

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ \* FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİR BOYUTLU TÜMÖR MODELİNİN MATEMATİKSEL  
ANALİZİ VE SAYISAL ÇÖZÜMÜ**

**YÜKSEK LİSANS**

**Erdem ALTUNTAÇ**

**Anabilim Dalı: Matematik**

**Danışman: Doç. Dr. Serdal PAMUK**

**KOCAELİ, 2009**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ\*FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİR BOYUTLU TÜMÖR MODELİNİN MATEMATİKSEL ANALİZİ VE  
SAYISAL ÇÖZÜMÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Erdem ALTUNTAÇ**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 23 Mayıs 2009**

**Tezin Savunulduğu Tarih : 26 Haziran 2009**

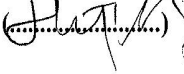
**Tez Danışmanı**

**Doç.Dr.Serdal PAMUK**

(..........)

**Üye**

**Yrd.Doç.Dr.Hülya SEVİNDİR**

(..........)

**Üye**

**Doç.Dr.Nalan ANTAR**

(..........)

**Kocaeli, 2009**

## ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Matematiksel biyoloji, matematiğin özellikle son 10–15 yılda özellikle üzerinde çalışılan ve önem kazanan bir çalışma alanı olmuştur. Biyolojinin hemen her konusunu matematiksel olarak yorumlayıp, sonuçların biyolojik gerçeklerle örtüştüğü gösterilebilmektedir. Biz bu çalışmada tümör oluşumu için gerekli olan endotel hücrelerin davranışlarının modelini elde edip inceleyeceğiz.

Yapılan bu çalışmanın, matematiksel biyoloji ile ilgili çalışmalara katkısının olmasını dilerim.

Beni bu konuya yönlendiren ve bana her konuda yardımını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Serdal PAMUK' a teşekkürü bir borç bilirim.

Yine, üzerimde emeği olan Kocaeli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Matematik Bölümü hocalarından Sayın Prof. Dr. Halis AYGÜN, Sayın Prof. Dr. Alemdar HASANOĞLU, Sayın Prof. Dr. Zahir MURATOĞLU, Sayın Doç. Dr. Serdal PAMUK ve daha ismini sayamadığım Matematik Bölümünün bütün değerli hocalarına; ayrıca Uzman Arzu ERDEM' e, ye, Arş. Gör. Salih TATAR' a ve Arş. Gör. Abdülkadir AYGÜNOĞLU' na ve benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmadan beni bu yaşa getiren, başarımın temel taşı olan AİLEME teşekkürü bir borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
SİMGELER.....	v
TÜRKÇE ÖZET.....	vi
İNGİLİZCE ÖZET.....	vii
BÖLÜM 1. GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2. DOĞRULAR YÖNTEMİ VE UYGULAMALARI.....	5
BÖLÜM 3. TÜMÖR ANJİYOGENEZİ.....	14
3.1. TÜMÖR ANJİYOGENEZİ VE MATEMATİKSEL MODELLENMESİ.....	14
3.2. TÜMÖR ANJİYOGENEZİ ESNASINDA KILCAL DAMAR BOZULMASININ MATEMATİKSEL MODELİ.....	17
3.3. TÜMÖR ANJİYOGENEZİ ESNASINDA KILCAL DAMAR BOZULMASININ MATEMATİKSEL MODELİNİN ZAMANDAN BAĞIMSIZ ÇÖZÜMÜNÜN TEKLİĞİ.....	26
SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	33
KAYNAKLAR.....	34
EKLER.....	36
ÖZGEÇMİŞ.....	50

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1: Tümör bulunan bölge.....	3
Şekil 2.1: Burger Deklemi' nden elde edilen nümerik ve analitik sonuçlar.....	8
Şekil 2.2: Burger Deklemi' nde $M = 51$ ve $tf = 0.7$ verileri için elde edilen nümerik ve analitik sonuçlar.....	9
Şekil 2.3: Burger Deklemi' nde $M = 51$ ve $tf = 0.5$ verileri için elde edilen nümerik ve analitik sonuçlar.....	9
Şekil: 2.4: Burger Deklemi' nde $M = 51$ ve $tf = 0.8$ verileri için elde edilen nümerik ve analitik sonuçlar.....	10
Şekild 2.5: Üstel kuvvetli Burger Deklemi' nde $M = 51$ , $m=0.5$ ve $tf = 0.05$ verileri için elde edilen nümerik ve analitik sonuçlar.....	11
Şekil 2.6: Üstel kuvvetli Burger Deklemi' nde $M = 51$ , $m=0.8$ ve $tf = 0.1$ verileri için elde edilen nümerik ve analitik sonuçlar.....	12
Şekild 2.7: Üstel kuvvetli Burger Deklemi' nde $M = 51$ , $m=0.3$ ve $tf = 0.5$ verileri için elde edilen nümerik ve analitik sonuçlar.....	12
Şekil 2.8: Üstel kuvvetli Burger Deklemi' nde $M = 51$ , $m=0.9$ ve $tf = 0.8$ verileri için elde edilen nümerik ve analitik sonuçlar.....	13
Şekil3.1: Anjiyogenez başlangıç safhası.....	14
Şekil 3.2: Normal sağlıklı bir damarın boyuna kesiti.....	15
Şekil 3.3: Anjiyogenezin başlangıç safhası.....	15
Şekil 3.4: Yeni damar oluşumu.....	15
Şekil 3.5: İlaç verilinceye kadar olan sürede kılcal damarların oluştuğunun sayısal sonucu.....	24
Şekil 3.6: İlaç verilinceye kadar olan sürede fibronektinin durumu.....	25
Şekil3.7: İlaç verildikten sonra yeni oluşan kılcal damarların sönmesi.....	25
Şekil 3.8: İlaç verildikten sonra anjiyostatin etkisi ile fibronektin kapanıyor.....	26

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1: (2.1) probleminden elde edilen en büyük bağıl hata miktarı.....	8
Tablo 2.2: (2.3) probleminden elde edilen $m$ değişkenine göre değişen en büyük bağıl hata miktarı.....	11

## SİMGELER

$\Re$	: Reel Sayılar Uzayı
$a(.,.)$	: Bi-linear form
$L_p(\Omega)$	: $\Omega$ bölgesinde $p$ ' inci kuvveti integrallenebilen fonksiyonlar uzayı
$C^m(\Omega)$	: $m$ negatif olmayan bir tam sayı olmak üzere kendisi ve $ \alpha  \leq m$ olmak üzere $\alpha$ . kısmi türevleri sürekli olan fonksiyonlar sınıfı
$H$	: Hilbert Uzayı
$\ \cdot\ $	: Banach uzayında norm
$\ \cdot\ _{0,p}$	: $L_p$ uzayında norm
$\ \cdot\ _{1,p}$	: $W_p^1$ uzayında norm
$\rightarrow$	: İleri tepkime
$\leftrightarrow$	: Tersinebilir tepkime

## Kısaltmalar

EH	: Entotel Hücre
ECM	: Ekstrasellüler matris
MH	: Mast hücre
MHY	: Mast hücre yoğunluğu
EH	: Endotel hücre
TAF	: Tümör anjiyogenez faktör

# BİR BOYUTLU TÜMÖR MODELİNİN MATEMATİKSEL ANALİZİ VE SAYISAL ÇÖZÜMÜ

Erdem ALTUNTAÇ

**Anahtar Kelimeler:** tümör anjiyogenezi, endotel hücre, perisit hücre, makrofaj hücre, mast hücre, matematiksel modelleme

**Özet:** Matematiksel biyoloji, matematiğin özellikle son 10–15 yılda oldukça üzerinde çalışılan ve önem kazanan bir çalışma alanı olmuştur. Biyolojinin hemen her konusunu matematiksel olarak yorumlayıp, sonuçların biyolojik gerçeklerle örtüştüğü gösterilebilmektedir. Biz de bu çalışmada kanser (tümör) oluşumu için gerekli olan endotel hücrenin davranışlarının matematiksel modelini elde edeceğiz.

Yukarıda bahsettiğimiz matematik modellemeyi enzim kinetiği kavramını kullanarak gerçekleştireceğiz. Bu modelin sayısal olarak çözümlerini ve bunların animasyonunu elde edeceğiz. Ayrıca sonuçları yapacağımız matematik analizler ile karşılaştıracamız ve biyolojide belirtildiği gerçeklerle örtüştüğünü matematiksel olarak göstereceğiz. Bunlar için ilk önce modelde geçen değişkenlerin boyut analizini yaparak bunları boyutsuz hale getirerek birimlerdeki karışıklığı gidereceğiz.

# MATHEMATICAL ANALYSIS AND COMPUTATIONAL SOLUTION OF ONE DIMENSIONAL MODEL OF TUMOR

Erdem ALTUNTAC

**Keywords:** tumor angiogenesis, mathematical modeling, endothelial cells, pericytes, macrophages, mast cells

**Abstract:** Mathematical biology, in the last 10–15 years, has become important and investigated areas of mathematics. Almost any aspect of biology has been subjected to mathematical analysis, and resulting in superimposition with the studied biological processes. Therefore we are planning to mathematically model the behavior of the endothelial cell which is required in the development of cancer.

In this study we will mathematically model the roles of the endothelial cells, pericytes, macrophages and mast cells in tumor angiogenesis. We will fulfill this modelling using the concept of enzyme kinetics. Thus we will obtain numerical solution and animation of the tumor angiogenesis. Furthermore, we will compare the outcome with the mathematical analysis. To achieve this, initially, we will do dimensional analysis, in doing so, we will make all variables nondimensional thus eliminating confusion in units.

## BÖLÜM 1. GİRİŞ

Mevcut kan damarlarından yeni kan damarlarının oluşmasına anjiyogenez denir. Anjiyogenez oldukça karmaşık bir mekanizma ile gerçekleşir. Ekstraselüler matris (ECM) ve matrisi çevreleyen hücrelerden salınan pek çok büyüme faktörü, sitokinler ve bunların reseptörleri anjiyogenezde temel rol oynar. Anjiyogenez kavramının tarihçesine bakıldığında yaklaşık 100 yıl önce tümör içerisinde yeni damar gelişimlerinden bahsedildiği görülmektedir. 1971 yılında dünyaca ünlü tıp doktoru Judah Folkman “tümör gelişimi anjiyogeneze bağımlıdır” diyerek anjiyogenez konusunda asıl gelişimi başlatmıştır. 80’li yılların ortalarında, bir araya getirilen bulgular gerçekten de tümörlerin anjiyogenezi uyardığını kanıtlamıştır.

Tümörün büyüklüğü  $0,5 \text{ mm}^3$  ün üstüne çıkınca tümörün beslenmesi anjiyogeneze bağımlı iken,  $0,5 \text{ mm}^3$  den daha küçük bir tümör, oksijen ve gıdayı difüzyon ile alabilmektedir [1].

Mast hücreleri (MH) ilk kez 1878 yılında Paul Ehrlich tarafından tanımlanmıştır. Mast hücrelerinin sahip olduğu büyük granüller yüzünden Paul Ehrlich bu hücrelerin yakınında buldukları doku hücrelerini besleyip, desteklediği kanısına varmıştı. Bu yanlış kanısından yola çıkarak bu hücrelere "mastzellen" yani "besleyen-hücreler" ismini vermiştir. Bugün mast hücrelerinin bağışıklık sisteminin bir parçasını oluşturduğu bilinmektedir. Mast hücreleri genellikle yuvarlak veya oval şekilde, 10–30  $\mu\text{m}$  çapındadırlar. Sahip oldukları salgı granülleri 0,3–2,0  $\mu\text{m}$  çapındadır.

