

**DAMARSIZ TÜMÖRLERİN GELİŞİMİNDE MATEMATİKSEL
MODELLEMELER ÜZERİNE**

İlhan KESKİN

**Bülent Ecevit Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Matematik Anabilim Dalında
Yüksek Lisans Tezi
Olarak HazırlanmıŐtır**

**ZONGULDAK
Temmuz 2012**

KABUL:

İlhan KESKİN tarafından hazırlanan “DAMARSIZ TUMÖRLERİN GELİŞİMİNDE MATEMATİKSEL MODELLEMELER ÜZERİNE” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Matematik Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliği ile kabul edilmiştir.13/07/2012

Başkan : Yrd. Doç. Dr. Gülnihal MERAL (BEÜ)



Üye : Doç. Dr. Fatma KARAKOÇ (AÜ)



Üye : Yrd. Doç. Dr. Can Murat DIKMEN (BEÜ)



ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım. .../... /2012



Prof. Dr. Özden ÖZEL GÜVEN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”



İlhan KESK N

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

DAMARSIZ TÜMÖRLERİN GELİŞİMİNDE MATEMATİKSEL MODELLEMELER ÜZERİNE

İlhan KESKİN

Bülent Ecevit Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Matematik Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Gülnihal MERAL

Temmuz 2012, 55 sayfa

Bu tezde, matematiksel modellemenin tanımı yapılarak en genel büyüme modellerinden üstel ve mantıksal büyüme modeli tanıtılmış ve damarsız tümör modelleri ve çözümleri incelenmiştir. Ayrıca matematiksel modellemenin diğer disiplinlerle olan ilişkisinden bahsedilmiştir. Tek tür için sürekli popülasyon modelleri incelenerek bu modellerde çözümü bulmadan faz-düzlem analizi ile çözümün nitel davranışlarının nasıl elde edildiği gösterilmiştir. Üstel ve mantıksal büyümenin ilgili analizleri yapılmıştır. Daha sonra tek tür popülasyon modellerinden damarsız tümör büyüme modelleri üzerinde durulmuştur. İlk olarak homojen tümörleri inceleyen modeller verilmiş ve sonrasında bu model kemoterapik tedavi stratejilerini içerecek şekilde genişletilmiştir. Ayrıca hücre çeşitlerinin farklılığı durumuna ait yani heterojen tümörlere ait modeller de incelenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Damarsız tümör büyüme modeli, Faz-düzlemi, Matematiksel modelleme, Periyodik infüzyon, Sürekli infüzyon, Vektör alanı.

Bilim Kodu: 403.06.01.

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

ON THE MATHEMATICAL MODELS FOR AVASCULAR TUMOUR GROWTH

İlhan KESKİN

Bülent Ecevit University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Mathematics

Thesis Advisor: Assist. Prof. Gülnihal MERAL

July 2012, 55 pages

In this thesis; definition of mathematical modelling has been made, exponential and logistic growth has been introduced and avascular tumour growth models with their solutions have been investigated. Moreover the importance of mathematical modelling and its relationship with the other disciplines have been mentioned. Continuous population models for single species have been investigated. In these models, obtaining the qualitative behaviour of the solution without finding the solution itself has been shown by phase-plane analysis. The corresponding analysis for the exponential and logistic growth has been made. Later a single species population model, namely the avascular tumour growth model for the homogeneous tumours has been given and then this model has been extended to include chemoterapic treatment strategies. Moreover, the model for the case of different cell types, namely heterogeneous case, has also been investigated.

ABSTRACT (continued)

Key Words: Avascular tumour growth model, Continuous infusion, Mathematical model, Periodic infusion, Phase-plane, Solid tumour, Vector field.

Science Code: 403.06.01.

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım esnasında kıymetli zamanını bana ayıran ve bütün çalışmalarımı dikkatle takip edip beni yönlendiren ve bana her konuda yardımcı olmaya çalışan tez danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Gülnihal Meral'e (BEÜ) ve çalışmalarımı her zaman destekleyen, başından beri hep yanımda olan kıymetli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
EKLER DİZİNİ.....	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xvii
BÖLÜM 1 GİRİŞ.....	1
1.1 BİYOLOJİ VE TIPTA MATEMATİKSEL MODELLEMELER	3
1.2 TEZ PLANI.....	4
BÖLÜM 2 TEK TÜR İÇİN SÜREKLİ POPÜLASYON MODELLERİ	5
2.1 ADİ DİFERANSİYEL DENKLEM MODELLERİ.....	5
2.2 FAZ-DÜZLEM ANALZİ.....	7
2.3 ÜSTEL BÜYÜME	10
2.4 MANTIKSAL BÜYÜME	13
2.4.1 Picard Lindelöf Teoremi.....	17
BÖLÜM 3 DAMARSIZ TÜMÖR BÜYÜMESİ İÇİN MATEMATİKSEL MODELLER	19
3.1 TÜMÖRÜN BÜYÜME EVRELERİ	19
3.2 MODELLEMeye GİRİŞ	22

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
3.3 UZAYSAL DÜZGÜN DAĞILIMLI DAMARSIZ TÜMÖRLERİN GELİŞİM MODELLEMELERİ	23
3.3.1 Giriş	23
3.3.2 Homojen Katı Tümörlerin Gelişimi	23
3.3.3 Aynı Tip Katı Tümörlerin Tedavisi.....	26
3.3.4 Heterojen Katı Tümörlerin Büyümesi	34
3.3.5 Görüşler	39
 BÖLÜM 4 SONUÇ.....	 41
 KAYNAKLAR.....	 45
 EK AÇIKLAMALAR A GRAFİKLERİN MATLAB KODLARI.....	 47
ÖZGEÇMİŞ	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 $f(x)$ fonksiyonun faz-doğrusu analizi	8
2.2 (2.5) denklemin vektör alanı	9
2.3 (2.5) denklemin vektör alanında iki tipik çözümü	10
2.4 $r=3$ için (2.7) denkleminin faz-düzlem analizi ve $r=-3$ için tipik çözüm.....	11
2.5 (2.7) denkleminin $r=3$ için tipik çözüm ve vektör alanı	12
2.6 (2.8) denkleminin $r=3$ için faz-düzlem analizi	14
2.7 (2.8) denkleminin $K=4$ ve $r=3$ için vektör alanı ve tipik çözümü.....	15
2.8 Mantıksal popülasyon büyümesi.....	16
3.1 Modelleme basamakları	21
3.2 Normal hücreler arasındaki kanser hücreleri	22
3.3 Tümörün büyüme kanunu seçimine göre değişimi	25
3.4 Tümörün uygulanan ilaç miktarına göre büyüme	29
3.5 a_∞ değişirken Şekil 3.4'te gösterilen denge çözümlerinin kararlılığı.....	34
3.6 Farklı başlangıç koşulları için tümörün farklı ilaç dozajlarındaki periyodik infüzyona gösterdikleri tepki.....	35
3.7 Periyodik çözüm oluştuğunda N_∞ 'un a_∞ ile değişimi.....	36
3.8 Heterojen tümörlerin büyüme model şeması	37

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 Yıllara göre dünya nüfusundaki değişim	11

EKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Ek A. Grafiklerin Matlab Kodları	47

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

$A(t)$	: t zamanında tümör içindeki ortalama ilaç konsantrasyonu
$a(t)$	: t zamanında tümöre ulaşan ilaç oranı
a^{max}	: tümöre uygulanan maksimum ilaç oranı
b	: Doğum oranı katsayısı
d	: Ölüm oranı katsayısı
$D(t)$	: Ortamdaki ölü hücre sayısı
K	: Popülasyonun genel taşıma kapasitesi
k	: Tümör hücrelerinin artış oranı
k_{PD}	: Çoğalan hücrelerin çürüme (ölü duruma geçme) oranı
k_{PP}	: Çoğalan hücrelerin üreme oranı
k_{PQ}	: Çoğalan hücrelerin durgunlaşma oranı
k_{QP}	: Durgun hücrelerin çoğalma oranı
k_{QD}	: Durgun hücrelerin çürüme oranı
$N(t)$	: t anındaki tümör hücrelerinin sayısı
N_0	: Başlangıç tümör hücre sayısı
N	: Popülasyon büyüklüğü
n	: İlaç uygulanan zaman alt sınırı
$P(t)$	: Çoğalan hücre sayısı
$Q(t)$	: Durgun hücre sayısı
R	: Reel sayılar kümesi
r	: Popülasyon değişim oranı
t	: Zaman
T	: İlaç uygulanan zaman üst sınırı
x,y,z	: Zamana bağlı skaler fonksiyonlar
α	: Tümör büyümesinde doyum parametresi
ϵ	: Birden küçük, alınan pozitif bir değer
μ	: İlaçların öldürme (oranı) katsayısı
δ	: Göç parametresi

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

λ	:	İlaçların yarılanma ömrü (çürüme oranı)
γ	:	Hücre ölümleri sonucu etkisiz kalan ilaç oranı
θ	:	Tümör popülasyonunun taşıma kapasitesi
τ	:	Belirlenen zaman periyodu

KISALTMALAR

<i>ADD</i>	:	Adi diferansiyel denklem
<i>BDP</i>	:	Başlangıç değer problemi

BÖLÜM 1

GİRİŞ

İnsanoğlu yaşadığı çevreyi sürekli keşfetme, doğadaki olayları analiz etme, açıklama ve karşılaştığı sorunlara daha kesin ve anlamlı çözümler bulma çabasında olmuştur. Bunun için, bilim adamları dünyayı ve hatta dünyayla sınırlı kalmayıp düşünebildiği her şeyi daha iyi anlamaya ve anlamlandırmaya çalışarak sürekli bir şeyler üretmeyi ve sürekli yeni çözümler bulmayı hedeflemiştir. Bu çözümlere ulaşmak için kullandıkları sayısal ve deneysel sonuçları bütün bilimler kendilerine has terimlerle ifade etmişlerdir. Gerçek olayları, matematiksel terimlerle ifade ederek, çözüme yardım eden işlem ve düşünce şeklinde '*matematiksel modelleme*' denir (URL-1 2012). Matematik, toplumların kültürlerinin bir parçası ve bir ihtiyacı olarak diğer disiplinlerde de çeşitli yöntem ve uygulamalarıyla yer alır. Fakat, genellikle matematik gerçek hayattan ayrı, soyut, izole edilmiş bir bilim olarak düşünülmüştür. Kullanılan kavram ve terimler soyut olabilir, ancak bu kavramların temsil ettiği anlamlar çevremizdeki gerçek olaylardır. Ayrıca bütün matematiksel kavramların kökleri gerçek dünyanın içinde vardır. O halde matematiğin, gerçek dünya olaylarına, problemlerine modelleme gibi yöntemlerle çözüm üreten sistematik bir düşünme yolu olduğu söylenilebilir (URL-4 2012).

Hayatın her alanında ve bütün disiplinlerde problemlerle karşılaşılabilir. Bu nedenle bütün bilimlerde, matematiksel modellemeye ihtiyaç vardır. Matematik, özellikle matematiksel modelleme yöntemiyle fizik, kimya, biyoloji, tıp, mühendislik ve diğer fiziksel bilimlerin anlaşılmasında çok büyük bir öneme sahiptir. Günümüzde matematiksel modellemelerle bulaşıcı hastalıklar, kalp krizleri, hücre içi olaylar, ekolojik olaylar (Murray 2003), çevresel değişimler, mekanik sorunlar, bir şehrin trafik sorunları, bir yerin güvenliği, hava alanı dizaynları, kurulan bir barajın hasar tespiti (URL-4 2012) gibi bir çok olaya çözüm bulmak mümkündür. Böylece matematik bilimleriyle diğer bilimler arasındaki köprü giderek belirginleşir (Murray 2003).

Çözölmek istenen herhangi bir problemin modelini oluşturmak için modelin sistematik bir şekilde kurulup belirli aşamalardan geçmesi gerekir. Öncelikle problemin ne olduğu belirlenip, problem hakkında gerekli olan tüm analizler yapılarak çözüm için bir süreç başlatılmalıdır. Modellemede bu süreçteki her adım, bir önceki adımın mantıksal olarak bir devamı şeklindedir. Matematiksel modelleme süreci en genel olarak algılama ve işlem olarak karşımıza çıkar. Bu iki aşamanın güvenilirliği ve kesinliği modelleyiciyi gerçek çözüme ulaştırır. Tüm bunlar modeli matematiksel bir forma dönüştürmek içindir. Böylelikle genel denklemler oluşturularak problemi etkileyen faktörler ortaya çıkarılır (URL-4 2012).

Bir problemi çözmeye modellemenin kullanılmasının bir çok sebebi vardır: Gerçek hayat problemlerinin matematiksel modelleri kavramsallaştırıldığı zaman, problemlerin karmaşıklığının daha basit hale dönüştüğü ve bir sonuç çıkarmanın daha kolaylaştığı göröölür. Gerçek dünyanın deneysel olarak ele alınmasında, zorlukların olduğu her durumda sistemlerin nasıl davranacağını tahmin edebilecek matematiksel modeller yapılır. Örneğin bir akarsu, göl ya da denizdeki balık sayısının belirlenmesi gibi problemlerde deneysel yöntemlere başvurmak oldukça maliyetli ve zor olduğundan matematiksel modellemelere ihtiyaç vardır. Matematiksel modellemelerle, bir olayın veya bir problemin fiziksel gerçeğı anlaşılıp, matematiksel olarak tanımlanarak diğer olaylardan ayırt edilir. Matematiksel sembollerle ve denklemlerle ifade edilmiş bir model, olayın sisteminin farklı koşullardaki davranışlarını rahatça değerlendirebilmemizi sağlar. Matematiksel modellemenin bu yönüne klinikçiler oldukça ihtiyaç duyar. Bu ihtiyaç matematiksel biyolojinin ortaya çıkmasını sağlamıştır (Murray 2002).

Yakın zamana kadar matematiksel biyoloji üzerine çalışmalar yok denecek kadar azdı. Fakat matematiğin sunduğu modelleme tekniğı sayesinde matematiksel biyolojinin önemi giderek artmıştır ve modelleme artık alt disiplinleri ile beraber (örneğin matematiksel onkoloji) ayrı bir disiplin olarak görölmeye başlanmıştır (Murray 2003, URL-2 2012). Günümüzde özellikle biyoloji ve tıp alanlarındaki matematiksel modellemeler oldukça popüler olup bu alanlarda birçok yeni disiplinler arası çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin, prostat kanseri teşhisi (URL-3 2012), kanser prognaz yöntemleri, anjiyogenez, yara iyileşmesi, hücre-ilaç, hücre-hücre etkileşimleri, radyo terapi, kemoterapi, öölümcöl gliyoblastomlar (beyin tümörü), kan bankası lokasyonu (Bresch et al. 2009, URL-2 2012), epido-

molojide popülasyonların etkileşim dinamikleri, nöronal bağlantı ve bilgi işlem (Murray 2003), tümörlerin gelişimleri üzerine yapılan modellemeler bu alanlarda son zamanlarda yapılan çalışmalardandır.

1.1 BİYOLOJİ VE TIPTA MATEMATİKSEL MODELLEMELER

Matematik her zaman gelişmekte olan bilim dallarından yararlanmıştır. Matematiksel biyoloji, hızlı büyüyen, iyi tanımlanmış matematiğin en heyecan verici modern uygulamalarındandır. Matematiğin biyolojideki giderek artan uygulamalarıyla biyoloji daha nicel hale gelmiştir. Biyologlar için, matematiksel modelleme uygun ve güçlü, yeni laboratuvar teknikleriyle orantılı olarak kullanıldığında yeni araştırma alanları sunarken, matematikçiler için de biyoloji yeni, heyecan verici dallar ortaya koyar. En iyi modeller bir sürecin nasıl çalıştığını ve neyi takip ettiğini daha gerçekçi bir şekilde gösterir. Böylelikle hangi mekanizmanın düzenleneceğine dair öneriler daha çözümsel olarak ortaya çıkar ve biyolojik süreçte yer alan ve gizli kalan mekanizmalar aydınlatılmış, geliştirilmiş olur. Ayrıca modeller, biyolojik sezgiyi kuvvetlendirerek gerçek verilerin özetlenmesinde, yorumlanmasında ve değerlendirilmesinde büyük bir öneme sahiptir. Örneğin, yaraların iyileşmesinde ve yara oluşumunda, kanserin gelişiminde ve kanser tedavisinde, cilt kanserinde ve beyin tümörlerinin (glioblastomlar) çeşitli etkilerinde matematiksel yaklaşım, onarım ve tedavi sürecinin mantığının anlaşılmasına yardım eder. Ve bu önem, alanların sürekli gelişme göstermesiyle daha da belirginleşecektir. Sağlam bir anlayışla biyolojik problemlerin değerlendirilmesi, önemli biyolojik olayların gerçekçi bir matematiksel gösterimi, kantitatif (nicel), kullanışlı çözümlerin bulunması ve matematiksel sonuçların biyolojik yorumlanmasıyla biyolojik modelleme sanatı oluşmuştur. Tüm bu uygulamaların amacı, sonuçların tam olarak anlaşılmasını sağlayan çeşitli etkileşimlerin özünü kavrayan modeller geliştirmektir. Fakat biyolojik sistemlerden yeni gelişmeler ortaya çıktıkça model daha karmaşık hale gelerek güncellenmeye gereksinim duyar. Bu ise matematiksel model formlarındaki sonuçları incelememizi, tahminler yapmamızı, modeli doğrulayan ya da geçersizleştiren deneyleri ve gözlemleri görmemizi sağlar. Böylece üzerinde düşünülen yapılandırma çerçevesine katkıda bulunulabilir. Bu model denklemleri, matematiksel analizler ve sayısal simülasyonlar kantitatif olduğu kadar kaliteli mantıksal yapıların sonuçlarının çıkmasına da hizmet eder (Murray 2003).

1.2 TEZ PLANI

Matematiksel modelleme üzerine yaptığımız bu çalışmamız, aşağıdaki plan çerçevesinde takip edilecektir: Modellemenin temel bilgileri ve matematiksel modellemenin, biyoloji ve tıptaki önemi verildikten sonra, genel modellere geçiş yapılacaktır. Bu genel modellerde kullanılan basit *adi diferansiyel denklemler* verilerek üstel ve mantıksal büyüme modelleri anlatılacaktır. Sonra tek tür için incelenen bu sürekli popülasyon modellerinin çözümü yapılmadan, faz-düzlem analizi ile çözümün nitel davranışlarının elde edilişi gösterilecektir. Biyoloji ve tıptaki matematiksel modellere girilerek tek tür için sürekli popülasyon modellerinden, damarsız tümör büyüme modelleri incelenecektir. Bu damarsız tümör büyüme modellerinde ilk olarak homojen tümör büyüme modelleri verilerek daha sonra bu modeller kemoterapik tedavilerde kullanılan ilaçların uygulanmasına göre genişletilecektir. Yani bu ilaçların dozajından ve uygulanma süresinden kaynaklanan tümördeki değişikliklerle yeni modeller oluşturulacaktır. Son olarak farklı çeşit hücrelerden oluşan heterojen tümörlere ait modeller incelenecektir.

