sınır değer problemine dönüştürerek problemi dolaylı olarak çözer (bu nedenle adı dolaylıdır). Sonuç olarak, dolaylı bir yöntemde optimal çözüm, uç nokta ve/veya iç nokta koşullarını sağlayan bir diferansiyel denklemler sistemini çözerek bulunur. Öte yandan, doğrudan bir yöntemde optimal çözüm, sonsuz boyutlu bir optimizasyon problemini sonlu boyutlu bir optimizasyon problemine dönüştürerek bulunur (Rao, 2009).

Optimal kontrol problemlerini çözmek için iyi temellendirilmiş bir yöntemin

merkezinde aşağıdaki üç temel bileşen bulunur: (1) diferansiyel denklemleri çözme ve fonksiyonları entegre etme yöntemleri; (2) doğrusal olmayan cebirsel denklemler sistemini çözme yöntemi; ve (3) doğrusal olmayan bir optimizasyon problemini çözme yöntemi. Optimal kontroldeki tüm sayısal yöntemler için diferansiyel denklemleri çözme ve fonksiyonları entegre etme yöntemleri gereklidir. Dolaylı bir yöntemde, diferansiyel denklemlerin sayısal çözümü doğrusal olmayan denklem sistemlerinin sayısal çözümüyle birleştirilirken, doğrudan bir yöntemde diferansiyel denklemlerin sayısal çözümü doğrusal olmayan optimizasyonla birleştirilir. Her bir optimal kontrol yönteminin sınıfı tarafından kullanılan bileşenlerin detayını gösteren bir şema Şekil 6.1'de gösterilmiştir.



Şekil 6.1. Optimal kontrolün üç ana bileşeni ve her bileşeni kullanan yöntemlerin sınıfı (Rao, 2009)

Optimal kontrol problemlerinin sayısal çözümlerinin elde edilmesinde en çok kullanılan yöntemlerden biri de İleri-Geri Tarama Metodudur (Forward-Backward Sweep Method - FBSM) (Lenhart ve Workman, 2007). Bu çalışmada oluşturulan optimal kontrol probleminin çözümü için FBSM kullanılacaktır. Bu metodun çalışma algoritmasının (5.1) modeli için uyarlanmış hali şu şekilde verilir (Lenhart ve Workman, 2007):

- **Adım 1.** Aralık üzerinde $\vec{u} = (u_1, u_2, u_3)$ için bir başlangıç tahmini yapılır.
- **Adım 2.** $(S_0, E_0, I_{10}, I_{20}, I_{30}, I_{40}, K_0, R_0)$ başlangıç koşulları ve $\vec{u} = (u_1, u_2, u_3)$ değerleri kullanılarak, (5.1) optimallik sistemindeki $(\vec{x} = (S, E, I_1, I_2, I_3, I_4, K, R))$ ile temsil edilen) her bir diferansiyel denkleme göre zamanda *ileriye* doğru çözülür.
- **Adım 3.** $\lambda_i(T) = 0, i = 1, \dots, 8$ transversalite koşulu, \vec{u} ve \vec{x} değerlerini

kullanarak, $\vec{\lambda}$ 'yı optimallik sistemindeki diferansiyel denklemine göre zamanda *geriye* doğru çözümler.

- **Adım 4.** Yeni \vec{x} ve $\vec{\lambda}$ değerleri optimal kontrolün karakteristik denkleminde yerine yazılarak \vec{u} değerleri güncellenir.
- **Adım 5.** Yakınsaklık kontrol edilir. Bu yinelemedeki ve son yinelemedeki değişkenlerin değerleri birbirine önemsiz (ihmal edilebilir) derecede yakınsa, geçerli değerler çözüm olmak üzere çıktı olarak verilir. Değerler yakın değilse, Adım 2'ye geri dönülür.



7. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu bölümde, çalışma boyunca elde edilen bulgular ele alınmış ve bu bulgulara ilişkin değerlendirmeler grafiksel yöntemlerle sunulmuştur. Ayrıca bu bölümde bulgulara ait biyolojik yorumlara yer verilmiş, uygulanan kontrollerin ilgili model üzerindeki etkisine değinilmiştir. Kontrol uygulandığında ve uygulanmaksızın model kompartımanlarının süreçleri göz önüne alınarak, hangi kontrolün sistem üzerinde daha etkili olduğu durumlar değerlendirilmiştir. Tüm grafiklerin oluşturulmasında MATLAB R2023b paket programından yararlanılmıştır.

Tezde tasarlanan (5.1) optimal kontrol probleminin sayısal çözümleri için başlangıç koşulları $S(0) = 20$, $E(0) = 10$, $I_1(0) = 9$, $I_2(0) = 10$, $I_3(0) = 12$, $I_4(0) = 7$, $K(0) = 15$ ve $R(0) = 10$ olarak ele alınmış olup, tüm grafikler Çizelge 7.1’de verilen parametre değerleri kullanılarak elde edilmiştir.

Çizelge 7.1. Meme kanseri modeli parametrelerinin biyolojik anlamları ve değerleri

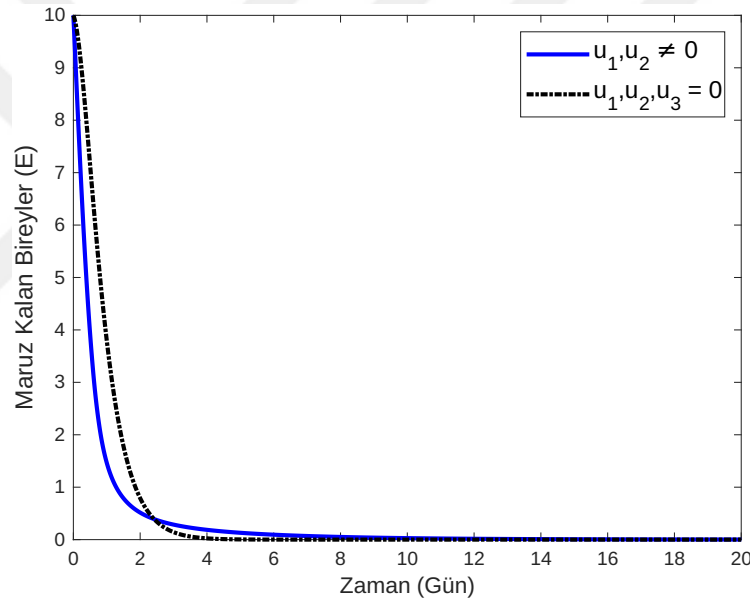
Parametre	Açıklama	Değer	Kaynak
Λ	Duyarlı bireylere dahil olma oranı	0.5	Tahmin edildi
α	Duyarlı bireylerden maruz kalanlara geçiş oranı	0.1	Tahmin edildi
β_1	Önlenebilir ve önlenemeyen risk faktörleri nedeniyle maruz kalan bireylerin Evre T1a’ya geçiş oranı	0.5	Tahmin edildi
β_2	Önlenebilir ve önlenemeyen risk faktörleri nedeniyle maruz kalan bireylerin Evre T1b’ye geçiş oranı	0.63	(Baba vd., 2023)
β_3	Önlenebilir ve önlenemeyen risk faktörleri nedeniyle maruz kalan bireylerin Evre T1c’ye geçiş oranı	0.62	(Baba vd., 2023)
γ_1	Evre T1a’dan Evre T1b’ye geçiş oranı	0.5	(Baba vd., 2023)
γ_2	Evre T1b’den Evre T1c’ye geçiş oranı	0.3	Tahmin edildi
γ_3	Evre T1c’den Evre T2’ye geçiş oranı	0.2	Tahmin edildi
ϕ_1	Evre T1a tedavi oranı	0.6	(Baba vd., 2023)
ϕ_2	Evre T1b tedavi oranı	0.5	(Baba vd., 2023)
ϕ_3	Evre T1c tedavi oranı	0.3	(Baba vd., 2023)
μ	Doğal ölüm oranı	0.4	(Baba vd., 2023)
σ	Kanser kaynaklı ölüm oranı	0.01	Tahmin edildi
τ	Tedavi sonrası iyileşme oranı	0.5	Tahmin edildi
θ	Nüksetme oranı	0.05	Tahmin edildi

Tezin uygulama kısımlarından biri olan bu bölümde, dizayn edilen optimal kontrollerin farklı varyasyonları göz önüne alınarak stratejiler geliştirilmiştir. Bu stratejiler sayesinde hangi kontrolün meme kanseri üzerinde ne kadar etkili olduğu ile

ilgili bilgiler edinilmesi, hangi kombine kontrol stratejisinin daha etkin olduğunun ortaya çıkarılması ve yalnızca tarama-yalnızca tedaviden oluşan kontrollerin meme kanseri üzerindeki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu bağlamda; yalnızca tarama içeren, yalnızca tedavi içeren ve tarama ve tedaviyi birlikte içeren toplam 3 farklı strateji ele alınmıştır.

7.1. Strateji 1: Tedavi olmaksızın yalnızca tarama kontrollerinin (u_1, u_2) kullanıldığı durumlar

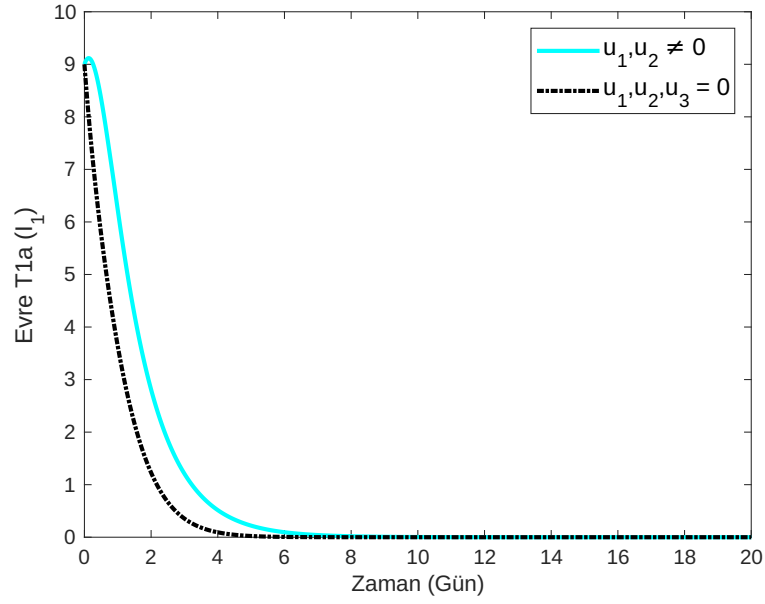
Bu kontrol stratejisinde, optimal meme kanseri taramaları u_1 ve u_2 , J amaç fonksiyoneli optimize etmek için kullanılırken, ilaç tedavisi u_3 sıfır olarak alınmıştır, yani tedavi devre dışı bırakılmıştır.