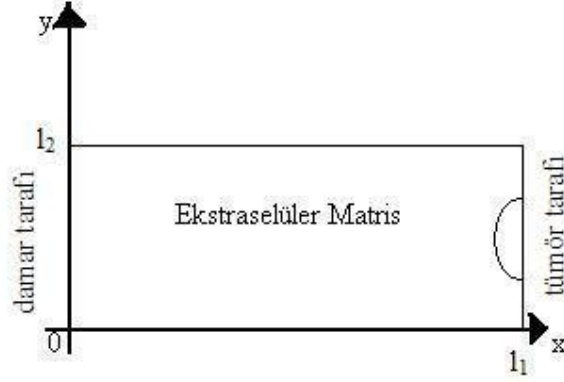
Mast hücre yoğunluğunda ki (MHY) artış tümörün büyümesine mi yoksa inhibe olmasına mı veya bunun tümör tipi, çevreye göre basit bir savunma reaksiyonundan mı kaynaklandığı halen kesin belirlenememiştir. Bu iddialar içinde, MH’nin parça kaybederek saldıdığı bazı maddelerle (anjiyogenik enzimler vb.) tümörün büyümesine, yayılmasına yol açtığı iddia edildiği gibi yine saldıdığı bazı maddelerle ile tümör

büyümesini inhibe ettiği bildirilmiştir. MH'lerin tümör ortamına eklenmesi ve degranülasyonunun inhibisyonuyla tümörün çoğaldığı bildirilmiştir [2].

Damar endotelini oluşturan endotel hücreleri (EH), anjiyogenez süreci içinde yer alan temel hücrelerdir. Perisitler ile birlikte kılcal damar duvarını oluştururlar ve ana damarları, dalları ve kılcal damar ağı oluşturucu genetik bilgileri içerirler. Erişkin insanlardaki vasküler endotel hücreler tipik olarak düşük dönme hızında olmalarına rağmen, yaşamları boyunca yeni kan damarları oluşturacak çoğalma kapasitesine sahiptirler. 70 kg' lik bir insanda bir trilyondan fazla endotel hücre, kan damarlarının içini döşer ve bu da yaklaşık 1000 m<sup>2</sup>'lik bir alana eşittir. Endotel hücrelerin yenilenme süreci 1000 günü geçer [1]. Endotel hücreleri kan damarlarının kaynağıdır. Göç edebilme ve çoğalabilme yetenekleri vardır. Ancak yeni kan damarı gelişimi için sadece endotel çoğalması yeterli değildir. Folkman' a göre "Tümör Anjiyogenez Faktör" (TAF) yapımını veya onun biyolojik fonksiyonunu önleyerek ya da yeni oluşan kan damarlarındaki endotel hücrelerini hedef alarak tümör anjiyogenezini ve tümör büyümesini bloke etmek mümkün olabilir [3].

Yetişkin kılcal damarlar iki tip hücreden oluşur: EH ve perisitler [4]. Perisitler bir şekilde fonksiyonel olarak yeni damar oluşumunda önemlidirler. Damar perisit kaybettiği zaman tümör oluşumunu tetikleyici kanama olur [5].

Yunanca'dan çevrildiğinde büyük-yiyiciler olan makrofajlar dokularda bulunan patojenlerin, ölü hücrelerin ve hücresel debrisin fagosite edilmesinden sorumlu hücrelerdir. Makrofajlar doğuştan bağışıklık sisteminin bir bölümüdürler. Makrofajlar monositlerden türer. Monositler kemik iliğinde büyür ve daha sonra kan dolaşımına girerler. Dolaşımdaki monositler enflamasyonun (iltihaplanma) kimyasal araçlarına (medyatörlerine) yanıt verirler. Bu araçlar (medyatörler) tarafından aktive edildiklerinde monositler endotelin içinden geçerler. Endoteli geçtikten sonra, monositlere makrofaj denir.



Şekil 1.1: Tümör bulunan bölge dikdörtgen bölge olarak düşünüldü

Biz yukarıda biyolojik açıklamaları yapılan hücrelerin anjiyogeneze nasıl katkıda bulduklarını dikkate alarak bir matematiksel model oluşturacağız. Modelimizi kurarken öncelikle enzim kinetiklerini daha sonra da Michaelis - Menten kinetiklerini kullanacağız. Modelde geçen tüm parametreleri (hücre difüzyon katsayıları, hücre çoğalma ve yok olma oranları, enzim kinetiği sabitleri, vs) belirledikten sonra diferensiyel denklemleri boyutsuz hale getireceğiz. Böylelikle birim açısından bir problem kalmayacaktır. Örneğin,  $x^* = x / l_1$ ,  $y^* = y / l_2$  dönüşümü yaparak ( $l_1$  damar ile tümör arasında ki uzaklığı,  $l_2$  ise de sağlıklı kılcal damarın uzunluğunu gösteriyor) Şekil 1.1’de ki dikdörtgen bölgeyi bir birim kareye dönüştürmüş oluruz. Modelimiz bir boyutlu uzay değişkenlerine bağlı olan diferensiyel denklemlerden oluşacaktır. Bu diferensiyel denklemlerden bir kısmı adi türevli bir kısmı da (hücre hareket denklemleri) kısmi türevli diferensiyel denklemlerden oluşacaktır. Bu oldukça büyük diferensiyel denklem sistemini “doğrular yöntemi” (method of lines) ile çözmeyi hedefliyoruz. Bu yöntemin esasını anlatmadan önce tarihsel gelişimine biraz değinmek yararlı olur. Doğrular yöntemi parabolik ve hiperbolik denklemlerin çözümünde kararlı (stable) ve basittir [6]. Bu denklemlerin doğrular yöntemi ile çözümü ilk olarak Sovyetler birliğinde 1930 yılında görülmüştür [6]. Sovyetler Birliği’ nin bu yöntem ile bağlantılı olan çalışmaları 1965 [7] ve 1968 [8] yıllarında yeniden görülmüştür. Doğrular yöntemine genel olarak bakış 1972 [9], 1978 [10], 1982 [11] yıllarında olmuştur. Bu yöntemin esası şöyledir: mevcut kısmi türevli diferensiyel denklemlerin sol yanında gözüken

zamana göre türevlerini sürekli tutup, sağ yanda gözüken uzay değişkenlerine göre kısmi türevleri diskretize edip bir adi türevli diferensiyel denklem sistemi elde etmektir. Böylelikle ortaya oldukça fazla sayıda denklemden oluşan bir adi türevli diferensiyel denklem sistemi meydana gelecektir. Bu büyük sistemi MATLAB<sup>®</sup> 'de kurulu olan hazır adi türevli diferensiyel denklem çözücülerinden “ode23” , “ode23s” veya “ode45” den birini kullanarak çözeceğiz. Duruma göre hücrelerin uzun zaman davranışlarını inceleyeceğiz. Bu nedenle problemimiz bazen kısa zaman aralıkları için de büyük değişiklikler gösterebilecektir (stiff problem) , böyle durumların üstesinden gelebilecek olan “ode23s” çözücüsünü kullanacağız. Doğrular yönteminin iyi bir yanı da şudur: açık yöntem (explicit method) de her zaman diliminde yakınsaklık koşulunun sağlanıp sağlanmadığının kontrol edilmesi gerekirken doğrular yönteminde zamanı sürekli tuttuğumuzdan dolayı bunu yapmaya gerek yoktur. Fakat bu yöntemin bir de dezavantajı eliptik denklemlere uygulandığında kararlı olmamasıdır [2]. Bu sistemin çözümünden elde edilen grafikler bizlere kılcal damarların zamanın belli anlarındaki davranışlarını gösterecektir. Bizler bunu animasyon olarak sunmayı amaçlıyoruz. Ayrıca bu kuracağımız modelin “in vitro” ortamda test edilebilir olması en büyük temennimiz olacaktır. Bunun gerçekleşmesi için muhtemelen laboratuarda lamel bir camın bir tarafına TAF büyüme faktöründen bir tarafına da yukarıda adı geçen dört hücreden birini ya da bir kaçını bırakarak bu hücrelerin hareketleri incelenebilir ve anjiyogenez oluşumu gözlemlenebilir.

Son olarak modelin matematiksel analizini yapacağız. Böylelikle modelden elde edilecek biyolojik sonuçları matematiksel olarak da ispat etmiş olacağız. Boyutsuz hale getirilmiş denklemlerin zamandan bağımsız (steady state) çözümleri ile bunların uzun zaman davranışları incelenecektir. Eğer bunlar örtüşüyorlar ise elde ettiğimiz çözümlerimizin kararlı olduklarını söyleyebileceğiz.

## BÖLÜM 2. DOĞRULAR YÖNTEMİ VE UYGULAMALARI

Basitlik için öncelikle aşağıdaki 1 boyutlu Burger denklemini ele alalım. Doğrular yönteminin gerçek çözümle uyduştugunu göstermek amacıyla denklemin bir analitik çözümü bulunup aradaki en büyük bağıl hata miktarı belirlenmiştir. Analitik çözümü “Adomian Ayırıştırma Yöntemi” ni kullanarak elde edeceğıiz. Bu yöntem kısaca EK-D’ de açıklanmıştır. Aşağıdaki örnek problemi ele alalım:

$$\begin{cases} u_t = (uu_x)_x, (x, t) \in \Omega_T := (0,1) \times (0,1) \\ u_x(0, t) = -\frac{1}{3(1-t)}, \forall t \in (0,1) \\ u_x(1, t) = 0, \forall t \in (0,1) \\ u(x, 0) = \frac{(x-1)^2}{6}, x \in (0,1) \end{cases} \quad (2.1)$$

Öncelikle problemin ayırıştırma yöntemi yardımıyla analitik çözümünü bulalım. Ayırıştırma yöntemine başlamak için önce bir başlangıç adımı seçmeliyiz. Bunun için  $u_0 = \frac{(x-1)^2}{6}$  koşulunu almak uygundur. Buradan hareketle Adomian Ayırıştırma Yöntemi’ nden gelen polinomun katsayıları şöyle belirlenir:

$$\begin{aligned} A_0 &= u_0(u_0)_x = \frac{(x-1)^2}{6} \frac{(x-1)}{3} = \frac{(x-1)^3}{18} \\ u_1 &= \int_0^t \frac{\partial A_0}{\partial x} dt = \int_0^t \frac{(x-1)^2}{6} dt = t \frac{(x-1)^2}{6} \Rightarrow A_1 = u_1(u_0)_x + u_0(u_1)_x \\ &= t \frac{(x-1)^2}{6} \frac{(x-1)}{3} + t \frac{(x-1)^2}{6} \frac{(x-1)}{3} \\ \Rightarrow A_1 &= t \frac{(x-1)^3}{9} \end{aligned}$$

$$u_2 = \int_0^t \frac{\partial A_1}{\partial x} dt = \int_0^t \frac{(x-1)^2}{3} dt = t^2 \frac{(x-1)^2}{6} \Rightarrow A_2 = u_2(u_0)_x + u_1(u_1)_x + u_0(u_2)_x$$

$$\Rightarrow A_2 = t^2 \frac{(x-1)^2}{6} \frac{(x-1)}{3} + t^2 \frac{(x-1)^2}{6} \frac{(x-1)}{3} + t^2 \frac{(x-1)^2}{6} \frac{(x-1)}{3}$$

$$\Rightarrow A_2 = t^2 \frac{(x-1)^3}{6}$$

$$u_3 = \int_0^t \frac{\partial A_2}{\partial x} dt = \int_0^t t^2 \frac{(x-1)^2}{2} dt = t^3 \frac{(x-1)^2}{6} \dots u_n = t^n \frac{(x-1)^2}{6}$$

$$\Rightarrow \phi_n(x,t) = \sum_{k=0}^n u_k(x,t), n \geq 0$$

$$\Rightarrow \phi_n(x,t) = \sum_{k=0}^n t^k \frac{(x-1)^2}{6}$$

Elde edilen bu serinin genel terimine baktığımızda  $0 \leq t < 1$  için seri bir geometrik seridir ve aşağıdaki eşitlik sağlanır.

