

**T.C.**  
**KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**MATEMATİK ANA BİLİM DALI**



**BEYİN TÜMÖRÜ DAVRANIŞININ MATEMATİKSEL MODEL**  
**İLE İNCELENMESİ**

**Huda Kareem Ghazi AL-SAEDİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Doç. Dr. Turhan KÖPRÜBAŞI**

**EKİM- 2020**  
**KASTAMONU**

## TEZ ONAYI

**Huda Kareem Ghazi AL-SAEDİ** tarafından hazırlanan “**Beyin Tümörü Davranışının Matematiksel Model İle İncelenmesi**” adlı tez çalışmasının savunma sınavı **14.10.2020** tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen jüri tarafından oy birliği ile Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Matematik Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

|                   |                                                         |       |
|-------------------|---------------------------------------------------------|-------|
| <b>Danışman</b>   | Doç. Dr. Turhan KÖPRÜBAŞI<br>Kastamonu Üniversitesi     | ..... |
| <b>Jüri Üyesi</b> | Dr. Öğr. Üyesi Ahmet DAŞDEMİR<br>Kastamonu Üniversitesi | ..... |
| <b>Jüri Üyesi</b> | Doç. Dr. Aytekin Bayram ÇIBIK<br>Gazi Üniversitesi      | ..... |

Jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş olan bu tez Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca onanmıştır.

|                |                       |       |
|----------------|-----------------------|-------|
| Enstitü Müdürü | Prof. Dr. İzzet ŞENER | ..... |
|----------------|-----------------------|-------|

## TAAHHÜTNAME

*Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu; ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını, bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini bildirir ve taahhüt ederim.*

**Huda Kareem Ghazi AL-SAEDİ**

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS TEZİ

#### BEYİN TÜMÖRÜ DAVRANIŞININ MATEMATİKSEL MODEL İLE İNCELENMESİ

HUDA KAREEM GHAZİ AL-SAEDİ

KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MATEMATİK ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN: DOÇ. DR. TURHAN KÖPRÜBAŞI

Bu yüksek lisans çalışmasında, beyin tümörü büyümesini diferensiyel denklemler yardımıyla açıklayan

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \bar{\nabla} \cdot J + \rho \bar{c}$$

şeklinde temel matematiksel modeller ile

$$\begin{cases} \partial_t u - \operatorname{div}(D(x)\nabla u) - f(u) = 0, & \Omega \times (0, T) \text{ üzerinde} \\ D\nabla u \cdot n = 0 & , \partial\Omega \times (0, T) \text{ üzerinde} \\ u(0) = \varphi & , \Omega \text{ üzerinde} \end{cases}$$

ile ifade edilen reaksiyon-difüzyon matematiksel modelleri incelenmiş ve beyin tümörlerinin büyümesini tanımlamak için diferansiyel denklemlerin kullanılması hakkında bilgiler verilmiştir.

Bu tez beş bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde yer alan giriş kısmında mevcut literatür hakkında detaylı bir bilgi sunulmuştur. İkinci ve üçüncü bölümde beyin tümörü modellerinde diferensiyel denklemlerin kullanımı hakkında bazı matematiksel modellerden ve bu modellerin özelliklerinden bahsedilmiştir. Dördüncü bölümde mevcut bazı bulgulardan söz edilmiş olup beşinci bölüm ise sonuç kısmına ayrılmıştır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Beyin Tümörleri, Matematiksel Model, Tümör Büyümesi, Kanser Tümörleri.

EKİM 2020, Sayfa, 34

Bilim Dalı: 204

## ABSTRACT

### MSC THESIS

#### INVESTIGATION OF BRAIN TUMOR BEHAVIOR WITH MATHEMATICAL MODEL

HUDA KAREEM GHAZI AL-SAEDI

KASTAMONU UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE

DEPARTMENT OF MATHEMATICS

SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. TURHAN KÖPRÜBAŞI

In this graduate thesis, basic mathematical models such as

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \bar{\nabla} \cdot J + \rho \bar{c}$$

explaining brain tumor growth with the help of differential equations and reaction-diffusion mathematical models expressed by

$$\left\{ \begin{array}{ll} \partial_t u - \operatorname{div}(D(x)\nabla u) - f(u) = 0, & \text{on } \Omega \times (0, T) \\ D\nabla u \cdot n = 0, & \text{on } \partial\Omega \times (0, T) \\ u(0) = \varphi, & \text{on } \Omega \end{array} \right.$$

were examined and information is given on using differential equations to describe the growth of brain tumors.

This thesis consist of five chapters. In the introduction part of the first chapter, detailed information about the current literature is presented. In the second and third chapters, some mathematical models about the use of differential equations in brain tumor models and the properties of these models are mentioned. In the fourth chapter, some existing findings are mentioned and the fifth chapter is devoted to the conclusion.

**KEYWORDS:** Brain Tumors, Mathematical Model, Tumor Growth, Cancer Tumors.

October 2020, Page, 34

Science Code: 204

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, büyük fedakarlık göstererek çalışmamın her aşamasında bilimsel bilgimi artırmak için beni yönlendiren değerli hocam Sayın Doç. Dr. Turhan KÖPRÜBAŞI (Kastamonu Üniversitesi Matematik Bölümü)'na, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, aldığım her kararda arkamda durup beni destekleyen aileme özellikle anneme ve kızlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Huda Kareem Ghazi AL-SAEDİ

Kastamonu, 2020

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                                            | <u>Sayfa</u> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| TEZ ONAYI .....                                                                                            | ii           |
| TAAHHÜTNAME .....                                                                                          | iii          |
| ÖZET.....                                                                                                  | iv           |
| ABSTRACT .....                                                                                             | v            |
| TEŞEKKÜR .....                                                                                             | vi           |
| İÇİNDEKİLER .....                                                                                          | vii          |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....                                                                       | viii         |
| 1. GİRİŞ .....                                                                                             | 1            |
| 1.1 Biyolojik Süreçte Matematiksel Model .....                                                             | 2            |
| 1.2 Tümör Büyümesinin Matematiksel Modellemesinin Tarihçesi.....                                           | 6            |
| 2. BEYİN TÜMÖRÜ MODELLEMESİNDE DİFERENSİYEL<br>DENKLEMLERİN KULLANIMI .....                                | 9            |
| 2.1 Matematiksel Modeller.....                                                                             | 11           |
| 2.1.1 Matematiksel Model (A).....                                                                          | 12           |
| 2.1.2 Matematiksel Model (B).....                                                                          | 15           |
| 3. BEYİN TÜMÖRÜ İÇİN REAKSİYON-DİFÜZYON MODELLERİ .....                                                    | 20           |
| 3.1 Beyin Tümörlerinin Nümerik Rekonstrüksiyonu.....                                                       | 22           |
| 3.2 Geriye Dönük Reaksiyon-Difüzyon Modelleri .....                                                        | 22           |
| 4. BULGULAR .....                                                                                          | 28           |
| 4.1 Beyin Tümörlerinde Reaksiyon-Difüzyon Modellerinde Kaynak<br>Lokalizasyonu .....                       | 28           |
| 4.2 Beyin Tümörlerinin Gelişimi İçin Reaksiyon-Difüzyon Modelleri<br>Boyutlarının 3-D Simülasyonları ..... | 28           |
| 4.3 Beyin Tümörlerinin Sayısal Rekonstrüksiyonu .....                                                      | 29           |
| 5. SONUÇ.....                                                                                              | 30           |
| KAYNAKLAR .....                                                                                            | 31           |
| ÖZGEÇMİŞ.....                                                                                              | 34           |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

### Simgeler

|                |                                                                             |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| $\mathbb{C}$   | : Kompleks sayılar kümesi                                                   |
| $\mathbb{R}$   | : Reel sayılar kümesi                                                       |
| $\mathbb{Z}$   | : Tam sayılar kümesi                                                        |
| $\mathbb{Z}^+$ | : Pozitif tam sayılar kümesi                                                |
| $L^p$          | : $\{f: A \rightarrow \mathbb{C} \mid \int  f(x) ^p dx < \infty\}$          |
| $\ x\ _p$      | : $(\sum_{j=1}^n  x_j ^p)^{1/p}$ , $\mathbb{C}^n$ in üzerindeki $l^p$ normu |
| $\ f\ _p$      | : $(\int  f(x) ^p dx)^{1/p}$ , $\mathbb{C}$ nin üzerindeki $L^p$ normu      |
| $\alpha$       | : Alfa                                                                      |
| $\beta$        | : Beta                                                                      |
| $\psi$         | : psi                                                                       |
| $\Omega$       | : Omega                                                                     |
| $\eta$         | : Eta                                                                       |
| $\lambda$      | : Lambda                                                                    |
| $\theta$       | : Theta                                                                     |
| $\omicron$     | : Omikron                                                                   |
| $\gamma$       | : Gamma                                                                     |
| $\varphi$      | : Varfi                                                                     |
| $\mu$          | : Mu                                                                        |
| $\rho$         | : Rho                                                                       |

### Kısaltmalar

|      |                                      |
|------|--------------------------------------|
| BT   | : Bilgisayarlı Tomografi             |
| MR   | : Manyetik Rezonans Görüntüleme      |
| IBSR | : İnternet Beyin Segmentasyon Deposu |

## 1. GİRİŞ

Kanser, hastadan başkasına temas ederek geçmeyen ve genel olarak kalıtsal olmayan bir hastalık olup kanser epidemisiyle ilgili herhangi bir kayıt olmasa da binlerce yıldır bilinmektedir. İstatistikler dünyada her yıl yaklaşık 2 milyon yeni kanser vakasının ortaya çıktığını göstermekle birlikte aslında kendisi tek başına öldürücü bir hastalık değildir. Çünkü genellikle hastanın ihmali veya kontrole gitmeyi ertelemesi durumunda oluşan hastalığın komplikasyonlarından ölüm gerçekleşir. Bu da hastalığın erken tanısının önemini yansıtır.