Şekil 7.1. Yalnızca tarama kontrolleriyle ($u_1, u_2 \neq 0, u_3 = 0$) ve kontroller olmadan maruz kalan bireylerin (E) zaman içindeki değişimi

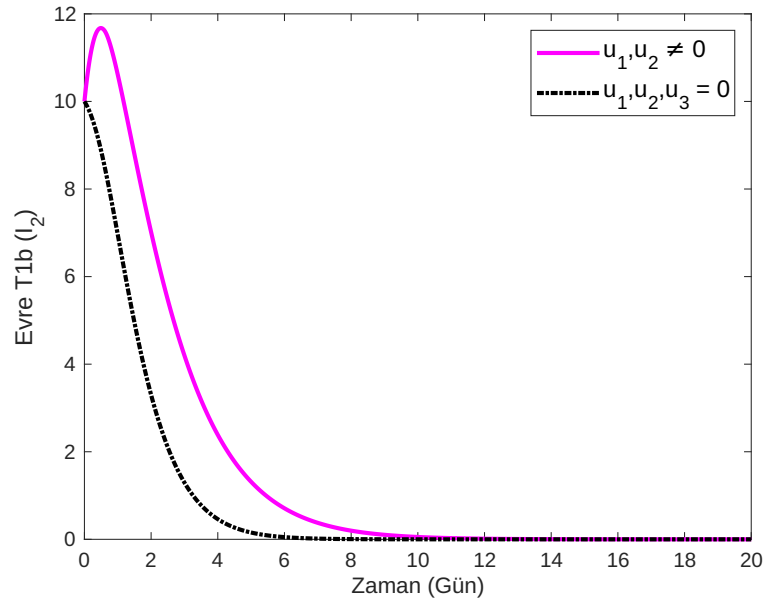
Şekil 7.1'de maruz kalan bireylerin tarama kontrolleri uygulandığında nasıl bir yol izlediği gösterilmektedir. Bu şekle göre tarama kontrolü uygulandığında maruz kalan bireylerin özellikle simülasyonun ilk zamanlarında kontrolsüz duruma göre daha az sayıda olduğu görülmektedir. Daha sonra kontrolsüz durumda popülasyonun arttığı görülmekle birlikte bu durumun nüksetmeden kaynaklandığı söylenebilir.

Şekil 7.2, 7.3, 7.4 ve 7.5, tedavi olmaksızın sadece tarama kontrollerinin uygulanması durumunda tüm evrelerdeki bireylerin sayısındaki değişimi göstermektedir. Şekildeki sonuçlar, optimal kontrol stratejisinin, kontrolsüz duruma

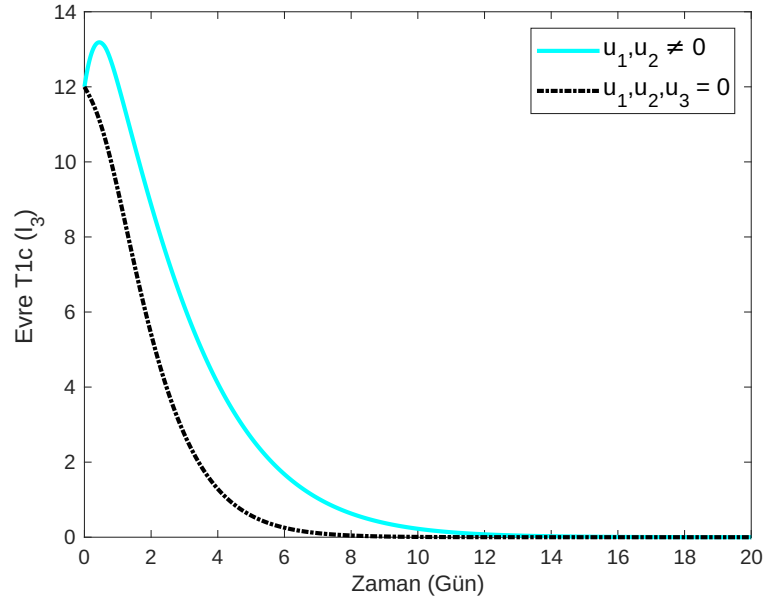


Şekil 7.2. Yalnızca tarama kontrolleriyle ($u_1, u_2 \neq 0, u_3 = 0$) ve kontroller olmadan Evre T1a bireylerin (I_1) zaman içindeki değişimi

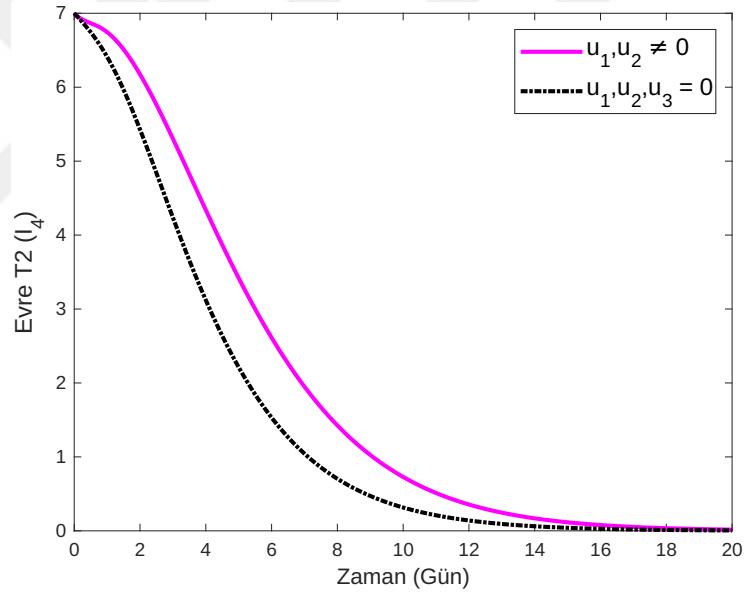
göre önemli farklar oluşturduğunu göstermektedir. Kontrollü durumda, Evre T1a (I_1), Evre T1b (I_2), Evre T1c (I_3) ve Evre T2 (I_4) bireylerinin sayısının kontrolsüz duruma oranla daha fazla olduğu görülmektedir. Bunun sebebinin, meme kanseri gibi hastalıklarda tarama sıklığının artırılmasının, kanserin erken evrelerde tespit edilmesini sağlamasından kaynaklandığı söylenebilir. Öte yandan, optimal kontrol stratejisi uygulandığında, özellikle I_1, I_2, I_3 ve I_4 'ün artması, tarama programlarının etkinliğini göstermektedir.



Şekil 7.3. Yalnızca tarama kontrolleriyle ($u_1, u_2 \neq 0, u_3 = 0$) ve kontroller olmadan Evre T1b bireylerin (I_2) zaman içindeki değişimi



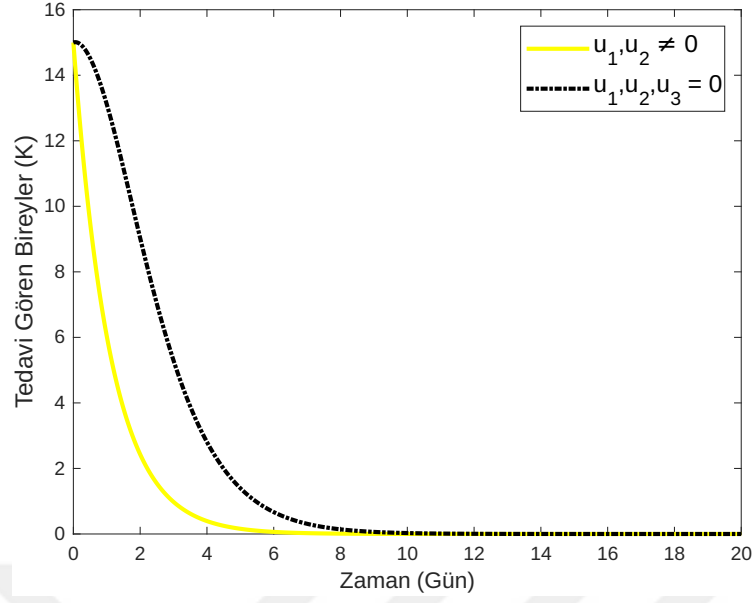
Şekil 7.4. Yalnızca tarama kontrolleriyle ($u_1, u_2 \neq 0, u_3 = 0$) ve kontroller olmadan Evre T1c bireylerin (I_3) zaman içindeki değişimi



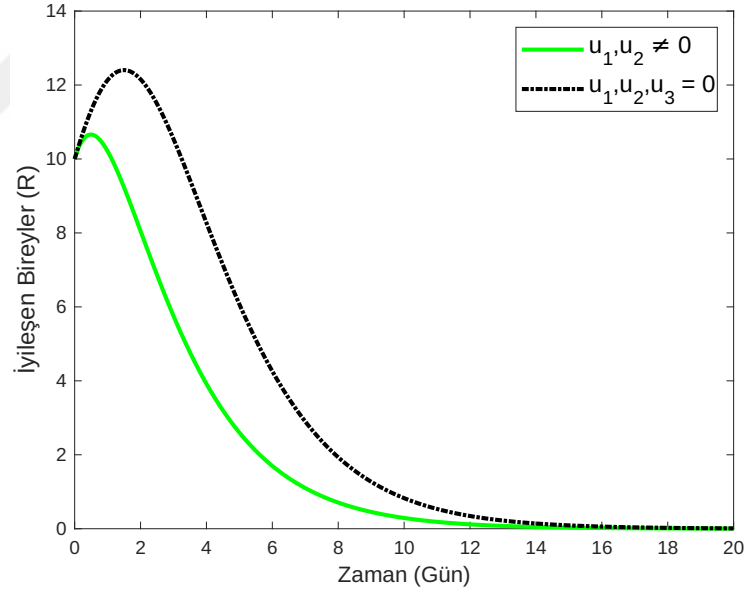
Şekil 7.5. Yalnızca tarama kontrolleriyle ($u_1, u_2 \neq 0, u_3 = 0$) ve kontroller olmadan Evre T2 bireylerin (I_4) zaman içindeki değişimi

Şekil 7.6, tedavi olmaksızın sadece tarama kontrollerinin uygulanması durumunda tedavi gören bireylerin sayısındaki değişimi göstermektedir. Bu şekildeki sonuç, tedavi yokluğunda ($u_3 = 0$) taramanın, tedavi gören bireylerin (K) sayısını artırmada etkili olmadığını göstermektedir. Diğer bir ifadeyle, meme kanseri hastalarına sadece tarama uygulanmasının tedavi gören bireyler üzerinde artırıcı bir etki oluşturmadığı görülmektedir. Bunun sebebi olarak, teşhis konulan hastalar üzerinde tedavinin "kontrol" olarak uygulanmadığı, doğrudan bir tedavi yönteminin benimsendiği

söylenebilir.