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \phi_n(x,t) = \frac{(x-1)^2}{6(1-t)}, \forall t \in [0,1)$$

Bu elde edilen sonuca göre, doğrular yöntemi ile hazırlanan algorithmada bu fiziksel olayın geçtiği zamanı daima  $[0,1)$  olarak seçeceğiz.  $t > 1$  durumu için ise, başlangıç olarak ne alınırsa alınsın sonraki adımlar için bir önceki ile benzer işlemler uygulandığında çıkacak olan dizinin ıraksak olduğu gözlemlenebilir. Yani (2.1) ile

$$\text{verilen Burger denkleminin } u(x,t) = \frac{(x-1)^2}{6(1-t)} \text{ çözümü } \forall t \in [0,1) \text{ için geçerlidir.}$$

Şimdi de (2.1) ile verilen problemin nümerik çözümünü doğrular yöntemi ile nasıl elde ettiğimizi anlatalım. Giriş bölümünde bahsettiğimiz gibi kısmi türevli diferensiyel denklemin sol yanında gözükken zamana göre türevi sürekli tutup, sağ yanda gözükken x uzay değişkenine göre kısmi türevi diskretize edip bir adi türevli diferensiyel denklem sistemi elde edeceğiz. Bu amaçla ilk adım olarak aşağıdaki kafesi tanımlayalım:

$$w_{hr} := \{x_i, t_j : x_i = ih, t_j = j\tau, 1 < i < N, 1 < j < M\}$$

Tanımlanmış kafeste verilen N ve M sırasıyla x eksenindeki nokta sayılarını ve t zaman eksenindeki nokta sayılarını vermektedir. (2.1) probleminin  $u(x, t)$  analitik çözümüne  $\forall i$  için  $u_i(x, t)$  ler ile yaklaşabileceğimizi varsayalım. Bu durumda 1. mertebeden türev  $u_x \approx (u_{i+1} - u_{i-1})/2h$  ve 2. mertebeden türev de  $u_{xx} \approx (u_{i+1} - 2u_i + u_{i-1})/h^2$  olarak verilebilir. Bu bilgiler ışığında (2.1) probleminin adi türevli diferansiyel denklem sistemi sınır ve başlangıç koşulları ile birlikte aşağıdaki biçimde yazılabilir:

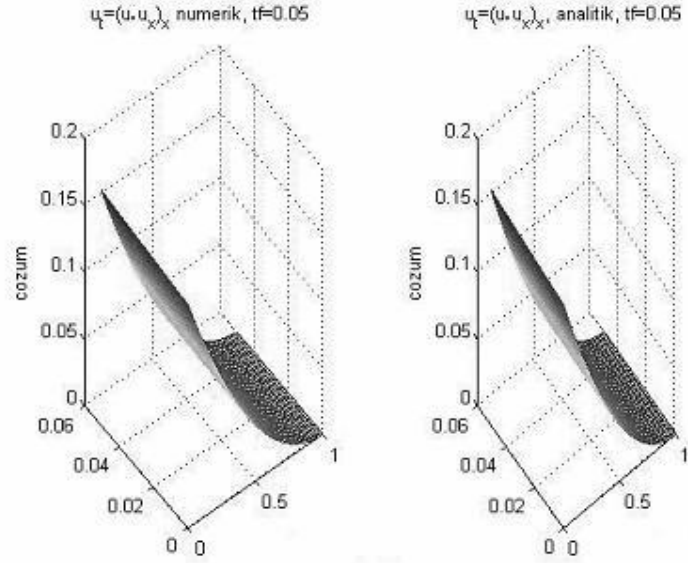
$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{du_i}{dt} = \left( \frac{u_{i+1}^2 - 2u_i^2 + u_{i-1}^2}{2h^2} \right), \quad \forall 1 < i < N \\ \left. \frac{u_{i+1} - u_{i-1}}{2h} \right|_{i=1} = -\frac{1}{3(1-t)}, \quad \forall t \in (0,1) \\ \left. \frac{u_{i+1} - u_{i-1}}{2h} \right|_{i=N} = 0, \quad \forall t \in (0,1) \\ u(ih, 0) = \frac{(ih-1)^2}{6}, \quad \forall 1 < i < N \end{array} \right. \quad (2.2)$$

Buradan hareketle doğrular yönteminden yararlanarak MATLAB programında hazırladığımız algoritmayı tanıtalım. Bunun için iki farklı m dosyası oluşturuldu. İlk dosyalarda problemin başlangıç koşulu, kafes tanıtılıp, ardından “ode23” hazır çözücü ile nümerik olarak çözdürülüp analitik çözüm ile kıyaslanıyor. İkinci dosya, yani “F8” adını verdiğimiz dosya ise (2.2) ile verilen şemanın, sınır koşulları da göz önünde bulundurularak tanıtıldığı dosyadır. Bu anlatılanların MATLAB dilinde ki hali EK-A’ da verilmiştir.

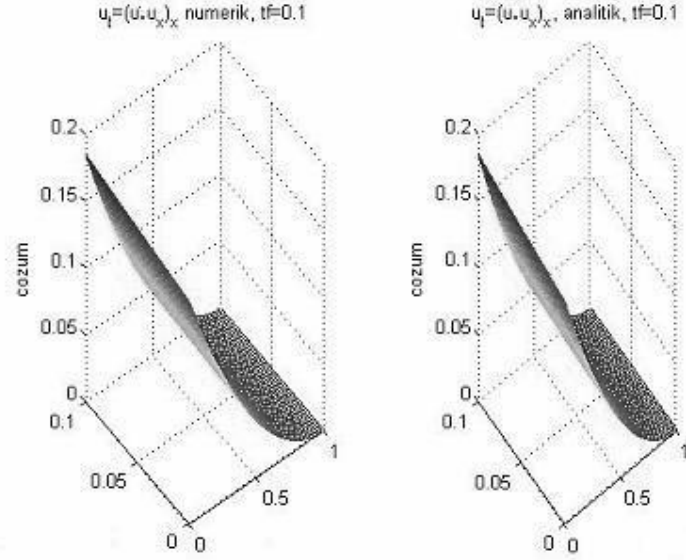
Bu program çalıştırıldığında x bağımsız uzay değişkeninin parçalanma sayısı ve “tf” bitiş zamanı için girilen her bir farklı değere karşılık gelen en büyük bağıl hata miktarı tablosu aşağıda verilmiştir.

Tablo 2.1: (2.1) probleminin doğrular yöntemi ile çözümlünden elde edilen en büyük bağıl hata miktarları

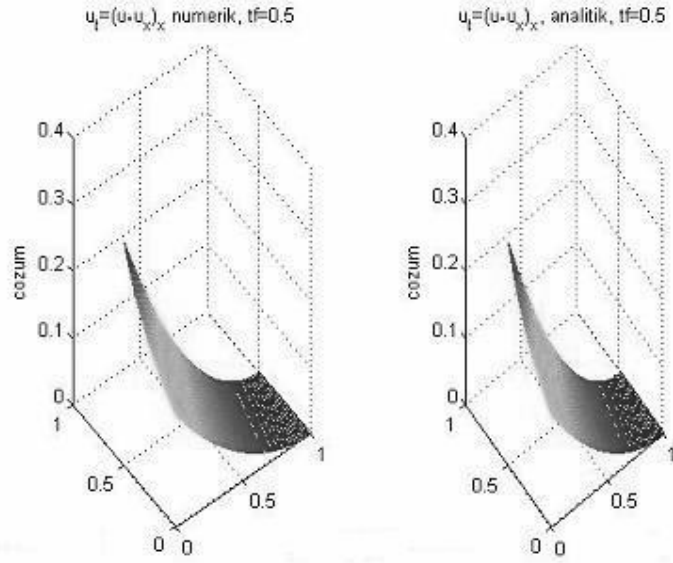
<b>x bağımsız uzay değişkeninin parçalanma sayısı: M</b>	<b>Olayın bitiş zamanı: tf</b>	<b>En büyük bağıl hata</b>
51	0.05	1.1965e-005
51	0.1	1.3246e-005
51	0.5	3.706e-005
51	0.8	6.6551e-005



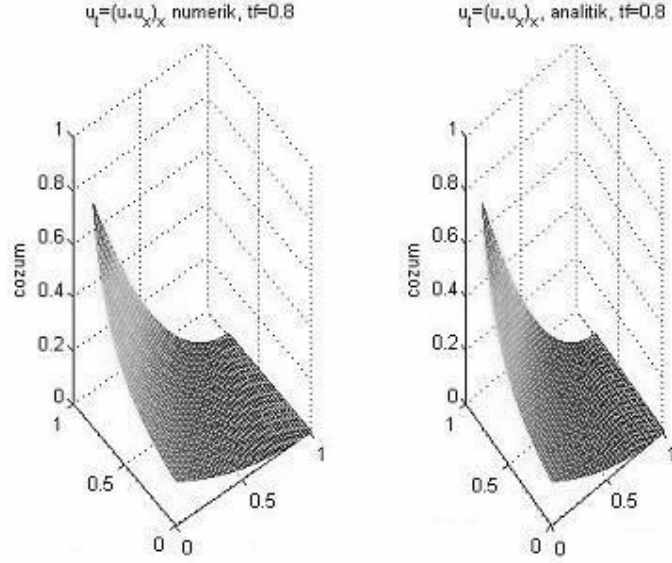
Şekil 2.1: (2.1) probleminin M=51 ve tf=0.05 verileri ile elde edilen nümerik (sol taraftaki resim) ve analitik (sağ taraftaki resim) çözümlerinin grafikleri



Şekil 2.2: (2.1) probleminin  $M=51$  ve  $tf=0.1$  verileri ile elde edilen nümerik (sol taraftaki resim) ve analitik (sağ taraftaki resim) çözümlerinin grafikleri



Şekil 2.3: (2.1) probleminin  $M=51$  ve  $tf=0.5$  verileri ile elde edilen nümerik (sol taraftaki resim) ve analitik (sağ taraftaki resim) çözümlerinin grafikleri



Şekil 2.4: (2.1) probleminin  $M=51$  ve  $tf=0.8$  verileri ile elde edilen nümerik (sol taraftaki resim) ve analitik (sağ taraftaki resim) çözümlerinin grafikleri

Şimdi daha karmaşık bir yapıya sahip olan başka bir Burger denklemini ele alalım.

$$\begin{cases}
 u_t = (u^m u_x)_x, & (x, t) \in \Omega_T := (0,1) \times (0,1) \\
 u_x(0, t) = (mt + 1)^{1/(m-1)}, & \forall t \in (0,1) \\
 u_x(1, t) = (m + mt + 1)^{1/(m-1)}, & \forall t \in (0,1) \\
 u(x, 0) = (mx + 1)^{1/m}, & x \in (0,1)
 \end{cases} \quad (2.3)$$

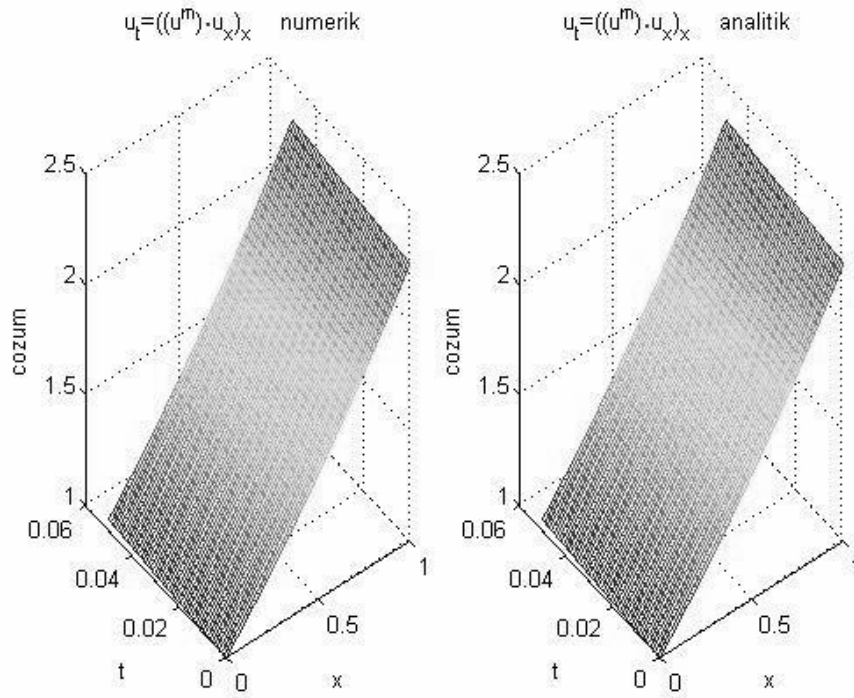
Bu problemin de analitik çözümü yine benzer şekilde Adomian Ayrıştırma Yöntemi ile elde edilebilir. Bu analitik çözüm  $u(x,t) = (mx+mt+1)^{1/m}$  dir [23].