Kanser vakalarının bir çoğunda görülen beyin tümörü, hücrelerin hızlı ve anormal şekilde büyüdüğü dinamik bir sistemdir ve nihayetinde bu anormal hücreler, sağlıklı hücreleri işlev, besin ve oksijenden mahrum ederek öldürür. Beyinde yabancı ve anormal hücreler bulunduğu tümör beyinde veya kafatasının içinde oluşur. Biyoloji biliminin uygulamalarından olan beynin matematiksel modellerinin incelenmesi; nöronlardaki akım iletimi, organlardaki oksijen ve karbondioksit değişimi ile çeşitli duyu organlarının (göz ve kulaklar) ve böbreklerin çalışması gibi insan vücudunu tepeden tırnağa içerir. Matematiksel hastalık teorisi, kanser gibi bazı hastalıkların tanı ve tedavisinde matematiksel yöntemlerin kullanımının bir analizini sunar. Genel olarak beyin kanseri tedavisi,

- Kanser hücrelerini öldürmeyi veya almayı hedefleyen tedavi (birincil tedavi),
- Kalan hücrelerinin yok edilmesini amaçlayan tedavi (adjuvan tedavi),
- Kanserden kaynaklanan yan etkileri tedavi etmeyi amaçlayan tedavi (destek tedavisi)

dahil birçok şekilde uygulanabilir (Enderling, ve Chaplain, 2014). Sağlık bilimleri çok karmaşık olduğu için matematikçilerin önce durumu anlamaları, sonra matematiksel bir model oluşturmaları ve bu modelin çıktılarını çeşitli tekniklerle azaltmaları gerekir. Daha sonra sonuçları gerçekçi gözlemlerle karşılaştırmaları gerekir ki matematiksel bir model kabul edilene kadar bu süreç tekrarlanır.

## 1.1 Biyolojik Süreçte Matematiksel Model

Matematiksel modelleme, biyolojik sürecin daha iyi anlaşılmasına yol açabilecek hipotezlerin geliştirilmesine ve test edilmesine olanak sağlayan ve biyolojik sorunları analiz etmeye yarayan güçlü bir araçtır. Gerçekçi ve kullanışlı bir modelin esasları şunlardır:

- Biyolojik problemin iyi bir şekilde anlaşılması ve değerlendirilmesi
- Önemli biyolojik olayların gerçekçi matematiksel gösterimi
- Çok önemli olan hususlarda tercihen nicel faydalı çözümlerin geliştirilmesi
- Matematiksel sonuçların tahminler açısından biyolojik olarak yorumlanması.

Bununla birlikte gerçek dünyada ideal bir matematiksel model için istenilen kriterler şu şekilde sıralanabilir (Cisneros-Sanchez vd., 2018):

- Modelin gerçek yaşamda bir temeli olmalıdır (fizyolojik temel).
- Oluşturulan model, gerçek dünyadaki durum hakkında var olan anlayışı geliştirmelidir.
- Modelde asgari sayıda parametre bulunmalıdır, modelde gösterilen değişkenler deneysel veri toplamak için ölçülebilir olmalıdır.
- Model, mikroskobik düzeyde ve ayrıca mikroskobik tümör büyümesinde genel anlayışı geliştirmelidir.
- Model, aynı tipte tümöre sahip farklı hastalara veya hayvanlara da uygulanabilmelidir.
- Tek bir matematiksel modelin, vücudun çeşitli kısımlarında ortaya çıkan farklı tümörleri temsil etmesi söz konusu değildir.

Temel olarak, matematiksel bir modelde

- Konstrüksiyon (nesnenin matematik diline dönüştürüldüğü bir süreç),
- Analiz (oluşturulan modelin çalışılması),
- Çalışmanın Sonuçlarının Yorumu (sonuçların elde edildiği nesneye uygulandığı değerlendirme ve yorum)

şeklinde üç aşamaya ihtiyaç vardır (Marion, ve Lawson, 2008). Burada kanserli tümör büyümesinin dinamiklerini anlamak, hastalar için daha iyi prognozlara yol açan daha etkili tedavi planları geliştirmeye yardımcı olabilir. Ayrıca, kanserin nasıl geliştiğinin ve tümörün nasıl büyüdüğünün anlaşılması, mevcut tedavi rejimlerini optimize edilmesi veya kişiselleştirilmesi, yeni tedavilerin veya farklı tedavilerin kombinasyonlarının etkisinin tahmin edilmesi ve tedaviye direnç gelişimi konusunda fikir vermesi bakımından matematiksel modeller büyük önem arz etmektedir (Swanson vd, 2003). Matematiksel modellemenin bir avantajı da, teoride herhangi bir parametreyi değiştirme ve etkisini analizleme ve böylece varsayımsal deneyleri simüle etme yeteneğidir. Modeldeki algılama eşiğini matematiksel olarak azaltarak, tıbbi görüntüleme alanında artan algılama yeteneklerinin kullanışlılığı görselleştirilebilmekte ve kuvvetlendirilmiş algılama türleri tanınabilen tümör miktarı arttırılabilmektedir. Buna karşın artış oranı, tümör pozisyonları ve dereceleri arasında çeşitlilik gösterir (Alvord ve Shaw, 1991).

Bununla birlikte bir matematiksel büyüme modellemesinde karşılaşılan zorluklar tümör başlangıcı, ilerleme, metastaz, tümör içi heterojenite, tedavi yanıtları ve tümör direnci şeklinde altı alanda sınıflandırılabilir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan beyin tümörleri sınıflandırması yakın zamanda değişmiştir ve yeni sınıflandırma tanıda, prognozun belirleyicilerini bulmada ve tedavi yanıtında doğruluk oranını arttırabilecek fenotipik ve genotipik parametrelerin kullanımını birleştirmektedir. Bu doğrultuda, matematiksel modelleme, bir tümörün zaman sürecini tahminine ve tedavi rejimlerinin optimize edilmesine yardımcı olarak bu yeni ve kişiselleştirilmiş tedavi çağının önemli bir bileşeni olacaktır. Mevcut modellerin karmaşıklığından dolayı modelciler ve doktorlar büyüme modeli tercihlerini ve farklı büyüme varsayımlarının, tedavinin etkinliğinin model tahminlerini nasıl değiştirebileceğini dikkatlice değerlendirmelidirler. Büyüme modelinin oluşturulmasıyla ilgili çeşitli kararlar model öngörülerinde önemli farklılıklarla sonuçlanır. Klinisyenler çok fazla (daha ciddi yan etkilere neden olabilir) veya çok az (muhtemelen bir tümörün büyümeye devam etmesiyle sonuçlanabilir) ilaç verebilirler. Nekrotik çekirdeğin, ekstra kapsül uzantısının ve anjiyogenezin öngörücü modellere nasıl entegre edildiğini tanımlamak için bir fikir birliğine ihtiyaç vardır. Bu nedenle, kullanılan veriler, tahminlerin yapıldığı

zamandaki dinamikleri daha güvenilir bir şekilde yansıtacaktır. Ağ biliminin, grafik ölçüm araçları kullanılarak nöro görüntüleme için daha fazla kullanımı, beyin tümörlerinin teşhisi ve tedavi sonrası anatomik ağ topolojisinin değerlendirilmesini gerektirecektir. Bu kullanım her seferinde anatomik ve fonksiyonel ağ yapımı için en iyi yaklaşımların tanımlanması ve bu bilgilerin bir tümör büyüme modeline nasıl entegre edilmesi gerektiği sorusunu gündeme getirmektedir. Günümüzde, özellikle kanser araştırmaları ve nörolojik hastalıklar alanında, pek çok hastalık odaklı ağ örneği ortaya çıkmaktadır. Özel hastalık odaklı modellerin geliştirilmesi, birden fazla biyolojik belirtecin onaylanmasını ve patofizyolojilerinin anlaşılmasını sağlayacaktır.

Sinir sistemini etkileyen neoplazmı olan hastalar için prognoz birçok faktöre bağlıdır. Prognozdaki ana unsur, tümörün anatomik bölgesini ve çeşitli tedavilerin etkinliğini göz önünde bulundurarak tümörün kantitatif olarak değerlendirilmesidir. Geliştirilen modellemenin hasta tedavisi üzerinde pratik bir etkiye sahip olduğuna inanmak için, gerçekçi modellemenin önemli bir parçası olduğuna inanılan daha ayrıntılı tıbbi bilgilerin verilmesi gerekmektedir. Bununla birlikte, tümör büyümesinin uzamsal dinamikleri için matematiksel bir model geliştirilmesi sürecinde önemli olan, proliferasyon veya büyüme hızı dahil olmak üzere model parametrelerini ve hücrelerin difüzyon katsayısını, art arda bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarından elde edilen klinik verilerden ve bağımsız deneysel çalışmalardan tahmin edilmesidir. Temel model, glioma tümör hücresi popülasyonunun, esas olarak proliferasyon ve difüzyonla yönetilen gelişimini dikkate almaktadır. Tümör hücrelerinin üstel olarak büyüdüğü varsayılmaktadır ki bu, biyolojinin ilgilendiği ölçeği, yani hastanın tahmini ölüm anını makul bir zamana yansıtabilir. Her ne kadar nekrotik çekirdek (ölü hücreler bölgesi) oluşumu bazı gliomalarda belirgin olsa da sadece yüksek oranda proliferatif olan, yavaş yayılan tümörler nekrozdan belirgin şekilde etkilenir. Ek olarak lojistik büyüme, önemsiz bir şekilde model sürecine dahil edilebilir. Daha sonra difüzyonun in vitro olarak (laboratuvar ortamında ya da yapay koşullarda) gözlenen hücre yayılma dinamiklerinin büyük ölçüde modellediği gösterilebilir.

Swanson'un glioma modeli göz önüne alındığında, konum  $\bar{x}$  ve zaman  $\bar{t}$  deki hücre sayısı  $\bar{c}(\bar{x}, \bar{t})$  olmak üzere temel model,

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \bar{\nabla} \cdot J + \rho \bar{c} \quad (1.1)$$

şeklinde boyutsal olarak bir koruma denklemdir. Burada  $\rho$ , proliferasyon ve ölüm (veya kayıp) dahil olmak üzere hücrelerin net büyüme oranını temsil eder. Ayrıca hücrelerin difüzyon akışı olan  $J$ , hücre yoğunluğunun  $\bar{V}$  gradyentiyle doğru orantılı olup  $\bar{D}$  (mesafe<sup>2</sup>/zaman), beyin dokusundaki hücrelerin difüzyon katsayısı olmak üzere

$$J = \bar{D} \bar{V} \bar{c} \quad (1.2)$$

şeklinde. Yukarıda sözü edilen teorik model, beyin dokusunun homojen olduğu düşünülerek, tümör hücrelerinin difüzyon ve büyüme hızları beyin boyunca sabit olarak alınmakta olup (1.1) temel denklemi

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \bar{D} \bar{V}^2 \bar{c} + \rho \bar{c} \quad (1.3)$$

biçiminde yazılabilir. Bu model, modelin dayandığı BT taramaları ile makul bir uyum sağlamış ve çeşitli tedavi senaryoları altında hayatta kalma sürelerinin tahmin edilmesinde şaşırtıcı derecede iyi sonuçlar vermiştir. Buna rağmen bu model, bazı varsayımlar ışığında yeniden gözden geçirilebilecek birkaç basit sadeleştirme içermektedir. Örneğin, belirli bir yerde bir glioma hücresi kaynağı verildiğinde, algılanabilir hücreler sayısal basitlik ile (ve anatomik sınırlar göz ardı edilerek) simetrik olarak kaynaktan dışarı doğru yayılır. Beyaz madde, glioma hücreleri için gri madde alanları arasında istila yolu olarak hizmet eder. Glioma hücreleri için difüzyon katsayısı (hareketlilik) beyaz maddede gri maddeden daha büyüktür. İn vivo çalışmalar, sıçanlara implante edilmiş malign glioma hücrelerinin beyin kontralateral yarımküresini hızla istila ederek beyaz madde izleri yoluyla dağıldığını göstermektedir. Dolayısıyla mevcut model, heterojen dokunun brüt görünür tümör sınırlarının klinik ve deneysel olarak gözlemlenen asimetrisini daha doğru bir şekilde taklit etmek için hücre difüzyonu ve tümör büyüme hızları üzerindeki etkilerini de içermektedir.