BÖLÜM 2

TEK TÜR İÇİN SÜREKLİ POPÜLASYON MODELLERİ

Genel olarak modellemeler, ayrık modellemeler ve sürekli modellemeler olmak üzere iki şekilde yapılır. Ayrık modellemeler sonucunda fark denklemleri, sürekli modellemeler sonucunda diferansiyel denklemler elde edilir. Hangi tip modellemenin yapılacağı; modelin amacı, elde edilebilir veriler ve mevcut problemlere bağlıdır. Bu iki model tipi de rastgele olmayan model olarak adlandırılır. Bu modellemelerde, eğer belirli bir t zamanında sistemin durumunu biliyorsak diğer bütün gelecek zamanlardaki durumunu da karşılık gelen modeli çözerek belirleyebiliriz. Bu bölümde genel olarak Hillen et al. (2006) ile Murray (2002) kaynaklarından yararlanılarak sürekli büyüme modelleri açıklanmıştır.

2.1 ADİ DİFERANSİYEL DENKLEM MODELLERİ

Diferansiyel denklemler karmaşık biyolojik sistemler için bile oldukça açık yorumlama fırsatı sunar. Bu nedenle modellemede çok önemli bir yere sahiptirler. Bir biyolojik süreç modellendikten sonra, artık matematiksel bir varlıktır. Bu aşamadan sonra açık çözümler, sayısal çözümler, nitel davranışlar ve dinamik sistemler gibi güçlü bir teorik yapısı olan matematik devreye girer. Genel teoremleri ve analitik yöntemleriyle kullanışlı çözümler ve sonuçlar üreterek modellemenin gelişmesine katkıda bulunur. Daha sonra bu sonuçlar biyolojik terimlerle yorumlanabilir.

Matematiksel modellemeler diferansiyel denklemlerle bize soyutlama imkanı verir. Örneğin,

$$x'(t) = 2x(t)$$

denkleminin çözümünün davranışlarını anlamak için $x(t)$ 'nin büyüyen balık popülasyonunu, büyüyen bir tümörü veya hastalıklı bireylerdeki artışı tanımlayıp tanımlamadığı

önemli değildir. Matematiksel olarak bu, mevcut yorumlanmasına bakılmaksızın, çözülebilen ve ele alınabilen sıradan bir üstel büyüme denklemidir. Sonuçlar oluşturulduğunda biyolojik açıdan, anlaşılmaya ihtiyacı vardır.

Bir *adi diferansiyel denklem* (ADD), fonksiyonları ve bazı türevleri içeren, $x(t)$ denilen, tek değişkenli bilinmeyen fonksiyonların bir denklemidir. Örneğin,

$$x'(t) = 2, \quad y'(t) = 3t, \quad z'(t) = \frac{1}{2}z(t) \quad (2.1)$$

üç diferansiyel denklemdir. Çözüm, diferansiyel denklemi sağlayan bir fonksiyondur. Yukarıda (2.1) denklem örnekleri için, sırasıyla c_1 , c_2 ve c_3 integrasyon sabitleri ile,

$$x(t) = 2t + c_1, \quad y(t) = \frac{3}{2}t^2 + c_2, \quad \text{ve} \quad z(t) = c_3 e^{\frac{1}{2}t} \quad (2.2)$$

olduğunu görebilmek oldukça kolaydır. (2.2)'de verilen çözümlere genel çözümler denir. Eğer x, y veya z 'nin başlangıç değerlerini bilirsek c_1 , c_2 ve c_3 'ün değeri sabitlenir ve tek bir çözüm elde ederiz. Bir çok durumda başlangıç koşulları belirlenebilir. Örneğin,

$$x(0) = 1, \quad y(0) = 2 \quad \text{ve} \quad z(0) = 1$$

olsun. Bu başlangıç koşullarının ve yukarıdaki genel çözümlerin kullanımıyla $c_1 = 1$, $c_2 = 2$ ve $c_3 = 1$ olarak bulunur.

Bu durumda

$$x(t) = 2t + 1,$$

$$\begin{cases} x'(t) = 2t \\ x(0) = 1 \end{cases}$$

başlangıç değer problemini (BDP) çözer.

Benzer bir şekilde,

$$y(t) = \frac{3}{2}t^2 + 2,$$

$$\begin{cases} y'(t) = 3t \\ y(0) = 2 \end{cases}$$

ve

$$z(t) = e^{\frac{1}{2}t},$$

$$\begin{cases} z'(t) = \frac{1}{2}z(t) \\ z(0) = 1 \end{cases}$$

BDP 'leri çözer.

Genel olarak, $x(t)$ bilinmeyen fonksiyon olmak üzere $x'(t) = f(x(t), t)$ *adi diferansiyel denkleminde*, sol taraf $x'(t)$, $x(t)$ 'nin (niceliğinin) zaman içindeki miktarının değişme oranını belirlerken, sağ taraftaki $f(x(t), t)$, kaynak terimi $x(t)$ 'deki tüm değişim kaynaklarını belirler.

Bir diferansiyel denklemi çözmek, uzun süreli davranışları (gelecekte ne olacak?) anlamak için yerel bilgileri (hemen sonra ne olacak?) kullanmak demektir. Bu yorumlama, ADD 'leri, biyolojik süreçlerin modellenmesinde kullanışlı yapar. Eğer eldeki süreçlerin tüm etkenleri ve kullanılan bu faktörlerin değişim oranları bilinirse, bir diferansiyel denklem yazılabilir. Daha sonra bu denklemler analiz edilebilir, çözülebilir ve biyolojik problem tahminlerde bulunularak, açıklamalar getirilebilir (Hillen et al. 2006).

2.2 FAZ-DÜZLEM ANALİZİ

Diferansiyel denklemlerin analitik ya da sayısal çözümlerini bulmaksızın, çözümün nitel bilgilerinin önemli bir kısmı elde edilebilir. Diferansiyel denklemi çözmek yerine, denge noktalarına, başka bir deyişle f kaynak terimini sıfır yapan noktalara bakarak, fonksiyonun bu noktalara yaklaştığını veya bu noktalardan uzaklaştığını belirleyerek fonksiyonun asimtotik davranışları görülebilir (Starmey 2005).

Öncelikle aşağıdaki gibi verilen birinci dereceden skaler denklemleri göz önüne alalım;

$$x'(t) = f(x(t), t) \tag{2.3}$$

Burada $x(t)$, skaler bir fonksiyondur ve denklem birinci dereceden türev içerir. Eğer $f(x, t)$ fonksiyonu t 'ye bağlı değilse, bu denkleme "*otonom denklem*" deriz. Dolayısıyla

birinci dereceden bağımsız skaler ADD 'ler

$$x' = f(x) \quad (2.4)$$

formundadır. Yapılan faz-doğrusu analizleri denklemini çözmeden bile çözümün niteliksel davranışlarını açıklama fırsatı sunarlar. Faz-doğrusu analizini açıklamak için grafiği Şekil 2.1'de gösterilen

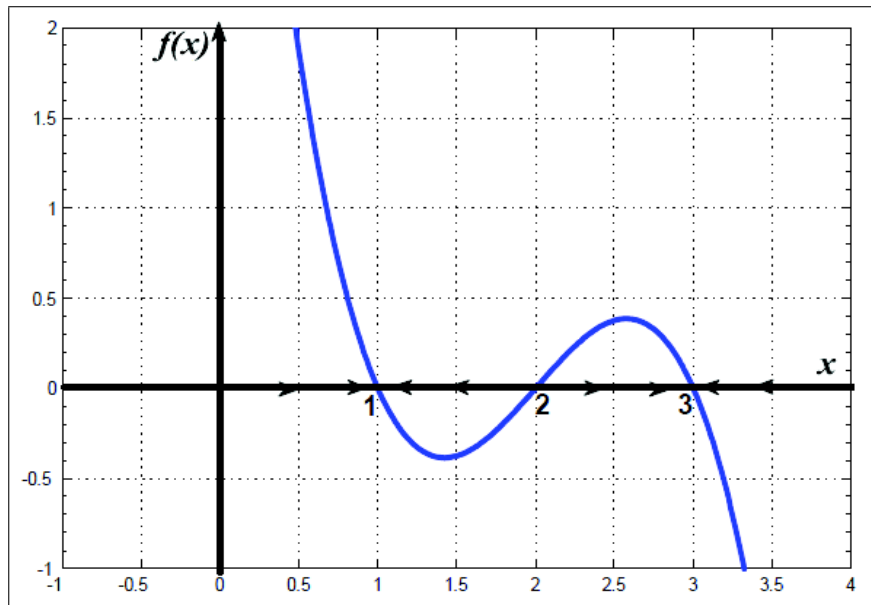
$$f(x) = (x - 1)(x - 2)(3 - x)$$

kaynak terimini içeren (2.4) denklemini düşünelim. $f(x)$ fonksiyonunun 1, 2 ve 3 noktalarında sıfırları vardır. Buradan

$x(t) \equiv 1$, $x(t) \equiv 2$ ve $x(t) \equiv 3$ 'ün

$$x' = (x - 1)(x - 2)(3 - x) \quad (2.5)$$

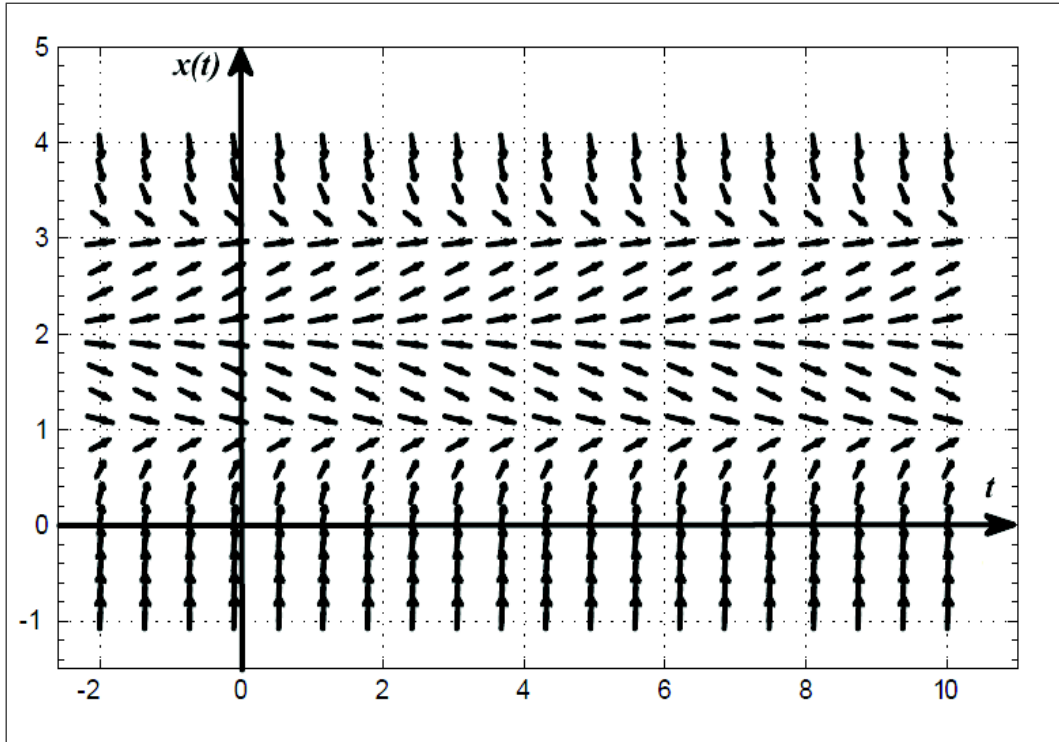
diferansiyel denklemini için üç sabit çözüm olduğu sonucuna ulaşılır.



Şekil 2.1: $f(x) = (x - 1)(x - 2)(3 - x)$ fonksiyonun faz-doğrusu analizi.

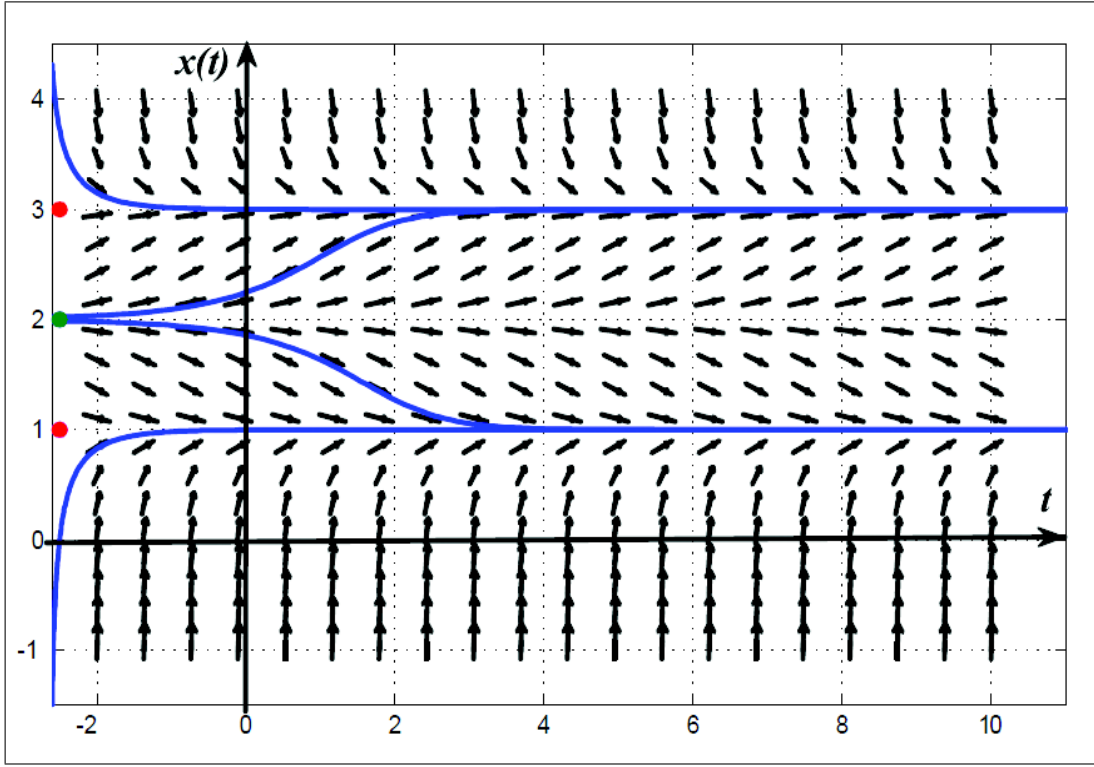
Bu özel çözümlere (2.5)'in "*denge*" çözümleri denir. (2.5) denkleminininden anlaşıldığı gibi

$x(t)$ çözümü, $f(x) < 0$ olduğunda azalırken, $f(x) > 0$ olduğu durumda ise artar. Yani $x(t)$, $(-\infty, 1)$ ya da $(2, 3)$ aralıklarında artarken, $(1, 2)$ ya da $(3, \infty)$ aralıklarında azalacaktır. Şekil 2.1’de de görüldüğü gibi $x(0)$ ’ın başlangıç koşulları $(-\infty, 1)$ veya $(2, 3)$ aralığında ise o zaman çözüm büyüyecek ve $t \rightarrow \infty$ için sırasıyla $x = 1$ ya da $x = 3$ ’e yakınsayacak. Aynı şekilde başlangıç koşulları $(1, 2)$ ya da $(3, \infty)$ aralığında olduğunda çözüm azalarak $t \rightarrow \infty$ için yine sırasıyla $x = 1$ veya $x = 3$ ’e yakınsayacaktır. Fakat her iki durumda çözüm $t \rightarrow \infty$ için $x = 2$ ’den uzaklaşacaktır. Bu durumda, $x = 1$ ve $x = 3$ ’e *kararlı denge noktası*, $x = 2$ ’ye ise *kararsız denge noktası* denir.



Şekil 2.2: (2.5) denklemin vektör alanı (URL-5 2012).

Şekil 2.2’de çözümün $t \in [-2, 10]$ için birçok noktada eğimini ($f(x)$) hesaplayıp eğimi gösteren kısa oklar çizerek çözümün niteliksel davranışlarını daha iyi anlamamızı sağlayacak birçok noktada vektör alanlarını çizdik. Şimdi, $x(t)$ ’nin çözümleri $x'(t)$ eğimine sahip olmalı, o zaman çözüm eğrileri bu kısa oklara teğettir. Şekil 2.3’te dört tipik çözüm görüyoruz. Bu çözümde eğrilerin vektör alanlarını ne kadar güzel takip ettiğini görebiliriz. Daha önce bahsettiğimiz 1, 3 ve 2 kararlı ve kararsız denge durumları, eğimi sıfır olan, ($x'(t) = 0$), yatay oklarla çizgiler olarak görülür.



Şekil 2.3: (2.5) denkleminin vektör alanında iki tipik çözümü (URL-5 2012).

Yukarıda açıkladığımız faz-düzlem analizi ve vektör alanı analizleri ile (2.5) denklemini çözmeden de çözümün niteliksel özelliklerini iyi bir şekilde anlayabileceğimizi göstermektedir. (2.5) denklemini kesirlere ayırma ve bölme yöntemi kullanılarak açıkça çözülebilir (Boyce and DiPrima 2001).

2.3 ÜSTEL BÜYÜME

Üstel büyüme, tek türlerin popülasyonunun zamana göre değişimi ve popülasyonun gidişatı hakkında basit fikirler ve tahminler verir. Fakat zaman içerisinde popülasyondaki birey sayısını doğum, ölüm ve içe veya dışa olan göçler gibi faktörler etkiler. $N(t)$, t zamanında, türlerin popülasyonu olmak üzere popülasyondaki birey sayısı, zaman içerisinde doğum ve iç göç ile artarken, ölümler ve dış göç sonucu azalmaktadır. Bu durum matematiksel olarak,

$$\frac{dN}{dt} = \text{doğum} - \text{ölüm} + \delta g_{\text{öç}} \quad (2.6)$$

diferansiyel denklemi ile belirlenir. Burada δ göç parametresi olup, $\delta > 0$ durumu iç göçün dış göçten fazla olduğunu, $\delta < 0$ ise dış göçün iç göçten fazla olduğunu göstermektedir.

Çizelge 2.1: Yıllara göre dünya nüfusundaki değişim (Murray 2002).