Bu problemin çözümünü veren MATLAB programı ile yazılmış algoritma EK-B'dedir.

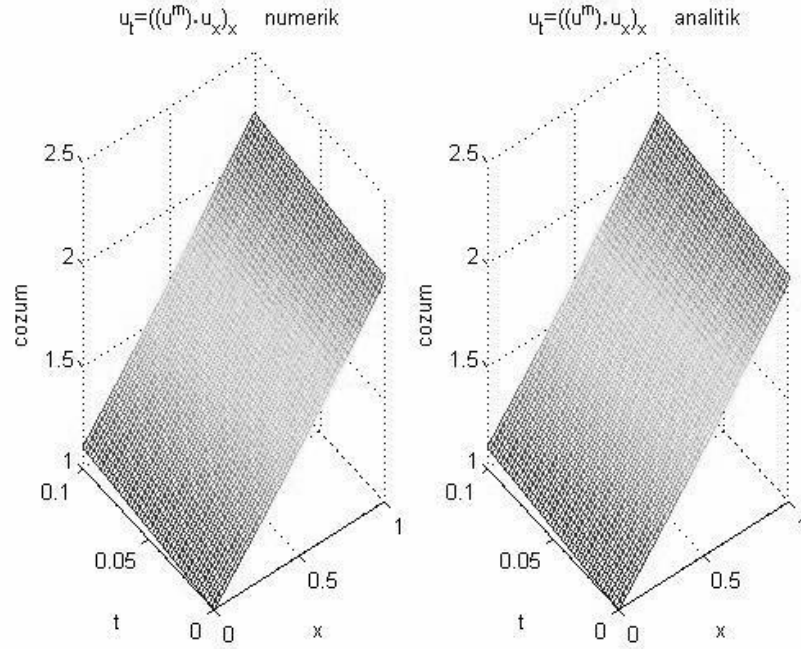
Bu program çalıştırıldığında  $x$  bağımsız uzay değişkeninin parçalanma sayısı, "tf" bitiş zamanı ve  $m$  üstel değeri için girilen her bir farklı değere karşılık gelen en büyük bağıl hata miktarı tablosu aşağıda verilmiştir.

Tablo 2.2: (2.3) probleminin doğrular yöntemi ile çözümlünden elde edilen m üstel değerine bağlı olarak değişen en büyük bağlı hata miktarları

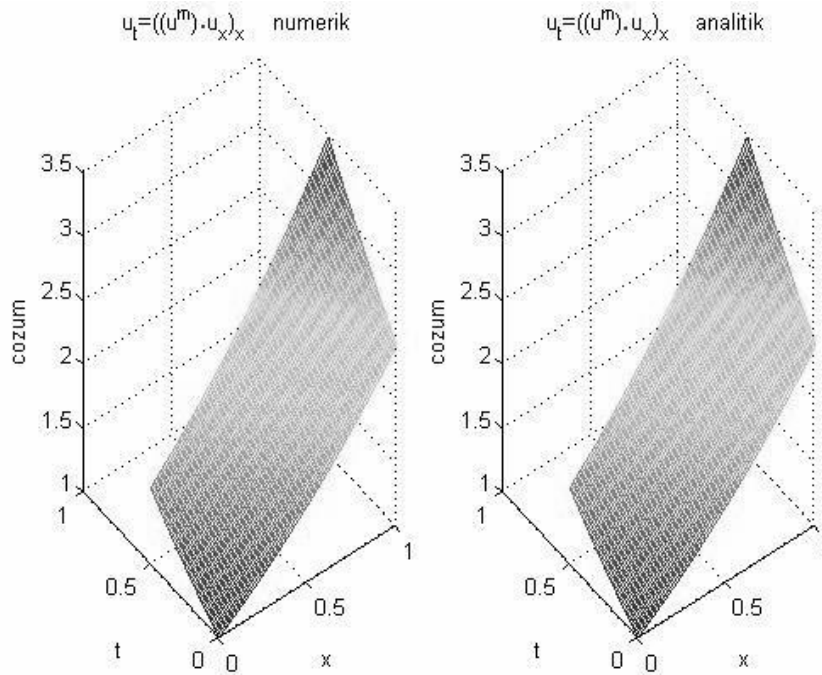
x bağımsız uzay değişkeninin parçalanma sayısı: M	Üstel değer: m	Olayın bitiş zamanı: tf	En büyük bağlı hata
51	0.5	0.05	0.0015
51	0.8	0.1	0.0023
51	0.3	0.5	0.0233
51	0.9	0.8	0.0175



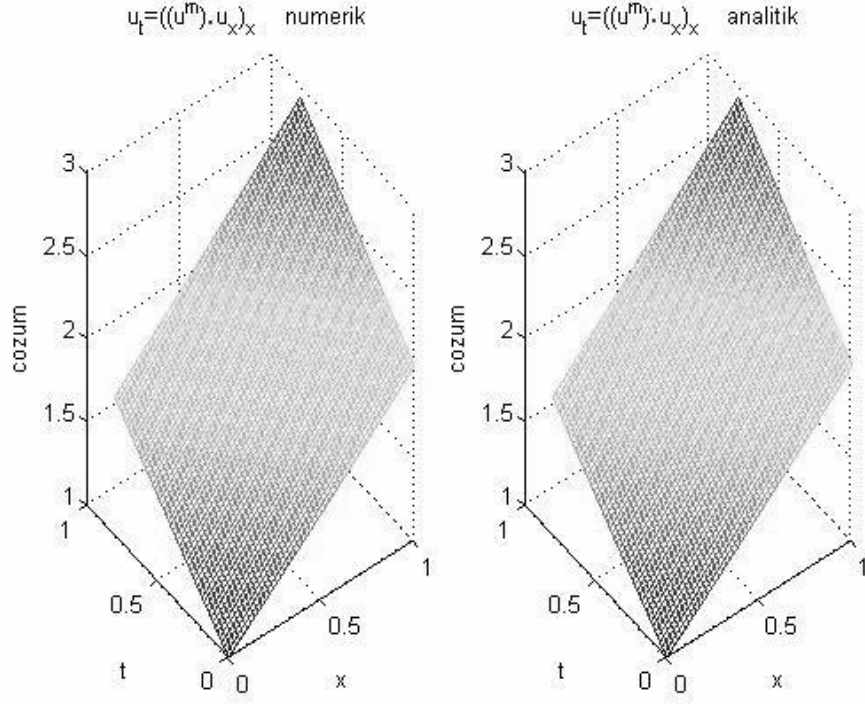
Şekil 2.5: (2.3) probleminin M=51, tf=0.05 ve m = 0.5 verileri ile elde edilen nümerik (sol taraftaki resim) ve analitik (sağ taraftaki resim) çözümlerinin grafikleri



Şekil 2.6: (2.3) probleminin  $M=51$ ,  $t_f=0.1$  ve  $m = 0.8$  verileri ile elde edilen nümerik (sol taraftaki resim) ve analitik (sağ taraftaki resim) çözümlerinin grafikleri



Şekil 2.7: (2.3) probleminin  $M=51$ ,  $t_f=0.5$  ve  $m = 0.3$  verileri ile elde edilen nümerik (sol taraftaki resim) ve analitik (sağ taraftaki resim) çözümlerinin grafikleri



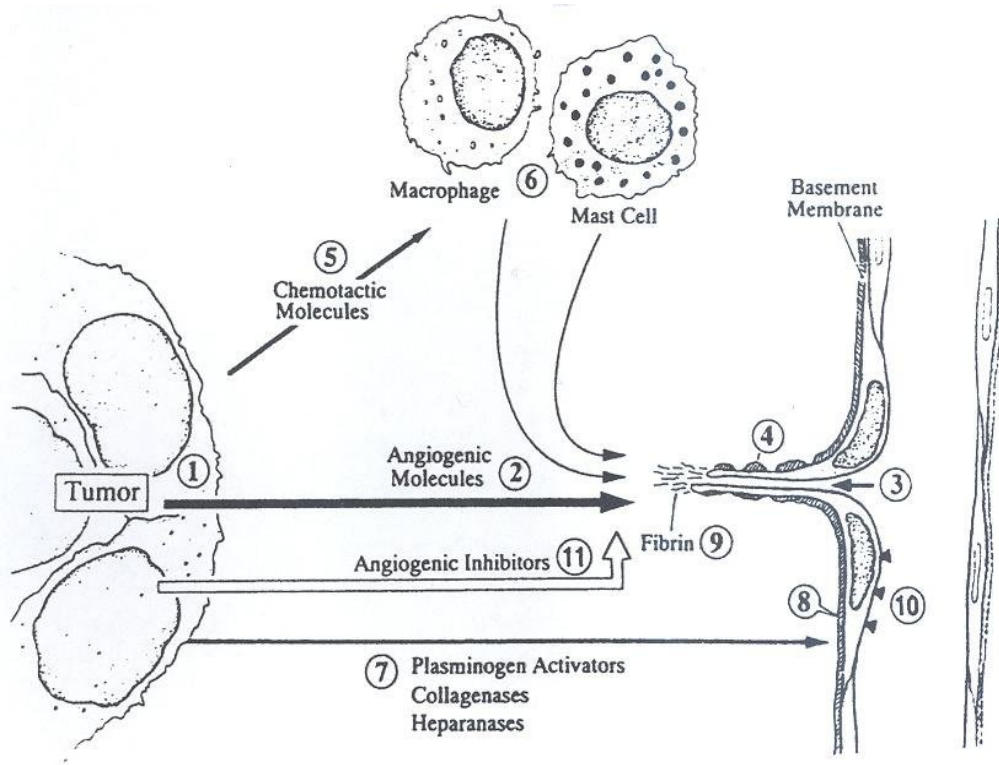
Şekil 2.8: (2.3) probleminin  $M=51$ ,  $t_f=0.8$  ve  $m = 0.9$  verileri ile elde edilen nümerik (sol taraftaki resim) ve analitik (sağ taraftaki resim) çözümlerinin grafikleri

Bu iki örnekten elde edilen sonuçlara bakıldığında doğrular yönteminin kararlılığı göz önüne çıkıyor.