## 1.2 Tümör Büyümesinin Matematiksel Modellemesinin Tarihçesi

Kanser araştırmaları, katı (genellikle iyi huylu) tümörlerin 1 hücre, 2 hücre, 4 hücre, 8 hücre şeklinde sabit bir oranda ikiye katlanarak çoğalmasına dayanan temel kavram ile başlayarak basit üstel büyümenin matematiksel modellemesi açısından verimli bir zemin olmuştur. Bu kavram, aslında aynı zamanda insanlardaki kötü huylu tümörlere, özellikle de seri göğüs röntgeni tekniğiyle çalışılan metastazlara da uygulanması amacıyla Collins ve arkadaşları tarafından bulunmuştur (Collins vd, 1956). Ardından meme kanserlerinin radikal rezeksiyonunu takiben hayatta kalma süresini üstel büyüme oranı ile ilişkilendirilmiştir (Kusama, 1972). Lojistik (gompertzian) büyümenin devreye girmesi, tümör hücrelerinin kan dolaşımıyla ilerlemesi ve merkezi nekroz üretmesi nedeniyle daha sonraki aşamalarda büyümenin yavaşlamasına sebep olmuştur. Aslında belirli bir sıçan sarkomunda bulunan bu modelin nihai olarak sadeleştirilmesi (Mayneord, 1932), nekrotik çekirdeği çevreleyen canlı tümör hücrelerinin ince yüzeyi temelde sadece iki boyutta büyüdüğü için matematiksel olarak doğrusal hale gelmiştir. Bu aynı zamanda basit epidermoid kistler için de geçerlidir (Alvord, 1977). Tümör hücrelerinin kabaca görünür kütlenin dışına yayılabileceği, lokal olarak istila edebileceği, uzaktan metastaz yapabileceği ve tüm tümör hücrelerinin ölümsüz olmadığı kabul edildiğinde matematiksel kavramlar, zorunlu olarak orijinal basit katı tümör modelleri tarafından sağlanandan daha karmaşık hale gelmiştir. Deisboeck ve arkadaşları, beyin tümörlerinin karmaşık dinamik ve kendi kendini organize eden biyosistemler gibi davrandığını ve hücresel otomata ve ajan tabanlı modelleme ve görüntü işleme tekniklerini içeren bilgisayar görselleştirmeleri ve simülasyonları kullandığını öne sürmüştür (Deisboeck, 2001). Bu çalışmanın hücre kültürleri ile alakalı bazı uygulamaları vardır, ancak gerçek hastalarda gerçek gliomalara henüz uyarlanmamıştır. Deneysel çalışmalar ve teorik analizler, büyüme fraksiyonu ve hücre döngüsü kinetiğinin özellikle DNA sentezinin S-fazı ve tritiated timidin ve daha sonra bromodeoksiuridin dahil olma oranı kapsamlı bir şekilde tahmin edildiği hücresel kinetiğe yönelmiştir. Steel'in öncü çalışması (Steel, 1977), akış sitometrik analizlerinde birçok varyasyona yol açmış olup, hücresel ve genel kinetiğin tanımlarında yer alan zamanlar arasında bireysel hücreler için saatler ile birkaç gün, büyük tümörler için birçok gün ve hatta aylar olması gibi bir büyüklük sıralaması farkı olduğu hızla ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada

potansiyel ve gerçek hacim çiftleşme süreleri, hücre döngüsü ve DNA sentezleme süreleri, mitotik ve etiketleme indeksleri, hücre kaybı ve büyüme fraksiyonunu içeren oldukça zorlu denklemler formüle edilmiştir. Ameliyat sonrası geride kalan tümör miktarı ile ilgili ek düşünceler, daha yönetilebilir bir basitleştirmeye yönelik girişimleri doğurmuştur. Hacimi ikiye katlama süresinin 10 gün olması durumunda, bir 10-Am hücresinin 1 yılda yaklaşık 100 g tümör üreteceğinin bilinmesi, basit, yani biri çift logaritmik bir arka plan üzerine yerleştirilmiş birkaç eğik paralel çizgi için hepsi en az altı etiketli ekseni barındıran bir nomogramın geliştirilmesine yol açmıştır (Alvord ve Shaw, 1991). Bu nomogram, Steel'in denklemlerine yaklaşık çözümler sağlamıştır. Ancak, bu yalnızca bir aritmetik manipülasyon olmakla birlikte sızan bir gliomanın büyüme oranının nasıl ölçüleceğine ilişkin anahtar soruyu ele alamamıştır.

Beyin tümörlerinin biyolojisinin anlaşılması ve görüntüleme yeteneklerinin artması, beyin tümörü hastalarının bakımını olumlu yönde etkilemek için büyük bir fırsat olarak değerlendirilmektedir. Modern nörogörüntüleme tekniklerinin, tümör genetiği, terapötikler ve sinirbilimdeki gelişmeler ile olan etkileşimlerini anlamak için devamlı bir şekilde araştırmalar yapılmalıdır. Bu dönemlerde tartışılan yerleşik ve gelişen görüntüleme tekniklerinin çoğu, gelecek günlerde daha çok açıklanabilecek genetik, prognostik ve öngörücü bilgiler hakkında ek bilgilerin toplanmasını sağlayabilir. Beyin tümörü görüntülemesinin tespit edilmesi, ameliyat öncesi tanıyı iyileştirilme, tümörün dercesini belirleme ve hasta prognozunu tahmin etme, ameliyat ve radyasyon tedavisini planlama ve tedavi etkisini değerlendirme sürecine büyük ölçüde katkıda bulunur (Mabray, 2015).

Bütün bunlarla birlikte, tümörlerin zaman içinde geriye doğru rekonstrüksiyonu araştırılarak tümör büyümesi için iyi kurulmuş bir parabolik reaksiyon-difüzyon modelinin çözümü başlangıç durumu göz önüne alınarak formüle edilmiştir (Jaroudi vd, 2019). Kararlı bir çözüm elde etmek için doğrusal olmayan Landweber tipi bir yöntem önerilmiş, ihtiyaç duyulan ek operatörü bulmak ve yakınsamayı motive etmek için bazı matematiksel analizler yapılmıştır. Ayrıca, üç boyutlu Shepp-Logan fantomu ve bir MRI T1 ağırlıklı beyin taraması olan iki gerçekçi beyin modeli için sayısal simülasyonlar gerçekleştirildi. Bu aşamada simülasyonların farklı bir

parametre setiyle (farklı doğrusal olmayanlar dahil) üretilen verilerle gerçekleştirilmesi nedeniyle ek bir zorluk ortaya çıkmış, elde edilen sonuçlar teorik olarak olası beklenebilecekler ile iyi bir şekilde desteklenmiş ve zaman içinde geriye doğru daha gelişmiş tümör büyüme modellerinin daha ileri araştırmalarına açılarak istikrarlı sayısal sonuçların elde edilebileceği gösterilmiştir. Gelecekteki perspektifler arasında ise Difüzyon Tensör Görüntüleme tipini kapsayan genişletilmiş modellerin kullanılması, gerçek verilere karşı doğrulama, sayısal şemaların kararlılığı ve yakınsama testleri yer almaktadır.

Bu çalışmanın temel motivasyonu uygulamalı matematiğe ve özelinde matematiksel modellemeye olan ilgidir. Matematiksel modeller ve dinamik sistemler, fizik, biyoloji, astronomi ve ekonomi gibi diğer bilimlerden elde edilen sonuçları matematiksel çalışma yoluyla çıkarım yapma şansını ortaya koymuştur. Kanserın matematiksel modellemesinin temel amaçlarından biri, kanser hücrelerinin gelişiminin kalitesini ve yapısını bulmak ve hastalara ilaç enjeksiyonu için uygun bir kontrol biçimini belirlemek olması nedeniyle; beyin kanseri hastalarının bugüne dek karşılaştığı en büyük problemi çözebilmek adına diferensiyel denklemler yardımıyla ileri matematiksel modellerin nasıl oluşturulduğu temel anlamda incelenerek gelişmiş diferensiyel modelleme denklemlerinin bir biyomedikal uzmanlık alanındaki sorunları çözmekte nasıl kullanıldığı araştırılmıştır. Ayrıca bu çalışmada, tümör davranışı, bağışıklık sisteminin ana bileşenleri ve bunların birbirleri arasındaki ilişkiyi anlayabilmek amacıyla diferensiyel denklemlerin kullanıldığı matematiksel modeller değerlendirilmiştir.

## 2.BEYİN TÜMÖRÜ MODELLEMESİNDE DİFERENSİYEL DENKLEMLERİN KULLANIMI

Üstel, Lojistik, Lineer ve Gompertz modelleri gibi en yeni diferensiyel denklemler tümör büyümesini temsil etmek için kullanılır. Bu bölümde, tümörün gelişimini zamana göre belirlemek adına Gompertz yöntemi incelenecektir. Bu model büyümenin yüzey alanı ile orantılı olduğunu varsayar, ancak hücre ölümü nedeniyle tümör hacminde de bir azalma vardır. Bu modelin insan tümör büyümesinin en iyi açıklamasını sağladığı kabul edilmiştir.