Tarih	17.yy ortaları	19.yy başları	1918-1927	1960	1974	1987	2000	2050	2100
Milyar olarak Dünya nüfusu	0.5	1	2	3	4	5	6.3	10	11.2

En basit model, göç terimi içermez ve doğum ve ölüm terimleri N ile orantılıdır. Bu durumda göçün ihmal edildiği model,

$$\frac{dN}{dt} = bN - dN$$

denklemi ile ifade edilir. Buradaki b ve d , sırasıyla doğum ve ölüm oranlarının artış miktarını veren katsayılardır. Ve çözümü,

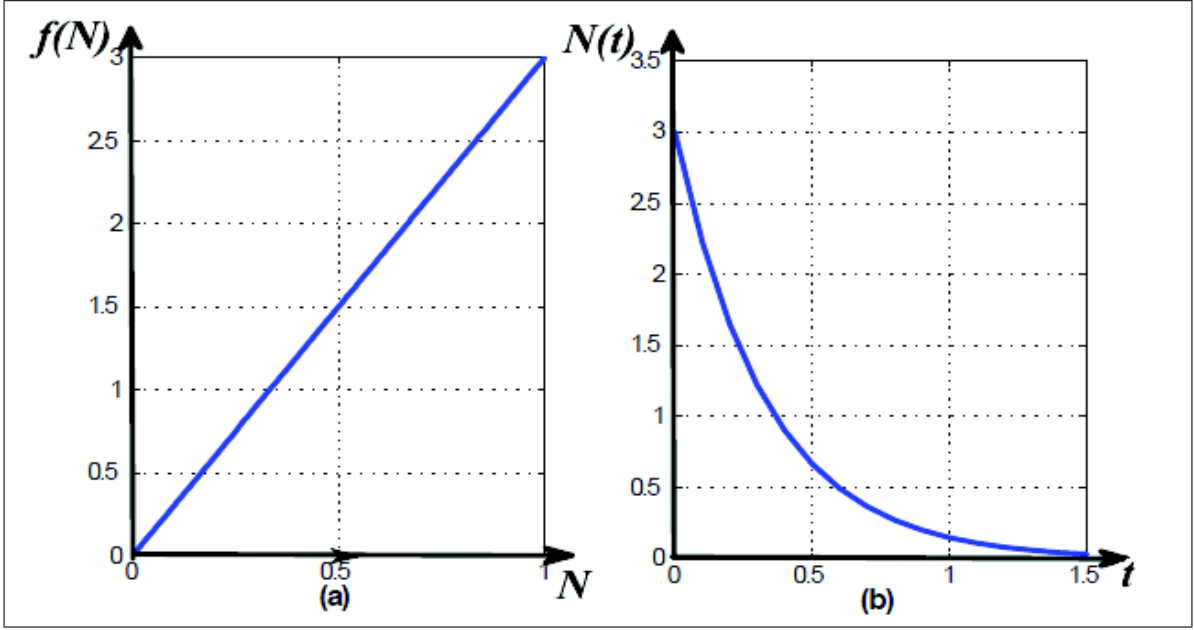
$$N(t) = N_0 e^{(b-d)t}$$

olarak bulunur. $N(0) = N_0$ popülasyonun başlangıç değeridir. Eğer $b > d$ ise doğumun ölümden fazla olduğu anlamına gelmektedir ki popülasyon katlanarak büyür, $b < d$ ise ölüm oranı doğum oranından fazla olduğundan popülasyon azalır. Örneğin Çizelge 2.1’de gösterildiği gibi dünya nüfusunun 17. yüzyıl ikinci yarısından 21. yüzyıla kadar olan değişiminde doğum oranının ölümden daha fazla olduğu görülüp nüfusun üstel olarak büyüdüğü anlaşılmaktadır.

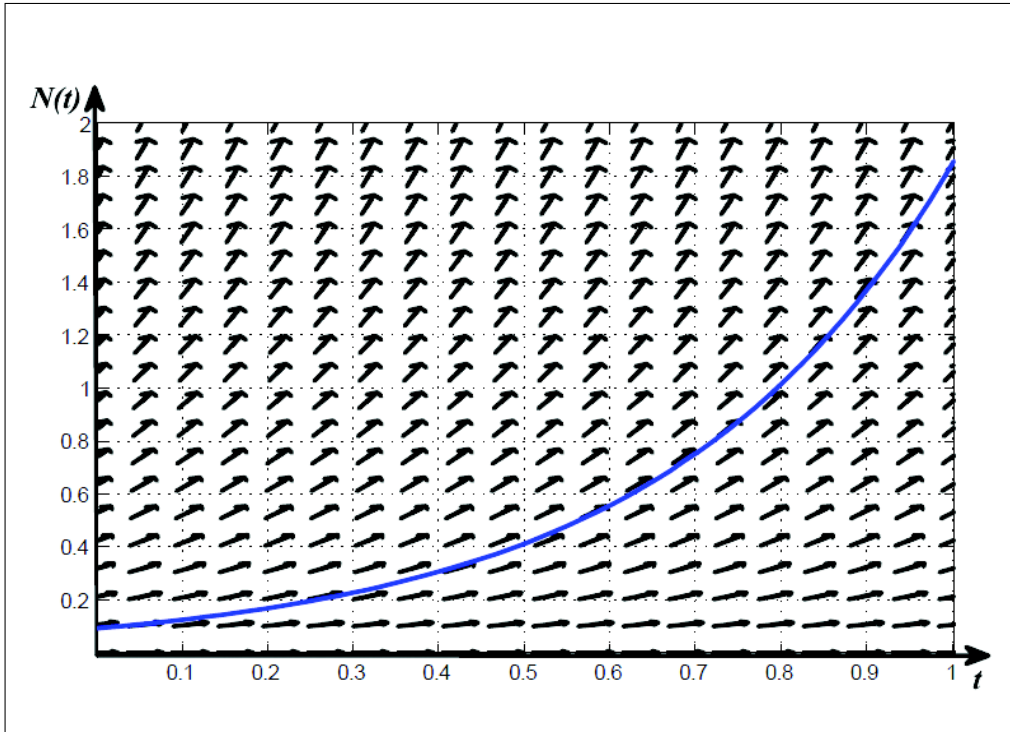
Üstel büyüme gibi basit modellerle bile popülasyon hakkında gerçekçi yorumlamalar yapılabilir ve model geliştirilerek daha genel çözümler üretilebilir.

Genel olarak üstel büyüme denklemlerinin çözümleri,

$$N' = rN \tag{2.7}$$



Şekil 2.4: (a) $r = 3$ için (2.7) denkleminin faz-düzlem analizi, (b) $r = -3$ için tipik çözüm.



Şekil 2.5: (2.7) denkleminin $r = 3$ için tipik çözüm ve vektör alanı (URL-5 2012).

$N_0 = N(0)$ başlangıç koşulu olmak üzere, $r = b - d$ popülasyon değişim oranı ile

$$N(t) = N_0 e^{rt}$$

formundadır.

Şekil 2.4a) ve Şekil 2.4b)'de verilen grafiklerle (2.7) denkleminin sırasıyla $r = 3 > 0$ ve $r = -3 < 0$ için faz düzlemleri verilmiştir. İlk grafik (Şekil 2.4a) Çizelge 2.1'de dünya nüfusundaki değişimi gibi bir üstel büyümeyi, ikinci grafik (Şekil 2.4b) ise radyoaktif bozulmaya (çürümeye) uğrayan ya da kan dolaşımı içindeki ilaçların bozulmasına uygulanabilen bir üstel büyümeyi anlatır. (2.7)'nin $r = 3$ için vektör alanı ve tipik çözümü Şekil 2.5'te gösterilmiştir.

2.4 MANTIKSAL BÜYÜME

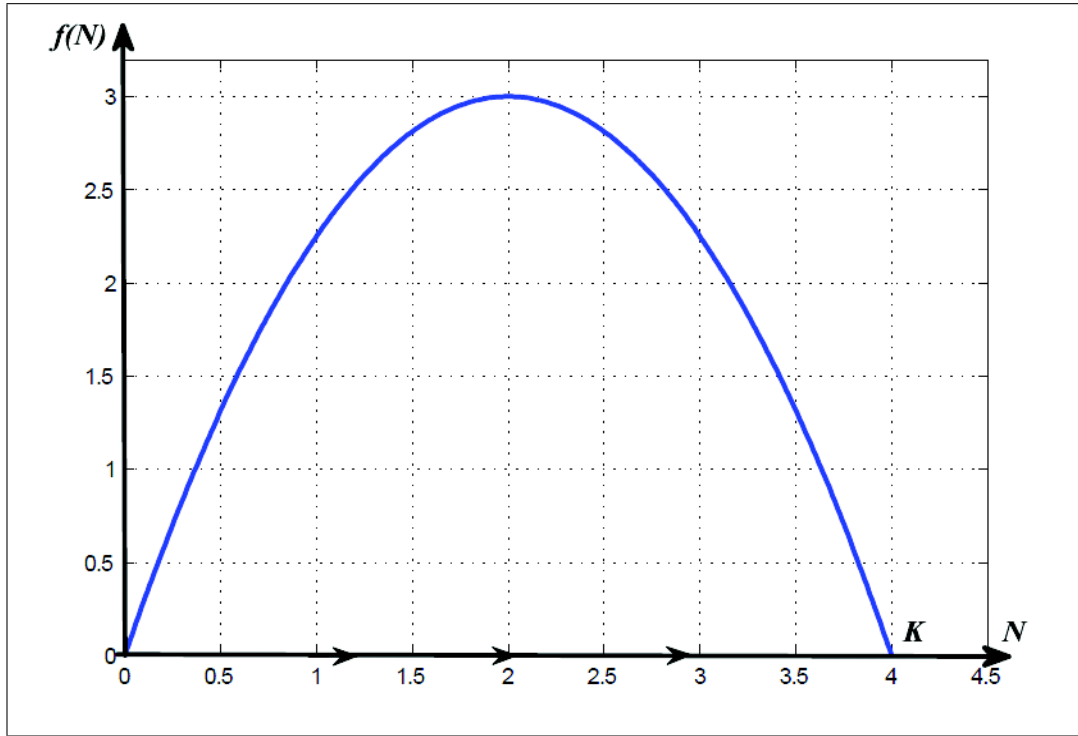
Bir çok durumda, üstel büyüme uygun bir model olmayabilir. Artan bir popülasyon, yüksek popülasyon düzeyini sürdürebilmek için eldeki tüm kaynakları kullanacak ve bir zaman sonra sınıra ulaşacaktır. Böylece doğal ortam artık daha fazla bireyi taşıyamayacaktır. Bu durumda uzun vadede üstel büyümeye bazı düzenlemeler getirmek gerekecektir. İlgili model popülasyonun taşıma kapasitesini de göz önüne alan ve Verhulst Denklemini ya da mantıksal büyüme denklemi olarak bilinen,

$$\frac{dN}{dt} = N' = rN \left(1 - \frac{N}{K}\right) \quad (2.8)$$

ile verilir (Hillen et al. 2006).

Burada $r > 0$ içsel büyüme oranı ve K çevrenin taşıma kapasitesini belirten pozitif sabitlerdir. (2.7) üstel büyüme modeli ile karşılaştırıldığında, mantıksal denklem, $-(r/K)N^2$ olan ek bir terim içerir. Bu terim, aynı kaynaklar için rekabet eden aynı tür bireylerin rekabet terimi olarak anlaşılabilir. Ve $r(1 - N/K)$ kişi başına düşen doğum oranını gösterir. Bu terim N 'ye bağlıdır ve K sabitini, çevredeki mevcut kullanılabilen kaynaklar belirler. Şekil 2.6'daki faz-düzlem analizini, $N(t)$ çözümünün niteliksel davranışlarını elde etmek için kullanılır. Şekil 2.6'daki (2.8)'in çözümün davranışlarından görüldüğü gibi popülasyon artarak $t \rightarrow \infty$ için $N \equiv K$ denge çözümüne yakınsayacaktır.

Şekil 2.7’de (2.8)’in $K = 4$, $r = 3$ için vektör alanı ve tipik çözümü verilmiştir.



Şekil 2.6: (2.8) denkleminin $r = 3$ için faz-düzlem analizi.

(2.8) denklemi için kararlı ve denge durumu olmak üzere iki durum vardır. Yani, $N = 0$ ve $N = K$, burada $dN/dt = 0$. $N = 0$ kararsızdır, çünkü doğrusallaştırma $dN/dt \approx rN$ verir (N^2 , N' 'ye kıyasla ihmal edilir). Ve böylece N herhangi küçük bir başlangıç değerinden üstel olarak büyür. Diğer $N = K$ dengesi kararlıdır: Doğrusallaştırma (yani $(N - K)^2$, $|N - K|$ ' ya kıyasla ihmal edilir), $d(N - K)/dt \approx -r(N - K)$ 'yı verir. Buradan,

$$\frac{d(N - K)}{N - K} = -rt$$

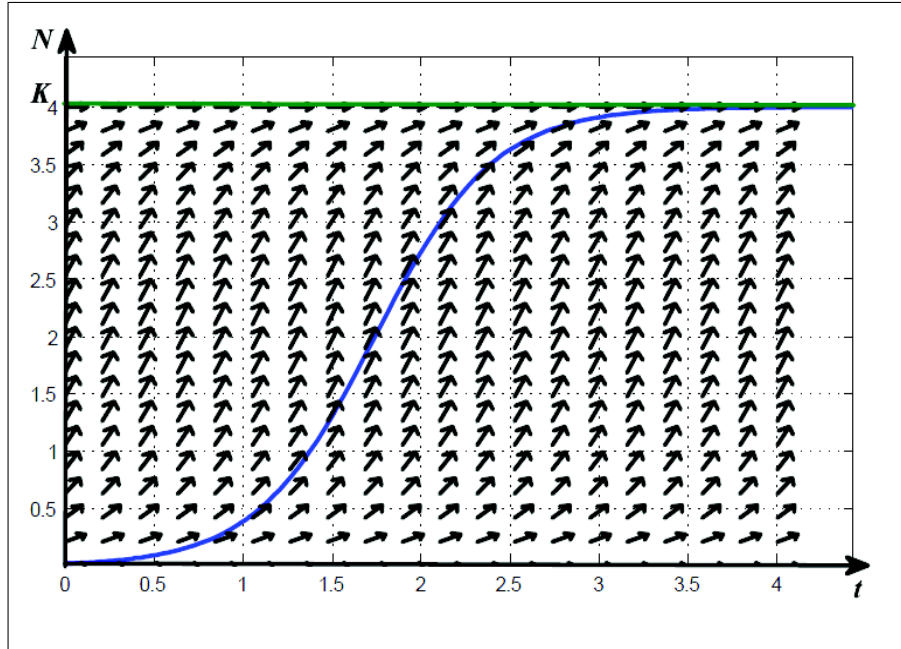
denkleminde her iki tarafın integrali alınarak;

$$\ln |N - K| = -rt \Rightarrow |N - K| = e^{-rt}$$

bulunur.

Bu ise $t \rightarrow \infty$ iken e^{-rt} değerleri 0'a gideceği için $|N - K| \rightarrow 0$ yani $t \rightarrow \infty$ iken

$N \longrightarrow K$ demektir. r ulaştığı oranın bir ölçüsüyken, K taşıma kapasitesi istikrarlı kararlı durumunu belirtir. Yani dinamiklerin bir ölçüsü olup, zaman içinde, t 'den rt 'ye dönüşümle birleştirebilirdik. Böylece, $1/r$ popülasyon içinde herhangi bir değişim modelinin yanıtının zaman çizelgesini gösterir.



Şekil 2.7: (2.8) denkleminin $K = 4$ ve $r = 3$ değerleri için vektör alanı ve tipik çözüm (URL-5 2012).

Değişkenlerine ayırma yöntemi kullanılarak $N(t = 0) = N_0$ başlangıç koşulu için

$$\frac{dN}{N(1 - \frac{N}{K})} = r dt$$

denkleminin çözümü

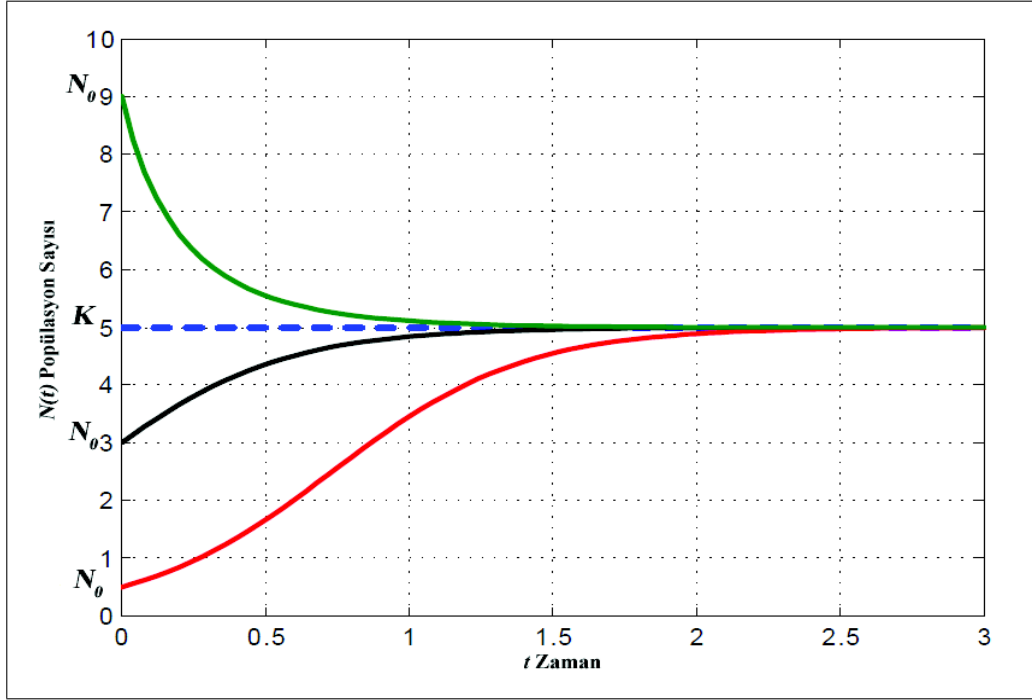
$$N(t) = \frac{N_0 K e^{rt}}{[K + N_0 (e^{rt} - 1)]} \quad (2.9)$$

olarak bulunur.

Böylece,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{N_0 K e^{rt}}{K + N_0 (e^{rt} - 1)} = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{N_0 K r e^{rt}}{N_0 r e^{rt}} = K$$

olarak bulunur.



Şekil 2.8: Mantıksal popülasyon büyümesi. (İki durumun niteliksel farklarına dikkat edilmeli; $N_0 > K/2$ ve $N_0 < K/2$.)

Bu ise büyüyen her t için popülasyonun taşıma kapasitesi K 'ye yaklaşacağını teorik olarak göstermektedir. Şekil 2.8'de görüldüğü gibi (2.8) denkleminin çözümü $N(t)$ için $N_0 > K$, K 'ya doğru monoton azalırken, $N_0 < K$ için $N(t)$, K 'ya doğru monoton artar. İlk durumda, $N_0 > K/2$ ya da, $N_0 < K/2$ 'ye bağlı olan nitel bir fark var; $N_0 < K/2$ ile bu formun sıkça gözlemlenen tipik bir sigmoid (C veya S harfi şekli) karakteri vardır.