Şekil 7.6. Yalnızca tarama kontrolleriyle ($u_1, u_2 \neq 0, u_3 = 0$) ve kontroller olmadan tedavi gören bireylerin (K) zaman içindeki değişimi



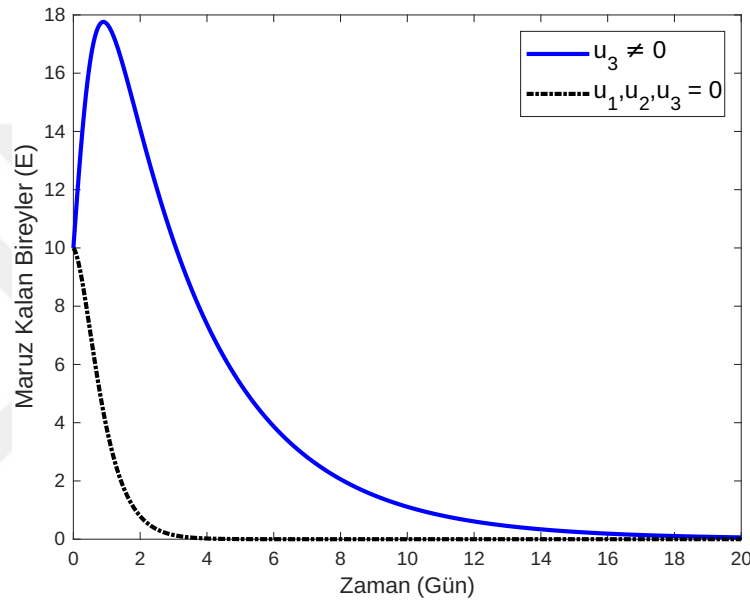
Şekil 7.7. Yalnızca tarama kontrolleriyle ($u_1, u_2 \neq 0, u_3 = 0$) ve kontroller olmadan iyileşen bireylerin (R) zaman içindeki değişimi

Şekil 7.7, tedavi olmaksızın sadece tarama kontrollerinin uygulanması durumunda iyileşen bireylerin sayısındaki değişimi göstermektedir. Şekildeki sonuç, tedavi yokluğunda ($u_3 = 0$) taramanın, iyileşen bireylerin (R) sayısını artırmada etkili olmadığını göstermektedir. Şekil 7.6 ve 7.7'deki sonuçlar, herhangi bir tedavinin sözü konusu olmadığı durumlar için beklenen sonuçlardır. Çünkü iyileşen bireyler, önce

kanser teşhisi konulmuş sonra tedavi sonucu hastalıktan kurtulmuş olan bireyleri temsil etmektedir.

7.2. Strateji 2: Tarama olmaksızın yalnızca ilaç tedavisi kontrolünün (u_3) kullanıldığı durumlar

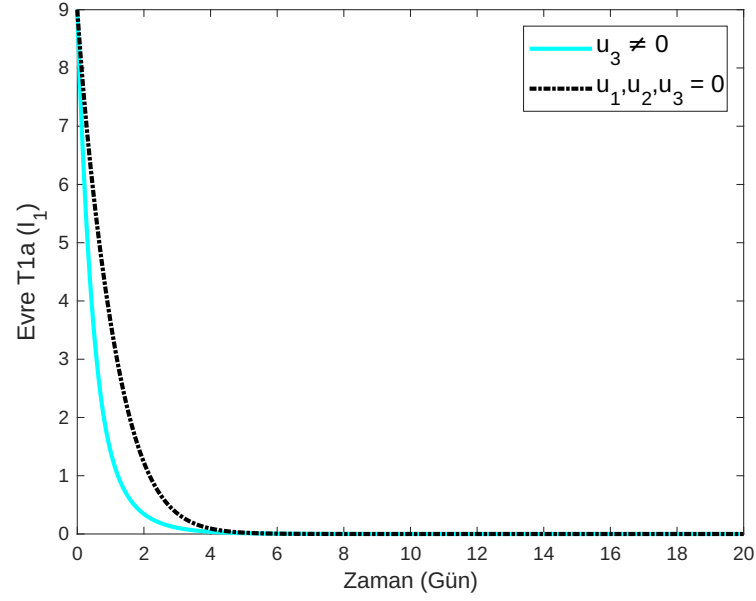
Bu kontrol stratejisinde, ilaç tedavisi u_3 , J amaç fonksiyoneli optimize etmek için kullanılırken, optimal meme kanseri taramaları u_1 ve u_2 sıfır olarak alınmıştır. Diğer bir deyişle taramalar devre dışı bırakılmıştır.



Şekil 7.8. Yalnızca ilaç tedavisi kontrolüyle ($u_1, u_2 = 0, u_3 \neq 0$) ve kontroller olmadan maruz kalan bireylerin (E) zaman içindeki değişimi

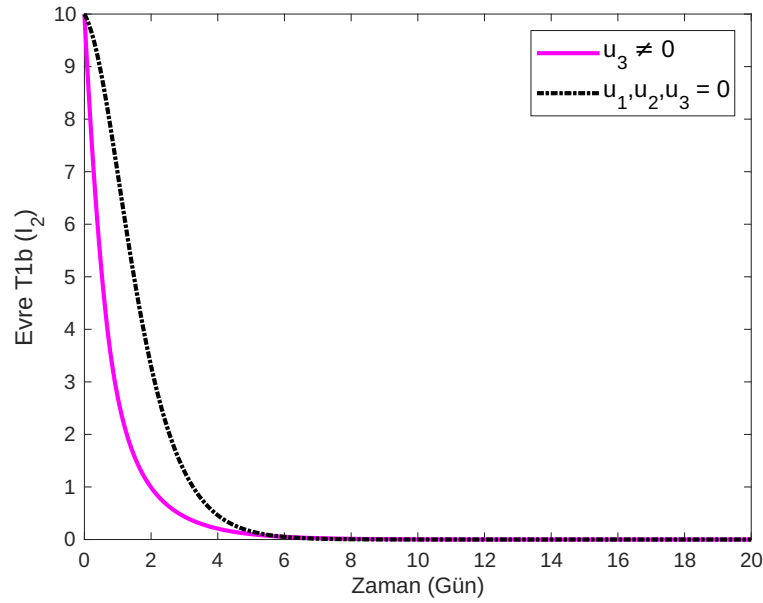
Şekil 7.8, tarama olmaksızın sadece tedavi kontrolünün uygulanması durumunda maruz kalan bireylerin sayısındaki değişimi göstermektedir. Bu şekildeki sonuçlar, yalnızca tedavi kontrolünün uygulandığı kontrollü durum ile herhangi bir müdahale yapılmayan kontrolsüz durum arasındaki farkı açıkça göstermektedir. Bu farkın temel nedeni, kontrollü durumda maruz kalan bireylerin (E) sayısını azaltacak olan herhangi bir tarama işleminin uygulanmıyor olmasıdır.

Şekil 7.9, 7.10, 7.11 ve 7.12, tarama olmaksızın sadece tedavi kontrolünün uygulanması durumunda tüm evrelerdeki bireylerin sayısındaki değişimi göstermektedir. Bu şekillerdeki sonuçlar, kontrollü durumda Evre T1a (I_1), Evre T1b (I_2), Evre T1c (I_3) ve Evre T2 (I_4) bireylerinin sayısının, kontrolsüz duruma göre önemli ölçüde azaldığını açıkça göstermektedir. Bu azalmaların temel nedeni, her bir

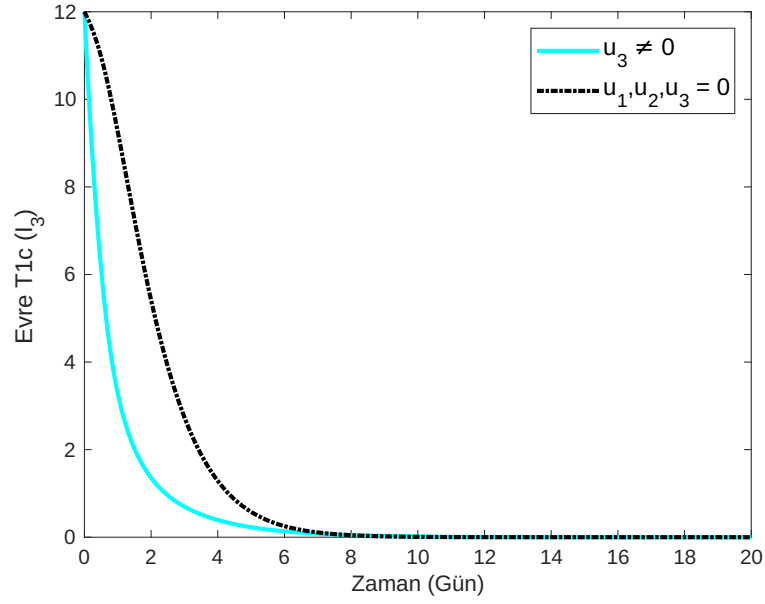


Şekil 7.9. Yalnızca ilaç tedavisi kontrolüyle ($u_1, u_2 = 0, u_3 \neq 0$) ve kontroller olmadan Evre T1a bireylerin (I_1) zaman içindeki değişimi

evredeki bireylere uygulanan tedavi müdahalelerinin bu bireyler üzerindeki etkinliğidir. Tedavi, özellikle I_1, I_2, I_3 ve I_4 evrelerinde yer alan bireylerde, hastalığın ilerlemesini durdurarak veya yavaşlatarak, kontrollü durumda daha düşük birey sayıları ile sonuçlanmıştır. Bu durum, tedavi uygulamalarının bireylerin evrelerindeki değişimi nasıl etkilediğini ve kontrolsüz durumla kıyaslandığında tedavinin sağladığı belirgin farkı net bir şekilde ortaya koymaktadır.