Gompertz beyin tümörünün diferansiyel denklemi,

$$\frac{dV}{dt} = V(a - b \ln V) \quad (\text{temel formül})$$

şeklinde olup

$V$ : Belirli bir zamanda tümör büyümesinin hacmi

$a$ : büyüme sabiti

$b$ : büyüme geriliği sabiti

olarak alınmıştır. Burada  $N$ , belirli bir zamandaki hacim ile doğru orantılı hücre sayısını temsil etmek üzere yukarıdaki denklem

$$\frac{dN}{dt} = N(a - b \ln N) \quad (2.1)$$

biçiminde yazılabilir. Değişkenleri ayırma yöntemi kullanılarak,

$$\frac{dN}{N(a - b \ln N)} = dt \quad (2.2)$$

olup taraf tarafa integrasyon işlemi ile beraber

$$\int \frac{dN}{N(a - b \ln N)} = \int dt$$

elde edilir. Burada

$$y = a - b \ln N \quad (2.3)$$

alındığında

$$dN = - \left( \frac{N}{b} \right) dy \quad (2.4)$$

olup (2.3) ve (2.2) göz önüne alınarak

$$\int \frac{1}{N} \left( \frac{1}{y} \right) dN = \int dt$$

ve dolayısıyla (2.4) ten

$$-\frac{1}{b} \int \frac{dy}{y} = \int dt$$

yazılabilir. İntegrasyon yapılarak

$$\ln y = -bt + \ln c$$

ve sonucunda

$$y = ce^{-bt} \quad (2.5)$$

bulunur. (2.3) ten

$$a - b \ln N = ce^{-bt}$$

$$\Rightarrow \ln N = \frac{a - ce^{-bt}}{b}$$

olup genel çözüm

$$N = \exp\left(\frac{a - ce^{-bt}}{b}\right) \quad (2.6)$$

şeklinde elde edilir.

Sabit  $c$  yi bulmak için,  $t = 0$  anında hücre sayısının mevcut hacime karşılık geldiğini varsayarak  $N_{(t=0)} = N_0$  iken

$$\ln N_0 = \frac{a - ce^{-b \times 0}}{b}$$

bulunur ki bu ise

$$c = a - b \ln N_0$$

olduğunu gösterir. Dolayısıyla (2.6) dan

$$N = \exp\left(\frac{a - (a - b \ln N_0)e^{-bt}}{b}\right)$$

ile birlikte

$$N = \exp\left(\frac{a}{b} - \left(\frac{a}{b} - \ln N_0\right)e^{-bt}\right)$$

elde edilir.

## 2.1 Matematiksel Modeller

Matematiksel modeller genellikle beyin tümörlerinin davranışını anlamak ve tahmin etmek için de kullanılır. Tümör gelişimi ve büyümesini tanımlayan matematiksel modeller, hem tümör davranışını anlamamıza, hem de çeşitli tedavi seçenekleri geliştirilmesine ve ön test edilmesine yardımcı olabilir. Bu modeller, farklı tipte tümörlerin farklı anti-anjiyojenik ilaçlara karşı zayıf noktalarını görmemize yardımcı

olabilir ve yeni tedavi yöntemleri geliştirilmesi için yollar ortaya çıkarabilir. Matematiksel modeller ayrıca tümör prognozunu belirlemek için nicel bir çerçeve sağlar.

### 2.1.1 Matematiksel Model (A)

Temel matematiksel model, kemoterapinin etkisi dahil edilmeden, sıfır akış sınırı şartlarında beyin sınırları üzerinde verilmiştir. Burada dokunun homojen olduğu varsayılarak difüzyon katsayısı ve büyüme hızı parametresi sabit tutulur. Kemoterapiye bağlı hücre ölümünün, işlevin tedavisinin zamansal profilinin tanımlandığı doğrusal (lineer) bir çıkarma oranı ile modellenebileceği varsayılarak kemoterapinin etkisi ölçülebilir. Ayrıca, burada kabul edilen zaman çizelgesi için, kemoterapinin etkisinin, ilk yaklaşım olarak, sabit genlikli bir adım işlevi ile modellenebileceği varsayılır.  $k(t)c(x,t)$  ifadesindeki  $k(t)$  fonksiyonu tedavinin geçici profilini tanımlamak üzere

$$k(t) = \begin{cases} k_1 ; t_{1,i} \leq t \leq t_{1,i+1} , i = 1,3,5,7,9 \text{ için} \\ k_2 ; t_{2,j} \leq t \leq t_{2,j+1} , j = 1,3 \text{ için} \\ 0 ; \text{ diğer durumlarda} \end{cases} \quad (2.7)$$

olsun.

Burada  $t_{1,i}$  ve  $t_{1,i+1}$  ilk altı ilaçlı kemoterapi uygulaması çerçevesindeki beş tedavinin her birinin sırasıyla başlangıç ve bitiş sürelerini gösterirken  $t_{2,j}$  ve  $t_{2,j+1}$  ikinci sisplatin kemoterapi uygulamasının başlangıç ve bitiş sürelerine tekabül etmektedir. Bu durumda (1.3) temel (tek hücre tipi) denklemi

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\nabla^2 c + \rho c - k(t)c \quad (2.8)$$

şeklinde bulunur. Başlangıç koşullarının sağlanması gerektiğinden, ilk tarama sırasında difüzyon işleminin hücrelerin önceden bilinen olası tek tip dağılımını çoktan bozduğu varsayılarak hücrelerin tümörün merkezinde,  $x_0$  kabul edilen

seviyede, normal bir şekilde ve maksimum hücre yoğunluğu  $a$  ile dağıldığı göz önüne alınarak

$$c(x, 0) = a \exp\left(\frac{-|x - x_0|^2}{b}\right) \quad (2.9)$$

elde edilir. Burada  $b$ , tümör hücrelerinin yayılmasının bir ölçüsüdür. Sınır koşulları olarak, beynin dışına veya ventriküllerin içine sıfır hücre akışına ihtiyacı vardır ki bu sınırlamalar dahilinde

$$n \cdot \nabla c(x, t) = 0 \quad (2.10)$$

olur. Burada  $n$  sınırlara göre normal birim vektördür.

Bu nedenle, modeli iki hücre popülasyonunu da içerecek şekilde değiştirmek gerekir.  $c_1(x, t)$  olarak ifade edilen birinci hücre tipi,  $c_2(x, t)$  olarak ifade edilen ise ikinci hücre tipidir. Hücre ölümünün, kemoterapi sırasında bahsi geçen tedaviye karşı duyarlılığı olan hücrelerin sayısı ile orantılı olduğunu varsayılmıştır. İkinci tip tümör hücreleri, spontan ya da üç yıl önceki radyasyon terapisi ile indüklenen veya kemoterapinin başlangıcında indüklenen benzer bir mutasyonun neden olduğu daha erken bir genetik mutasyondan kaynaklanmış olabilir. Bu hipotez altında, ikinci hücre popülasyonunun çoğalması, bu hücre tipinin başlangıç yoğunluğuyla belirlenir.

$c_1(x, t)$  ve  $c_2(x, t)$  şeklinde iki hücre popülasyonunun aynı difüzyon katsayısı olan  $D$ , ancak muhtemelen  $r_1, r_2$  gibi farklı büyüme oranları ile ele alınabilir. Dolayısıyla iki hücre popülasyonu için (1.3) modeli

$$\frac{\partial c_1}{\partial t} = D \nabla^2 c_1 + c_1 r_1 - k_1(t) c_1 - k_2(t) c_1 ,$$

$$\frac{\partial c_2}{\partial t} = D \nabla^2 c_2 + c_2 r_2 - k_2(t) c_2 \quad (2.11)$$

şeklinde belirlenir. İlk hücre tipi  $c_1$  in her iki tedaviye de duyarlı olduğunu ve ikinci hücre tipi  $c_2$  nin ilk kemoterapiye dirençli ancak ilaçların ikinci kürüne duyarlı olduğunu varsayarak

$$k_1(t) = \begin{cases} k_1 ; t_{1,i} \leq t \leq t_{1,i+1} , i = 1,3,5,7,9 \text{ için} \\ 0 ; & \text{diğer durumlarda} \end{cases} ,$$

$$k_2(t) = \begin{cases} k_2 ; t_{2,1} + 4 \leq t \leq t_{2,2} + 6 \text{ için} \\ k_2 ; t_{2,3} \leq t \leq t_{2,4} + 2 \text{ için} \\ 0 ; & \text{diğer durumlarda} \end{cases} , \quad (2.12)$$

$$n \cdot \nabla c_1 = 0 ; n \cdot \nabla c_2 = 0 \quad (2.13)$$

elde edilir. Burada  $t_{1,i}$ ,  $i = 1,10$  ve  $t_{2,j}$ ,  $j = 1,4$  zamanları gösterir. İlk kemoterapinin tedavi başlangıcından tedavi bitimine kadar sürdüğü ancak ikinci kemoterapinin tedavi tarihinden 0 - 4 gün sonrasına kadar başlamadığı göz önüne alındığında, kesin zamanlama bilinmemekle birlikte bu varsayımlar klinik verilere uyumu artırmaktadır.

İlişkili sınır koşulları

$$n \cdot \nabla c_1 = 0 ; n \cdot \nabla c_2 = 0$$

için ilk boyutsal koşullar

$$c_1(x, 0) = a_1 \exp\left(\frac{-|x - x_0|^2}{b}\right),$$

$$c_2(x, 0) = a_2 \exp\left(\frac{-|x - x_0|^2}{b}\right) \quad (2.14)$$

şeklindedir.  $a = a_1 + a_2$  parametresi hücrelerin maksimum başlangıç yoğunluğu olup  $b$  parametresi ise tümör hücrelerinin yayılımını ölçer.  $a$  ve  $b$  nin ilk değerleri, ilk tarama sırasında alınan biyopsi ile belirlenen hücre yoğunluklarından ve ilk

tarama alanından hesaplanır, böylece ilk tarama sırasında tümör alanının simüle edilmiş değeri, deneysel olarak belirlenmiş olana yakın olur.  $a_1$  parametresinin (ilk popülasyondaki hücrelerin maksimum başlangıç yoğunluğu) yine de hesaplanması gerekir. Sınırlardan uzak homojen üç boyutlu bir tümör difüzyonu varsayarak, ilk taramada ölçülen farklı başlangıç alanlarına karşılık gelen farklı seviyelerde ilk hücre konsantrasyonu için farklı başlangıç koşulları seçilmiştir. Bu nedenle, 2. seviyedeki tümörün merkezinde bulunan ilk hücre yoğunluğu, 1. ve 3. seviyelerdekilerden daha fazladır. Buna göre, hücrelerin başlangıçtaki dağılımını karakterize eden  $b$  katsayısı, diğer iki seviyeye kıyasla, 2. seviyede biraz daha büyüktür.