Mantıksal büyüme modelinde, $N_0 > K$ kişi başına düşen doğum oranının negatif olduğu anlamına gelir. Tabii ki bütün bunların hepsi (2.6) denkleminde, içeriye göçlerle beraber doğumların, dışarıya göçlerle beraber ölümlerden daha az olduğunu söyler. (2.8) denklemi, daha çok popülasyon modellerinin bir sınıfı için yoğunluğa bağlı düzenleyici mekanizmalarla (bir çeşit aşırı kalabalığın etkilerini düzenleyici) bir metafor gibidir ve kelimenin tam anlamıyla nüfus dinamiklerini yöneten bir denklem anlamına gelmez.

(2.8) mantıksal büyüme denklemi, problemin çözümünde daha genel yaklaşımlar sunduğu için biyomedikal bilimlerdeki modellerde mantıksal formun neden kabul edildiğini açıklar.

Örneğin (2.9)'daki mantıksal formun çözümünde değiştirilebilen N_0, K ve r üç değişkenin olması bize gerçek verilerle kıyaslama imkanı sunar.

Genel olarak, bir popülasyonun zaman içindeki değişimi f , N 'nin doğrusal olmayan bir fonksiyonu olmak üzere,

$$\frac{dN}{dt} = f(N) \quad (2.10)$$

denklemi ile ifade edilir. O zaman denge çözümleri $f(N) = 0$ 'ın bir çözümüdür. Diferansiyel denklem çözümleri kesişmediği için sonlu bir zaman içinde K 'ya ulaşamayacağına dikkat etmeliyiz. Yani sonlu bir t zamanında sürekli bir fonksiyon tek bir çözüme sahip olacaktır. Bu durum Teorem 2.4.2 ile ifade edilmiştir (Hillen et al. 2006).

2.4.1 Picard Lindelöf Teoremi

Şimdi diferansiyel denklem teorisine geri dönelim. Makul varsayımlar altında diferansiyel denklemlerin kesişmediği durumunun genel bir sonucu vardır. Ve uygun bir teorem formülüne etmek için, Lipschitz sürekliliğine ihtiyacımız vardır. Bu $f(x)$ fonksiyonunun sürekli olduğu ve ayrıca büyüme eşitsizliğini sağlayan bir fonksiyon olduğu anlamına gelir.

Tanım 2.4.1 $D \subset \mathbb{R}$ tanım kümesiyle bir $f : D \rightarrow \mathbb{R}$ fonksiyonu, eğer sabit bir $L > 0$ ve $\forall x, y \in D$ için $|f(x) - f(y)| \leq L|x - y|$ eşitsizliğini sağlıyorsa Lipschitz-süreklidir denir.

Teorem 2.4.2 (Picard-Lindelöf) Bir $f : D \rightarrow \mathbb{R}$ Lipschitz-sürekliliğini taşıyan fonksiyonunu düşünelim. x_0 , D 'de bulunan bir başlangıç koşulu olsun. O zaman, bir $\epsilon > 0$ vardır. Öyle ki:

$$\frac{d}{dt}x = f(x), \quad x(0) = x_0$$

başlangıç değer problemi $0 \leq t \leq \epsilon$ için tek bir $x(t)$ çözümüne sahiptir.

BÖLÜM 3

DAMARSIZ TÜMÖR BÜYÜMESİ İÇİN MATEMATİKSEL MODELLER

Burada ikinci bölümde detaylı bir şekilde bahsettiğimiz üstel ve mantıksal büyüme modellerinin kullanıldığı bir modelleme örneği olan damarsız tümör modellerini Cancer Modelling and Simulation kitabında Helen M. Byrne tarafından yazılan 4.bölümde anlatılanlar ışığında açıklayacağız (Preziosi 2003).

3.1 TÜMÖRÜN BÜYÜME EVRELERİ

Tümörün evrimi, farklı ölçülerde meydana gelen bir çok değişik olayları içeren karmaşık bir süreçtir. Daha deneysel ve nicel açıklamalar biyologlar ya da modelleyiciler tarafından kullanılan gerçek veya ideal mikroskopların sunduğu bilgilere bağlıdır. Biyolog , biyokimyacı ya da bir tıp doktorunun, tümörün evrimi sırasında meydana gelen fenolojik olayları açıklamada, alt hücresel düzey, hücresel düzey ve doku düzeyi olmak üzere üç bakış açısı vardır. Modelleme bakışı ile yukarıdaki açıklama düzeyleriyle mikroskopik, mezoskopik ve makroskopik ölçüler arasındaki bağlantılar gösterilebilir.

Mikroskopik ölçüler, hücre veya hücre zarında gerçekleşen DNA sentezi ve yıkımı, gen dizilimi, hücre döngüsünün değişim mekanizması, hayati besinlerin emilimi, reseptörlerin aktivasyonu ya da inaktivasyonu, hücresel faaliyetleri düzenleyen hücreler arasındaki kimyasal faaliyetlerin uyumu (çoğalma, birleşme, ayrılma ya da hareketlilik) gibi alt hücresel düzeylerde meydana gelen olayları içerir.

Mezoskopik ölçüler, hücre popülasyonunun temel hareketliliği gibi hücresel düzeyi gösterir. Örneğin, olayların hareketliliğini ve sürecini gösteren istatistiksel açıklamalar, vü-

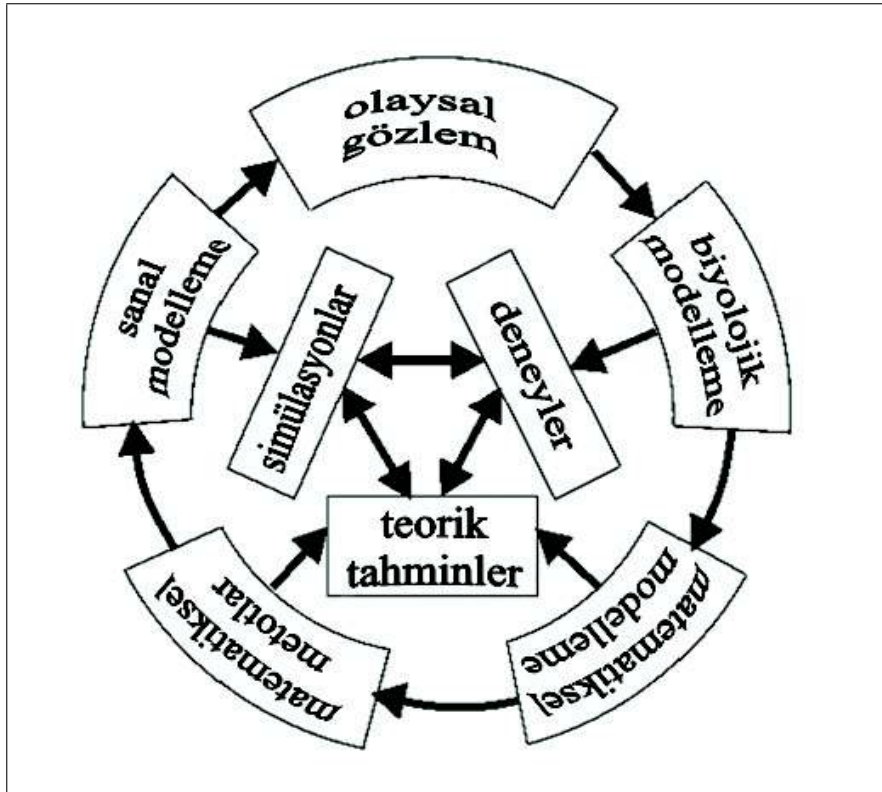
cuttaki endotel, makrofaj (büyük fagosit hücreleri), lenfosit hücreleri ile tümör hücreleri arasındaki etkileşim, çoğalma ve yıkılma etkileşimleri, birleşme ve parçalanma özellikleri, intravasyon (komşu dokularda oluşan yabancı maddelerin damardaki bozukluk nedeniyle kan damarına geçişi) ve ekstravasyon (damardaki kanın dışarı çıkması) süreçleri.

Makroskopik ölçüler ise doku düzeyini ifade eder. Bunlar sıradan sürekli sistemler olan olaydır. Makroskopik ölçülere örnek olarak, hücre göçleri, besinlerin yayılımı ve difüzyonu, kimyasal faktörler, mekanik yanıtlar, dış dokularla etkileşimler, kapsül oluşumu ve yıkımı, metastas difüzyonu, faz geçişlerini (serbest hücrelerden sınırlı hücrelere ya da tam tersi) verebiliriz.

Belirli bir ölçekte ne olduğu, diğer ölçeklerde olanlarla güçlü bir bağlantı içindedir. Dolayısıyla daha büyük ya da daha küçük ölçekte olanları dikkate almadan bir olayı tamamiyle açıklamak mümkün değildir. Bu ise farklı ölçeklerdeki modellerin birleştirilmesi gerektiği demektir. Örneğin, damarsız faz tümör hücreleri kan dolaşımına bağlı kalmayan çok hücreli küresellerdir. Doku düzeylerinden bu aşamaya bakılırsa, değişim, oksijen, glikoz ve diğer besin dağılımına ve ayrıca alt hücresele düzeyi içeren olaylara, kimyasal maddelerin alımına ve üretimine de bağlıdır. Bu evre, sadece sürekli mekaniğin temel ilkeleri ile elde edilen değil ayrıca hücre tabanlı modellemelerin temellerini de içeren reaksiyon difüzyon denklemleri ve kütle denge denklemleri tarafından tanımlanabilir. Hücresele temelli modellerde hücresele ve alt hücresele mekanizmaların tanıtımı daha kolayken, ilk durumda dış dokularla iletişim gibi makroskopik mekanizmalarla uğraşmak daha kolaydır. Bu değişim süreciyle devam edersek, olgunlaşma sürecinin belli bir noktasında tümörler anjiyogenez sürecini değiştiren özel kimyasal maddeler salgılar. Bu süreçte yeni kan damarları çevreleyen ana damarlardan bir dokunun içine doğru büyür. Bu çok önemli tetikleme mekanizması, damarlı gelişme evresine yol açarak, böylece hücresele ve alt hücresele düzeylerde meydana gelen olaylarla düzenlenir. En sonunda bu metastasların ayrılması hücrelerin bağlanma özellikleri tarafından düzenlenir.

Farklı gözlem ve modelleme düzeyleri arasındaki bağlantılardan bahseden başka bir konuda, tam olarak, her tek düzeydeki araştırma farklı bilim dalları arasındaki etkileşimden yararlanır. Aslında ideal modelleme döngüsü şu şekilde gelişmelidir: Biyotipteki bilim adamları gerçek hastalarda belirli olayların gözlemlerinden uygun ve nispeten daha zararsız biyolojik modelleri anlamaya çalışmalıdır. Örneğin, canlı dokularda ya da test

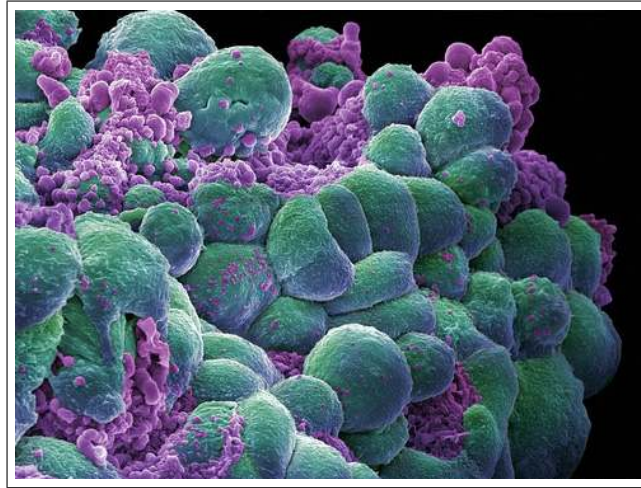
tüplerinde yaşayan fare, tavuk embriyosu gibi. O zaman onlar bu modelin deney dizisini gösterebilir. Matematikçiler ya doğrudan olayların gözlemlerde ya da biyolojik model üzerinden ilgili olayları açıklamayı amaçlayan matematiksel modeller üretebilirler. Uygun matematiksel yöntemlerle oluşturulan çözümün analizi, problemin derinlerine inerek dinamik sonuçların daha nitelikli bir açıklamasını verecektir. Ayrıca model, olayların soyut, bilgisayarlı modellemesini (in silico) oluşturmak için sayısal olarak uygulanabilir. Modelleme sürecinin kalitesi, deneylerle simülasyon sonuçlarının geçerliliğine göre test edilebilir. Karşılaştırma tatmin edici olduğu takdirde, modelleme döngüsü başarıyla kapanır. Eğer değilse, modelleme sürecinin bir veya bir kaç adımı çıkarılır ve döngü devam eder. Aynı şekilde simülasyon sonuçlarının çözümün niteliksel özellikleri ile de uyumlu olması gerekir. Aksi halde sayısal kodlar yeterince doğru değildir. Teorik tahminlerin de deneylerle doğrulanması gerekir. Yoksa, matematiksel model geçerli değildir. Bütün bu modelleme basamakları Şekil 3.1’de özetlenmiştir.



Şekil 3.1: Modelleme basamakları (Preziosi 2003).

3.2 MODELLEMESİYE GİRİŞ

Yeni bir model düzenlenirken, başlangıçta basit, iyi tanımlanmış sistemlere odaklanılması doğaldır. Örneğin, karışık akışkan sınırları incelemek için Navier-Stokes denklemini kullanmadan önce, başlangıçta kararlı, katmanlı akışkanlar düşünülebilir. Katı tümörlerin gelişimi üzerine matematiksel çalışmalar incelenirse benzer örnekler ortaya çıkar. İlk modellemeler damarsız tümörlerin gelişimi üzerine yoğunlaşmış, daha sonra anjiyogenez modeller geliştirilmiş ve günümüzde damarlı tümör modelleri gün ışığına çıkmıştır. Otuz yıldan fazla bir zamanda meydana gelmiş gen dizilimi ve tasarımı gibi biyomedikal tekniklerdeki gelişmeler, bu modellemelerdeki ilerlemeler için alternatif bir açıklama sunmaktadır. Şekil 3.2 normal hücreler arasındaki kanser hücreleri hakkında basit fikirler verir. Deneysel işlemler daha bilgi verici hale geldiğinden ve katı tümör gelişimi hakkındaki bilgiler arttığından dolayı, ilk yapılan matematiksel modellemelerdeki eksiklikler anlaşılır hale gelmiş ve yeni modelleme yaklaşımlarına ışık tutmuştur. Katı tümörlerin gelişimi üzerine farklı bakış açılarını inceleyen matematikçilerin sayısı sürekli arttığı için, burada tam bir matematiksel modelleme literatürünü gözden geçirmek olanaksızdır.



Şekil 3.2: Normal hücreler (yeşil) arasındaki kanser hücreleri (mor) (URL-6 2012).

Biz bu bölümde damarsız tümörlerin gelişimi üzerine yapılan matematiksel modellemeler üzerinde duracak, bu alanın yeni biyolojik ilerlemelerle paralel olarak nasıl geliştiğini ve gelişmeye devam ettiğini açıklamaya çalışacağız. Tümörlerin dikkat çeken ve uzaysal yapıları üzerine detayları ihmal eden, örneğin tümörün bütün hacmi veya tümör üzerinde

o anda bulunan toplam hücre sayısı üzerine odaklanan, modelleri inceleyeceğiz. Sonuçta oluşan modeller diferansiyel denklem sistemleriyle formülize edilebilir. Canlı dokularda yaşayan ve test tüplerindeki tümörlerin gelişimi ile bağlantılı olan kinetik parametreleri tahmin etmede ve farklı terapik yani tedavi edici stratejilerin yararlarını değerlendirmede, bu modeller klinikçiler tarafından geniş ölçüde kullanılmaktadır (Preziosi 2003, Araujo et al. 2004).

3.3 UZAYSAL, DÜZGÜN DAĞILIMLI DAMARSIZ TÜMÖRLERİN GELİŞİM MODELLEMELERİ

3.3.1 Giriş

Bu bölümde, uzaysal etkilerin ihmal edildiği durumda katı tümör gelişiminin dinamiklerini anlatan, bazı matematiksel modelleri izah edeceğiz. Bu modeller diferansiyel denklem sistemleri olarak formülize edilen ve katı tümörlerin gelişimini açıklamak için kullanılmış ilk modeller arasındadır. Bu tip modeller bir tümörün içine yerleşen ölü, pasif ve aktif hücrelerin sayısının zamana göre nasıl değiştiğini açıklamakta kullanılır. Aynı şekilde diferansiyel denklem modelleri, farklı kemoterapi protokolleri (sürekli ya da periyodik aralıklarla ilaç verilmesi gibi) uygulanan tümörlerin kıyaslanmasında kullanılır. Bu bölüm, takip edilen şekilde organize edilmiştir: Bölüm 3.2’de, sadece tek çeşit hücreden oluşan homojen tümörleri inceleyen modelleri verilmiştir. Bölüm 3.3’te aynı çeşit tümörlere karşılık uygulanan kemoterapik stratejiler incelenmiştir. Bölüm 3.4’te ise farklı hücre çeşitlerini içeren heterojen tümörleri inceleyen eski modeller geliştirilmeye çalışılmıştır. Bölüm uzaysal, düzgün dağılımlı modelleri tartışarak sonuçlandırılmıştır.

3.3.2 Homojen Katı Tümörlerin Gelişimi

Katı tümörlerdeki hücre sayısı $N(t)$ ’nin zamana göre değişimini anlatmada kullanılabilecek en basit modellerden biri üstel gelişim kanunudur ve 2. bölümden bildiğimiz gibi

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = kN \\ N(t = 0) = N_0 \end{cases} \quad (3.1)$$

ile ifade edilir. (3.1) denkleminin çözümü

$$\Rightarrow N(t) = N_0 \exp(kt) \quad \text{idi.}$$

Denklem (3.1)'de ($k > 0$) hücrelerin artışıdaki net oranı ve N_0 tümörde başlangıçta bulunan hücre sayısını göstermektedir. Bu modellemede hücrenin gelişiminde herhangi bir kısıtlama yoktur. Yani bütün besinler ve diğer hayati büyüme faktörlerinin bolca mevcut olduğu varsayılmaktadır. Sonuçta bu modelleme popülasyonun limitsiz bir şekilde artacağını öngörmektedir.