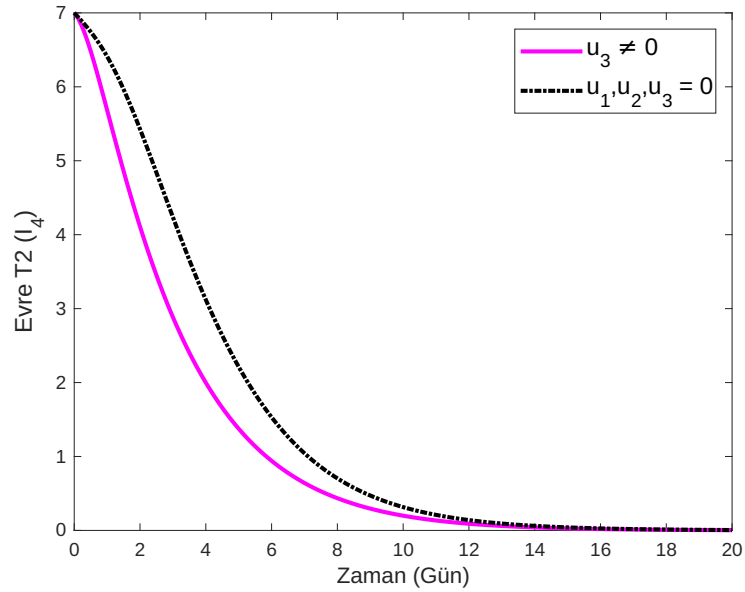


Şekil 7.10. Yalnızca ilaç tedavisi kontrolüyle ($u_1, u_2 = 0, u_3 \neq 0$) ve kontroller olmadan Evre T1b bireylerin (I_2) zaman içindeki değişimi

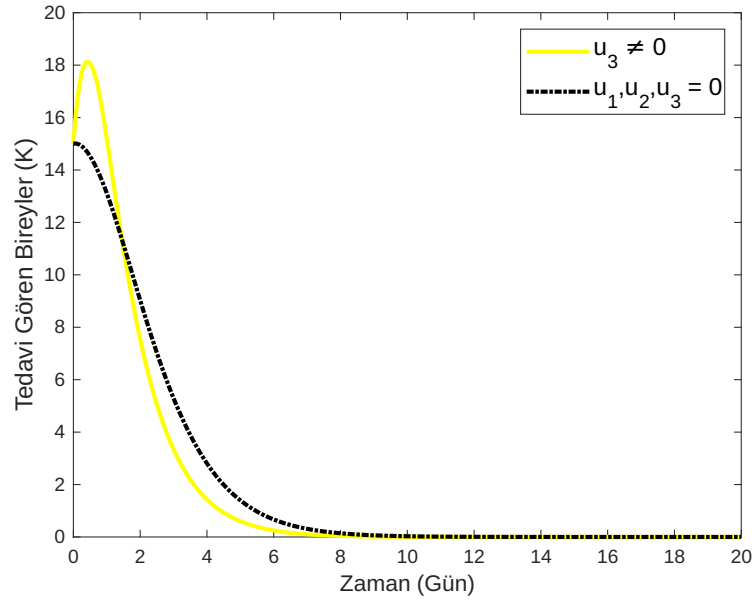


Şekil 7.11. Yalnızca ilaç tedavisi kontrolüyle ($u_1, u_2 = 0, u_3 \neq 0$) ve kontroller olmadan Evre T1c bireylerin (I_3) zaman içindeki değişimi

Şekil 7.13, tarama olmaksızın sadece tedavi kontrolünün uygulanması durumunda tedavi gören bireylerin sayısındaki değişimi göstermektedir. Bu şekle göre, sadece tedavi kontrolünün uygulanması (tarama olmadan), tedavi altındaki bireylerin sayısında hızlı bir artışa sebep olurken, tarama olmaması nedeniyle zaman içerisinde herhangi bir kanser evresinde bulunmayan bireylerin sayısının azalmasıyla tedavi gören bireylerin de sayısında azalma ortaya çıkmaktadır.

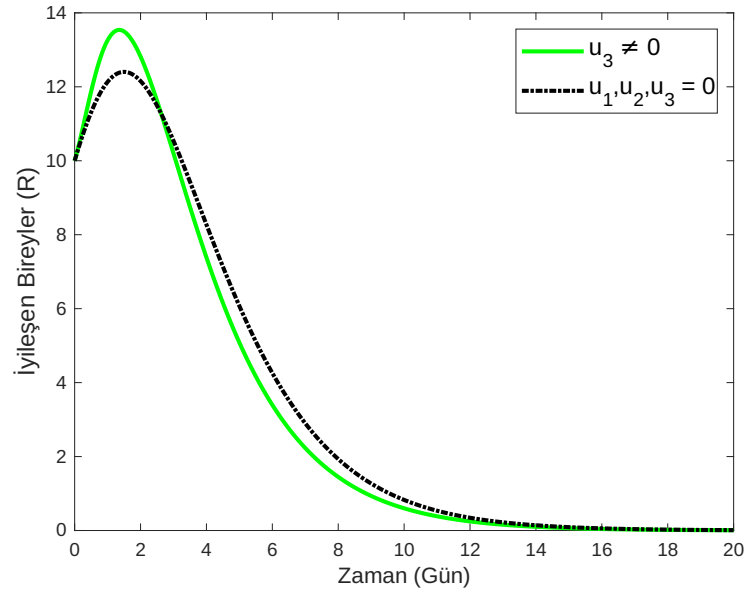


Şekil 7.12. Yalnızca ilaç tedavisi kontrolüyle ($u_1, u_2 = 0, u_3 \neq 0$) ve kontroller olmadan Evre T2 bireylerin (I_4) zaman içindeki değişimi



Şekil 7.13. Yalnızca ilaç tedavisi kontrolüyle ($u_1, u_2 = 0, u_3 \neq 0$) ve kontroller olmadan tedavi gören bireylerin (K) zaman içindeki değişimi

Şekil 7.14, tarama olmaksızın sadece tedavi kontrolünün uygulanması durumunda iyileşen bireylerin sayısındaki değişimi göstermektedir. Bu şekle göre, sadece tedavi kontrolünün uygulanması (tarama olmadan), iyileşen bireylerin sayısında hızlı bir artışa sebep olurken, tarama olmaması nedeniyle zaman içerisinde herhangi bir kanser evresinde bulunmayan bireylerin sayısının azalmasıyla iyileşen bireylerin de sayısında azalma görülmektedir.

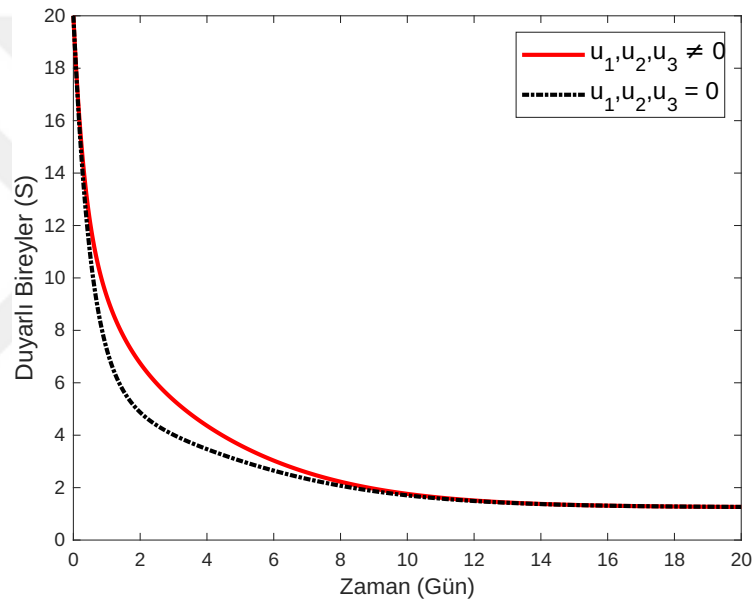


Şekil 7.14. Yalnızca ilaç tedavisi kontrolüyle ($u_1, u_2 = 0, u_3 \neq 0$) ve kontroller olmadan iyileşen bireylerin (R) zaman içindeki değişimi

7.3. Strateji 3: Tüm kontrollerin (u_1, u_2, u_3) bir arada kullanıldığı ve hiç kullanılmadığı durumlar

Bu kontrol stratejisinde, optimal meme kanseri taramaları u_1 , u_2 ve ilaç tedavisi u_3 , J amaç fonksiyoneli optimize etmek için kullanılmıştır. Tüm grafikler hem kontrollerle hem de kontroller olmadan elde edilmiş ve yorumlanmıştır.