### 2.1.2 Matematiksel Model (B)

Beyin kanseri hücreleri çok hızlı büyür ve herhangi bir zamanda sadece bir kısmı çoğalmaktadır. Çoğu kanser tedavisi yalnızca bu aktif fazdaki hücreleri öldürür. Bu durum, tümör hücresi net ölüm oranları belirlenirken modellerin bu kısıtlamayı göz önünde bulundurmaları gerektiği anlamına gelir.

Klonojenik hücreler adı verilen tümör hücrelerinin çok küçük bir kısmı (yaklaşık binde biri) tümörü yeniden büyütme yeteneğine sahiptir. Başka bir deyişle, tedaviden sonra tümörün tekrar büyümemesi için, bütün bu hücrelerin öldürülmesi gerekir. Glioblastoma multiforme (GBM) gibi bir tümör milyarlarca hücreye sahiptir ve şimdilik bu kadar yüksek bir öldürme oranına sahip hiçbir tedavi yöntemi bulunmamaktadır.

Örneğin, bir log tedavisi, tümör hücrelerinin %90 ını öldürür. İki log tedavisi (radyasyon gibi) tümör hücrelerinin %99 unu öldürür. Tedavinin sağlıklı hücrelerden ziyade tümör hücrelerini hedefleyebilmesi ve tümörün çevresine ulaşmak için beyin içinde hareket edebilmesi önemlidir. Bu durum, bahsi geçen tedavinin ne kadar işe yaradığını etkilemektedir.

$n(r, t)$ , beyin tümörü hücrelerinin  $r$  lokasyonunda ve  $t$  zamanındaki konsantrasyonu olsun. Burgess denklemi ele alındığında

$$\frac{\partial n(r, t)}{\partial t} = \frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( \frac{r^2 n(r, t)}{\partial r} \right) + pn(r, t) - k_t n(r, t) \quad (2.15)$$

olup burada

- $D$ , glioblastoma multiforme hücrelerinin invazifliğini ölçen difüzyon katsayısıdır (glioblastoma multiforme için günde 2 adet, 0,0013cm olarak tahmin edilmiştir) ki bu, glioblastoma multiforme hücrelerinin invazifliğini ölçer.
- $p$ , tümörün proliferasyon hızıdır.
- $k_t$ ,  $o$  anda (tedaviye-bağlı)  $t$  zamanındaki öldürme oranıdır ve  $r$  merkeze (glioblastoma multiformenin kaynağına) olan uzaklığı ölçer.

Yeniden ölçeklendirme yapıldığında ise durum

$$t = (p - k_t)T, \quad R = (|p - k_t|D)^2$$

şeklinde olur. Bu durumda (2.15),

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \frac{\partial^2 n}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial n}{\partial r} + n \quad (2.16)$$

parametresiz formu ile ifade edilebilir ki bu form

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \alpha \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + u \quad (2.17)$$

biçimde de yazılabilir. Buradaki amaç, model (2.17) yi stokastik duruma genellemektir.

$$du = \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} dt + udt + \sigma dW(t), \quad (2.18)$$

$\{W(t), t \geq 0\}$  durumuna uyarlanmış standart bir Wiener işlemi olsun. (2.18), bir hata katsayısı ile çarpılarak tanımı aşağıda verilmek üzere şu stokastik integral denklem göz önüne alınabilir:

$$u(x, t) = \phi(x) + \int_0^t \frac{\partial^2 u(x, s)}{\partial x^2} ds + \int_0^t u(x, s) ds + \sigma \int_0^t u(x, s) dW(s). \quad (2.19)$$

Burada  $\phi(x)$  fonksiyonunun  $(-\infty, \infty)$  aralığı üzerinde sürekli olduğu varsayılır.

### **Tanım 2.1:**

*Genel stokastik integral denklem*

$$x(t; w) = h(t; w) + \int_0^t f(t, s, x(s; w); w) ds + \int_0^t g(t, s, x(s; w); w) d\beta(s; w)$$

*şeklinde tanımlanır (Lisei ve Julitz, 2008).*

Aşağıdaki stokastik integral denklem göz önüne alınsın:

$$X_1(t) = 1 + \frac{\sigma^2}{2} \int_0^t X_1(s) ds - \sigma \int_0^t X_1(s) dW(s), \quad (2.20)$$

$$X_2(t) = 1 + \frac{\sigma^2}{2} \int_0^t X_2(s) ds - \sigma \int_0^t X_2(s) dW(s), \quad (2.21)$$

$$x(t; w) = X_1(t), \quad h(t; w) = 1, \quad \beta(s; w) = w(s),$$

$$f(t, s, x(s; w); w) = \frac{\sigma^2}{2} X_1(s) ds, \quad g(t, s, x(s; w); w) = -\sigma X_2(s) dW(s).$$

Bu durumda

$$v(x, t) = X_1(t) u(x, t) \quad (2.22)$$

için

$$\begin{aligned}
dv(x, t) &= X_1(t)du + u(x, t)dX_1(t) - \sigma^2 X_1(t) u(x, t)dt + \sigma^2 X_1(t) u(x, t)dt \\
&= X_1(t) \left[ \frac{\partial^2 u(x, t)}{\partial x^2} dt + u(x, t)dt + \sigma u(x, t)dW(t) \right] \\
&\quad + u \left[ \frac{\sigma^2}{2} X_1(t)dt - \sigma X_1(t)dW(t) \right] - \sigma^2 X_1(t) u(x, t)dt \\
&= X_1(t) \frac{\partial^2 u(x, t)}{\partial x^2} dt + X_1(t) u(x, t)dt + \sigma X_1(t)u(x, t)dW(t) \\
&\quad + \frac{\sigma^2}{2} u(x, t)X_1(t)dt - \sigma u(x, t)X_1(t)dW(t) - \sigma^2 X_1(t) u(x, t)dt \\
&= \frac{\partial^2 v(x, t)}{\partial x^2} dt + \frac{2 - \sigma^2}{2} v(x, t)dt
\end{aligned} \tag{2.23}$$

ve buradan

$$v(x, t) = \emptyset(x) + \int_0^t \frac{\partial^2 v(x, s)}{\partial x^2} ds - \frac{2 - \sigma^2}{2} \int_0^t v(x, s)ds \tag{2.24}$$

elde edilir. Denklem (2.24) ü çözmek için, alan ayrıştırma yöntemi kullanılarak bilinmeyen fonksiyonun bir dizi sonsuz seri ile temsil edilebileceği varsayılır:

$$v(x, t) = \sum_{i=0}^{\infty} v_i(x, t) . \tag{2.25}$$

Burada  $v_0(x, t) = \emptyset(x)$  olup (2.24) ve (2.25) ten ardışık yaklaşımlar yardımıyla

$$v_{n+1}(x, t) = \int_0^t \frac{\partial^2 v_n(x, s)}{\partial x^2} ds - \frac{2 - \sigma^2}{2} \int_0^t v_n(x, s)ds \tag{2.26}$$

elde edilir. Elde edilen alan polinomları (2.24) te göz önüne alındığında

$$v_0(x, t) = \emptyset(x) ,$$

$$\begin{aligned}
v_1(x, t) &= \int_0^t \frac{\partial^2 v_0(x, s)}{\partial x^2} ds - \frac{2 - \sigma^2}{2} \int_0^t v_0(x, s) ds \\
&= \int_0^t \frac{\partial^2 \emptyset(x)}{\partial x^2} ds - \frac{2 - \sigma^2}{2} \int_0^t \emptyset(x) ds \\
&= \frac{\partial^2 \emptyset(x)}{\partial x^2} t - \frac{2 - \sigma^2}{2} \emptyset(x) t ,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
v_2(x, t) &= \int_0^t \frac{\partial^2 v_1(x, s)}{\partial x^2} ds - \frac{2 - \sigma^2}{2} \int_0^t v_1(x, s) ds \\
&= \int_0^t \left( \frac{\partial^4 \emptyset(x)}{\partial x^4} - \frac{2 - \sigma^2}{2} \frac{\partial^2 \emptyset(x)}{\partial x^2} \right) s ds \\
&\quad - \frac{2 - \sigma^2}{2} \int_0^t \left( \frac{\partial^2 \emptyset(x)}{\partial x^2} - \frac{2 - \sigma^2}{2} \emptyset(x) \right) s ds \\
&= \left( \frac{\partial^4 \emptyset(x)}{\partial x^4} - \frac{2 - \sigma^2}{2} \frac{\partial^2 \emptyset(x)}{\partial x^2} \right) \frac{t^2}{2} - \frac{2 - \sigma^2}{2} \left( \frac{\partial^2 \emptyset(x)}{\partial x^2} - \frac{2 - \sigma^2}{2} \emptyset(x) \right) \frac{t^2}{2} ,
\end{aligned}$$

⋮

bulunur.

Eğer  $\emptyset(x) = \alpha x + \beta$  alınırsa, (2.24) denkleminde

$$v_0(x, t) = \alpha x + \beta ,$$

$$v_1(x, t) = \frac{\sigma^2 - 2}{2} (\alpha x + \beta) t ,$$

$$v_2(x, t) = \frac{(\sigma^2 - 2)^2}{4} (\alpha x + \beta) \frac{t^2}{2} ,$$

⋮

$$v_n(x, t) = \frac{(\sigma^2 - 2)^n}{2^n} (\alpha x + \beta) \frac{t^n}{n!}$$

olacaktır.