Bu durumda üstel büyüme kanununun tümörün gelişiminin erken safhalarının doğru tanımlanmasını sağladığı halde, canlı dokularda damarlı tümörlerin gelişmesinde ve test tüplerinde damarsız tümörlerin büyütülmesinde gözlemlenen büyüme ve nihai doygunluğun azalma periyotlarını net olarak ifade edemeyeceği açıktır. Boyut olarak tümör büyüdükçe, besin ve diğer hayati kaynaklar (örneğin yer gibi) için yapılan savaş artık kaçınılmaz hale geldiğinden modelde böyle bir uyumsuzluk oluşmuştur. (3.1) denkleminin bu kaynaklar için (bu kaynakların ne olduğu belirtilmeksizin) var olan savaşı içeren basit bir uygulaması da mantıksal gelişim kanunudur:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = kN\left(1 - \frac{N}{\theta}\right) \\ N(t=0) = N_0 > 0 \end{cases} \quad (3.2)$$

Burada $\theta > 0$ popülasyonun taşıma kapasitesini ifade etmektedir.

Bu denklemin çözümü de;

$$\Rightarrow N(t) = \frac{\theta N_0}{N_0 + (\theta - N_0) \exp(-kt)} \rightarrow \theta, \quad t \rightarrow \infty.$$

Mantıksal büyüme kanunu küçük tümörler için yaklaşık olarak üstel büyüme ve tümör taşıma kapasitesine ($N = \theta$) ulaştığında büyümede doyum noktasına geldiğini tahmin ederken, $N(t)$ 'nin dönüm noktası $\left(\text{burada } \frac{d^2N}{dt^2} = 0 \text{ ve } N = \frac{\theta}{2}\right)$ etrafındaki simetrisi özel olarak deneysel verilere uygun kullanıldığında, $N(t)$ 'nin esnek olmadığını belirtmektedir. α 'nın seçimine bağlı olan daha genel eğri aileleri hemen hemen (3.2) denkleminde daha

hızlı doyum noktasına ulaştıran denklem

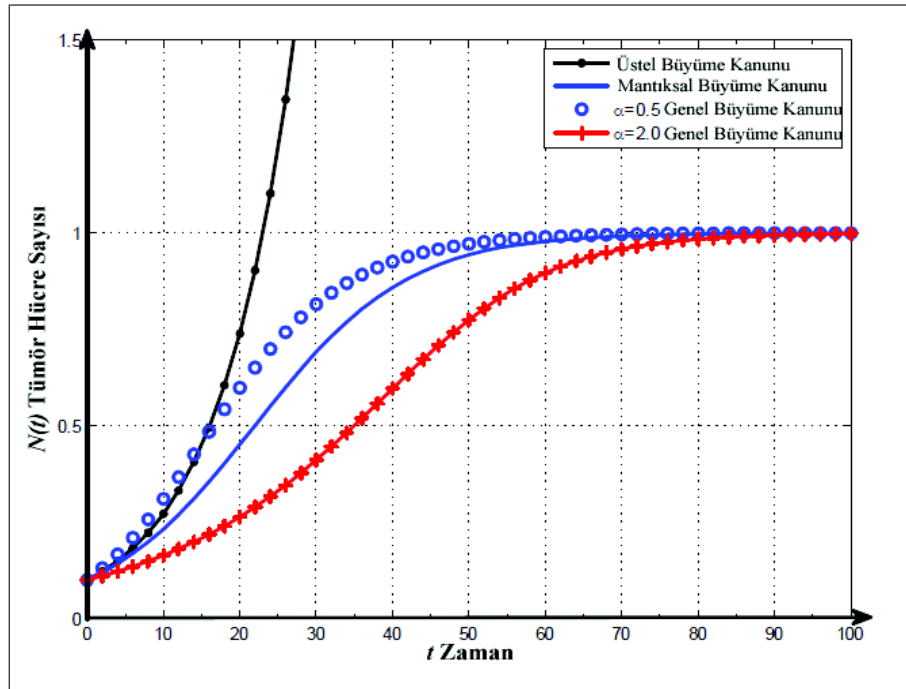
$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = \frac{k}{\alpha} N \left[1 - \left(\frac{N}{\theta} \right)^\alpha \right] \\ N(t=0) = N_0 \end{cases} \quad (3.3)$$

Çözümü ise

$$\Rightarrow N(t) = \theta \left(\frac{N_0^\alpha}{N_0^\alpha + (\theta^\alpha - N_0^\alpha) \exp(-kt)} \right)^{\frac{1}{\alpha}}$$

ile verilir.

Belirtmeliyiz ki mantıksal büyüme kanunu (3.3) denkleminin özel bir halidir. ($\alpha = 1$) alındığı durumunda Gompertzian büyüme kanunu $\alpha \rightarrow 0^+$ limit durumu olarak kapsanır.



Şekil 3.3: Tümörün büyüme kanunu seçimine göre değişimi.

Yukarıda verdiğimiz bu 3 modeli kıyaslamak için Şekil 3.3'te taşıma kapasitesi θ ve çoğalma oranı da k olan sabit değerler için her bir modelin büyüme eğrisini çizdik. Şekil 3.3'te $k = 0.1$, $\theta = 1.0$, $N_0 = 0.1$, $\alpha = 0.5$ veya $\alpha = 2.0$ parametre değerleri ile üstel büyüme kanunu noktalı kesik çizgilerle, mantıksal büyüme kanunu düz çizgilerle,

genel büyüme kanunu ise her iki $\alpha = 0.5$ ve $\alpha = 0.2$ için artı işaretiyle gösterilmiştir.

Katı tümörlerin gelişimini anlatan bir çok alternatif büyüme kanunları önerilmiştir (Marusic et al. 1994a,b). Deneysel verilere farklı modeller uygulandığında değişen derecelerde başarılı modeller elde edilmiştir. Bu tip modellemelerin genel eksikliği (yani besin elde edilebilirliği veya tümör hücrelerinin farklılığı gibi herhangi bir dış faktörün etkisinin ihmal edildiği tümör gelişimlerini tek diferansiyel denklemle anlatan modeller) bireysel hücre davranışlarındaki model parametrelerinin (örneğin mantıksal kanun için k ve θ gibi) ilişkilendirilmesidir. Bundan önce (3.1)'den (3.2)'ye kadar olan denklemlerde yapılabilecek iki değişiklikle katı tümörler üzerinde, kemoterapi ve hücresel farklılıkların etkilerini kavramamızı sağlayan modellemeleri düşüneceğiz. İlk durumda, hücre zehirlenmesine sebep olan, damarlara sürekli yada belirli aralıklarla (periyotlarla) verilen kimyasal maddelerin etkisinde kalan bir tümörü düşüneceğiz. İkinci durumda tümörlerin farklı hücre çeşitlerini içerdiğini düşünerek her bir hücre çeşidinin oranının zamana göre nasıl değiştiğini araştıracağız.

3.3.3 Aynı Tip Katı Tümörlerin Tedavisi

Biz şimdi tedavi edici yaklaşımların olmadığı durumlardaki canlı dokularda büyüyen mantıksal büyümeye uğrayan tümörleri düşüneceğiz. Onlarla bağlantı içine girdiğinde tümör hücrelerini öldüren kimyasal ilaçlar hastalara enjekte edilir . Bölüm 4.2'deki notasyonla, $N(t)$ 'yi t zamanındaki tümör hücrelerinin sayısı olarak ve $A(t)$ 'yi de tümörlerin içindeki ortalama ilaç konsantrasyonu olarak göstereceğiz. Varsayalım ki;

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = kN \left(1 - \frac{N}{\theta}\right) - \mu AN \equiv f(N, A), \\ \frac{dA}{dt} = a(t) - \lambda A - \gamma AN \equiv g(N, A) \end{cases} \quad (3.4)$$

(3.4) denklem sistemini

$$\begin{cases} N(t = 0) = N_0 \\ A(t = 0) = A_0 \end{cases} \quad (3.5)$$

başlangıç koşulları ile gözönüne alalım.

(3.4)'deki denklemde μ ilaçların tümör hücrelerini öldürmedeki oranını, γ hücre ölümlerinin bir sonucu olarak etkisiz kalan ilaçların oranını, λ ilaçların yarılanma ömrünü (çürüme oranını) göstermektedir. Sistemde ki $a(t)$ 'de tümörlere ulaşan ilaçların oranını gösterir. Biz iki alternatif dağılım protokolünü düşüneceğiz:

Sürekli İnfüzyon : $a(t) = a_\infty, \quad \forall t \geq 0.$

Periyodik İnfüzyon : $\begin{cases} a_\infty, & n < t < n + \tau \\ 0, & n + \tau < t < n + 1 \end{cases}.$

Sürekli İnfüzyon

$a_\infty = 0$ (yani hiç ilaç uygulanmadığı durumunda) (3.4) denklemi (3.2) denklemine indirgenir, dolayısıyla $t \rightarrow 1$ giderken $N(t) \rightarrow \theta$ olur. Tümör sürekli olarak hücre çoğalmalarını önleyen ya da hücreleri yok eden stotoksik ilaçlara maruz kaldığında, tümörün ve ilaç konsantrasyonunun her ikisinin denge değerine ulaşacağını beklemek mantıklı olur. Sürekli ilaç infüzyon etkilerini incelemek için denge çözümlerinin a_∞ 'a (dolayısıyla ne kadar ilaç verildiğine) nasıl bağlı olduklarına özel bir dikkat göstererek (3.4) denkleminin denge çözümleri tanımlanıp sınıflandırılırsa,

$\frac{dN}{dt} = 0$ olduğu durumda, (3.4) denklemi,

$$0 = kN \left(1 - \frac{N}{\theta} - \frac{\mu}{k} A \right) \quad \text{ve} \quad 0 = a_\infty - \lambda A - \gamma N A.$$

Öyleki,

$$N = 0 \quad \text{ve} \quad A = \frac{a_\infty}{\lambda},$$

ya da

$$0 = N^2 + \frac{\lambda}{\gamma} \left(1 - \frac{\gamma\theta}{\lambda} \right) N + \frac{\lambda\theta}{\gamma} \left(\frac{a_\infty\mu}{\lambda k} - 1 \right) \quad \text{ve} \quad A = \frac{k}{\mu} \left(1 - \frac{N}{\theta} \right) \quad (3.6)$$

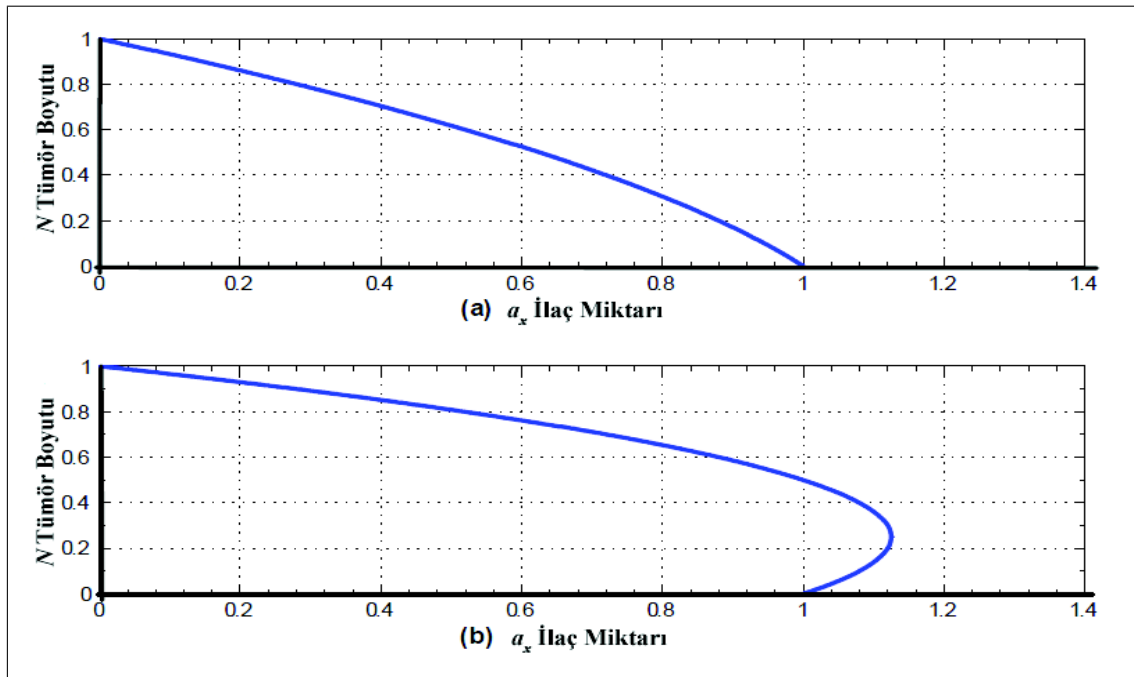
denklemlerini verecek şekilde indirgenir.

Şimdi belirli bir tümör ve özel bir ilaç için k , θ , μ , λ ve γ parametreleri sabitlenecek; üzerinde bazı kontrol derecesi olan tek parametre, bizim ayırma parametresi olarak aldığımız a_∞ 'dur.

Eğer

$$a_\infty > a_\infty^{\max} \equiv \frac{\lambda k}{\mu} \left[1 + \frac{\lambda}{4\gamma\theta} \left(1 - \frac{\gamma\theta}{\lambda} \right)^2 \right],$$

oluyorsa elementer analizler (3.6) denkleminin hiç bir reel kökünün olmadığını söyler. Böylece, eğer belirlenen doz $a_\infty > a_\infty^{\max}$ şeklindeyse, o zaman tek fiziksel gerçekçi durgun çözüm $N = 0$ olduğu tümörsüz aşıkâr çözümdür.



Şekil 3.4: Tümörün uygulanan ilaç miktarına göre boyutu. **a)** $\theta = \lambda = \mu = k = 1$, ve $\gamma = 0.5$, **b)** $\theta = \lambda = \mu = k = 1$, ve $\gamma = 2$.

(3.6) denkleminin daha ileri bir analizi, a_∞ ($0 < a_\infty < a_\infty^{\max}$) 'nün ara değerleri için $\gamma\theta/\lambda$ gruplama parametresine bağlı olan sıradan olmayan sürekli hal çözümlerini gösterir. Şekil 3.4'den $\gamma\theta/\lambda > 1$ olduğunda, iki fiziksel gerçekçi çözüme sahip olan (3.6) denklemi için a_∞ ($\lambda k/\mu < a_\infty < a_\infty^{\max}$)'nün bir sonlu aralığı olduğuna dikkat etmeliyiz: a_∞ ($0 < a_\infty < \lambda k/\mu$)'un daha küçük değerleri için aşıkâr olmayan tek bir çözüm vardır. Ayrıca $\gamma\theta/\lambda < 1$

olduğu durumda $a_\infty(0 < a_\infty < \lambda k/\mu)$ ' nun orta değerleri için aşıkâr olmayan tek bir çözümü olduğuna dikkat etmeliyiz: $a_\infty(\lambda k/\mu < a_\infty < a_\infty^{\max})$ 'nün daha büyük değerleri için fiziksel, gerçekçi, aşıkâr olmayan denge çözümleri yoktur.

Şekil 3.4a'da $\gamma\theta/\lambda < 1$ ve Şekil 3.4b'de $\gamma\theta/\lambda > 1$ durumları için çizilen iki grafik, ilaç dozunun tümörün denge boyutunu nasıl değiştirdiğini gösteriyor. Şekil 3.4'te görülen analiz ve sonuçlar, denge çözümlerinin sistem parametrelerine nasıl bağlı olduğunu gösterirken birden fazla dengenin meydana geldiği parametre uzayının bölgelerinde hangi çözümlerin farkedilebileceğini belirleyemeyiz. Böyle sorunları belirlemede kullanılabilen bir metot, zamana bağlı düzensizliklerdeki denge çözümlerinin yerel istikrarını belirlemek için kullanılan doğrusal kararlılık analizlerini içerir. Bütün parametre değerleri için var olan $(N, A) = (0, a_\infty/\lambda)$ tümörsüz aşıkâr çözümlerin kararlılığını değerlendirmek için kullanılan bu metot aşağıda anlatılmaktadır.

$\epsilon \ll 1$ gibi küçük parametreler üreterek ve

$$N(t) = \epsilon \bar{N}(t) \quad \text{ve} \quad A(t) = \frac{a_\infty}{\lambda} + \epsilon \bar{A}(t). \quad (3.7)$$

yazarak $(N, A) = (0, a_\infty/\lambda)$ eşitliği yaklaşık olarak lineerize edilecektir: (3.4) denklemi (3.7) denkleminde yerine yazılırsa,

$$\frac{d\bar{N}}{dt} = \left(k - \frac{\mu a_\infty}{\lambda}\right) \bar{N}$$

denklemini elde etmek için $O(\epsilon)$ 'nin katsayıları eşitlenir.

$$\frac{d\bar{A}}{dt} = \lambda \bar{A} - \frac{\gamma a_\infty}{\lambda} \bar{N}.$$

Böylece

$$\bar{N}(t) = \bar{N}(0) \exp(k - \mu a_\infty/\lambda)t$$

ve

$$\bar{A}(t) = \left(\bar{A}(0) + \frac{\gamma a_\infty \bar{N}(0)}{\lambda^2 + k\lambda - \mu a_\infty} \right) \exp(-\lambda t) - \left(\frac{\gamma a_\infty \bar{N}(0)}{\lambda^2 + k\lambda - \mu a_\infty} \right) \exp(k - \mu a_\infty / \lambda)t$$

bulunur.

Eğer $a_\infty > \lambda k / \mu$ ise $t \rightarrow \infty$ iken $\bar{N}(t), \bar{A}(t) \rightarrow 0$ 'a gider. Bundan tümörün aşıkâr tümörsüz çözümü geliştirdiği sonucu çıkarılabilir. Dolayısıyla $a_\infty > \lambda k / \mu$ ise, aşıkâr çözüm, $((N, A) = (0, a_\infty))$, $a_\infty < \lambda k / \mu$ 'nün doğrusal kararsız olduğu söylenirken, $a_\infty > \lambda k / \mu$ iken doğrusal kararlı olduğu söylenir. Yukarıdaki analizler, a_∞ tümöre uygulanan ilaç konsantrasyonunu $\lambda k / \mu$ eşik değerini aşarsa, tümörün tamamen yok olduğunu anlatır.

Daha fazla cebir içerilmesine rağmen, aynı teknik, (3.4) denkleminin aşıkâr olmayan denge çözümlerinin doğrusal kararlılığını değerlendirmede de kullanılır.

N_∞ ve A_∞ , (3.6) denklemini çözmek üzere $(N, A) = (N_\infty, A_\infty)$ aşıkâr olmayan çözümünün kararlılığını belirlemek için $\epsilon \ll 1$ olmak üzere,

$$N(t) = N_\infty + \epsilon \bar{N}(t) \quad \text{ve} \quad A(t) = A_\infty + \epsilon \bar{A}(t)$$

formunda çözümler arıyoruz.