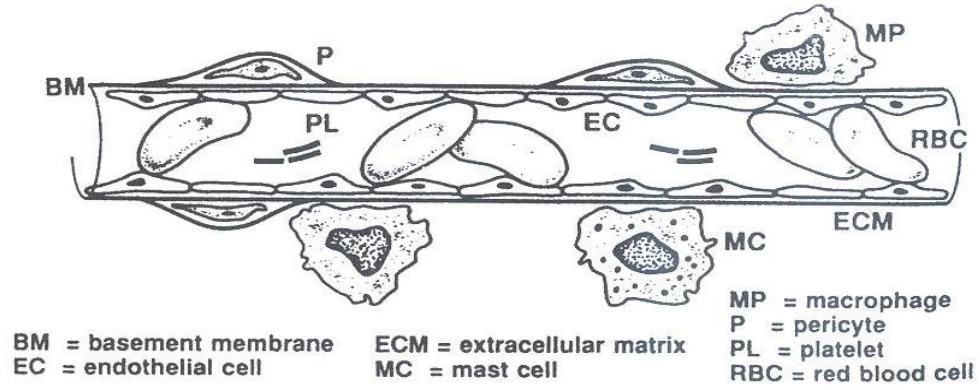
## BÖLÜM 3. TÜMÖR ANJİYOGENEZİ

### 3.1. Tümör Anjiyogenezi ve Matematiksel Modellenmesi

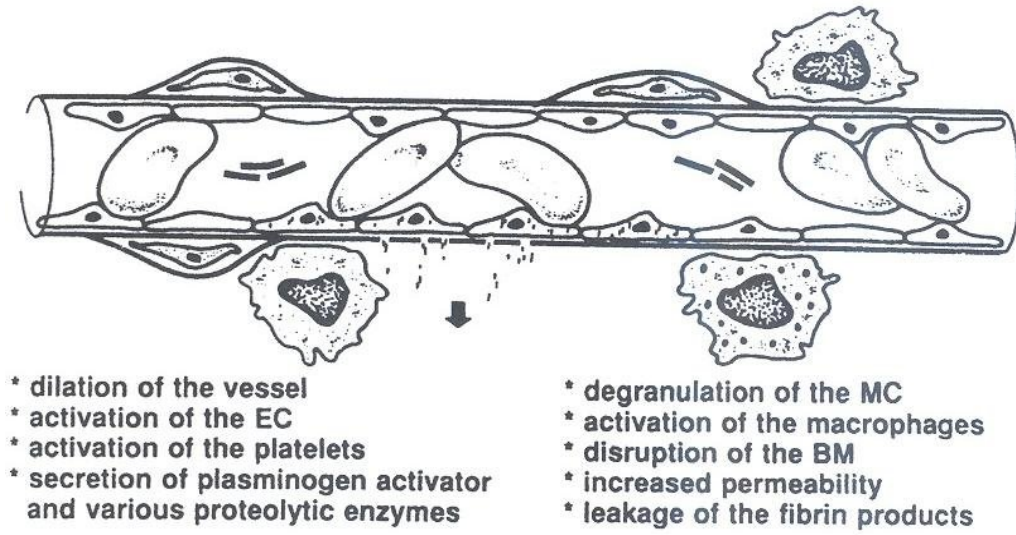
Tümör hücrelerinin gelişmesi için anjiyogenezin gerçekleşmesi gerektiğini Judah Folkman belirtmiştir [1]. Aşağıdaki şekillerde sağlıklı bir damardan anjiyogenezin oluşumu gösterilmektedir. Şekil 3.1 Referans [14] den, Şekil 3.2 – 3.4 Referans [16] den alınmıştır. Şekil 3.1 de Tümör tarafından gelen sinyal ile makrofaj ve mast hücrelerin temel zar (basal membrane) içindeki endotel hücreleri parçalayarak TAF e doğru geri bir hareket başladığını görmekteyiz. Şekil 3.2 de normal sağlıklı bir damarın boyuna bir kesiti, Şekil 3.3 de anjiyogenezin başlangıç anı, Şekil 3.4 de ise yeni damar oluşumu gözükmektedir.



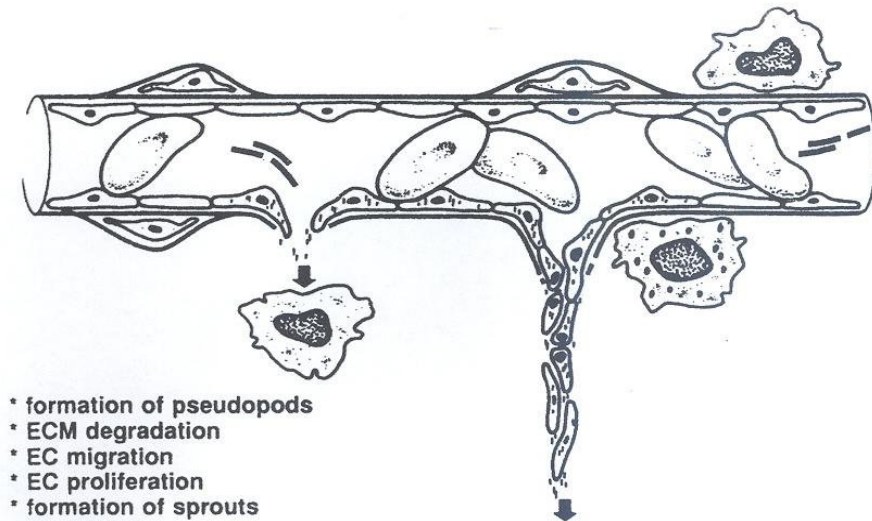
Şekil 3.1 [14] Anjiyogenezin başlangıç safhası



Şekil 3.2 [16] Sağlıklı bir damarın boyuna kesiti



Şekil 3.3 [16] Anjiyogenezin başlangıç safhası



Şekil 3.4 [16] Yeni damar oluşumu

Biz de yukarıdaki şekillerde gösterilen olayı matematiksel olarak modelleyeceğiz. Ortaya koyacağımız matematiksel model hem bir boyutlu hem de iki boyutlu değişkenleri içerecektir. Kartezyen düzlemde “ $x=0$ ” doğrusunu damar tarafı , “ $x = l_1 > 0$ ” doğrusunu da tümör tarafı kabul edeceğiz (Bkz. Şekil 1.1). Tümör tarafında bir “Tümör Anjiyogenez Faktör” (TAF) kaynağı olduğunu varsayacağız. Bu TAF ün difüzyon aracılığı ile yayılarak damar tarafına ulaştıktan sonra mevcut olan sağlıklı damarı deformasyona uğratarak Ekstraselüler matris (ECM) boyunca geriye tümör kaynağına doğru yeni bir damar oluşur ki buda anjiyogenezin kendisidir. Damar tarafında oluşacak mekanizmayı bir boyutlu problem, ECM içinde oluşacak mekanizmayı ise iki boyutlu problem olarak düşüneceğiz. Hücrelerin, ortaya koyacağımız “ $x = 0$ ” noktasındaki bir sınır koşulu ile damar tarafından başlayıp ECM boyunca hareket edip TAF e ulaşmasını sağlayacağız (Şekil 1.1 deki gibi). Biz buna iç içe geçmiş (coupled) problem diyeceğiz. Buna iç içe geçmiş problem dememizin nedeni ise şöyle söylenebilir: Bütün dinamikler önce damar tarafında (1 boyutlu prob.) başlayıp daha sonra ECM boyunca devam etmektedir (2 boyutlu prob.) ve problemler birbirine “ $x = 0$ ” noktasındaki bir sınır koşulu ile bağlantılıdır.

### 3.2. Tümör Anjiyogenezi Esnasında Kılcal Damar Bozulmasının Matematiksel Modeli

V tümör anjiyogenez faktörün bir molekülünü (substrat) ve  $R_E$  endotel hücre duvarında ki reseptörü gösterebilir. Bunlar, C enziminin üretimine ve salgılanmasını sağlayan  $R_E V$  kompleks yapısını üretmek için tepkimeye girerler. Bu durum enzim kinetikleri yardımı ile şu şekilde sembolize edilir [12]:



Anjiyogenezin, anjiyostatin faktörü ile inhibe edildiği birkaç yol vardır. Bu çalışmada anjiyostatin üretilen enzimi doğrudan inhibe eden olarak ele alınacak. Bu ise sembolik olarak:



şeklinde gösterilir. Burada  $C_A$  ve  $C_I$  sırasıyla aktif ve inaktif enzimlerdir. Üretilen C enziminin konsantrasyonu bu enzimler cinsinden  $[C] = [C_A]$  ve  $[C_I]$  olarak ifade edilir. (3.2)' nin dengede olduğunu varsayarsak,  $[C_I] = v_e[A][C_A]$  eşitliğini elde ederiz. Burada  $v_e$  denge katsayısıdır. Genel olarak (3.2)' deki reaksiyon tamdır. Bu  $v_e \gg 1$  olması anlamına gelir [12].

Aşağıdaki mekanizma fibronektinin bozulması için verilmiştir [12]:



Anjiyostatinin endotel hücre tarafından protein inhibe edici madde haline getirilme durumu ele alınsın. (3.1) – (3.3) denklemlerine kütle korunum yasası uygulandığında aşağıdaki denklemler sistemi elde edilir [12]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial[V]}{\partial t} &= -k_1[V][R_E] + k_{-1}[R_E V], \\ \frac{\partial[R_E]}{\partial t} &= -k_1[V][R_E] + (k_{-1} + k_2)[R_E V], \\ \frac{\partial[R_E V]}{\partial t} &= k_1[V][R_E] - (k_{-1} + k_2)[R_E V], \\ \frac{\partial[C]}{\partial t} &= k_2[R_E V] - \mu[C], \end{aligned} \quad (3.4)$$

(3.4) denklemlerinde  $\mu[C]$  enzimin bozunma miktarını göstermektedir. (3.3) için enzim kinetikleri uygulandığında aşağıdaki şu üç adet adi türevli diferansiyel denklemler elde edilir [12]:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial[C_A F]}{\partial t} &= k_5[C_A][F] - (k_6 + k_{-5})[C_A F], \\
\frac{\partial[F]}{\partial t} &= -k_5[C_A][F] + k_{-5}[C_A F], \\
\frac{\partial[C_A]}{\partial t} &= -k_5[C_A][F] + (k_6 + k_{-1})[C_A F]
\end{aligned} \tag{3.5}$$

Bu (3.3) kinetikleri için oluşturulan (3.5) denklemleri Michaelis-Menten tipindedir. Bu kinetikler fibronektinin enzimler tarafından azaltılmasını anlatmaktadır.  $[C_A F]$  ara kompleksinin sabit olduğu varsayılırsa, yani  $\frac{\partial[C_A F]}{\partial t} = 0$  olduğu varsayılırsa,

$$[C_A F] = \frac{k_5}{k_6 + k_{-5}} [C_A][F]$$

elde edilir [12]. Buradaki  $v_3 = \frac{k_5}{k_6 + k_{-5}}$  sayısına Michaelis – Menten sabiti denir.

Buradan da

$$[C_A F] = v_3 [C_A][F] \tag{3.6}$$

yazılabilir [12].

(3.5) denklemler sistemi tek bir denkleme indirgenebilir. Önce (3.3) için korunum yasası uygulanırsa:

$$[C_A](t) + [C_A F](t) = [C_A](0) + [C_A F](0)$$

olur [12]. Tepkimenin ilk anında doğaldır ki  $[C_A F]$  ara ürünü yoktu. Bu durumda  $[C_A F](0) = 0$  alınmak zorundadır. O halde en son eşitlik,

$$[C_A](t) + [C_A F](t) = [C_A](0) \tag{3.7}$$

haline dönüşür [12]. (3.6)' dan,

$$\begin{aligned} [C_A](t) + v_3[C_A](t)[F](t) &= [C_A](0), \\ [C_A](t) &= \frac{[C_A](0)}{1 + v_3[F]} \end{aligned} \quad (3.8)$$

elde edilir [12].