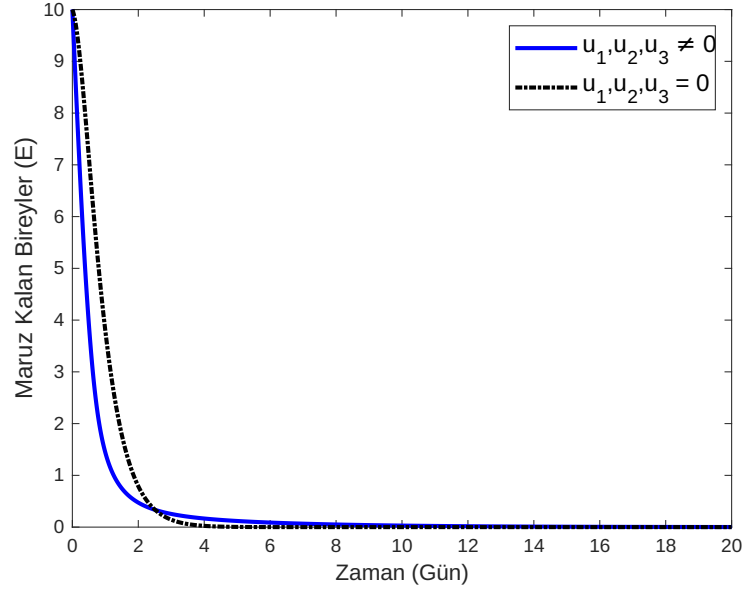
Şekil 7.15, tüm kontrollerin bir arada kullanıldığı ve hiç kullanılmadığı durumlarda duyarlı bireylerin sayısındaki değişimi göstermektedir. Bu şekilde, kontrollerin uygulandığı durumda duyarlı bireylerin sayısındaki azalmanın kontrolsüz duruma göre daha az olduğu gözlemlenmektedir. Bu oransal azalış, kontrol değişkenlerinin S sınıfı üzerindeki pozitif etkisinin bir sonucu olarak yorumlanabilir.



Şekil 7.15. Kontrollerle ve kontroller olmadan duyarlı bireylerin (S) zaman içindeki değişimi

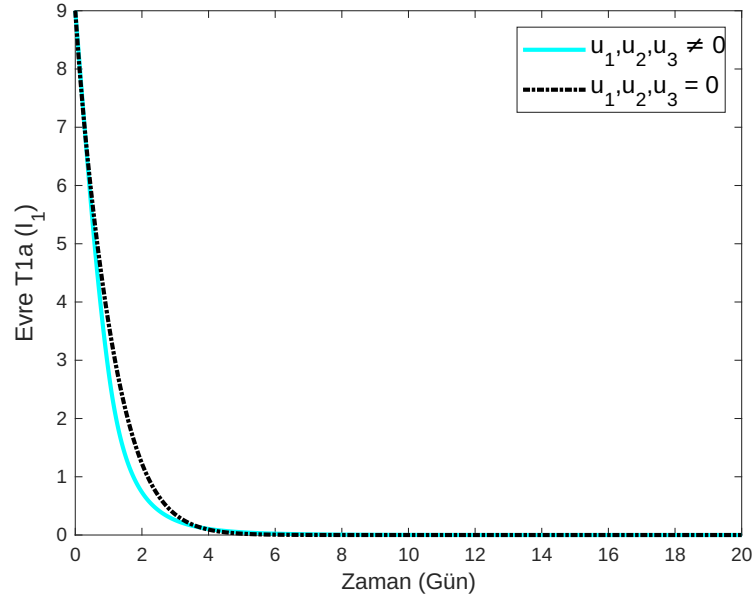
Şekil 7.16, tüm kontrollerin bir arada kullanıldığı ve hiç kullanılmadığı durumlarda maruz kalan bireylerin sayısındaki değişimi göstermektedir. Şekilde, kontrollerin uygulandığı durumda maruz kalan bireylerin sayısında kontrolsüz duruma göre daha çok azalma görülmektedir. Simülasyonun ilerleyen zamanlarında bu azalış yerini artışa bırakmış ve duyarlı bireylerin sayısında nispeten artış gözlenmiştir. Şekil 7.1'de görüldüğü gibi tedavi kontrolünün maruz kalan bireyler üzerinde etkisinin olmadığı söylenebilir.

Şekil 7.17, 7.18, 7.19 ve 7.20'de tüm tarama ve tedavi kontrollerinin yer aldığı kontrollü yaklaşım ve hiç bir kontrolün dikkate alınmadığı kontrolsüz yaklaşım stratejisi görselleştirilmiştir. Bu strateji, Şekil 7.9, 7.10, 7.11 ve 7.12'nin açıklandığı Strateji



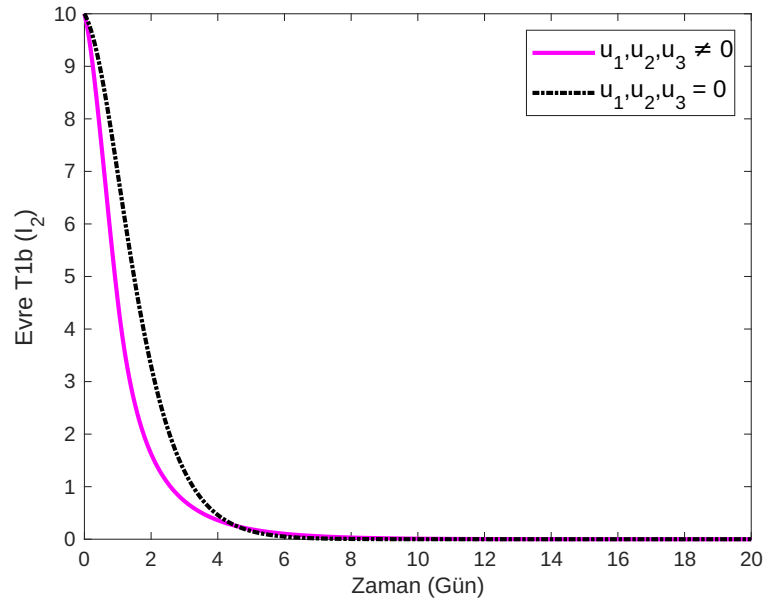
Şekil 7.16. Kontrollerle ve kontroller olmadan maruz kalan bireylerin (E) zaman içindeki değişimi

2'deki duruma benzer bir sonuç ortaya çıkarmaktadır. Fakat, Strateji 2'de ilgili 4 kanser evresinde yer alan popülasyon, Strateji 3'tekine kıyasla daha azdır. Bu durum, taramanın olmamasının dolaylı olarak kanser vakalarındaki azlığa sebep olmasıyla birlikte, ilgili evrelerdeki popülasyonun azalması şeklinde yorumlanabilir.



Şekil 7.17. Kontrollerle ve kontroller olmadan Evre T1a bireylerin (I_1) zaman içindeki değişimi

Şekil 7.21 dikkate alındığında, tüm kontrollerin uygulanması durumunda tedavi gören bireylerin sayısında ciddi oranda artış gerçekleştiği görülmektedir. Bu durum, özellikle tedavi kontrolünün etkin olarak sonuç verdiği ve bu sayede tedavi süreçlerinin



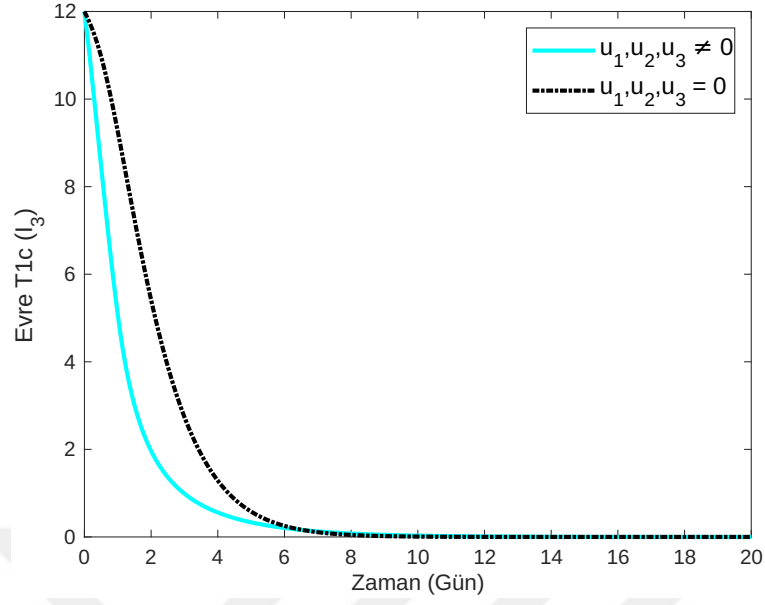
Şekil 7.18. Kontrollerle ve kontroller olmadan Evre T1b'deki bireylerin (I_2) zaman içindeki değişimi

hastalar tarafından kabul edildiği şeklinde yorumlanabilir. Bu strateji, Strateji 1 ve Strateji 2 ile kıyaslandığında, yani yalnızca taramanın olduğu ya da yalnızca tedavinin olduğu durumlara göre daha etkin sonuç verdiğini göstermektedir. Başka bir deyişle, uygulanan tüm kontrollerin tedavi gören bireyler üzerinde etkili bir artışa sebep olduğu; tarama ve tedavinin birlikte kullanılmasının tedavi süreçlerinde maksimum fayda sağladığı görülmektedir.