### 3. BEYİN TÜMÖRÜ İÇİN REAKSİYON-DİFÜZYON MODELLERİ

Beyin kanseri dünya çapında en yaygın kanserler türlerinden biridir. Kanser gelişimini anlamada güçlü bir yöntem de, tümörün gelecekteki durumunu tahmin etmek yoluyla veya kaynak lokalizasyonu ile başlangıç durumunu belirlemek amacıyla matematiksel modellerin ve simülasyonların kullanılmasıdır. Beyin tümörü büyümesini inceleyen popüler modeller, aşağıda yer alan reaksiyon-difüzyon tipinin kısmi diferansiyel denklemler ile ifade edilmesine dayanmaktadır:

$$\begin{cases} \partial_t u - \operatorname{div}(D(x)\nabla u) - f(u) = 0, & \Omega \times (0, T) \text{ üzerinde} \\ D\nabla u \cdot n = 0, & \partial\Omega \times (0, T) \text{ üzerinde} \\ u(0) = \varphi, & \Omega \text{ üzerinde} \end{cases}$$

Burada  $u = u(x, t)$  beyin bölgesinin  $x$  konumundaki ve  $t$  zamanındaki normalize tümör hücre yoğunluğunu,  $\operatorname{div}(D(x)\nabla u)$  terimi hücrelerini difüzyonunu ve  $f(u)$  ise proliferasyonu (çoğalma) belirtmektedir. Kanser araştırmaları konusundaki uygulamalı matematiğin araştırma sınırları çok hızla değişmekte ve tümörlerin gelişiminin daha iyi tahmin edilmesi amacıyla daha karmaşık modeller önerilmektedir. Bu alana yeni giren araştırmacıların, davranışları ve eksiklikleri hakkında bir fikir edinmeleri adına standart temel modellerin simülasyonlarını görmeleri faydalı olabilir. Bilebildiğimiz kadarıyla, bu tür modeller için literatürde sadece iki boyutlu simülasyonlar sunulmaktadır. Modeller kaçınılmaz olarak doğrusal olmadığından, olayı iki boyuta indirgeyip daha sade bir şekilde ifade etmek farklı ve gerçek olmayan davranışlar ortaya çıkarabilir. Dahası, tümör kaynağı lokalizasyonunun büyük potansiyel etkisine rağmen, bu sorunu ele alan çalışmalar çok az sayıda kalmıştır. Bu nedenle, bu tez çalışmasında, bir yandan literatürde daha az çalışıldığı için kaynak lokalizasyonu problemine odaklanılırken, diğer yandan beyin tümörleri için direkt problem ve ters problem olmak üzere iki problem üzerinde tam üç boyutlu simülasyonlarda dikkate alınmıştır. Bu aşamada direkt problem incelenerek araştırmaya başlanmış ve reaksiyon-difüzyon modeli için bir çözümün varlığının ve benzersizliğinin zayıf formülasyonların temel kavramları kullanılarak nasıl elde edilebileceği gösterilmiştir. Ayrıca, reaksiyon-difüzyon modelinin türetilmesine ve değiştirilmesine yardımcı olabilecek varyasyonel bir formülasyon da sunulmuş olup daha sonra beyin tümörü gelişimini tanımlamak için

yaygın olarak kullanılan reaksiyon-difüzyon modeli içinde gelişen hücre yoğunluklarının kaynağını yeniden yapılandırma soru problemine yaklaşmıştır. Yani, tümör hücrelerinin bir sonraki  $\phi = u(0)$  durumundan başlanarak

$$\begin{cases} \partial_t u - \operatorname{div}(D(x)\nabla u) - f(u) = 0, & \Omega \times (0, T) \text{ üzerinde} \\ D\nabla u \cdot n = 0, & \partial\Omega \times (0, T) \text{ üzerinde} \\ u(T) = \phi, & \Omega \text{ üzerinde} \end{cases}$$

$\phi = u(T)$  ilk uzamsal dağılımına ulaşılması hedeflenmiştir. Adi diferansiyel denklemler (örneğin Eikonal denklemi) sistemleri ile lineer olmayan kısmi diferansiyel denklemler modellerini tahmin etmeyi amaçlayan tümör kaynağı lokalizasyonu alanında yapılan araştırmaların çoğundan farklı olarak, parabolik denklemlerde ilk verileri yeniden oluşturmak için ters problemler teorisinden yararlanan yeni ve tamamen farklı bir matematiksel yaklaşımı -yani kaynağın geriye dönük bir parabolik problem olarak yeniden yapılandırılması- önerilmiştir. Bu yöntem, modeli adi diferansiyel denklemlere indirgeme esnasında ortaya çıkan belirsizlik kaynaklarını ortadan kaldırır, yani doğrudan reaksiyon-difüzyon modeli ile çalışılır. Geriye dönük parabolik problemler teorik bir bakış açısından klasik olsa da, kararlı bir sayısal çözüm elde etmek için yine de dikkatlice düzenlenmesi gerekir. Lineer durumda, yinelemeli düzenleme yöntemleri başarıyla kullanılmıştır. Bu alan, soyut parabolik denklemi, bir Hilbert uzayı ve nihai değer koşulu üzerinde etkili olan kendinden bitişik operatör katsayısı ile ele alan V. A. Kozlov ve V. G. Maz'ın fikirleri ve çalışmaları baz alınarak geliştirilmiştir. G. Baravdish, bu yinelemeli yöntemi birinci dereceden bir diferansiyel denklemle genişletmiştir.

### 3.1 Beyin Tümörlerinin Nümerik Rekonstrüksiyonu

Beyin tümörünün büyümesini tanımlayan matematiksel modeller geliştirmek amacıyla araştırmacılar, proliferasyon (çoğalma) ve difüzyon olmak üzere iki ana süreç üzerinde odaklanmışlardır. Bir paradigma olarak, belirli bir uzaysal lokasyonda, yeni tümör hücreleri bölünme (proliferasyon) veya yakın bir lokasyonda (difüzyon) yer değiştirme yoluyla ortaya çıkmaktadır.

(Murray, 2002) tarafından, beyinde tümör gelişimini formülize etmek gayesiyle

$$\begin{cases} \partial_t u - \operatorname{div}(D\nabla u) - f(u) = 0 & , \quad \Omega \times (0, T) \text{ üzerinde} \\ D\nabla u \cdot n = 0 & , \quad \partial\Omega \times (0, T) \text{ üzerinde} \\ u(x, 0) = \varphi & , \quad \Omega \text{ üzerinde} \end{cases} \quad (3.1)$$

şeklinde “reaksiyon-difüzyon formalizmi” olarak isimlendirilen sağlam bir model sunulmuştur. Burada

- $u(x, t)$ :  $x$  konumundaki tümör hücresi yoğunluğunu
- $\operatorname{Div}(D\nabla u)$ :  $\operatorname{Div}$  ve  $\nabla$  sırasıyla diverjans (ıraksama) ve gradyan (eğim) operatörlerini ve  $D$  difüzyon katsayısını
- $f(u)$ : tümör hücrelerinin proliferasyon fonksiyonunu
- $\varphi$ : başlangıçtaki tümör hücre yoğunluğunu
- $\partial\Omega$ : Neumann sınır durumunu, (tümör hücrelerinin beyin bölgesinin dışına yayılmadığını belirtir)
- $n$ : sınıra dikme durumundaki sınır birimini

göstermektedir.

### 3.2 Geriye Dönük Reaksiyon-Difüzyon Modelleri

Beyin bölgesi  $\Omega$  ile gösterilir ve üç boyutlu uzayda yeterince pürüzsüz bir şekilde sınırlanmış bölgedir.  $H^k(\Omega)$ ,  $k$  pozitif bir tamsayı olmak üzere  $\Omega$  de tanımlanan tüm  $u$  fonksiyonlarının kümesini,  $|s| = \sum_{i=1}^k s_i \leq k$  dereceden dağılımsal türevlerinin tümü  $L^2(\Omega)$  a ait olacak şekilde gösteririz. Ayrıca,  $H^k(\Omega)$  normlu bir Hilbert uzayı olup

$$\|u\|_{H^k(\Omega)} = \left( \sum_{|s| \leq k} \int \left| \frac{\partial^s u}{\partial x^s} \right|^2 dx \right)^{1/2}$$

şeklinde bir norma sahiptir.  $L^p(0, T; H^k(\Omega))$ ,  $p > 1$  kümesi, hemen her  $t \in (0, T)$  için  $u(t)$  elemanı  $H^k(\Omega)$  kümesine ait olan tüm fonksiyonlardan oluşur. Bu nedenle,  $L^p(0, T; H^k(\Omega))$  uzayı

$$\|u\|_{L^p(0,T;H^k(\Omega))} = \left( \int_0^T \|u\|_{H^k(\Omega)}^p dt \right)^{1/p}, \quad p > 1, \quad k \in \mathbb{Z}^+$$

normuna sahip bir normlu uzaydır.

Gösterim kolaylığı açısından  $u(x, t) = u(t)$  ile belirtilerek (3.1) problemi, ayrıca

$$\begin{cases} \partial_t u - \operatorname{div}(D\nabla u) - f(u) = 0 & , \quad \Omega \times (0, T) \text{ üzerinde} \\ D\nabla u \cdot n = 0 & , \quad \partial\Omega \times (0, T) \text{ üzerinde} \\ u(0) = \varphi & , \quad \Omega \text{ üzerinde} \end{cases} \quad (3.2)$$

şeklinde de ifade edilebilir olup  $L^2(0, T; L^2(\Omega))$  uzayında yalnız bir tek  $u$  zayıf çözümüne sahiptir (Jaroudi vd., 2017) ve  $u \in L^2(0, T; H^1(\Omega))$  dır. Bu çözümü bulabilmek adına

$$A: L^2(\Omega) \rightarrow L^2(\Omega), \quad A(\varphi) = u(T) \quad (3.3)$$

operatörü tanımlansın. (3.2) deki ana denklem lineer olmadığından  $A$  operatörü de genel olarak lineer değildir. Sözkonusu problemin tersi daha sonra

$$A(\varphi) = \psi \quad (3.4)$$

eşitliğinin  $\varphi$  ye göre çözümünü bulmak olarak tekrar düzenlenebilir. (3.3) de tanımlanan  $A$  operatörünün  $\varphi$  de bir *Fréchet türevine* sahip olması için,

$$A(\varphi + z) - A(\varphi) = A'(\varphi)z + o(\|z\|_{L^2(\Omega)}) \quad (3.5)$$

olarak gösterilen,  $z$  nin  $0$  ın komşuluğunda bulunduğu doğrusal (lineer) bir eşleştirmesi bulunmalıdır. Burada

$$o(\|z\|_{L^2(\Omega)})/\|z\|_{L^2(\Omega)} \rightarrow 0 \text{ iken } \|z\|_{L^2(\Omega)} \rightarrow 0$$

olup  $f$  nin  $A$  daki Fréchet türevi  $L_f(A, \cdot): \mathbb{C}^{n \times n} \rightarrow \mathbb{C}^{n \times n}$  lineerdir ve her  $E$  değeri için

$$f(A + E) - f(A) = L_f(A, E) + o(\|E\|)$$

sonucunu verir. Ayrıca,  $L_f(A, E)$  lineer olarak  $f(A + E) - f(A)$  ya yaklaşıır.