(3.6) eşitliği (3.5) denklemler sistemindeki 2. denklemde göz önüne alınırsa,

$$\frac{\partial[F]}{\partial t} = -k_5[C_A][F] + k_{-5}v_3[C_A][F] = (v_3k_{-5} - k_5)[C_A][F]$$

elde edilir [12]. (3.8)' den,

$$\frac{\partial[F]}{\partial t} = (v_3k_{-5} - k_5) \frac{[F][C_A](0)}{1 + v_3[F]},$$

elde edilir [12].

Burada  $v_3 = \frac{k_5}{k_6 + k_{-5}}$  idi. Bu ifadeden yola çıkarak,

$$\begin{aligned} k_5 &= k_6v_3 + k_{-5}v_3, \\ -k_6v_3 &= v_3k_{-5} - k_5 = -\lambda_3, \end{aligned}$$

ve  $[C_A](0) \leftrightarrow [C_A](t)$  dönüşümü yapılırsa,

$$\frac{\partial[F]}{\partial t} = -\lambda_3 \frac{[F](t)[C_A](t)}{1 + v_3[F](t)}, \quad (3.9)$$

olur [12]. Sonuç olarak (3.9) ifadesi (3.5) denklemler sisteminin tek bir denkleme indirgenmiş halidir.

(3.4) denklemler sistemi için Kütle Korunumu Yasası uygulanırsa [12]:

$$[R_E](t) + [R_E V](t) = [R_E](0) + [R_E V](0) = [R_E](0). \quad (3.10)$$

$[R_E V]$  başlangıç anında yani  $t = 0$  anında var olmadığından  $[R_E V](0) = 0$  olur. Michaelis – Menten hipotezinin (3.1) için sağlandığı varsayalım, yani  $[R_E V]$  ara kompleksinin sabit olduğu iddia edilsin [12]. Buradan  $\frac{\partial[R_E]}{\partial t} = 0$  olarak alınır.

$v_1 = \frac{k_1}{k_{-1} + k_2}$  olarak alınır ve (3.10) kullanılırsa:

$$\begin{aligned} [R_E](t) &= \frac{[R_E](0)}{1 + v_1[V](t)}, \\ [R_E V](t) &= \frac{v_1[R_E](0)V(t)}{1 + v_1[V](t)} \end{aligned} \quad (3.11)$$

elde edilir [12]. (3.11)' deki ilk eşitlik (3.4)' deki ilk eşitlikte düşünülürse:

$$\frac{\partial[V]}{\partial t} = k_{-1} \frac{v_1[V][R_E](0)}{1 + v_1[V]} - k_1 \frac{[V][R_E](0)}{1 + v_1[V]}, \quad (3.4)^*$$

olduğu açıktır [12]. Burada katsayılar ile ilgili olarak aşağıdaki eşitliklere dikkat edilmelidir:

$$k_1 = v_1 k_{-1} + v_1 k_2 \Rightarrow -v_1 k_2 = v_1 k_{-1} - k_1.$$

Bu son ifade (3.4)\* da düşünüldüğünde aşağıdaki eşitlik sağlanır [12]:

$$\frac{\partial[V]}{\partial t} = \frac{-v_1 k_2 [V](t) [R_E](0)}{1 + v_1 [V](t)}.$$

Aynı işlemler (3.4)' deki ikinci eşitlik içinde düşünüldüğünde aşağıdaki denklemler sistemi ortaya çıkar [12]:

$$\begin{aligned}\frac{\partial[V]}{\partial t} &= \frac{-v_1 k_2 [V](t) [R_E](0)}{1 + v_1 [V](t)}, \\ \frac{\partial[C]}{\partial t} &= \frac{v_1 k_2 [V](t) [R_E](0)}{1 + v_1 [V](t)} - \mu [C](t).\end{aligned}\tag{3.12}$$

Bu eşitliklerde  $[R_E](0)$  yerine  $[R_E](t)$  yazılabilir [12]. Bunun sonucu olarak ise:

$$\begin{aligned}\frac{\partial[V]}{\partial t} &= \frac{-v_1 k_2 [V](t) [R_E](t)}{1 + v_1 [V](t)}, \\ \frac{\partial[C]}{\partial t} &= \frac{v_1 k_2 [V](t) [R_E](t)}{1 + v_1 [V](t)} - \mu [C](t).\end{aligned}\tag{3.13}$$

Burada  $[C]$  proteini aşağıdaki eşitlik ile belirlidir:

$$[C] = [C_A] + [C_I] + [C_{AF}].\tag{3.14}$$

Endotel hücrelerin konsantrasyonu  $[EC]$  olsun. Bir hücre başına  $[R_E]/[EC]$  sayıda reseptör vardır [12]. Bu  $\delta_e$  olarak gösterilir.

Kılcal damarların 6–8 mikron büyüklüğünde çapı ve kırmızı kan hücrelerinin 4-5 mikron büyüklüğünde çapı olduğundan, endotel hücrelerinin 1 mikron büyüklüğünde çapı ve  $\pi/2 \times 7$  mikron büyüklüğünde genişliği olduğunu tahmin edebiliriz [12]. Bu arada  $1 \text{ M} = 10^{-3} \text{ mm}$  dir. Bir milimetrede 10–100 adet EC olduğu bilinmektedir [12]. Bu durumda uzunlukları 10 – 100 mikron arası alınabilir. O halde bu hacimsel yoğunluk bakımından, kabaca bir litrede  $10^{12}$  adet EC bulunduğunu göstermektedir. Bir litrede reseptör sayısı  $10^5$  adettir [12]. Bu durumda litre başına reseptör yoğunluğu  $\delta_e [EC](0) \approx 10^{17}$  ya da  $10^{-6} \text{ M}$  dir.  $\lambda_1 = v_1 k_2$  olarak alınırsa (3.13) denklemleri aşağıdaki biçime dönüşür [12]:

$$\begin{aligned}\frac{\partial[V]}{\partial t} &= \frac{-\lambda_1 [V](t) [EC](t)}{1 + v_1 [V](t)}, \\ \frac{\partial[C]}{\partial t} &= \frac{\lambda_1 [V](t) [EC](t)}{1 + v_1 [V](t)} - \mu [C](t).\end{aligned}\tag{3.15}$$

Kılcal damar içindeki kimyasal değişime gelince, buradaki olayı açıklamak için iki adet kaynak fonksiyon belirtilmeli. Bunlardan ilki tümör tarafından kılcal damara doğru olan ( $y = L$  üzerinde) büyüme faktörünün hızını belirten  $v_r(x, t)$  fonksiyonudur [12]. Bu  $v_r(x, t)$  fonksiyonunun kesin seçimi bu modelin iki boyutlu halinde ele alınmıştır [12]. İkinci kaynak fonksiyon ise anjiyostatin için olan  $a_r(x, t)$  fonksiyonudur [12]. Bu fonksiyon tedavi aşaması durumunda sabit olarak alınacaktır, bir başka deyişle hastaya kılcal damarın içine doğrudan enjekte edildiği durumdur [12].

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \eta}{\partial t} &= D_\eta \frac{\partial}{\partial x} \left( \eta \frac{\partial}{\partial x} \left( \ln \frac{\eta}{\tau} \right) \right), \\
\frac{\partial v}{\partial t} &= -\frac{\lambda_1 v}{1 + v_1 v} \frac{\eta}{\eta_0} + v_r(x, t), \\
\frac{\partial c}{\partial t} &= \frac{\lambda_1 v}{1 + v_1 v} \frac{\eta}{\eta_0} - \mu c, \\
\frac{\partial f}{\partial t} &= \frac{4}{T_f} f \left( 1 - \frac{f}{f_0} \right) \frac{\eta}{\eta_0} - \frac{\lambda_3 c_a f}{1 + v_3 f}, \\
\frac{\partial a}{\partial t} &= -\frac{\lambda_2 a}{1 + v_2 a} \frac{\eta}{\eta_0} + a_r(x, t), \\
\frac{\partial i_a}{\partial t} &= \frac{\lambda_2 a}{1 + v_2 a} \frac{\eta}{\eta_0} - \frac{i_a(x, t)}{T_{rel}}.
\end{aligned} \tag{3.16}$$

Burada  $c = c_a + c_i + v_3 c_a f$  ve  $c_i = v_e i_a c_a$  dirler. Anjiyostatin doğrudan inhibe edici olarak alındığından, bir gevşeme zamanı,  $T_{rel}$ , vardır [12]. Ayrıca  $\tau$  ihtimal yoğunluk fonksiyonu:

$$\tau(c_a, f) = \left( \frac{c_a + \alpha_1}{c_a + \alpha_2} \right)^{\gamma_1} \left( \frac{f + \beta_1}{f + \beta_2} \right)^{\gamma_2}, \tag{3.17}$$

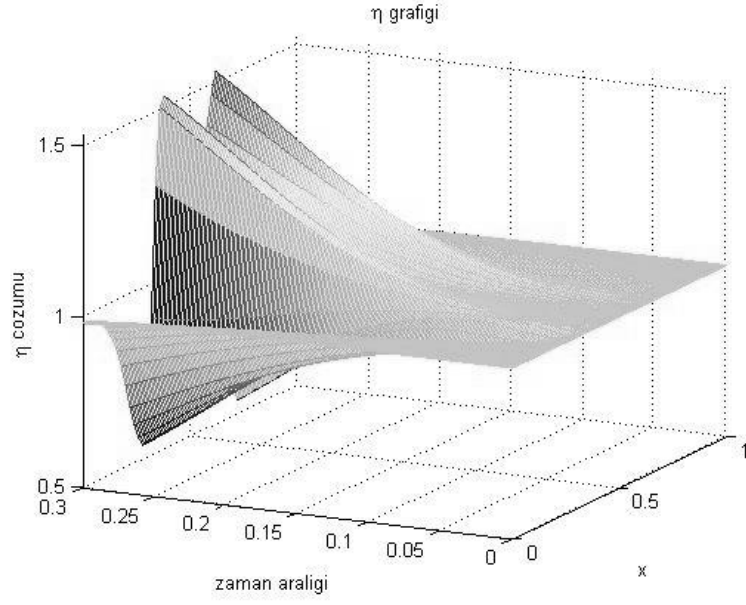
olarak alınmıştır [12]. Burada  $0 < \alpha_1 \ll 1 < \alpha_2$  ve  $\beta_1 > 1 \gg \beta_2 > 0$  dır. Açıktır ki,  $\tau(c_a, f)$  fonksiyonu  $c_a$  ve  $f$ ' in küçük veya büyük değerleri için süreksiz değildir. Ayrıca bu değerlerin büyük tanım aralıkları üzerinde  $c_a^{\gamma_1} f^{-\gamma_2}$ ' e yakınsayacaktır [12]. Bu ihtimal yoğunluk fonksiyonunun daha farklı bir seçimi [17]' de çalışılmıştır.