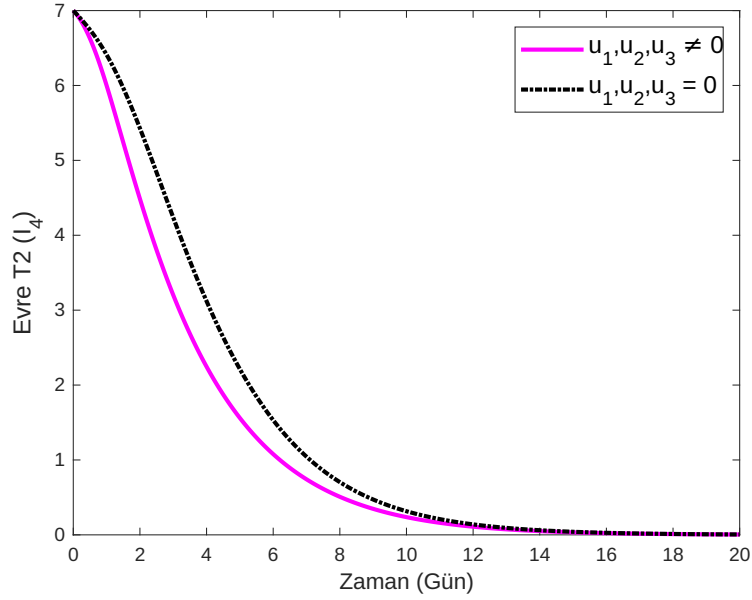
Şekil 7.22 incelendiğinde, iyileşen bireylerin sayısındaki artışın hiç bir kontrolün uygulanmadığı duruma göre daha fazla olduğu görülmektedir. Bu durum, uygulanan tedavi kontrolünün kanser hastaları tarafından kabul edildiği, tedaviye cevap verdikleri ve tedavi süreçlerinin olumlu sonuçlandığı şeklinde yorumlanabilir. Bu durum, Strateji 1 ve Strateji 2 ile kıyaslandığında, yani yalnızca taramanın olduğu ya da yalnızca tedavinin olduğu stratejilere göre daha etkin sonuç verdiğini göstermektedir. Diğer bir ifadeyle, uygulanan tüm kontrollerin iyileşen bireyler üzerinde etkili bir artışa sebep olduğu; tarama ve tedavinin birlikte kullanılmasının maksimum fayda sağladığı görülmektedir.

Şekil 7.23'te her bir kontrolün zaman içerisinde amaç fonksiyoneli (performans indeksi) üzerinde nasıl bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Şekle göre her bir kontrol etkin olarak sisteme dahil olmuş ve sistemin optimize edilmesine katkı sağlamıştır.

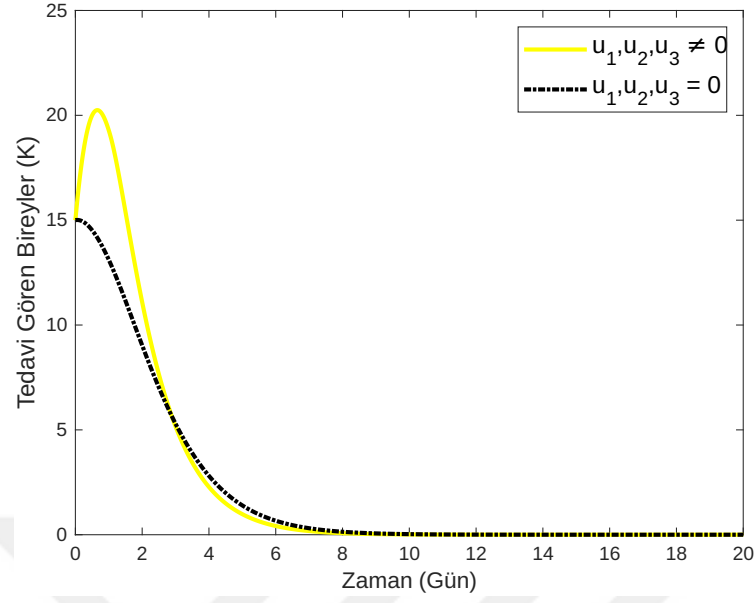
Şekil 7.24'de kontrollerin tamamının uygulandığı durumdaki tüm popülasyonların zaman içindeki değişimlerini gösteren grafik verilmiştir.



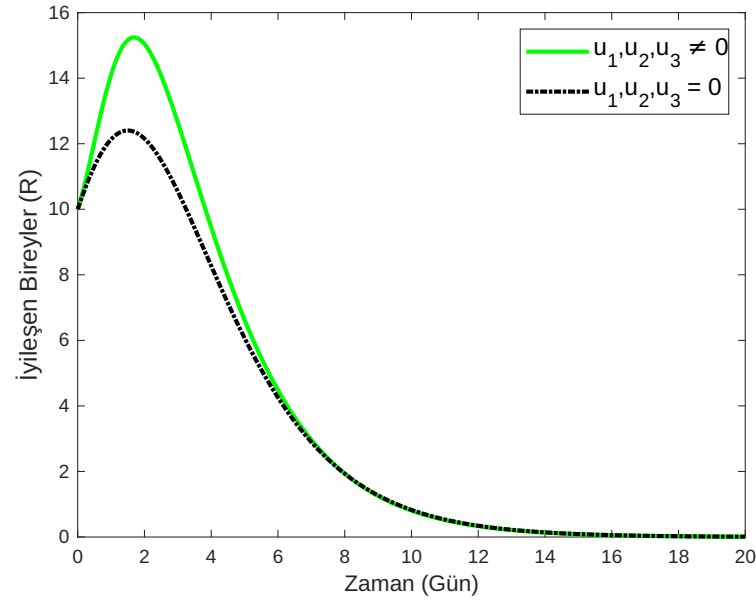
Şekil 7.19. Kontrollerle ve kontroller olmadan Evre T1c'deki bireylerin (I_3) zaman içindeki değişimi



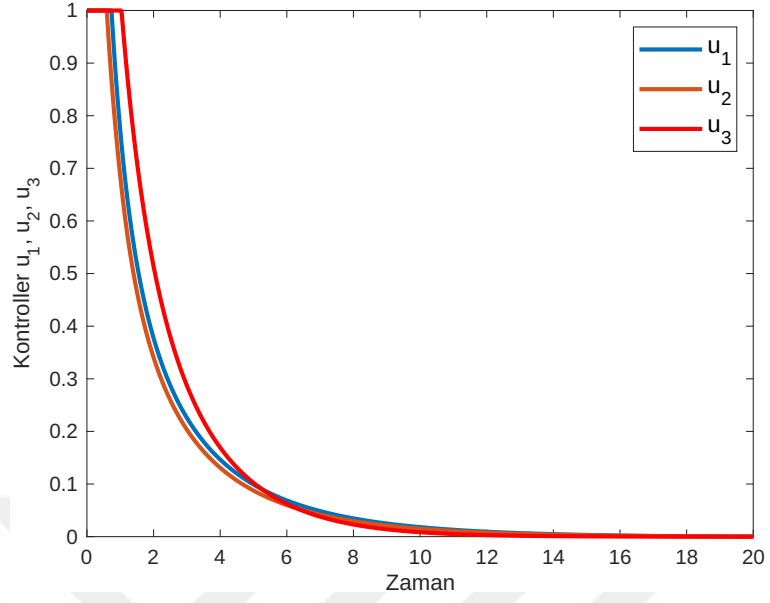
Şekil 7.20. Kontrollerle ve kontroller olmadan Evre T2'deki bireylerin (I_4) zaman içindeki değişimi



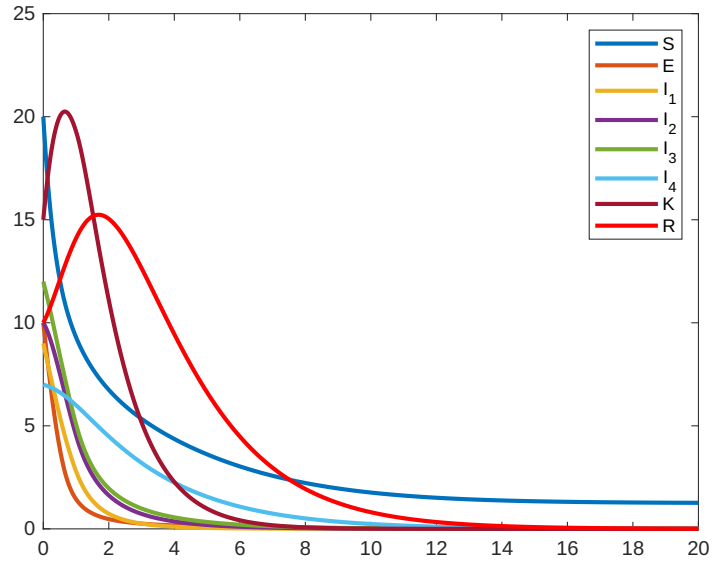
Şekil 7.21. Kontrollerle ve kontroller olmadan tedavi gören bireylerin (K) zaman içindeki değişimi



Şekil 7.22. Kontrollerle ve kontroller olmadan iyileşen bireylerin (R) zaman içindeki değişimi



Şekil 7.23. u_1 , u_2 ve u_3 kontrollerinin zaman içindeki davranışları



Şekil 7.24. Kontrollerin dikkate alındığı tüm popülasyonların zaman içindeki değişimi

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, meme kanseri için bir matematiksel model geliştirilmiş ve bu modelde hastalığın yayılımını azaltmak/durdurmak için bir takım kontrol stratejileri geliştirilmiştir. Çalışmanın bu kısmında, çalışma süresince elde edilen sonuçlar ve sonuçlara dayalı öneriler sunulmaktadır.

8.1. Sonuçlar

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Teşhis ve tedavi süreçlerini de içerecek şekilde meme kanserinin bir matematiksel modeli geliştirilmiş ve geliştirilen bu modelin negatif olmayan çözüm bölgesi, sınırlılığı, denge noktaları, denge noktalarının kararlılıkları ve bazı parametrelerin temel üreme sayısı üzerindeki hassasiyeti olmak üzere birçok kalitatif analiz yapılmıştır.
- Oluşturulan meme kanseri modeli, iki farklı tarama yöntemi ve bir tedavi yöntemi olmak üzere toplam üç kontrol parametresi eklenerek bir optimal kontrol problemine dönüştürülmüş ve böylece uyarlanan kontrollerin farklı varyasyonları dikkate alınarak 3 ayrı kontrol stratejisi geliştirilmiştir. Bu kontrol stratejileri sayesinde meme kanseri modelinde sürecin nasıl ilerlediği tahmin edilmeye çalışılmıştır. Tüm kontrollerin kullanıldığı ve hiçbirinin kullanılmadığı Strateji 3'ün, diğer stratejilere göre hem iyileşen bireyler hem de tedavi gören bireyler açısından daha etkili olduğu gözlemlenmiştir. Bu da, erken teşhis ve tedavinin kombinasyonu ile hastalığın iyileştirilmesinde en etkili sonucun elde edildiğini göstermektedir.
- Optimal kontrol probleminde yer alan ve sisteme uygulanan kontrol stratejilerinin hastalığın sürecindeki etkileri ortaya konularak optimum tedavi ve teşhis kombinasyonlarından hangilerinin meme kanserini azaltmada/durdurmada etkili olduğu belirlenmeye çalışılmıştır.
- Modelin denge noktaları hesaplanmış ve hastalısız denge noktasının yerel kararlılığı analiz edilmiştir. Bu sayede sistemin denge noktalarının hangi koşullar altında kararlı olduğu belirlenmiştir.