İleride  $A$  nın gerçekten bir Fréchet türevine sahip olduğunu doğrulanacak ve bu açık bir ifadeyle gösterilecektir. Bunun için

$$\begin{cases} \partial_t v - \operatorname{div}(D\nabla v) - f'_u(u(\varphi))v = 0 & , \quad \Omega \times (0, T) \text{ üzerinde} \\ D\nabla v \cdot n = 0 & , \quad \partial\Omega \times (0, T) \text{ üzerinde} \\ v(0) = z & , \quad \Omega \text{ üzerinde} \end{cases} \quad (3.6)$$

problemine ihtiyaç bulunmaktadır. Burada geçici olarak  $u(\varphi)$  gösterimi belirli bir başlangıç elemanı için (3.2) nin zayıf bir çözümü anlamında kullanılmakta olup benzer şekilde  $v(z)$  de (3.6) nın çözümüdür. Verilen bir  $z$  için

$$w = u(\varphi + z) - u(\varphi) - v(z) \quad (3.7)$$

olsun. Bu durumda

$$\begin{cases} \partial_t w - \operatorname{div}(D\nabla w) - f'_u(u(\varphi))w = f(u, z) & , \quad \Omega \times (0, T) \text{ üzerinde} \\ D\nabla w \cdot n = 0 & , \quad \partial\Omega \times (0, T) \text{ üzerinde} \\ w(0) = 0 & , \quad \Omega \text{ üzerinde} \end{cases} \quad (3.8)$$

olup

$$f(u, z) = f(u(\varphi + z)) - f(u(\varphi)) - f'_u(u(\varphi))(u(\varphi + z) - u(\varphi))$$

bulunur. Parabolik denklemlere zayıf çözümler için standart tahminler uygulayıp,  $f$  nin türevlenebilir olduğu varsayımı ile birlikte  $V$  nin  $w_0^{1,q}(\Omega) \cap L^p(\Omega)$ ,  $q \geq 1$ ,  $p \geq 1$  içinde bir fonksiyon olması durumunda,  $N, q$  ve  $p$  ye bağlı olarak pozitif bir  $C$  sabiti vardır, öyle ki

$$0 \leq \theta \leq 1, 1 \leq \gamma \leq \infty \text{ için } \|V\|_{L^\gamma(\Omega)} \leq C \|\nabla V\|_{L^q(\Omega)}^\theta \|V\|_{L^q(\Omega)}^{1-\theta}$$

dir. Buradan

$$\|w(T)\|_{L^2(\Omega)} \leq o\left(\|u(\varphi + z) - u(\varphi)\|_{L^2(0,T;L^2(\Omega))}\right) \quad (3.9)$$

sonucuyla beraber

$$\|w(T)\|_{L^2(\Omega)} \leq o(\|z\|_{L^2(\Omega)}) \quad (3.10)$$

elde edilir. (3.1) in çözümü sürekli olarak ilk verilere bağlıdır. Bu nedenle Fréchet türevinin (3.5) tanımı ile birlikte (3.3) denkleminde  $A$  operatörünün tanımını ve (3.7) tarafından verilen  $w$  elemanını kullanarak

$$f \text{ nin } x \text{ deki türevi, } T_x(y) = Df(x) \text{ iken } f(x+y) - f(x) - T_x(y) = o(\|y\|)$$

şeklinde bir tahminde bulunulabilir. Böylece,  $A$  nın  $\varphi$  de bir Fréchet türevi olduğu sonucuna varılarak

$$A'(\varphi)z = v(\varphi)T \quad (3.11)$$

elde edilir. Gerçekten,  $v$ , (3.6) nın bir çözümü olmak üzere (3.3) ve (3.7) den

$$w = A(\varphi + z) - A(\varphi) - v(z)$$

bulunur. Ayrıca (3.5) ten

$$w = A'(\varphi)z + o(\|z\|_{L^2(\Omega)}) - v(\varphi)T$$

olup  $z$  sıfırın komşuluğunda bulunduğundan  $\|z\|_{L^2(\Omega)} \rightarrow 0$  ve dolayısıyla da

$$w = A'(\varphi)z - v(\varphi)T$$

elde edilir. Ayrıca (3.8) in başlangıç koşulundan  $w(0) = 0$  olup

$$0 = A'(\varphi)z - v(\varphi)T$$

ve dolayısıyla

$$A'(\varphi)z = v(\varphi)T$$

yazılabilir. Ama bunun yerine, (3.4) için istikrarlı bir çözüm elde etmek amacıyla

$$r_{k+1} = r_k + \mu F'^*(r_k)(z - F(r_k)), \quad k = 0, 1, 2 \dots$$

ile  $\mu = -1$  ve  $A(\varphi) = \psi$  için

$$\varphi_{k+1} = \varphi_k - A'^*(\varphi_k)(A(\varphi_k) - \psi) \quad (3.12)$$

şeklinde lineer olmayan Landweber iterasyonları uygulanabilir (Chapko ve Kügler, 2004). Bunu uygulamak için, Fréchet'nin türevi  $A'(\varphi)$  e adjoint olan ve  $A'^*(\varphi)$  ile ifade edilen denklemi bulmak gerekmektedir. Burada  $A'(\varphi)$  lineer bir operatördür.

Ayrıca, (3.11) ile verilen Fréchet'nin adjoint türevi  $A'^*(\varphi)$  için

$$\begin{cases} \partial_t v - \operatorname{div}(D\nabla v) - f_u(u(\varphi))v = 0 & , \quad \Omega \times (0, T) \text{ üzerinde} \\ D\nabla v \cdot n = 0 & , \quad \partial\Omega \times (0, T) \text{ üzerinde} \\ v(T) = z & , \quad \Omega \text{ üzerinde} \end{cases} \quad (3.13)$$

probleminin  $v$  çözümü göz önüne alındığında

$$A'^*(\varphi)z = v(0) \quad (3.14)$$

dir. Dolayısıyla (3.11) den,  $A'(\varphi)$  nin self-adjoint olduğu sonucuna varılır. Bununla birlikte  $A'(\varphi)$  nün kompakt bir operatör olduğu rahatlıkla görülebilir.

Lineer olmayan Landweber yönteminin yakınsaması için

$$\|F(r) - F(\tilde{r}) - F'(\tilde{r})(r - \tilde{r})\| \leq \eta \|F(r) - F(\tilde{r})\| ,$$

$$\|A(\varphi) - A(\varphi_0) - A'(\varphi_0)(\varphi - \varphi_0)\| \leq \eta \|A(\varphi) - A(\varphi_0)\| , 0 < \eta < \frac{1}{2} \quad (3.15)$$

hipotezleri yeterlidir.  $\|A'(\varphi)\| \leq 1$  koşulunun sağlanması yakınsamayı garanti eder. Genel olarak, normun eşit veya daha küçük bir teklige sahip olmasını garanti etmek için  $\gamma \|A'(\varphi)\| \leq 1$  olacak şekilde  $\gamma$  parametresi eklenebilir. Her ne kadar sayısal deneylerde bir parametre (yani  $\gamma = 1$  ve dolayısıyla  $\|A'(\varphi)\| \leq 1$  olarak farzedilmesi) olmadan çalışmak iyi neticeler verse de, büyük olasılıkla bu parametre üzerinde detaylandırma yapıldığında iyileştirmeler elde edilebilir.  $A$ , Fréchet türevlenebilir olduğu için ilk başta neden (3.15) in sağ tarafında  $\|\varphi - \varphi_0\|$  olmadığı şaşırtıcı görünebilir. Bunun nedeni,  $\|\varphi - \varphi_0\|$  teriminin, yukarıdaki tahminin daha kısıtlayıcı olmasını sağlayan  $\|A(\varphi) - A(\varphi_0)\|$  dan çok daha büyük olabilme ihtimalidir.

## **4. BULGULAR**

### **4.1 Beyin Tümörlerinin Reaksiyon-Difüzyon Modellerinde Kaynak Lokalizasyonu**

Beyinde gelişen tümörler için iyi kurulmuş bir yaklaşıma sahip matematiksel modelde kaynak lokalizasyonunun önemi, lineer olmayan bir reaksiyon-difüzyon modeli içinde gelişen yoğunluk fonksiyonlarının kaynağını (başlangıç durumunu) bulmaktır. Başlangıç kaynağının rekonstrüksiyonu, çözüm ölçüm gürültüsü bakımından oldukça kararsız olduğu için sorunlu bir ters problemidir. Bu kararsızlık problemini çözmek için, lineer olmayan geriye doğru parabolik reaksiyon difüzyon modeli için lineer olmayan Landweber yöntemine dayanan yinelemeli bir düzenleyici prosedürü ortaya çıkartılmış ve ilk beyin tümörleri hücre yoğunluğunun kararlılığının belirlenmesi için uygulamaya konulmuştur (Jaroudi vd., 2016). Bu, bir dizi iyi konumlanmış ileri reaksiyon-difüzyon probleminin çözülmesi anlamına gelir. İterasyonlarda kullanılan ileri problemlerin iyi konumlanması gibi adımların matematiksel analizi yapılmıştır. Sayısal olarak, tümör hücrelerinin başlangıç yoğunluklarının kaynağının, basit ve karmaşık geometrik yapılardan oluşan her iki 2D görüntüleme verisi üzerinde iyi bir şekilde yeniden oluşturulduğu gösterilmiştir. Bu ilk deneyler, başlangıç kaynağını önerilen prosedür ve kabul edilen doğruluk ile istikrarlı bir şekilde almanın mümkün olduğunu göstermektedir.

### **4.2 Beyin Tümörlerinin Gelişimi Açısından Reaksiyon-Difüzyon Modelleri Boyutlarının 3-D Simülasyonları**

Beyin tümörlerinin büyümesinin incelenmesi amacıyla biyolojik arka plan ve matematiksel özellikler göz önüne alınarak iyi kurgulanmış reaksiyon-difüzyon tipi modeller oluşturulabilir. Ayrıca, modellerin alternatif türevleri ve modifikasyonları olasılığını içeren varyasyonel bir formülasyon da verilebilir. Bununla birlikte iki tip kurulumda, düşük ve yüksek dereceli glioma (beyin uru) için 3D Shepp-Logan fantomu ve Internet Beyin Segmentasyon Deposundan (IBSR) MRI T1 ağırlıklı beyin taraması ve her ikisi için de tümörlerin tam 3D simülasyonları gerçekleştirilir. Reaksiyon terimi, lojistik büyümeyi içerecek şekildedir. Bu simülasyonlar, hız ve

doğruluğu arttırmak için yeni hesaplamalarla birlikte uzayın standart sonlu fark ayrıklaştırması ve zaman türevleri kullanılması ile elde edilir ve iyi performans gösteren basit bir yaklaşım oluşturulur. Aslında simülasyonlar, tümörün büyümeyeceği bölgelere ulaştığında nasıl deforme olduğunu gösterir.