(3.16) denklemler sisteminin çözümü doğrular yöntemi ile elde edilebilir. Bunun için başlangıç ve sınır koşulları tanımlanmalı. Başlangıç ve sınır koşulları ile birlikte (3.16) problemi aşağıda yeniden verilmiştir:

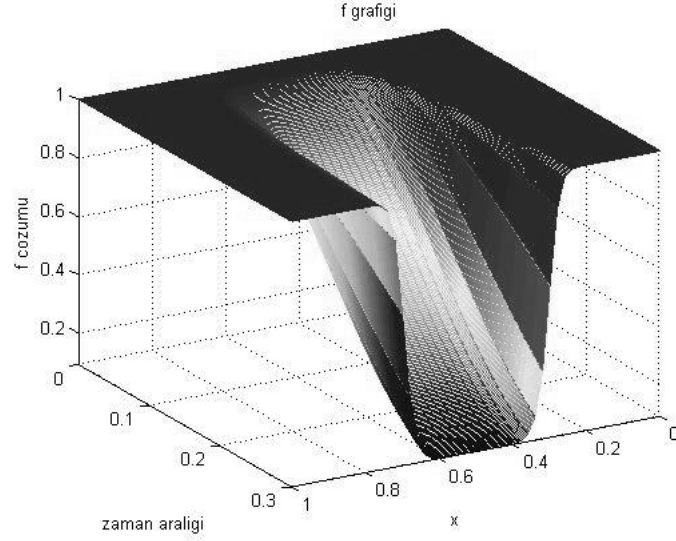
$$\begin{cases}
\frac{\partial \eta}{\partial t} = D_\eta \frac{\partial}{\partial x} \left( \eta \frac{\partial}{\partial x} \left( \ln \frac{\eta}{\tau} \right) \right), \\
\eta(x,0) = 1, \\
\left. \frac{\partial}{\partial x} \left( \ln \frac{\eta}{\tau} \right) \right|_{x=0,1} = 0, \\
\frac{\partial v}{\partial t} = -\frac{\lambda_1 v}{1 + v_1 v} \frac{\eta}{\eta_0} + v_r(x,t), \\
v(x,0) = 0, \\
\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\lambda_1 v}{1 + v_1 v} \frac{\eta}{\eta_0} - \mu c, \\
c(x,0) = 0, \\
\frac{\partial f}{\partial t} = \frac{4}{T_f} f \left( 1 - \frac{f}{f_0} \right) \frac{\eta}{\eta_0} - \frac{\lambda_3 c_a f}{1 + v_3 f}, \\
f(x,0) = 1, \\
\frac{\partial a}{\partial t} = -\frac{\lambda_2 a}{1 + v_2 a} \frac{\eta}{\eta_0} + a_r(x,t), \\
a(x,0) = 0, \\
\frac{\partial i_a}{\partial t} = \frac{\lambda_2 a}{1 + v_2 a} \frac{\eta}{\eta_0} - \frac{i_a(x,t)}{T_{rel}}, \\
i_a(x,0) = 0.
\end{cases} \tag{3.16}*$$

Burada  $v_r(x,t) = Av_0(1 - \cos(2\pi x))^m$  ve  $a_r(x,t) = H[t - 0.3] = \begin{cases} 0, & t \leq 0.3 \\ 300, & t > 0.3 \end{cases}$  olarak

tanımlıdır. 0.3 anjiyostatin denilen tedavi edici maddenin verildiği zamandır. Öncelikle bu problem ilaç verilinceye kadar ki zamana kadar yani  $t = 0.3$  zamanına kadar çözülsün. Böylece hastalığın tedavi başlangıcına kadar olan durumu gözlemlenmiş olur. Bu problemi çözdüren MATLAB kodları gerekli olan parametreler ile birlikte EK-C' de verilmiştir.

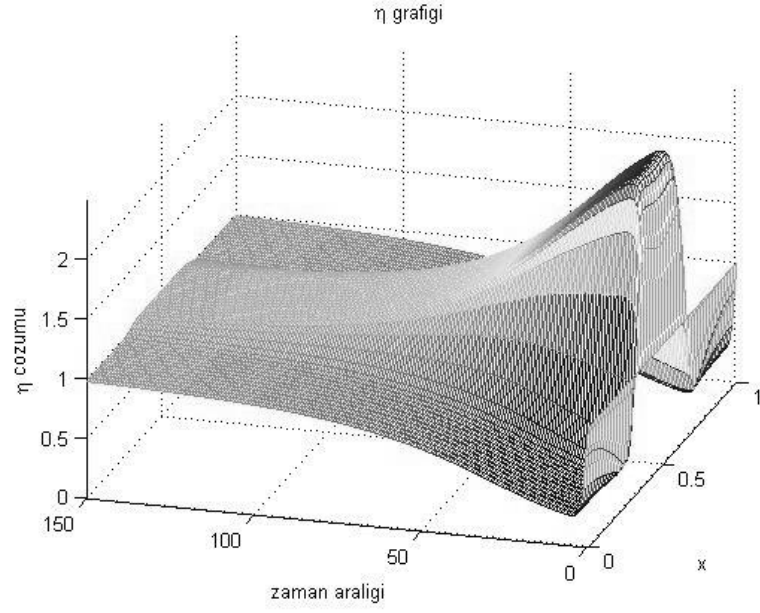


Şekil 3.5: İlaç verilinceye kadar olan sürede yeni kılcal damarların oluştuğunun sayısal sonucu.

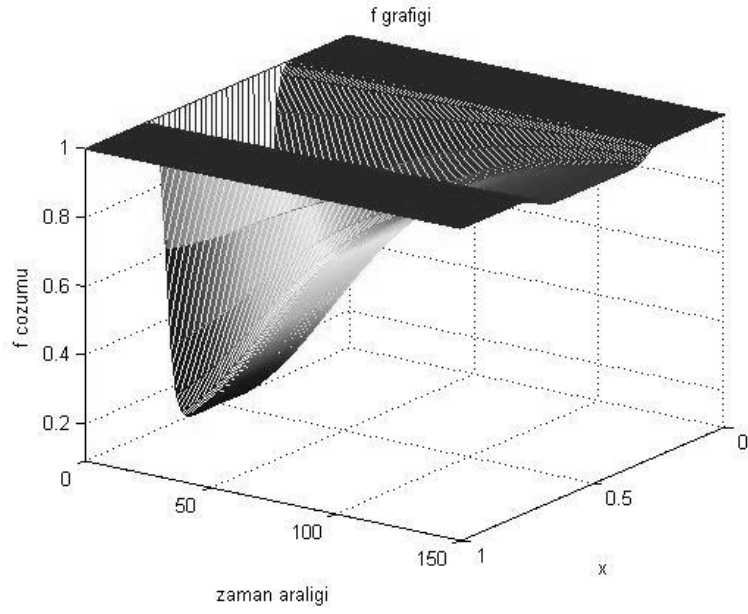


Şekil 3.6: İlaç verilinceye kadar geçen sürede fibronektinin durumu.

Şimdi ise anjiyostatin verilince iyileşme dönemini gösteren grafikler verilecek:



Şekil 3.7: İlaç verildikten sonra  $t = 150$  zamanının sonuna kadar yeni oluşan kılcal damarın artık düştüğü, bir başka deyişle işlevini yitirdiği görülmektedir.



Şekil 3.8: İlaç verilinceye kadar geçen sürede açılan fibronektin anjiyostatin etkisiyle kapandığı gözlemlenmekte.

### 3.3 Tümör Anjiyogenezi Esnasında Kılcal Damar Bozulmasının Matematiksel Modelinin Zamandan Bağımsız Çözümünün Tekliği

Bu bölümde asıl amacımız EH hareketinin enzimin yoğun ve fibronektinin az olduğu yere doğru yöneldiğini ve bu yönelimin tek türlü olduğunu göstermektir [20]. Bunu gerçekleştirmek için bir başlangıç sınır değer probleminin zamandan bağımsız çözümünün varlığı ve tekliği elde edilecek. Bu problem aslında EH hareketini anlatan matematiksel modelin kendisidir [20]. (3.16)\* denklemler sisteminden aşağıdaki EH hareketini tanımlayan başlangıç sınır değer problemini ele alalım. Bu problemin nümerik çözümü daha önce verilmiştir [19]:

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial}{\partial x} \left( u \frac{\partial}{\partial x} \left( \ln \frac{u}{\kappa(x)} \right) \right), & (x, t) \in \Omega_T = (0,1) \times (0, T] \\ u(x, 0) = 1, & x \in (0, 1) \\ D u \frac{\partial}{\partial x} \left( \ln \frac{u}{\kappa(x)} \right) \Big|_{x=\{0,1\}} = 0, & t \in (0, T] \end{cases} \quad (3.18)$$

(3.18)' deki problemin denkleminin sağ yanı aşağıdaki şekilde yazılabilir:

$$D \frac{\partial}{\partial x} \left( u \frac{\partial}{\partial x} \left( \ln \frac{u}{\kappa(x)} \right) \right) = D(u_{xx} - (uF(x))_x).$$

Burada,  $F(x) = \frac{\kappa'(x)}{\kappa(x)}$  dir. Bu durumda asıl problemimiz aşağıdaki gibi olur:

$$\begin{cases} u_t = D(u_{xx} - (uF)_x), & (x, t) \in \Omega_T := (0,1) \times (0, T] \\ u(x, 0) = 1, & x \in (0, 1) \\ u_x(x, t) \Big|_{x=\{0,1\}} = uF(x), & t \in (0, T] \end{cases} \quad (3.19)$$

Burada  $c_a$  ve  $f'$  in seçimine bağlı olarak ([12] ve [18]' de çalışıldığı gibi)  $c_a'(0) = c_a'(1) = 1$  ve  $f'(0) = f'(1) = 0$  dir. Dolayısıyla  $\kappa'(0) = \kappa'(1) = 0$  sağlanmış

olur. Bundan dolayı  $F(0) = F(1) = 0$  elde edilir ki (3.19)' de verilen sınır koşulu  $u_x(x,t)|_{x=\{0,1\}} = 0$  halini alır [20].

Asıl amacımız zamandan bağımsız çözümün varlığına ve tekliğine dair analiz yapmak olduğu için aşağıdaki Neumann sınır koşullu problemi ele alalım.

$$-\frac{d^2u}{dx^2} + \frac{d}{dx}(uF(x)) = 0, \quad x \in (0,1) \quad (3.20)$$

$$u'(0) = u'(1) = 0 .$$

$F(x) \in C^1[0,1]$  olduğu zaman (3.20) sınır değer problemi her bir  $x \in [0,1]$  değeri için tek bir klasik  $u(x) \in C^2(0,1)$  çözümü vardır. Varsayalım ki  $F'(x)$  fonksiyonu ölçülebilir,  $[0,1]$  de sınırlı ve her bir  $x \in [0,1]$  değeri için  $0 < K_1 \leq F'(x) \leq K_2$  koşulunu sağlasın. Burada  $K_1$  ve  $K_2$  sabit sayılardır [20].

Biz şimdi (3.20) probleminin zayıf formülasyonu gösteren bir mekanizma oluşturup ve bu formülasyonun zayıf çözümünün varlığını ve tekliğini garanti eden Lax-Milgram Teoremi' ni uygulayacağız [20]. Bu amaçla her bir  $v \in H$  için  $a(u,v) = g(v)$  problemini sağlayan  $u \in H$  arıyoruz. Burada  $a(u,v)$ ,  $H$  Hilbert Uzayı üzerinde tanımlı bir bi-lineer yapı ve  $g(v)$  yine  $H$  üzerinde tanımlı sınırlı doğrusal bir fonksiyondur. Aşağıdaki teorem bu  $a(u,v) = g(v)$  probleminin çözümünün varlığını ve tekliğini garanti eden koşulları sunar. Sonuç  $a(u,v)$  bi-lineer yapının  $H$  üzerinde sınırlılığını ve ek olarak yine  $H$  üzerinde koersivliğini gerektirir.