Bu deneme çözümlerini (3.4) denkleminde yerleştirip $O(\epsilon)$ 'nin sıfır katsayılarına eşitleyerek,

$$\frac{\partial f}{\partial N} \equiv \frac{\partial f}{\partial N}(N_\infty, A_\infty)$$

olmak üzere,

$$\frac{d\bar{N}}{dt} = \frac{\partial f}{\partial N} \bar{N} + \frac{\partial f}{\partial A} \bar{A} \equiv k \left(1 - \frac{2N_\infty}{\theta} - \frac{\mu a_\infty}{k} \right) \bar{N} - \mu N_\infty \bar{A},$$

$$\frac{d\bar{A}}{dt} = \frac{\partial g}{\partial N} \bar{N} + \frac{\partial g}{\partial A} \bar{A} \equiv -\gamma A_\infty \bar{N} - (\lambda + N_\infty) \bar{A},$$

ve bu şekilde benzeri denklemler çıkarabiliriz. Bu lineer diferansiyel denklem sistemleri,

aşık olmayan $\left(\left(\tilde{N}, \tilde{A}\right) \neq 0\right)$ için σ ,

$$0 = \sigma^2 - \left(\frac{\partial f}{\partial N} + \frac{\partial g}{\partial A}\right) \sigma + \left(\frac{\partial f}{\partial N} \frac{\partial g}{\partial A} - \frac{\partial f}{\partial A} + \frac{\partial g}{\partial N}\right),$$

dağılma bağıntısını sağlamak üzere $(\bar{N}, \bar{A}) = (\tilde{N}, \tilde{A}) \exp(\sigma t)$ çözümüne sahiptir. Eğer $\Re(\sigma) < 0$ ise doğrusal kararlılık vardır. Ve

$$\frac{\partial f}{\partial N} + \frac{\partial g}{\partial A} < 0 < \frac{\partial f}{\partial N} \frac{\partial g}{\partial A} - \frac{\partial f}{\partial A} \frac{\partial g}{\partial N},$$

ise bu eşitsizlik dağılma bağıntısı kullanarak gösterilebilir (Byrne 1999).

Örnek 3.3.1 Yukarıdaki teknikler $\theta = \lambda = \mu = k = 1$, $\gamma = 1/2$ ve $a_\infty \in (0, 1)$ durumlarında, sürekli ilaç infüzyonu modeline uygulanırsa aşık olmayan denge çözümleri (N_∞, A_∞) ,

$$0 = N_\infty^2 + N_\infty - 2(a_\infty - 1) \quad \text{yada} \quad 2N_\infty = -1 \pm \sqrt{9 - 8a_\infty}$$

$$A_\infty = 1 - N_\infty$$

denklemini sağladığı görülür ve $a_\infty \in (0, 1)$ içinde tekil fiziksel gerçekçi (pozitif) çözümler vardır.

Elementer analiz bilgilerini kullanarak,

$$\left(\begin{array}{c} \frac{\partial f}{\partial N} \frac{\partial f}{\partial A} \\ \frac{\partial g}{\partial N} \frac{\partial g}{\partial A} \end{array}\right)_{(N_\infty, A_\infty)} = \left(\begin{array}{cc} 1 - 2N_\infty - A_\infty & -N_\infty \\ -\frac{A_\infty}{2} & -1 - \frac{N_\infty}{2} \end{array}\right)$$

$$\Rightarrow \frac{\partial f}{\partial N} + \frac{\partial g}{\partial A} = -\left(\frac{3N_\infty}{2} + A_\infty\right) < 0$$

ve

$$\frac{\partial f}{\partial N} \frac{\partial g}{\partial A} - \frac{\partial f}{\partial A} + \frac{\partial g}{\partial N} = N_\infty^2 + \frac{N_\infty}{2} > 0,$$

olduğunu göstermek mümkündür. Dolayısıyla, fiziksel gerçekçi denge çözümlerinin var olduğu yerlerde zaman ötelemelerine karşı kararlıdır.

İlaç konsantrasyonu a_∞ değişirken Şekil 3.4'te gösterilen kararlı hal çözümlerinin yerel kararlılıklarını göstermek için yukarıdaki yaklaşımı Şekil 3.5'te kullandık. Yukarıda tahmin edildiği gibi $\gamma\theta/\lambda < 1$ olduğundan, var olduğu durumlarda aşıkâr olmayan çözüm kararlıdır ve aşıkâr çözüm ise kararsızdır. Aşıkâr olmayan durgun hallerin var olduğu a_∞ değerleri için tümörsüz durgun hal çözümleri kararlıdır. $\gamma\theta/\lambda > 1$ için durum biraz farklıdır. $\gamma\theta/\lambda > 1$ olduğu durumda aşıkâr olmayan çoklu kararlı hal çözümlerinin olduğu yerde, daha büyük ve aşıkâr tümörsüz çözümün her ikisi de kararlıyken daha küçük durgun hal kararsızdır. Aslında, daha küçük durgun hal iki kararlı çözümü ayıran bir sınır gibi davranır.

Periyodik İnfüzyon

Yukarıda sunulan sürekli infüzyon model incelemeleri, ilaç dozu yeterince büyük ($a_\infty > k/\mu$) olduğunda tümörün ortadan kaldırılabileceğini gösterir. Gerçek durumlarda yan etkiler, sürekli infüzyonun genellikle uygun ilaç taşıma protokolu olmadığı anlamına gelir: Eğer düzenli olarak iletirse, ilaç hücre devir oranının hızlı olduğu karaciğer gibi hayati organlarda genellikle yan etkilere sahip olabilir. Sonuç olarak, kemoterapatik ilaçlar, yoğunlukla sürekli infüzyon serileri olarak taşınır. Böylece hastanın sağlıklı organlar (ve ne yazık ki tümör de) ardışık tedaviler sonrasında iyileşebilir.

Sürekli infüzyon yerine katı tümörün büyüme modellerinde periyodik infüzyon etkilerini araştırmak için aşağıdaki basit modeli inceleyelim:

$$\frac{dN}{dt} = kN \left(1 - \frac{N}{\theta} - \mu A \right), \quad N(0) = N_0 \quad (3.8)$$

ve

$$A(t) = \begin{cases} a_\infty, & n < t < n + \tau \\ 0, & n + \tau < t < n + 1 \end{cases} \quad (3.9)$$

Bu model $a_\infty = \lambda \hat{a}_\infty$ ve $\hat{a}_\infty \sim O(1) \ll \lambda$ olduğu varsayılarak (3.4) denkleminden

çıkarılabilir.

$A(t)$ parçalı sabit olduğundan (3.8) denklemi $A(t)$, a_∞ ve 0 arasında $t = n, n + \tau$ ($n = 0, 1, 2, 3, \dots$) zamanlarında değişirken taşıma kapasitesi $\theta(1 - \mu a_\infty/k)$ ile θ arasında değişen basit bir lojistik denklemdir. Bu değişme zamanlarında $N(t)$ 'nin sürekliliğini varsayarak, $N(t)$ 'nin aşağıdaki analitik çözümü oluşturulabilir:

$$N(t) = \begin{cases} \frac{\theta \Lambda N_n}{N_n + [\theta \Lambda - N_n] \exp[-k \Lambda (t - n)]}, & n < t < n + \tau \\ \frac{\theta N_{n+\tau}}{N_{n+\tau} + (\theta - N_{n+\tau}) \exp[-k (t - n - \tau)]}, & n + \tau < t < n + 1 \end{cases} \quad (3.10)$$

burada

$$\Lambda = 1 - \frac{\mu a_\infty}{k},$$

$N(0) = N_0$ verilmiştir. $N_n = N(t = n)$ ($n \geq 1$),

$$N_{n+\tau} = N(t = n + \tau) = \frac{\theta \Lambda N_n}{N_n + [\theta \Lambda - N_n] \exp[-k \Lambda \tau]}$$

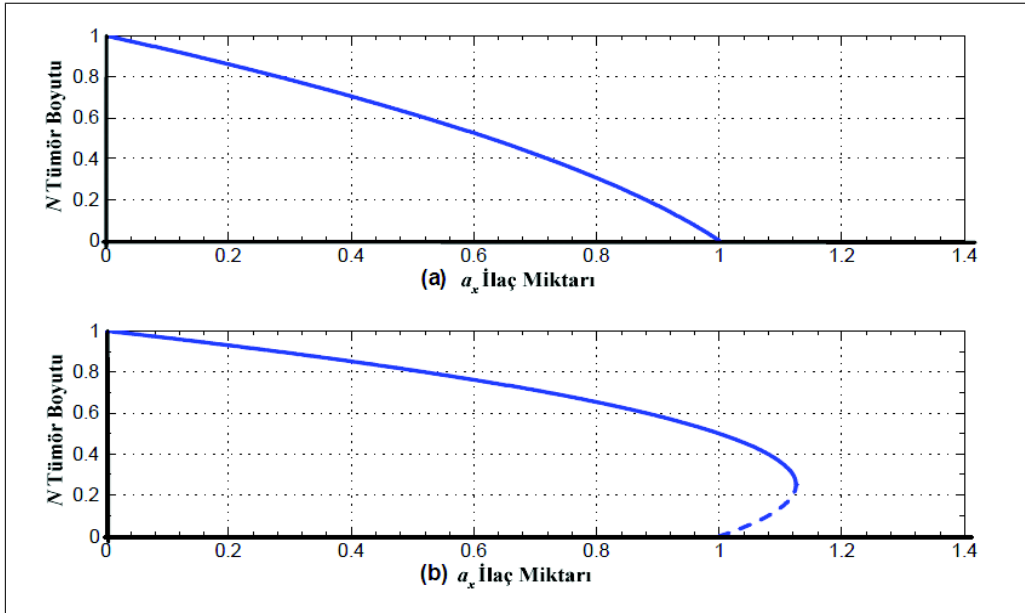
ve $t = n + 1$ 'de $N(t)$ 'nin sürekliliğiyle N_n katsayıları aşağıdaki rekürens ilişkisini sağlar:

$$N_{n+1} = \frac{\theta \Lambda N_n}{\Lambda N_n + [(1 - \Lambda) N_n + (\theta \Lambda - N_n) \exp[-k \Lambda \tau]] \exp[-k (1 - \tau)]}. \quad (3.11)$$

Şekil 3.5'te verilen grafikler sırasıyla $\gamma\theta/\lambda < 1$ ve $\gamma\theta/\lambda > 1$ durumları için, a_∞ parametrelerinin nasıl değiştiğini göstermektedir. Parametre değerleri Şekil 3.5a'daki grafik için $\theta = \lambda = \mu = k = 1$ ile $\gamma = 0.5$ ve Şekil 3.5b'deki grafik için $\theta = \lambda = \mu = k = 1$ ile $\gamma = 2.0$ alınmıştır.

Şekil 3.6, $\{N_n\}_{n=0}^\infty$ dizisinin nasıl değiştiğini ve limit davranışlarının uygulanan ilaç dozuna nasıl bağlı olduğunu göstermektedir. Her durumda a_∞ artarken dizi sonunda büyüklükçe azalan bir dengeye ulaşır. Burada $\{N_n\}_{n=0}^\infty$ dizisi dengeye ulaşmasına rağmen, sistemin zamandan bağımsız kararlı bir duruma gelmediğine dikkat etmeliyiz; bunun yerine $n < t < n + 1$ aralığı boyunca $N = N(t)$ ile bir periyodik çözüme ulaşır. Aynı zamanda bu işlevsel değişiklikler, belirli alt popülasyonlarının kemoterapik müdahaledeki

tepkisinin daha az olduğu anlamına gelebilir. Aslında ilaç dozu yeteri kadar büyükse, tümörün yok olması gerçekleşir. Açıkça, periyodik infüzyonla, yok etmek için gerekli olan dozaj sürekli infüzyon için gerekli olandan daha fazladır. Çünkü periyodik infüzyonla, tümör hücreleri daha az zaman için ilaca maruz kalır.



Şekil 3.5: a_∞ değişirken Şekil 3.4'te gösterilen denge çözümlerinin kararlılığı.

Sürekli ilaca maruz kalan tümörün tepkisini incelediğimizde, tümörün sonunda zamandan bağımsız bir denge çözümüne ulaştığını hatırlamalıyız. Aksine, Şekil 3.6'daki sonuçların gösterdiği gibi $N(t) = N(1+t)$ ve dolayısıyla $N_n = N_{n+1} \equiv N_\infty > 0 \dots$ için sistem ayrıca aşikar olmayan periyodik çözümler geliştirebilir. Denklem (3.11)'yi kullanarak:

$$N_\infty = \frac{\theta \Lambda [1 - \exp(-k(1-\tau)) \exp(-k\Lambda\tau)]}{\Lambda + (1-\Lambda) \exp(-k(1-\tau)) - \exp(-k(1-\tau)) \exp(-k\Lambda\tau)},$$

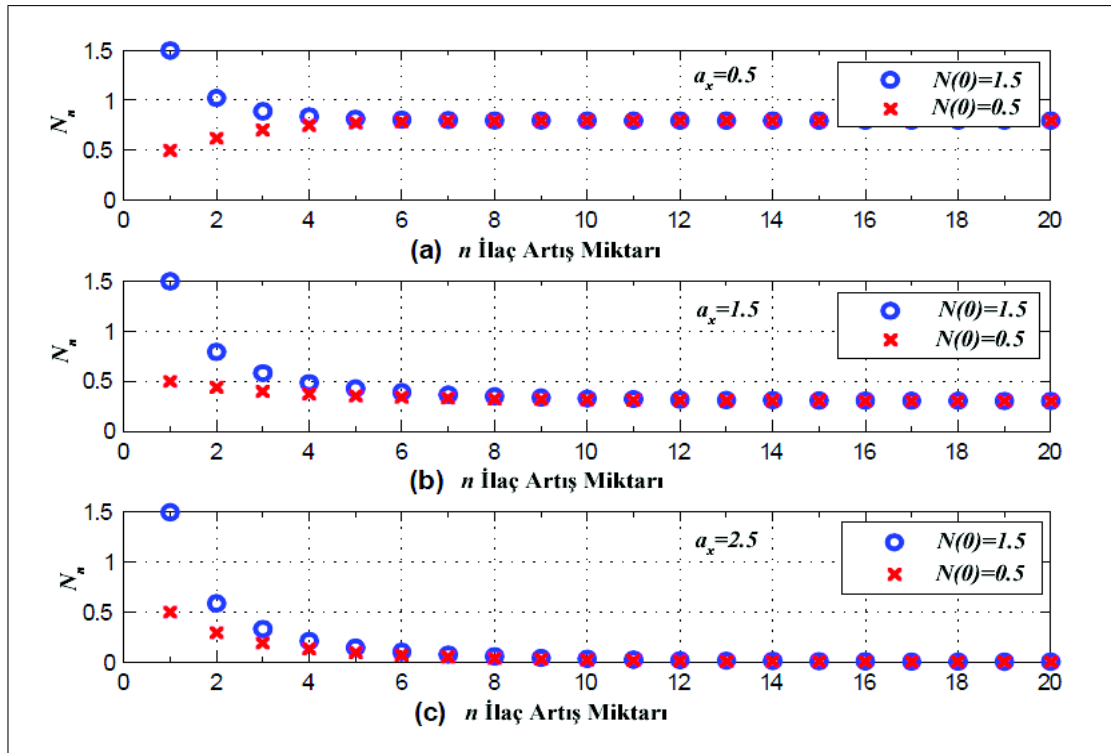
oluyorsa aşikar olmayan periyodik çözümlerin ortaya çıkacağını göstermek mümkündür. Şekil 3.7'de, a_∞ ilaç dozajı artarken, N_∞ 'un nasıl azaldığını göstereceğiz.

3.3.4 Heterojen Katı Tümörlerin Büyümesi

Şimdiye kadar incelediğimiz modellemelerde tümör hücrelerinin özdeş olduğu varsayıldı. Pratikte katı tümörler bir çok çeşit hücreden oluşur. Örneğin canlı dokularda büyüyen

damarlı tümör hücreleri, tümöre, hücre dışı maddeye ve makrofaj gibi bağışıklık hücrelerine besin sağlayan kan damarlar içerebilir. Makrofajlar (büyük fagosit hücreleri) genellikle yaranın iyileşmesini sağlayan beyaz kan hücreleridir. Bu hücrelerin ayrıca katı tümörlerin büyümesinde de önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (Kelly et al. 2002).

Ayrıca, tümör hücre popülasyonu, işlevsel olarak farklı alt popülasyonları içerebilir. Genellikle genetik mutasyonların sebep olduğu bu alt popülasyonlar, farklı doğum ve ölüm oranları ve çevre şartlarına farklı tepkiler vermeleri ile sınıflandırılabilir. Örneğin p53 mutant (değişikliğe uğramış) hücrelerin oksijen yoksunluğunda normal p53 hücrelerine göre daha uzun süre hayatta kaldıklarına inanılmaktadır (Roose et al. 2007, Gammack et al. 2001).



Şekil 3.6: Farklı başlangıç koşulları için tümörün farklı ilaç dozajlarındaki periyodik infüzyona gösterdikleri tepki.

Şekil 3.6’da farklı başlangıç koşullarındaki tümörün $\theta = \mu = k = 1$, ve $\tau = 0.5$ parametre değerleri ile farklı ilaç dozajlarına karşı oluşturduğu yanıtı gösterilmiştir.