#### **4.3 Beyin Tümörlerinin Sayısal Rekonstrüksiyonu**

Beyin tümörlerinin zaman içinde geriye doğru rekonstrüksiyonunu, zaman içindeki son bir vakada tümör verildiğinde, tümör büyümesi için iyi kurgulanmış parabolik reaksiyon-difüzyon modelleriyle birlikte çözümün başlangıç durumunun bulunması formülize edilerek ortaya konulur. Daha sonra kararlı bir çözüm elde etmek adına bu ters problem için lineer olmayan Landweber tipi yöntemi önerilmektedir (Jaroudi vd., 2017). İhtiyaç duyulan adjoint operatörü bulmak ve yakınsamayı motive etmek için bazı matematiksel analizler yapılmıştır. Ayrıca, 3 boyutlu Shepp-Logan fantom ve MRI T1 ağırlıklı beyin taraması olmak üzere iki gerçekçi beyin modeli için tümör kaynağı lokalizasyonunun tam 3D simülasyonları verilir. Buna karşın, simülasyonların farklı parametrelerle (lineer olmayanlar dahil) oluşturulan verilerle gerçekleştirilmesiyle ilgili ek bir zorluk ortaya çıkmış olup elde edilen sonuçlar teorik olarak beklenebileceklerle iyi bir şekilde desteklenmiş ve zaman içinde geriye doğru daha ileri tümör büyüme modelleri hakkında daha ileri araştırmalar için istikrarlı sayısal sonuçların elde edilebileceği görülmüştür.

## 5. SONUÇ

Kanser çeşitli varyasyonlara sahip bir hastalık türüdür. Bu varyasyonların sebeplerinden biri olan beyin tümörlerinin büyümesi ve kontrolü için temel modellerden sadece bazıları bu tezde göz önünde bulundurulmuştur. Burada tartışılan basit doğrusal modellerde bile potansiyel olarak uygulanabilir sonuçların şaşırtıcı bir zenginliğinin olduğu görülmüştür. Matematiksel modeller, glioblastoma multiforme hastalığında en iyi tedavi olasılıklarını seçmek için klinik bir ortamla güncel bir bağlantıya sahip olmayıp bununla birlikte biyomedikal görüntüleme ve matematiksel modelleme, kanser biyolojisine dair bağımsız bir kavrayış sağlamaktadır. Klinik olarak ilişkili tümör büyümesi modellerinin ve tedavi yanıtlarının bir araya gelmesini sağlayan bu iki alanın birleşimidir. En uygun model, her bir deneyin faydaları ve bulgularına bağlı olacaktır. Glioblastoma multiforme büyümesinde rol alan bütün faktörler bilinemediğinden dolayı, matematiksel bir modelin doğruluk oranı zayıf olabilir. Yakın gelecekte, sürmekte olan araştırmaların belirli tümörler için deneysel modellerin geçerliliği veya geçersizliğini kanıtlamasıyla birlikte, temel araştırmalar bize genetik değişiklikler veya tümör büyümesini etkileyebilecek çevresel faktörler hakkında yeni bilgiler sağlayacaktır. Dünyanın dört bir yanındaki araştırmacılar, tümör büyümesinin hesaplanması ve tümör hücrelerinin dağılımı için matematiksel modeller uygulayabilir ve prognostik bilgiler ve kişiselleştirilmiş tedavinin etkinliği konusunda fikir birliğine varabilirler. Herhangi bir kanser sisteminin çözümlenmesi, doktorların görmeyi beklemeden tümörün boyutunu ne zaman artırıp azaltabileceğini bilmelerine ve hastanın hastalığa ne kadar direnç gösterdiğini öngörmelerine yardımcı olabilir. Daha sonra, ister cerrahi, ister kimyasal, ister radyasyon ile tıbbi yöntemler kullanarak tümörle savaşmak için vakit kazanılabilir. Dolayısıyla bu modellemelerdeki yaklaşımların daha çok geliştirilmesine ihtiyaç var olup maalesef günümüzde bu tehlikeli hastalık ile ilgili her şeyden bahsetmek halen imkânsızdır.

## KAYNAKLAR

- Albano, G., & Giorno, V. (2006). A stochastic model in tumor growth. *Journal of Theoretical Biology*, 242(2), 329-336.
- Alvord, Jr. E. C. (1977). Hypothesis: Growth rates of epidermoid tumors. *Annals of Neurology*, 2, 367-370.
- Alvord, Jr. E. C., & Shaw, C. M. (1991). Neoplasms affecting the nervous system in the elderly. In: Duckett S (eds), *The Pathology of the Aging Human Nervous System* (pp. 210-286). Philadelphia: Lea and Fabiger.
- Boondirek, A., Lenbury, Y., Wong-Ekkabut, J., Triampo, W., Tang, I. M., & Picha, P. (2006). A stochastic model of cancer growth with immune response. *Journal of the Korean Physical Society*, 49(4), 1652-1666.
- Bozkurt, F. (2014). Mathematical modeling and Stability analysis of the brain tumor glioblastoma multiforme (GBM). *International Journal of Modeling and Optimization*, 4(4), 257-262.
- Burgess, P. K., Kulesa, P. M., Murray, J. D., & Alvord, E. C. Jr. (1997). The interaction of growth rates and diffusion coefficients in a three-dimensional mathematical model of gliomas, *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 56(6), 704-713.
- Chapko, R., & K gler, P. (2004). A comparison of the Landweber method and the Gauss-Newton method for an inverse parabolic boundary value problem. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 169(1), 183-196.
- Cisneros-Sanchez, A. K., Flores-Alvarez, E., Melendez-Mier, G., & Roldan-Valadez, E. (2018). Basic principles of mathematical growth modeling applied to high-grade gliomas: A brief clinical review for clinicians. *Neurology India*, 66(6), 1575-1583.
- Coldman, A. J., & Murray, J. M. (2000). Optimal control for a stochastic model of cancer chemotherapy, *Mathematical Biosciences*, 168(2), 187-200.
- Collins V. P., Loeffler R. K., & Tivey H. (1956). Observations on growth rates of human tumors. *The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine*, 76(5), 988-1000.
- Deisboeck, T. S., Berens, M. E., Kansal, A. R., Torquato, S., Stemmer-Rachamimov, A. O., & Chiocca, E. A. (2001). Pattern of self-organization in tumor systems:

- complex growth dynamics in a novel brain tumor spheroid model. *Cell Proliferation*, 34(2), 115–134.
- El-Borai, M. M., & El-Said El-Nadi, K. (2013). Integrated semigroups and Cauchy problem for some fractional abstract differential equations. *Life Science Journal*, 10(3), 793-795.
- El-Said El-Nadi, K. (2005). On some stochastic differential equations and fractional Brownian motion. *International Journal of Pure and Applied Mathematics*, 24(3), 411-419.
- El-Said El-Nadi, K. (2005). On some stochastic parabolic differential equations in a Hilbert space. *Journal of Applied Mathematics&Stochastic Analysis*, 2005:2, 167-173.
- El-Said El-Nadi, K. (2006). Asymptotic methods and some difference fractional differential equations. *International Journal of Contemporary Mathematical Sciences*, 1(1), 3-13.
- El-Said El-Nadi, K. (2007). On the stability of some stochastic integro partial differential equations. *International Journal of Contemporary Mathematical Sciences*, 2(27), 1317-1326.
- El-Said El-Nadi, K., & El-Borai, M. M. (2013). An inverse fractional abstract Cauchy problem with nonlocal conditions. *Life Science Journal*, 10(3), 1705-1708.
- Enderling, H., & Chaplain, M. A. J. (2014). Mathematical modeling of tumor growth and treatment. *Current pharmaceutical design*, 20(30), 4934-4940.
- Evain, S., & Benzekry, S. (2016). *Mathematical modeling of tumor and metastatic growth when treated with sunitinib*. Inria Bordeaux Sud-Ouest. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01377994>.
- Jaroudi, R. (2018). Inverse mathematical models for brain tumour growth. Licentiate Thesis, Linköping University Institute of Technology. Linköping-Sweden.
- Jaroudi, R., Aström, F., Johansson, B. T., & Baravdish, G. (2019). Numerical simulations in 3-dimensions of reaction–diffusion models for brain tumour growth. *International Journal of Computer Mathematics*, 97(6), 1151-1169.
- Jaroudi, R., Baravdish, G., Aström, F., Johansson, B. T. (2016). Source Localization of Reaction-Diffusion Models for Brain Tumors. *38th German Conference on Pattern Recognition*, 414-425, Hannover-Germany.

- Jaroudi, R., Baravdish, G., Johansson, B. T., & Aström, F. (2019). Numerical reconstruction of brain tumours. *Inverse Problems in Science and Engineering* 27(3), 278-298.
- Lisei, H., & Julitz, D. (2008). A stochastic model for the growth of cancer tumors. *Studia Universitatis Babeş-Bolyai Mathematica*, 53(4), 39-56.
- Mabray, M. C., Barajas, R. F., & Cha, S. (2015). Modern brain tumor imaging. *Brain Tumor Research and Treatment*, 3(1), 8-23.
- Marion, G., & Lawson, D. (2008). *An introduction to mathematical modelling*. Edinburgh: Bioinformatics and Statistics Scotland, University of Bristol. <https://pdfs.semanticscholar.org/8512/e369e2a90eb86681e807b610b3dec35404ee.pdf?ga=2.81111511.1384936498.1600163499-1485289939.1565862530>.
- Mayneord, W. V. (1932). On the law of growth in Jensen's rat sarcoma. *American Association for Cancer Research Journals*, 16(4), 841-846.
- Moyo, S., & Leach, P. G. L. (2004). Symmetry methods applied to a mathematical model of a tumour of the brain. *Proceedings of Institute of Mathematics of NAS of Ukraine*, 50(1), 204-210.
- Murray, J. D. (2002). *Mathematical Biology: I. An Introduction*. New York: Springer-Verlag.
- Murray, J. D. (2003). *Mathematical Biology: II. Spatial Models and Biomedical Applications*. New York: Springer-Verlag.
- Ovsiannikov, L. V. (1982). *Group analysis of differential equations*. Massachusetts: Academic Press.
- Rockne, R., Alvord, E. C., Rockhill, J. K., & Swanson, K. R. (2009). A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy. *Journal of mathematical biology*, 58(4-5), 561-578.
- Steel, G. G. (1977). *Growth Kinetics of Tumors: Cell Population Kinetics in Relation to the Growth and Treatment of Cancer*. Oxford: Clarendon Press.
- Swanson, K. R., Bridge, C., Murray, J. D., & Alvord Jr, E. C. (2003). Virtual and real brain tumors: Using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. *Journal of the neurological sciences*, 216(1), 1-10.