- Hastalıklarda ikincil enfeksiyon oranı olarak tanımlanan, hastalığın gelecekteki seyrine dair önemli veriler sunan temel üreme sayısı, model kapsamında hesaplanmıştır. Farklı parametrelerin etkisine ve bunların temel üreme sayısını ne kadar önemli ölçüde etkilediğine odaklanarak bu sayının bir duyarlılık (hassasiyet) analizi yapılmıştır.
- Meme kanserinin modellenmesi için geliştirilen bir matematiksel modelin etkinliği ve doğruluğu incelenmiştir. Oluşturulan model, bir meme kanseri hastalığının en önemli bileşenlerini içermekte olup, hücre kompartımanı şeklinde değil, popülasyon kompartımanı şeklinde bir yaklaşım içermektedir. Bu bağlamda, modelin meme kanserinin temel bileşenlerini etkili bir şekilde yakaladığı ve süreci doğru bir şekilde modellediği söylenebilir. Bu açıdan bakıldığında çalışmanın, önerilen meme kanseri modelinin ilerleyişini doğru bir şekilde tespit ettiği ve gelecekteki seyrine ilişkin tahminler sağladığını göstermektedir.
- Oluşturulan optimal kontrol probleminin sayısal çözümü için FBSM kullanılmış ve bazı parametre değerlerine dayalı olarak sayısal simülasyonlar gerçekleştirilmiştir. Bu sayısal simülasyonlar yoluyla kontrollerin etkinliği belirlenmiş ve meme kanserinin gelecekteki seyrine ilişkin tahminler yapılmasına olanak sağlanmıştır. Bazı kritik parametrelerin ilgili popülasyon kompartımanları üzerindeki etkisi de ayrıntılı olarak incelenmiş ve matematiksel biyoloji literatürü açısından yorumlanmıştır.

8.2. Öneriler

Bu çalışma sonrasında gelecek araştırmacılara çalışmalarına yol göstermesi açısından aşağıdaki öneriler sunulabilir:

- Çalışmada kullanılan tamsayı dereceli sistem yerine farklı türden (lokal olmayan, singüler olmayan, üstel çekirdek içeren, Mittag-Leffler çekirdeği içeren vb.) kesirli türev operatörü kullanılarak oluşturulan bir meme kanseri modelinin ele alınmasıyla gelecekteki seyrine dair alternatif tahminler yapılabilir. Bu şekilde, farklı türdeki türev operatörlerinin tamsayı mertebeli sistemlerle ilişkisi de incelenmiş olacak, kesirli türevlerin kalıtsal özellikleri ve hafıza etkisi de göz

önüne alınarak kesirli optimal kontrol probleminin çözümü ve biyolojik yorumlaması yapılabilir.

- Gerçek hasta kaynaklı veriler kullanmak suretiyle kişiye özgü modeller oluşturulup bu modellerde daha etkin bir tahminleme süreci gerçekleştirilebilir.



KAYNAKLAR

Abernathy, K., Abernathy, Z., Baxter, A., ve Stevens, M. (2020). Global dynamics of a breast cancer competition model. *Differential Equations and Dynamical Systems*, 28:791–805.

Allen, B. G., Bhatia, S. K., Anderson, C. M., Eichenberger-Gilmore, J. M., Sibenaller, Z. A., Mapuskar, K. A., Schoenfeld, J. D., Buatti, J. M., Spitz, D. R., ve Fath, M. A. (2014). Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: history and potential mechanism. *Redox Biology*, 2:963–970.

Alzahrani, E., El-Dessoky, M. M., ve Khan, M. A. (2023). Mathematical model to understand the dynamics of cancer, prevention diagnosis and therapy. *Mathematics*, 11(9):1975.

American Cancer Society (2024a). Chemotherapy for breast cancer. <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/treatment/chemotherapy-for-breast-cancer.html> [Erişim Tarihi: 31.07.2024].

American Cancer Society (2024b). Hormone therapy for breast cancer. <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/treatment/hormone-therapy-for-breast-cancer.html> [Erişim Tarihi: 31.07.2024].

American Cancer Society (2024c). Immunotherapy for breast cancer. <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/treatment/immunotherapy.html> [Erişim Tarihi: 31.07.2024].

American Cancer Society (2024d). Radiation for breast cancer. <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/treatment/radiation-for-breast-cancer.html> [Erişim Tarihi: 31.07.2024].

American Cancer Society (2024e). Surgery for breast cancer. <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/treatment/surgery-for-breast-cancer.html> [Erişim Tarihi: 31.07.2024].

American Cancer Society (2024f). Targeted drug therapy for breast cancer. <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/treatment/targeted-therapy-for-breast-cancer.html> [Erişim Tarihi: 31.07.2024].

American Cancer Society (2024g). Treating breast cancer. <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/treatment.html> [Erişim Tarihi: 31.07.2024].

Amin, M. B., Edge, S. B., Greene, F. L., Byrd, D. R., Brookland, R. K., Washington, M. K., Gershewald, J. E., Compton, C. C., Hess, K. R., Sullivan, D. C., Jessup, J. M., Brierley, J. D., Gaspar, L. E., Schilsky, R. L., Balch, C. M., Winchester, D. P., Asare, E. A., Madera, M., Gress, D. M., ve Meyer, L. R. (2017). *AJCC cancer staging manual*. Springer, New York, 8. edition.

Anand, P., Kunnumakara, A. B., Sundaram, C., Harikumar, K. B., Tharakan, S. T., Lai, O. S., Sung, B., ve Aggarwal, B. B. (2008). Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceutical Research*, 25(9):2097–2116.

Baba, A. M., Doko, U. C., Usman, H., Mamuda, M., Garba, U., ve Kontagora, N. M. (2023). Modeling breast cancer and its optimal control. *Sigma&Mu: Journal of Mathematics, Statistics and Data Science*, 1(1):16–30.

Bazaraa, M. S., Sherali, H. D., ve Shetty, C. M. (2006). *Nonlinear programming: theory and algorithms*. John Wiley & Sons.

Bellman, R. ve Dreyfus, S. (1959). Functional approximations and dynamic programming. *Mathematical Tables and Other Aids to Computation*, 13(68):247–251.

Bellman, R. E. ve Dreyfus, S. E. (2015). *Applied dynamic programming*, volume 2050. Princeton University Press, Princeton, NJ.

Belostotski, G. ve Freedman, H. I. (2005). A control theory model for cancer treatment by radiotherapy. *International Journal of Pure and Applied Mathematics*, 25(4):447–480.

Birkhead, B. G., Rankin, E. M., Gallivan, S., Dones, L., ve Rubens, R. D. (1987). A mathematical model of the development of drug resistant to cancer chemotherapy. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 23(9):1421–1427.

Bliss, G. A. (1946). *Lectures on the calculus of variations*. University of Chicago Press, Chicago, IL.

Boyd, S. ve Vandenberghe, L. (2004). *Convex optimization*. Cambridge University Press, Cambridge.

Brauer, F., Castillo-Chavez, C., ve Feng, Z. (2019). *Mathematical models in epidemiology*, volume 69. Springer, New York.

Cain, J. W. ve Reynolds, A. M. (2010). *Ordinary and partial differential equations: an introduction to dynamical systems*. Virginia Commonwealth University Mathematics, Richmond, VA.

Can, N. (2008). Optimal kontrol ve optimizasyon. Yüksek lisans tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.

Castiglione, F. ve Piccoli, B. (2007). Cancer immunotherapy, mathematical modeling and optimal control. *Journal of Theoretical Biology*, 247(4):723–732.

Cesari, L. (1983). *Optimization-theory and applications: problems with ordinary differential equations*, volume 17. Springer-Verlag, New York.

Chavada, A. ve Pathak, N. (2024). Transmission dynamics of breast cancer through Caputo Fabrizio fractional derivative operator with real data. *Mathematical Modelling and Control*, 4(1):119–132.

Chavada, A., Pathak, N., ve Raval, R. (2024). Fractional mathematical modelling of breast cancer stages with true data from Saudi Arabia. *Results in Control and Optimization*, 15:100431.

Chitnis, N., Hyman, J. M., ve Cushing, J. M. (2008). Determining important parameters

in the spread of malaria through the sensitivity analysis of a mathematical model. *Bulletin of Mathematical Biology*, 70:1272–1296.

Chou, C. S. ve Friedman, A. (2016). *Introduction to mathematical biology*. Springer Cham, Switzerland.

Clarke, F. (1990). *Optimal control and nonsmooth analysis*. SIAM, Philadelphia.

Daley, D. J. ve Gani, J. M. (1999). *Epidemic modelling: an introduction*. Cambridge University Press, New York.

Das, A., Sarmah, H. K., Bhattacharya, D., Dehingia, K., ve Hosseini, K. (2022). Combination of virotherapy and chemotherapy with optimal control for combating cancer. *Mathematics and Computers in Simulation*, 194:460–488.

Das, P., Das, S., Das, P., Rihan, F. A., Uzuntarla, M., ve Ghosh, D. (2021). Optimal control strategy for cancer remission using combinatorial therapy: a mathematical model-based approach. *Chaos, Solitons & Fractals*, 145:110789.

Dave, D. K. ve Shah, T. P. (2022). A comparative study of control strategies in breast cancer dynamics. *Advances and Applications in Mathematical Sciences*, 21(7):3673–3683.

Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P., ve Metz, J. (1990). On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *Journal of Mathematical Biology*, 28:365–382.