Kan damarından uzaklaşan mesafedeki tümör hücrelerinin çoğalma oranını göz önüne alarak, yerel çevre koşullarına dayandırılan katı tümörlerin içindeki heterojenliğin farklı

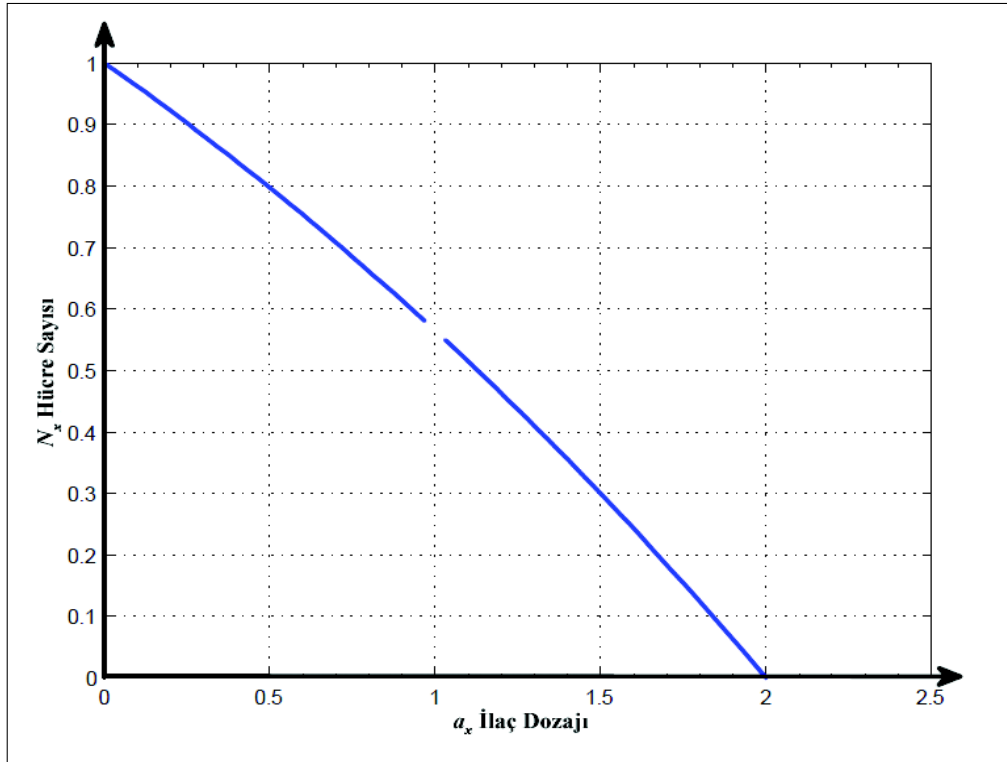
tiplerini değerlendirebiliriz. Kan damarlarına komşu olan hücreler besince bol bir kaynağa sahiptir ve bu yüzden serbestçe çoğalırlar. Damarlardan uzaklaştıkça, besinlerin kan damarlarından uzağa yayılarak aşamalı olarak tüketildiği için yerel besin konsantrasyonu azalır. Sonunda besin konsantrasyonunun çok düşük olduğu bir noktaya ulaşılır ki, hayatta kalmak için yeterli olan besin olmasına rağmen, tümör hücreleri artık çoğalamazlar. Bunlara durgun hücreler denir. Damarlardan daha büyük uzaklıklarda besin konsantrasyonu o kadar düşük olur ki artık hücreler canlı kalamazlar: Bir nekrotik (çürüten) hücresel enkaz bölgesi oluşturarak, besin yoksunluğundan dolayı ölürler. Böylece tümör hücreleri;

(a) çoğalan,

(b) durgun,

(c) çürüten (nekrotik) yada ölü hücreler

olarak sınıflandırılabilir. Genellikle bu üç hücre çeşidi damarlı tümörde ve iyi gelişmiş damarsız tümörde bulunur (Folkman and Hochberg 1973, Shutherland and Duran 1984).

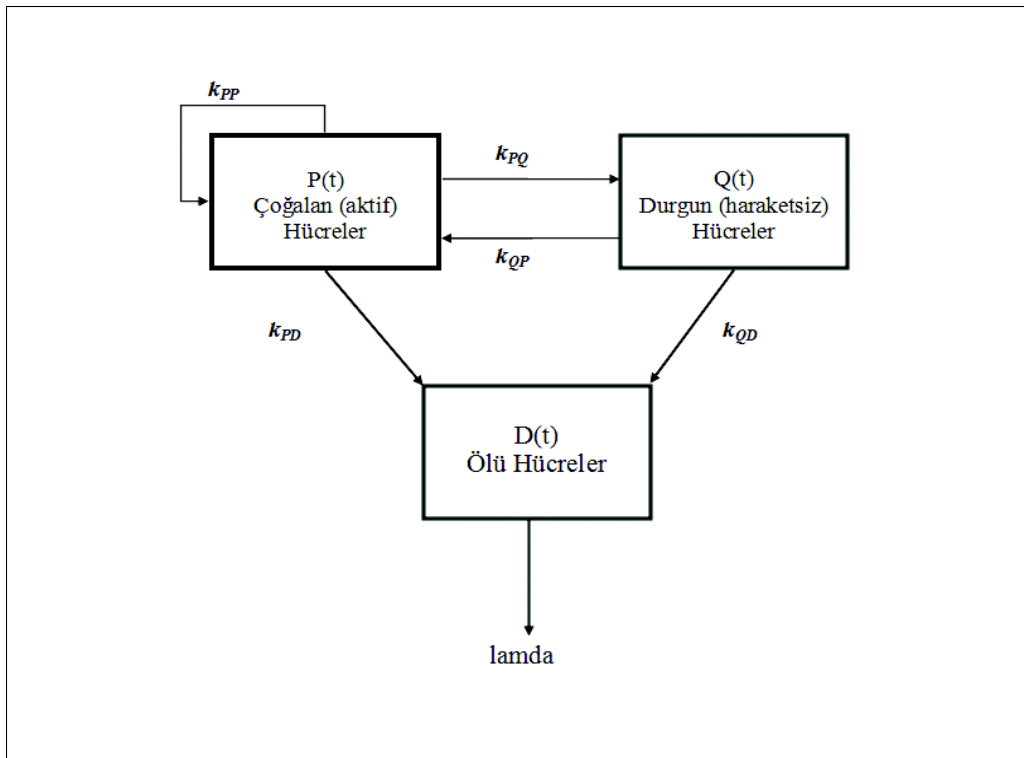


şekil 3.7: Periyodik çözüm oluştuğunda N_∞ 'un a_∞ ile değişimi.

Şekil 3.7'nin çiziminde $\theta = \mu = k = 1$ ve $\tau = 0.5$ parametre değerleri kullanılmıştır.

Daha geniş kapsamlı olarak, yerel besin konsantrasyonunun temelindeki farklı hücre türlerini sağlayan uzaysal yapıli modeller incelenebilir. Bir tümördeki herbir hücre çeşidi oranı hakkında bilgi sahibi olmak için (örneğin, hücrenin gelişerek zamanla nasıl değiştiğini anlamak için) bu üç hücre çeşidini ayrı ayrı göz önüne alan aşağıdaki model oluşturulabilir.

t zaman aralığında, $P(t)$ çoğalan hücre sayısını, $Q(t)$ durgun hücre sayısını, $D(t)$ nekrotik ya da ölü hücre sayısını ve $N(t) = P(t) + Q(t) + D(t)$ 'yide toplam tümör hücre sayısını gösterebilir. Şekil 3.8'de gösterilen şematik grafik, hücrelerin bir durumdan diğeri bir duruma nasıl değişebileceğini, yeni hücrelerin nasıl çoğaldığını ve ölü hücrelerin de nasıl ayrıştırıldığını göstermektedir.



Şekil 3.8: Heterojen tümörlerin büyüme model şeması (Preziosi 2003).

Şekil 3.8'in ışığında yazabileceğimiz matematiksel model

$$P(0) = P_0, \quad Q(0) = Q_0 \quad \text{ve} \quad D(0) = D_0 \quad (3.12)$$

ilgili başlangıç koşulları olmak üzere

$$\frac{dP}{dt} = (k_{PP} - k_{PQ} - k_{PD})P + k_{QP}Q, \quad (3.13)$$

$$\frac{dQ}{dt} = k_{PQ}P - (k_{QP} + k_{QD})Q, \quad (3.14)$$

$$\frac{dD}{dt} = k_{PD}P + k_{QD}Q - \lambda D, \quad (3.15)$$

ADD sistemini vermektedir.

(3.13)'den (3.15)'e kadar olan denklemlerde, k_{PP} ve k_{PQ} fonksiyonları sırasıyla çoğalma hücrelerinin yeni hücreler ürettiği yerlerdeki oranlarını (yani yavru hücrelerinin çoğalma durumuna girdikleri kabul edilir) ve hücrelerin çoğalmayı durdurup durgun hale geçtikleri yerdeki oranlarını gösterir. Diğer işlevlerin açıklamaları da aynı şekilde gerçekleşir.

Modeli tamamlamak için, $k_{IJ}(I, J = P, Q, N)$ fonksiyonlarını belirlemek gerekmektedir. Uygulamada, k_{IJ} oranları tümör içindeki yerel besin seviyesine bağlıdır. Besini, modellemede yeni bir değişken olarak tanıtmaktansa, basitçe mantıksal büyüme kanununda görünen rekabet terimlerine benzer olarak (denklem (3.2)'ye bakınız), çoğalan, durgun ve ölü durumları arasındaki geçiş oranlarının tümör kütlelerindeki toplam hücre sayısına ve her durumdaki hücre sayısına bağlı olduğunu varsayınız. Geçiş oranlarının olası bir seçimi aşağıdaki gibidir:

$$\begin{aligned} k_{PP} &= \frac{\hat{k}_{PP}}{\hat{N} + N}, & k_{PQ} &= \frac{\hat{k}_{PQ}P}{\hat{N} + N}, & k_{PD} &= \hat{k}_{PD}, \\ k_{QP} &= \frac{\hat{k}_{QP}Q}{\hat{N} + N}, & k_{QD} &= \frac{\hat{k}_{QD}(P + Q)}{\hat{N} + N}, \end{aligned} \quad (3.16)$$

Nekrotik hücrel materyallerinin çürüme oranını gösteren λ 'nın sabit olduğu varsayılır. Bu kinetik terimler (3.13)'den (3.15)'e kadar olan denklemlerde yerine konulduğunda, matematiksel modelimizin çiftli diferansiyel denklemlerin bir sistemini kapsadığını görürüz. Bu sistem, Bölüm 3.2 ve Bölüm 3.3'ün modellerinin araştırıldığı gibi aynı analitik teknikleri kullanarak incelenebilir. Örneğin, eğer $k_{PD} = 0$ (yani doğal hücre ölümleri ihmal edilirse) olduğunda (3.13)'ten (3.15)'e kadar olan denklemlerin aşağıdaki denge çözümlerini kabul

ettiğini göstermek mümkündür.

$$Q^2 = \frac{(\widehat{k}_{PQ}P - \widehat{k}_{PP})P}{\widehat{k}_{QP}},$$

ve

$$0 = D^2 + \left(\widehat{N} + P + Q\right)D - \frac{\widehat{k}_{QD}}{\lambda}(P + Q)Q$$

olmak üzere,

$$P = Q = D = 0$$

ya da

$$0 = \left(\frac{\widehat{k}_{PQ}}{\widehat{k}_{QP}} - 1\right)P^2 + \left(\frac{\widehat{k}_{QD}^2}{\widehat{k}_{PP}\widehat{k}_{QP}}\right)\left(1 - \frac{\widehat{k}_{PQ}}{\widehat{k}_{QP}} - \frac{\widehat{k}_{PQ}}{\widehat{k}_{QD}}\right)P + \left(1 + \frac{\widehat{k}_{QD}}{\widehat{k}_{QP}}\right)^2$$

dir.

En fazla iki aşık olmayan denge çözümünün olduğunu vurgulamak istiyoruz. Uygulamada, aslında çözümlerin fiziksel olarak gerçekçi olup olmadığını belirlemek gerekir. Yani P, Q ve D negatif olamaz. Örneğin Q 'nın P 'ye ilişkisinin açıklanması, fiziksel olarak denge çözümlerinin $P > \widehat{k}_{PP}/\widehat{k}_{PQ}$ 'yu sağlamadığını gösterir.

3.3.5 Görüşler

Bu bölümde, katı tümörlerin genel büyüme dinamikleri hakkında fikir sahibi olmamızı sağlayan giderek zorlaşan matematiksel modellerin çeşitlerini sunduk. Modeller, tümör içinde gösterilebilen herhangi uzaysal etkileri ihmal ederken, bu modeller tedavideki yanıtı hesaplamak veya tahmin etmek için ve deneysel verilerden çıkan kinetik parametreleri değerlendirmek için kullanılır.

İncelediğimiz modellerin geliştirilebileceği bir çok modeller vardır. Örneğin daha komp-

leks modellerde, test tüplerindeki damarsız tümörler ve çok hücreli küresel büyümeyi sınırlayan katmanlı uzaysal yapıların yeniden oluşturduğu iyi incelenmiş uzaysal ve zamansal modeller araştırılmıştır.

Doksribusin gibi hücre faaliyetlerinin gerçekleşmesini sağlayan ilaçlar ikinci bir bağımsız değişken $0 < a < T$ olarak tanımlayacağımız yeni muhtemel bir genişlemeyi gösterir. O zaman $n(t, a)$ döngüleri a durumundaki zaman aralığında hücre sayısını gösterirken, $N(t)$ (t zamanındaki toplam hücre sayısı), $n(t, a)$ ile aşağıdaki gibi ilişkilendirilir:

$$N(t) = \int_0^T n(t, a) da$$

burada, tedavinin olmadığı durumda $n(t, a)$ aşağıdaki parçalı diferansiyel denklemi sağlayabilir:

$$n(0, a) = n_0 a$$

olmak üzere

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial n}{\partial a} = -\mu_0 n - \mu_1 n N$$

$$n(t, 0) = \int_0^T \beta(a) n(t, a) da.$$

Yukarıdaki denklemlerde μ_0 ve μ_1 sabitleri sırasıyla doğal hücre ölüm oranlarını ve aşırı kalabalık nedeniyle ölen hücreleri gösterir. $\beta(a)$, hücre döngülerinin a konumundayken hücrelerin çoğalma oranını gösterir. $\beta(a)$, hücre döngülerinin a konumundayken hücrelerin çoğalma oranını gösterir. Bu formdaki modellemeler yaş-yapılı modeller olarak adlandırılır ve analizleri de oldukça içerikli olabilir (Hoppensteadt 1975).

BÖLÜM 4

SONUÇ

Bu tezde, matematiksel modelleme üzerine yaptığımız çalışmamızı Giriş, Tek Tür İçin Sürekli Popülasyon Modelleri, Damarsız Tümör Büyümesi İçin Matematiksel Model ve Sonuç bölümü olarak oluşturup, burada matematiksel modellerin oldukça geniş uygulamalarından sadece biyoloji ve tıptaki damarsız tümör büyüme modelinden bahsettik.

Giriş bölümünde modellemenin tanımı yapılarak, modellemeler ile neyin amaçlandığından ve basit modelleme aşamalarından bahsedilmiştir. Bazı modelleme örnekleri verilerek matematiğin diğer disiplinlerle arasındaki etkileşiminin görülmesi sağlanmıştır. Biyoloji ve tıp gibi alanlarda matematiğin ne kadar çözümleyici bir rol oynadığı görülmüştür.

İkinci bölümde modelleme yöntemlerine girilerek, faz-düzlem analizi, üstel büyüme ve mantıksal büyüme modelleri ve uygulamaları anlatılmaya çalışılmıştır. Diferansiyel denklemlerle, sürekli popülasyon modelleri gibi biyolojik süreçlerin nasıl modellendiği, faz-düzlemiyle karmaşık sistemlerin nasıl daha kolay ve yorumlanabilir hale geldiği görülmüştür. Yapılan matematiksel işlemlerle canlı olan bir biyolojik problemin, soyut olan matematiksel ifadelerle çözümüne yaklaşılmıştır. Örneğin, herhangi bir popülasyon büyümesinin en basit halinden modellemeye (üstel büyüme gibi) başlanıp popülasyonun daha ileri safhalarındaki değişimi bu basit modelle tahmin edilerek, farklı ve karmaşık yapılarıdaki durumu için yeni bir (mantıksal büyüme gibi) model oluşturulabileceği görülmüştür. Mantıksal büyüme, üstel büyüme ile karşılaştırılarak aynı tür bireylerin aynı kaynaklar için rekabet içinde oldukları göz önüne alınıp, bu durum rekabet terimi olarak eklenmiştir. Bu terim bize, modelin şartların değişmesiyle nasıl davrandığını gösterir. Yani doğal ortamda bulunan kaynakların zamanla tükenmesiyle taşıma kapasitesinde değişim görülmüştür. Ayrıca modeldeki parametreler sayısal olarak değiştirilerek, farklı şartlardaki davranışları kolayca yorumlanabilir. Bu ise problemin çözümüne yaklaştırır ya da

ulaştırır. Bununla birlikte üstel büyüme ve mantıksal büyüme ile modellemenin, problem hakkında ne kadar fazla bilgi vereceği, faz-düzlem analizi ile problemi çözmeden de problemin çözümünün davranışları ile ilgili sonuçlar çıkarılabileceği vurgulanmıştır.

Üçüncü bölümde biyoloji ve tıptaki modellemelerden damarsız tümör büyümesi için matematiksel modeller, Preziosi (2003) referansı esas alınarak anlatılmıştır. Giriş bölümünde anlatılan modelleme aşamalarından problem hakkında gerekli analizleri yapmak için önce tümörün evrimi üç ölçüde incelenip, bu ölçüler mikroskopik, mezoskopik ve makroskopik olarak gruplandırılarak anlatılmıştır. Böylece model, tümörün gelişimini etkileyen bu gibi biyolojik ve kimyasal olaylar ve evrelerle daha karmaşık hale gelmiştir. Model, bu etkileri içerecek şekilde genişletilmiştir. Bu sefer tümörü etkileyen her faktör için farklı bir terim eklenip modelleme sonuçlarının problemin çözümünün niteliksel özellikleri ile uyum içerisinde olması dikkate alınmıştır. Bu yüzden eklenen terimlerin bu gerçeğin dışına çıkmaması gereklidir. Önce ikinci bölümde gösterilen ve en basit model olan üstel büyüme modeli ile hiçbir kısıtlama yapılmayarak homojen katı tümörlerin gelişimi gösterilmiştir. Sonra tümörün gelişimini etkileyen besin ve diğer hayati faktörlerle (tümörün boyutu, yer, rekabet...) tümör popülasyonunun limitsiz bir şekilde artmayacağı ve her popülasyonun bir taşıma kapasitesi olduğu düşünülmüştür. Bu da modelin aslında mantıksal büyüme sergilediğini göstermiştir. Ve sonra büyüme kanunları daha genel olarak parametrik şekilde genel büyüme kanunu olarak düzenlenmiştir.

Bu modellemede aynı tip tümörlerin büyümesini etkileyen başka bir faktör de kemoterapik ilaçlardır. Tümör hücrelerini öldüren bu kimyasal ilaçlar, sürekli ya da belirli periyotlarla uygulanmasına bağlı olarak ölen hücre sayısında değişmelere neden olur. Modeli daha da genelleştirebilmek için ilacın tesiri, yarılanma süresi, hücrelere ne kadar ilacın ulaştığı ve gerçekleşen hücre ölümleri sonucu etkisiz kalan ilaç oranları dikkate alınarak model yeniden oluşturulmuştur. Burada verilen parametre değerleriyle tümör popülasyonunun zamanla taşıma kapasitesine ulaştığı ve hiç ilaç uygulanmadığında popülasyonun mantıksal büyüdüğü görülmüştür.