Du, W., Zhang, L., Suh, E., Lin, D., Marcus, C., Ozkan, L., Ahuja, A., Fernandez, S., Shuvo, I. I., Sadat, D., Liu, W., Li, F., Chandrakasan, A. P., Ozmen, T., ve Dagdeviren, C. (2023). Conformable ultrasound breast patch for deep tissue scanning and imaging. *Science Advances*, 9(30):eadh5325.

El Karchani, M., Fatmi, N. I., ve Mouden, K. (2023). Analysing the effect of trastuzumab treatment on breast cancer stages and cardiac function: A mathematical modeling and numerical simulation. *Communications in Mathematical Biology and Neuroscience*,

2023.

Enderling, H., Anderson, A. R., Chaplain, M. A., Munro, A. J., ve Vaidya, J. S. (2006). Mathematical modelling of radiotherapy strategies for early breast cancer. *Journal of Theoretical Biology*, 241(1):158–171.

Evirgen, F., Uçar, S., Özdemir, N., ve Jajarmi, A. (2024). Enhancing maize foliar disease management through fractional optimal control strategies. *Discrete and Continuous Dynamical Systems-S*.

Evirgen, F., Özköse, F., Yavuz, M., ve Özdemir, N. (2023). Real data-based optimal control strategies for assessing the impact of the omicron variant on heart attacks. *AIMS Bioengineering*, 10(3):218–239.

Fathoni, M. I. A., Gunardi, Kusumo, F. A., ve Hutajulu, S. H. (2019). Mathematical model analysis of breast cancer stages with side effects on heart in chemotherapy patients. In *AIP Conference Proceedings*, volume 2192, s. 060007.

Fister, K. R. ve Donnelly, J. H. (2005). Immunotherapy: an optimal control theory approach. *Mathematical Biosciences & Engineering*, 2(3):499–510.

Gantmacher, F. R. (1959). *The theory of matrices*, volume 2. Chelsea, New York.

Ghaffari, A. ve Naserifar, N. (2010). Optimal therapeutic protocols in cancer immunotherapy. *Computers in Biology and Medicine*, 40(3):261–270.

Gill, P. E., Murray, W., ve Saunders, M. A. (2005). Snopt: An SQP algorithm for large-scale constrained optimization. *SIAM review*, 47(1):99–131.

Globocan (2022). Cancer today. https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&types=0&age_start=0&sexes=0&cancers=20 [Erişim Tarihi: 30.05.2024].

Itik, M., Salamci, M. U., ve Banks, S. P. (2009). Optimal control of drug therapy in cancer treatment. *Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications*,

71(12):e1473–e1486.

Jones, D. S., Plank, M., ve Sleeman, B. D. (2009). *Differential equations and mathematical biology*. Chapman and Hall/CRC, New York.

Khajanchi, S. ve Ghosh, D. (2015). The combined effects of optimal control in cancer remission. *Applied Mathematics and Computation*, 271:375–388.

Kirk, D. E. (2004). *Optimal control theory: an introduction*. Dover Publications, Inc, Mineola, New York.

Kuznetsov, M., Clairambault, J., ve Volpert, V. (2021). Improving cancer treatments via dynamical biophysical models. *Physics of Life Reviews*, 39:1–48.

Lenhart, S. ve Workman, J. T. (2007). *Optimal control applied to biological models*. Chapman & Hall/CRC, New York.

Li, M. Y. (2018). *An introduction to mathematical modeling of infectious diseases*, volume 2. Springer, New York.

Liu, Z. ve Yang, C. (2014). A mathematical model of cancer treatment by radiotherapy. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2014:172923.

Liu, Z. ve Yang, C. (2016). A mathematical model of cancer treatment by radiotherapy followed by chemotherapy. *Mathematics and Computers in Simulation*, 124:1–15.

Liu, Z., Zhong, S., Yin, C., ve Chen, W. (2011). Permanence, extinction and periodic solutions in a mathematical model of cell populations affected by periodic radiation. *Applied Mathematics Letters*, 24(10):1745–1750.

Memişoğlu, E. (2020). *Meme kanserinde tanı ve klinik evreleme*, chapter 15, s. 147–163. Akademisyen yayınevi, Ankara.

Meyer, W. J. (1984). *Concepts of mathematical modeling*. McGraw-Hill, New York.

Mufudza, C., Sorofa, W., ve Chiyaka, E. T. (2012). Assessing the effects of estrogen on the dynamics of breast cancer. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2012:473572.

Mustapha, U. T., Maigoro, Y. A., Yusuf, A., ve Qureshi, S. (2024). Mathematical modeling for the transmission dynamics of cholera with an optimal control strategy. *Bulletin of Biomathematics*, 2(1):1–20.

Nabil, H. ve Hamaizia, T. (2024). A three-dimensional discrete fractional-order hiv-1 model related to cancer cells, dynamical analysis and chaos control. *Mathematical Modelling and Numerical Simulation with Applications*, 4(3):256–279.

Naidu, D. S. (2002). *Optimal control systems*. CRC Press, Boca Raton, FL.

National Breast Cancer Foundation, INC (2024). Risk factors. <https://www.nationalbreastcancer.org/breast-cancer-risk-factors/> [Erişim Tarihi: 24.02.2024].

National Cancer Institute (2024a). Hormone therapy for breast cancer. <https://www.cancer.gov/types/breast/breast-hormone-therapy-fact-sheet> [Erişim Tarihi: 31.07.2024].

National Cancer Institute (2024b). Immunotherapy to treat cancer. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy> [Erişim Tarihi: 31.07.2024].

National Cancer Institute (2024c). Targeted therapy to treat cancer. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies> [Erişim Tarihi: 31.07.2024].

Oke, S. I. (2019). *Mathematical modeling for optimal control of breast cancer*. Phd thesis, University of Zululand, South Africa.

Oke, S. I., Matadi, M. B., ve Xulu, S. S. (2018a). Cost-effectiveness analysis of optimal control strategies for breast cancer treatment with ketogenic diet. *Far East Journal of*

Mathematical Sciences, 109(2):303–342.

Oke, S. I., Matadi, M. B., ve Xulu, S. S. (2018b). Optimal control analysis of a mathematical model for breast cancer. *Mathematical and Computational Applications*, 23(2):21.

Ouaziz, S. I. ve El Khomssi, M. (2024). Mathematical approaches to controlling COVID-19: optimal control and financial benefits. *Mathematical Modelling and Numerical Simulation with Applications*, 4(1):1–36.

Parvin, T. ve Biswas, M. H. A. (2021). Mathematical modeling and optimal control strategies for the treatment of breast cancer. In *Proceedings of the 11th Annual International Conference on Industrial Engineering and Operations Management*, s. 818–830, Singapore.

Peter, O. J., Abidemi, A., Fatmawati, F., Ojo, M. M., ve Oguntolu, F. A. (2024). Optimizing tuberculosis control: a comprehensive simulation of integrated interventions using a mathematical model. *Mathematical Modelling and Numerical Simulation with Applications*, 4(3):238–255.

Pontryagin, L. S. (1987). *The mathematical theory of optimal processes*. CRC Press.

Pontryagin, L. S., Boltyanskii, V. G., Gamkrelize, R. V., ve Mishchenko, E. F. (1962). *The mathematical theory of optimal processes*. Wiley, New York.

Rao, A. V. (2009). A survey of numerical methods for optimal control. *Advances in the Astronautical Sciences*, 135(1):497–528.

Rojas, C. ve Belmonte-Beitia, J. (2018). Optimal control problems for differential equations applied to tumor growth: state of the art. *Applied Mathematics and Nonlinear Sciences*, 3(2):375–402.

Schättler, H. ve Ledzewicz, U. (2015). *Optimal control for mathematical models of cancer therapies*, volume 42. Springer, New York.

Sharomi, O. ve Malik, T. (2017). Optimal control in epidemiology. *Annals of Operations Research*, 251:55–71.

Swan, G. W. (1990). Role of optimal control theory in cancer chemotherapy. *Mathematical Biosciences*, 101(2):237–284.

Tang, T.-Q., Shah, Z., Bonyah, E., Jan, R., Shutaywi, M., ve Alreshidi, N. (2022). Modeling and analysis of breast cancer with adverse reactions of chemotherapy treatment through fractional derivative. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2022:5636844.

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (2020). Meme kanseri korunma, tarama, tanı, tedavi ve İzlem klinik rehberi. <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/38131,memekanskr20200720pdf.pdf?0> [Erişim Tarihi: 30.07.2024].

Tutak, T. ve Güder, Y. (2014). Matematiksel modellemenin tanımı, kapsamı ve önemi. *Turkish Journal of Educational Studies*, 1(1):173–190.

Türkiye İstatistik Kurumu (2024). Ölüm ve ölüm nedeni istatistikleri, 2023. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2023-53709> [Erişim Tarihi: 30.07.2024].

Ullah, I., Ahmad, I., Ali, N., Haq, I. U., Idrees, M., Albalwi, M. D., ve Yavuz, M. (2024). Mathematical modeling and analysis of ebola virus disease dynamics: Implications for intervention strategies and healthcare resource optimization. *Mathematical and Computational Applications*, 29(5):94.

Van den Driessche, P. ve Watmough, J. (2002). Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*, 180(1-2):29–48.

Wahl, S., Foletto, T., ve Feldmann, G. (2009). A mathematical model for the estimation of treatment cost in cancer radiotherapy. In *2009 3rd Southern Conference on Computational Modeling*, s. 77–81, Rio Grande, Brazil.

Wang, L. (2017). Early diagnosis of breast cancer. *Sensors*, 17(7):1572.

Weinstock, R. (1974). *Calculus of variations*. Dover Publications, Inc, New York.

WHO (2023). Noncommunicable diseases. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> [Erişim Tarihi:03.06.2024].

WHO (2024). Cancer. https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1. [Erişim Tarihi: 03.06.2024].

Yavuz, M., Coşar, F. O., Günay, F., ve Ozdemir, F. N. (2021). A new mathematical modeling of the COVID-19 pandemic including the vaccination campaign. *Open Journal of Modelling and Simulation*, 9(3):299–321.