Tümörler sürekli ilaca maruz kaldığında, tümör popülasyonu ve ilaç konsantrasyonu denge değerine ulaşmaya çalışacağından modelin denge değerlerindeki değişimi, denge çözümleri bulunarak anlaşılmasına çalışılmıştır. Tümördeki ilaç dozajının maksimum değerinden fazla olduğunda denklemin reel kökünün olmadığı yani fiziksel gerçekçi bir çözümün ol-

madığı görülmüştür. Modelde, ilaç yarılanma ömrünün, hücre ölümleri sonucu etkisiz kalan ilaç oranı ile taşıma kapasitesine olan oranın ve ilaçların tümör hücrelerini öldürme kat sayısının, hücre artış miktarına ve ilaç yarılanma ömrüne olan oranı da göz önüne alınmıştır. Bu oranlarla tümördeki ilaç yoğunluğu ile arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Denge çözümlerinin bu oranlarla nasıl değiştiği görülmüştür. Elde edilen sayısal verilere ve çözümlere bakarak tümöre uygulanan ilaç konsantrasyonunun, ilaçların tümör hücrelerini öldürme katsayısının, hücre artış miktarına ve ilaç yarılanma ömrüne olan oranındaki eşik değerini aştığında tümörü tamamen yok edebileceği görülmüştür. Sistemde birden fazla denge çözümlerinin olduğunda ise küçük parametreler üretilerek, tümörsüz aşık çözümlerin doğrusal kararlılığı değerlendirilmiştir. Aynı şekilde tümör hücre sayısının ve tümör içindeki ortalama ilaç konsantrasyonunun aşık olmayan çözümlerin sonuçlarına göre kararlılığı da değerlendirilmiştir. Sürekli ilaca maruz kalan modellerde ilaç dozu yeterince büyükse tümörün ortadan kaldırılabilmesi sonucuna varılmıştır. Fakat uygulanan ilaç miktarı yan etkilere sebep olacağından bu model tıbbî problemin kesin çözümünü karşılamayacaktır. Bunun için hastanın maruz kaldığı yan etkileri azaltmak amacıyla tedavide kullanılan ilaçların belirli aralıklarda, düzenli bir şekilde verilmesini sağlayan model oluşturulmalıdır. Bu durum modele zamana bağlı olarak yeni yaklaşımların getirilmesini gerektirir. Bu nedenle tümör sürekli ya da belirli aralıklarla ilaca maruz kalmalıdır. Sürekli infüzyonda popülasyon büyüklüğü ve ilaç yoğunluğunda zaman kısıtlamasına bağlı bir değişim yoktur. Yani ilaç dozu yeteri kadar büyük olduğunda tümör yok olabilir demektir. Periyodik infüzyonda ise ilacın yan etkilerini engellemek için tümör hücreleri daha az zamanda ilaca maruz kalacağından daha fazla ilaç miktarına gerek duyulacaktır. Ayrıca sürekli ilaç tedavisi uygulandığında sistem zamandan bağımsız kararlı duruma gelirken, periyodik infüzyonda belirlenen bir zaman aralığı boyunca kararlı duruma ulaşabilir.

Bütün bu modelleme örneklerinde tümörlerin aynı tip hücrelerden oluştuğu varsayılmıştır. Tümörlerin birçok çevresel faktörleri de ihmal edilmiştir. Ancak katı tümörler farklı çeşit hücrelerden oluşabileceği gibi çevre şartlarına da farklı tepkiler verecektir. Besince zengin bir ortamda daha kolay çoğalan tümörlerin, fakir olan ortamlarda rekabet halinde olduklarını da göz önüne alan modeller oluşturulmalıdır. Rekabetle besin konsantrasyonu çok düşük seviyeye geleceğinden, tümör hücreleri çoğalamayacak, hatta canlı kalamayacaktır. Tümör hücreleri bu sebeple çoğalan, durgun ve ölü (çürüten) hücreler olarak üçe

ayrılmıştır. Model, bu üç hücre tipi için ayrı ayrı oluşturularak toplam tümör hücre sayısı, bunların birleşimi şeklinde düşünülmüştür. Ayrıca bu üç hücre çeşidi arasında geçişlerin de olabileceği göz önüne alınmış, ve bu geçişleri belirten heterojen tümörlerin büyüme modeli oluşturulmuştur.

Genel olarak bakıldığında, modelleme yapmadan, tümör hücrelerinin özelliklerine bağlı olarak, çevre şartlarına göre gösterdikleri değişiklikleri ve davranışları bu kadar kesin ve sayısal olarak deneylerle görmek oldukça zor olabilir. Matematiksel modellemelerle karşılaşılan problemlerin çözümlerine daha kolay ve net olarak ulaşılabilir. Modellemeler bize bu fırsatı sunar.

KAYNAKLAR

- Araujo R P and Mcelwain L S** (2004) A History of the Study Solid Tumour Growth: The Contribution of Mathematical Modelling. *Bull. Math. Biol.*, 66: 1039-1091.
- Bresch D, Colin T, Grenier E, Ribba B and Saut O** (2009) Discrete and Continuous Dynamical Systems. A Viscoelastic Model for Avascular Tumor Growth. pp. 101-108.
- Boyce W E and DiPrima R C** (2001) *Elementary Differential Equations*. Wiley New York, 7th Edition.
- Byrne M H** (1999) A Weakly Nonlinear Analysis of a Model of Avascular Solid Tumour Growth. *J. Math. Biol.*, 39: 59-89.
- Folkman J and Hochberg M** (1973) Self-Regulation of Growth in Three Dimensions. *J. Exp. Med.*, 138: 745-753.
- Gammack D, Bryne H M and Lewis C E** (2001) Estimating the Selective Advantage of Mutant p53 Tumour Cells to Repeated Rounds of Hypoxia. *Bull. Math. Biol.*, 63: 135-166.
- Hilen T, Lewis M, Müller J, de Vries G and Schöfnish B** (2006) *A Course in Mathematical Biology: Quantitative Modelling with Mathematical and Computational Methods*. SIAM, Philadelphia, pp. 55-60.
- Hoppensteadt F** (1975) Mathematical Theories of Populations: Demographics, Genetics and Epidemics, *SIAM, Philadelphia*.
- Kelly C E, Leek R D, Bryne H M, Cox S M, Harris A L and Lewis C E** (2002) Modelling Macrophage Infiltration into Avascular Tumours. *J. Theor. Med.*, 4: 21-38.
- Marusic M, Bajzer Z, Freyer J P and Vukpavlovic S** (1994a) Analyses of Growth of Multicellular Tumour Spheroids by Mathematical Models. *Cell Prolif.*, 27: 73-94.
- Marusic M, Bajzer Z, Freyer J P and Vukpavlovic S** (1994b) Tumour Growth in vivo and as Multicellular Spheroids Compared by Mathematical Models. *Bull. Math. Biol.*, 56:617-631.
- Murray J D** (2002) *Mathematical Biology I. Interdisciplinary Applied Mathematics*. Bainbridge Island, Washington. 17: 1-7.
- Murray J D** (2003) *Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Application*. Third Edition, Interdisciplinary Applied Mathematics. Bainbridge Island, Washington. 18: 6-11.
- Preziosi L** (2003) *Cancer Modelling and Simulations*. Mathematical Biology and Medicine Series. Boca Raton London. New York Washington, D.C. 3: Chapter 4.2.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Roose T, Chapman J and Maini P** (2007) Mathematical Models of Avascular Tumour Growth. *SIAM Review.*, 49: 179-208.
- Starmer J and F** (2005) The Joy of Learning. Main Ideas, Scaffolding, and Thinking: building new concepts by modelling: HOWTO. (notes), September 23, 2005, pp.22-26.
- Sutherland R M and Durand R E** (1984) Growth and Cellular Characteristics of Multicellular Spheroids. *Recent Res. Cancer*, 95: 24-49.
- URL-1** (2012) <http://www.matmatiktutkusu.com/forum/matematik-ogretmenleri-dokumanlari/112-matematikogretiminde-modelleme-nedir.html>, 15 Mayıs 2012.
- URL-2** (2012) <http://www.aksiyon.com.tr/aksiyon/haber-21432-34-matematik-artik-hayat-kurtariyor.html>, 15 Mayıs 2012.
- URL-3** (2012) <http://researchnews.osu.edu/archive/prosmodel.html>, 15 Mayıs 2012.
- URL-4** (2012) <http://www.bilkent.edu.tr>, 15 Mayıs 2012.
- URL-5** (2012) <http://math.rice.edu/~dfield/index.html>, 16 Mayıs 2012.
- URL-6** (2012) <http://chenected.aiche.org/biological-engineering/biomedical/rapid-cancer-cell-detection-with-flourescent-spray/html>, 16 Mayıs 2012.

EK AÇIKLAMALAR A

GRAFİKLERİN MATLAB KODLARI

GRAFİKLERİN MATLAB KODLARI

ŞEKİL 2.1

```
clear all;
close all;
x=0:0.01:4.0;
for i=1:1:401
y(i)=(x(i)-1)*(x(i)-2)*(3-x(i))
end
hold on
axis([0 4 -1 2])
plot(x,y)
hold off
```

ŞEKİL 2.4

```
clear all;
close all;
x=0:0.01:4.0;
r=3;
r1=-3;
n0=3;
t=0:0.1:10;
for i=1:1:401;
y(i)=(x(i)*r);
end
Nt=n0*exp(r1*t);
hold on
subplot(1,2,1)
axis([0 2 0 2]);
plot(x,y)
axis([0 5 0 2]);
subplot(1,2,2)
plot(t,Nt)
hold off
```

ŞEKİL 2.6

```
clear all;
close all;
r=3;
K=4;
n=0:0.01:4.0;
for i=1:1:401;
N(i)=r*(n(i))*(1-(n(i))*(1./K));
end
hold on
axis([0 4 0 4])
plot(n,N)
hold off
```

ŞEKİL 2.8

```
clear all
close all
for i=1:251;
k1(i)=5;
end
k=5;
r=3;
n0=3;
t=0:0.04:10.0;
n1=n0*k*exp(r*t);
n2=n0*(exp(r*t)-1);
n3=k+n2;
n4=n1./n3;
%-----
n00=0.5;
n11=n00*k*exp(r*t);
n22=n00*(exp(r*t)-1);
n33=k+n22;
n44=n11./n33;
%-----
n000=9;
n111=n000*k*exp(r*t);
n222=n000*(exp(r*t)-1);
n333=k+n222;
n444=n111./n333;
%-----
hold on
axis([0 3 0 10])
plot(t,k1,'--')
plot(t,n4,'k.-')
plot(t,n44,'r.-')
plot(t,n444,'g.-')
%-----
xlabel('Zaman, t')
ylabel('Popülasyon sayısı, N(t)')
hold off
```

ŞEKİL 3.3

```
% parametreler
% n0= başlangıçta tümör içinde var olan hücre sayısı
% k= hücrelerin çoğalmasındaki net oran
% teta= popülasyonun taşıma kapasitesi
% t= zamanı ifade etmektedir
% n1= üstel büyüme kanunu
% n2= mantıksal büyüme kanunu
% n3= (o) genel büyüme kanunu alpha=0.5
% n4= (+) genel büyüme kanunu alpha=2.0

clear all;
close all;
n0=0.1;
k=0.1;
teta=1.0;
% t=time
```

```

t=0:2.0:100.0;
% -----
% (n1 üstel büyüme kanunu)
n1=n0*exp(k*t);
% -----
% (n2 mantıksal büyüme kanunu)
n2=(teta*n0)/(n0+((teta-n0)*exp(-k*t)));
% -----
% ( n3 genel büyüme kanunu alfa=0.5 için )
alfa=0.5;
alfa1=1/alfa;
new=n0.^alfa;
new1=teta.^alfa;
% -----
% ( n4 genel büyüme kanunu alfa2=2.0 için )
alfa2=2.0;
alfa3=1/alfa2;
new2=n0.^alfa2;
new3=teta.^alfa2;
% -----
% alfa=0.5 için kullanılan denklem
n3=teta*(new./(new+(new1-new)*exp(-k*t))).^alfa1;
% -----
% alfa2=2.0 için kullanılan denklem
n4=teta*(new2./(new2+(new3-new2)*exp(-k*t))).^alfa3;
% -----
hold on
axis([0 100 0 1.5])
plot(t,n1,'k.-')
plot(t,n2,'b.-')
plot(t,n3,'ro')
plot(t,n4,'r+-')
% title('GRAFIK 4.1')
xlabel('Zaman, t')
ylabel('Hücre Sayısı, N(t)')
hold off

```

ŞEKİL 3.4

```

clear all
close all
%teta=lamda=mü=k=1 ve gama=0.5 için,
a=0:0.001:1.125;
for i=1:1:1126;
n(i)=(sqrt(9-8*a(i)))/2-1/2;
%n1(i)=(-sqrt(9-8*a(i)))/2-1/2;
%(bu denklemin çözümü negatif değerler alacaktır popülasyon negatif olamaz.Grafiği .)
end
%teta=lamda=mü=k=1 ve gama=2.0 için,
a1=0:0.001:1.126;
for i=1:1:1127;
m(i)=(-sqrt(9-8*a1(i)))/4+1/4;
m1(i)=(sqrt(9-8*a1(i)))/4+1/4;
end
subplot(2,1,1)
plot(a,n)
xlabel('(a)')
%ylabel('tümör boyutu')
%plot(a,n1)
axis([0 1.4 0 1])

```

```

subplot(2,1,2)
hold on
plot(a1,m,'-')
plot(a1,m1)
xlabel('(b)')
ylabel('tümör boyutu')
hold off
axis([0 1.4 0 1])

```

ŞEKİL 3.5

% burada matlab grafik ayarlarıyla ikinci şeklin uç kısmı kesik çizgilerle % gösterildi.

```

clear all
close all
%teta=lamda=mü=k=1 ve gama=0.5 için,
a=0:0.001:1.125;
for i=1:1:1126;
n(i)=(sqrt(9-8*a(i)))/2-1/2;
%n1(i)=(-sqrt(9-8*a(i)))/2-1/2;
%(bu denklemin çözümü negatif değerler alacaktır popülasyon negatif olamaz.Grafiği .)
end
%teta=lamda=mü=k=1 ve gama=2.0 için,
a1=0:0.001:1.126;
for i=1:1:1127;
m(i)=(-sqrt(9-8*a1(i)))/4+1/4;
m1(i)=(sqrt(9-8*a1(i)))/4+1/4;
end
subplot(2,1,1)
plot(a,n)
xlabel('(a)')
ylabel('tümör boyutu')
%plot(a,n1)
axis([0 1.4 0 1])
subplot(2,1,2)
hold on
plot(a1,m,'-')
plot(a1,m1)
xlabel('(b)')
ylabel('tümör boyutu')
hold off
axis([0 1.4 0 1])

```

ŞEKİL 3.6

% alfa=0.5 (ilk denklem)

```

alfa1=0.5;
teta=1;
mu=1;
k=1;
tau=0.5;
Blamda1=1-(mu*(alfa1/k));
N1(1)=1.5;
N2(1)=0.5;
for i=1:19;
N1(i+1)=(teta*Blamda1*N1(i))/(Blamda1*N1(i)+((1-Blamda1)*N1(i)+(teta*Blamda1-N1(i))*exp(-k*Blamda1*tau))*exp(-k*(1-tau)));
N2(i+1)=(teta*Blamda1*N2(i))/(Blamda1*N2(i)+((1-Blamda1)*N2(i)+(teta*Blamda1-N2(i))*exp(-k*Blamda1*tau))*exp(-k*(1-tau)));

```

```

end
for i=1:20
x(i)=i;
end
subplot(3,1,1);
hold on
axis([0 20 0 1.5])
plot(x,N1,'o')
plot(x,N2,'rx')
% title('GRAFIK 4.4')
ylabel('N_n')
xlabel('ilacın artış miktarı, n')
hold off
%-----
% alfa2=1.5 (ikinci denklem)
alfa2=1.5;
teta=1;
mu=1;
k=1;
tau=0.5;
Blamda2=1-(mu*(alfa2/k));
N3(1)=1.5;
N4(1)=0.5;
for i=1:19;
N3(i+1)=(teta*Blamda2*N3(i))/(Blamda2*N3(i)+((1-Blamda2)*N3(i)+(teta*Blamda2-N3(i))*exp(-
k*Blamda2*tau))*exp(-k*(1-tau)));
N4(i+1)=(teta*Blamda2*N4(i))/(Blamda2*N4(i)+((1-Blamda2)*N4(i)+(teta*Blamda2-N4(i))*exp(-
k*Blamda2*tau))*exp(-k*(1-tau)));
end
for i=1:20
x(i)=i;
end
subplot(3,1,2);
hold on
plot(x,N3,'o')
plot(x,N4,'rx')
ylabel('N_n')
xlabel('ilacın artış miktarı, n')
hold off
%-----
% alfa3=2.5 (üçüncü denklem)
alfa3=2.5;
teta=1;
mu=1;
k=1;
tau=0.5;
Blamda3=1-(mu*(alfa3/k));
N5(1)=1.5;
N6(1)=0.5;
for i=1:19;
N5(i+1)=(teta*Blamda3*N5(i))/(Blamda3*N5(i)+((1-Blamda3)*N5(i)+(teta*Blamda3-N5(i))*exp(-
k*Blamda3*tau))*exp(-k*(1-tau)));
N6(i+1)=(teta*Blamda3*N6(i))/(Blamda3*N6(i)+((1-Blamda3)*N6(i)+(teta*Blamda3-N6(i))*exp(-
k*Blamda3*tau))*exp(-k*(1-tau)));
end
for i=1:20
x(i)=i;
end
subplot(3,1,3);
hold on

```



```

plot(x,N5,'o')
plot(x,N6,'rx')
ylabel('N_n')
xlabel('ilacın artış miktarı, n')
hold off

```

ŞEKİL 3.7

```

teta=1;
mu=1;
k=1;
tau=0.5;
alfa=0:0.03125:2.5;
b1=1-(mu*(alfa./k));
a1=-k*(1-tau);
a2=-k*b1*tau;
a3=exp(a1);
a4=exp(a2);
a5=a3*a4;
a6=1-a5;
for i=1:81
a7(i)=teta*b1(i)*a6(i);
a8(i)=b1(i)+(1-b1(i))*a3-a5(i);
a9(i)=a7(i)./a8(i);

end
hold on
axis([0 2.5 0 1])
plot(alfa,a9)
% title('GRAFIK 4.5')
xlabel('İlaç dozajı, a_x')
ylabel('Hücre Sayısı, N_x')
hold off

```

ÖZGEÇMİŞ

İlhan KESKİN 1 Kasım 1984’de Zonguldak’ta doğdu; ilk öğrenimini Çaycuma Pansiyonlu Merkez ilköğretim okulunda, orta öğrenimini Çaycuma Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesinde tamamladı. 2004 yılında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Matematik (İngilizce) Bölümünde lisans eğitimine başladı. 2009 yılında, bir yarı dönem erken mezun oldu. Aynı yıl Çaycuma Özel Sembol Dershanesinde stajyer öğretmen olarak çalıştı. 2009 yılında BEÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Matematik Anabilim Dalında Yüksek Lisans programına başladı. 2010 yılında Çaycuma Özel Uğur Dershanesinde matematik öğretmeni olarak çalıştı.

ADRES BİLGİLERİ

Adres : Güzelyaka köyü
Gebeşlerler mah. No:8
67900 ZONGULDAK
Tel : 0 537 833 5815
Ev tel : 0 372 615 5852
E-posta: ilhankeskin6714@hotmail.com