**Teorem 3.3.1 (Lax-Milgram Teoremi):**  $H$  bir Hilbert Uzayı ve  $a(u,v): H \times H \rightarrow \mathfrak{R}^1$   $H$  üzerinde tanımlı ve aşağıdaki koşulları sağlayan bi-lineer yapı olsun:

$$|a(u,v)| \leq C \|u\| \|v\|, \text{ her bir } u, v \in H \text{ için,} \quad (3.21)$$

ve

$$a(u, v) \geq N \|u\|^2, \text{ her bir } u \in H \text{ için.} \quad (3.22)$$

Burada  $C$  ve  $N$   $u, v \in H$  fonksiyonlarından bağımsız birer pozitif sabit sayılardır.

$g : H \rightarrow \mathfrak{R}^1$   $H$  üzerinde bir sınırlı ve doğrusal fonksiyonel olsun. Bu durumda her bir  $v \in H$  için  $a(u, v) = g(v)$  problemini sağlayan bir tek  $u \in H$  vardır [20].

Tanım 3.3.1 (Sobolev Uzayları):  $H^m(\Omega)$  Sobolev Uzayı  $u \in L^2(\Omega)$  fonksiyonlarının oluşturduğu ve genelleştirilmiş  $D^\alpha u$ ,  $L^2$  türevlerinin de, yine  $L^2(\Omega)$  uzayında olduğu bir uzaydır ve burada  $0 \leq |\alpha| \leq m$  dır. Diğer bir deyişle,

$$H^m(\Omega) = \{u \in L^2(\Omega) : D^\alpha u \in L^2(\Omega) \text{ her bir } 0 \leq |\alpha| \leq m \text{ için}\}. \quad (3.23)$$

Açıktır ki,  $H^m(\Omega)$  uzayı  $L^2(\Omega)$  uzayının alt uzayıdır.  $H^m(\Omega)$  üzerinde iç çarpımı aşağıdaki gibi tanımlarız:

$$\langle u, v \rangle_m = \sum_{|\alpha| \leq m} \int_{\Omega} D^\alpha u D^\alpha v \, dx = \sum_{|\alpha| \leq m} (D^\alpha u, D^\alpha v) \text{ her bir } u, v \in H^m(\Omega) \text{ için.} \quad (3.24)$$

Bu iç çarpım tanımını kullanarak  $H^m(\Omega)$  üzerindeki normu aşağıdaki gibi tanımlayabiliriz:

$$\|u\|_m = \langle u, u \rangle_m^{1/2} = \left( \sum_{|\alpha| \leq m} \|D^\alpha u\|^2 \right)^{1/2} \text{ her bir } u \in H^m(\Omega) \text{ için.} \quad (3.25)$$

Burada  $\|\cdot\|$   $L^2(\Omega)$  üzerinde bilinen standart normu belirtir [20].

Bizim, (3.20) problemimizde,  $\Omega = (0,1) \subset \mathfrak{R}^1$  dir. Dolayısıyla  $D^\alpha$  adi türev operatörüdür. Hatta sonlu eleman uzayımız  $H^1(0,1)$  ve sınırlı doğrusal  $g$  fonksiyonelimiz sıfır fonksiyonelidir. Bu durumda  $u \in H^1(0,1)$  fonksiyonunu bulmaya yönelik zayıf formülasyonu

$$a(u, v) = 0 \text{ her bir } v \in H^1(0,1) \text{ için,} \quad (3.26)$$

sağlar. Burada,

$$a(u, v) = \int_0^1 (2u'v' + F'(x)uv) dx \text{ her bir } u, v \in H^1(0,1) , \quad (3.27)$$

alıyoruz.

$a(u, v)$  tanımını ve Cauchy-Schwartz eşitsizliğini kullanarak,  $u, v \in H^1(0,1)$  için

$$|a(u, v)| \leq 2 \int_0^1 |u'| |v'| dx + K_2 \int_0^1 |u| |v| dx \leq 2 \|u'\| \|v'\| + K_2 \|u\| \|v\|,$$

elde ederiz. Şimdi  $L^2$  ve  $H^1$  norm tanımlarını kullanarak,

$$|a(u, v)| \leq 2 \|u\|_1 \|v\|_1 + K_2 \|u\|_1 \|v\|_1 \leq C \|u\|_1 \|v\|_1 ,$$

elde ederiz. Burada  $C = 2 \max(2, K_2)$  dır. Bundan dolayı Lax-Milgram Teoremi' nin (3.21) koşulu sağlanmış olur. Şimdi,  $u \in H^1(0,1)$  için,

$$a(u, u) = 2 \int_0^1 (u')^2 dx + \int_0^1 F'(x) u^2 dx \geq 2 \|u'\|_1^2 + K_1 \|u\|_1^2 ,$$

elde ederiz. Tekrar  $L^2$  ve  $H^1$  norm tanımlarını kullanarak,

$$a(u, u) \geq N \|u\|_1^2 ,$$

elde ederiz. Bu son eşitsizlikte  $N = \min(2, K_1)$  dır. Buda Lax-Milgram Teoremi' nin (3.22) koşulunun sağlandığını gösterir. Buradan (3.26)' un çözümünün varlığını ve tekliğini garanti etmiş olduk [20].

Öte yandan (3.20) diferansiyel denkleminin her iki yanını  $x$ ' e göre integrallersek,

$$\frac{du}{dx} - uF(x) = C,$$

elde ederiz ki burada  $C$  bir sabit sayıdır. (3.20)' de verilen sınır koşullarını uygularsak  $C = 0$  elde ederiz ve buradan,

$$\frac{du}{dx} = uF(x) = u \frac{\kappa'(x)}{\kappa(x)}, \quad (3.28)$$

elde edilir. Bu basit diferansiyel denklemi çözmek bize,

$$u = u(x) = A\kappa(x), \quad (3.29)$$

verir [20]. Aslında  $\kappa(x)$  ihtimal yoğunluk fonksiyonunun tanımını yeniden düşünürsek, elimizde,

$$u(x) = A \left( \frac{a_1 + c_a(x)}{a_2 + c_a(x)} \right)^{\gamma_1} \left( \frac{b_1 + f(x)}{b_2 + f(x)} \right)^{\gamma_2}, \quad (3.30)$$

olur [20]. Ayrıca [18]' de yazar matematiksel olarak göstermiştir ki  $t \rightarrow \infty$  iken  $u(x,t) \rightarrow A\kappa(x)$  dır. Aslında bu (3.29)' de elde edilen zamandan bağımsız çözümün kararlı olduğunu gösterir [20].

### 3.3.1. Bir Özel Örnek

Yukarıda ihtimal yoğunluk fonksiyonu için  $\kappa'(0) = \kappa'(1) = 0$  almamız gerektiği üzerinde durduk. Ters bir örnek olarak  $\kappa(x) = Ce^x$  seçelim. Açıktır ki bu  $\kappa(x)$  fonksiyonu ihtimal yoğunluk fonksiyonu ile aynı özellikleri taşımamaktadır [20]. Bu durumda (3.19) başlangıç değer problemi,

$$\begin{cases} u_t = Du_{xx} - au_x, & (x,t) \in \Omega_T, \\ u(x,0) = 1, & x \in (0,1), \\ u_x(x,t)|_{x=\{0,1\}} = 0, & t \in (0,T]. \end{cases} \quad (3.31)$$

halini alır. Burada  $a = CD$  dir. Bir takım yorucu işlemlerden sonra,  $u(x,t) \equiv 1$  olduğu elde edilir [20] ki bu da (3.31) probleminin tek çözümüdür. Buradan aşağıdaki çelişki görülür:

$$u(x,t) \rightarrow 1 \neq Ce^x = \kappa(x). \quad (3.32)$$

Buda çözümün kararlı olmadığını gösterir.

Yapılan bu analizde biz (3.18) probleminin zamandan bağımsız çözümünün var ve tek olduğunu gösterdik [20].

[18]' de yazar endotel hücrelerin uzun zaman davranışlarının  $\kappa(x)$  ihtimal yoğunluk fonksiyonu boyunca olduğunu göstermiştir. Diğer bir deyişle, matematiksel olarak  $t \rightarrow \infty$  iken  $u(x,t) \rightarrow A\kappa(x)$  olduğunu göstermiştir. Burada  $A > 0$  dir.

## SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Anjiyogenez sadece birçok hastalıkta görülmektedir. Biz bu çalışmada anjiyogenezin tümör (kanser) hücrelerinin gelişiminde nasıl bir rol oynadığını anlatmaya çalıştık. Bunu yaparken bir boyutlu modeli, sadece yani kılcac damar üstündeki hareketliliği anlatan modeli ele aldık.

Bu modelden nümerik sonuçlar Doğrular Yöntemi ile elde edilmiştir. Asıl modele geçmeden önce örnek olması amacı ile bu yöntemin nasıl işlediği bir boyutlu Burger Denklemi üzerinde anlatılmıştır. Kısmi türevli diferansiyel denklemlerin sonuçlarına başka bir yaklaşım metodu olan Adomian Ayrıştırma Yöntemi ile karşılaştırmalar yapılmıştır. İki farklı yöntem kullanılarak elde edilen sonuçlar analitik çözümler ile karşılaştırılmıştır. Böylece yöntemlerin kararlılığı uygulamalı olarak gösterilmiştir.

Alt bölüm 3.3 için şu denilebilir: [18] ve [20] elde edilen sonuçları birlikte düşündüğümüz zaman (3.19) probleminin  $u(x)$  zamandan bağımsız çözümü,  $\kappa(x)$  fonksiyonunun [20]' da tanımlandığı şekliyle, kararlıdır. Bu sonuçların biyolojik gerçeklerle örtüştüğü [18]'de gösterilmiştir. Problemin iki boyutlu halinin nasıl elde edildiği [12]'de verilmektedir. İleriki aşamada kısım 3.3'de elde edilen matematiksel sonuçlara yakın sonuçlar iki boyutlu problem içinde verilebilir.

## KAYNAKLAR

- [1] Konukoğlu, D., Turhan, M. S., “Anjiyogenezin temel moleküler mekanizmaları ve tümör anjiyogenezi”, *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 36,1, 42-48, (2004).
- [2] Özdemir, Ö., “Mast hücresi ve kanser: tümör dokusunda mast hücre yoğunluğu, etkileyen faktörler ve mast hücre-tümör etkileşimleri”, *Kocatepe Tıp Dergisi*, 5, 2, 577-588, (2004).
- [3] Özuysal, S., “Tümöral anjiyogenezi”, *Türk Patoloji Dergisi*, 17, (3-4), 90-93, (2001).
- [4] Orlidge, A. and Patricia A. D., “Inhibition of capillary endothelial cell growth by pericytes and smooth muscle cells”, *J. Capillary Biol.*, 105, 1455-1462, (1987).
- [5] Berger, G., and Song, S., “The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance”, *Society for Neuro-Oncology*, 7, 4, 452-464, (2005).
- [6] Mikhail, N. M., “On the validity and stability of the method of lines for the solution of partial differential equations”, *Appl. Math. Comput.*, 22, 89-98, (1987).
- [7] Liskovets, O. A., “The Method of Lines (Review)”, *Diff. Eqs. I*, 1308-1323, (1965).
- [8] Galaktinov, V. A., Kurdyumov, S. P., Posashkov, S. A., Samarski, A. A., “A non-linear elliptic problem with a complex spectrum of solutions”, *U.S.S.R. Comput. Math. And Math. Phys.*, 8, 26, 48-54, (1968).
- [9] Jones, D. J., South, J. C. and Klunker, E. B., “On the numerical solution of elliptic partial differential equations by the method of lines”, *J. Comput. Phys.* 9, 3, 496-527, (1972).
- [10] Aktas, Z., “On the Application of the Method of Lines”, *2nd International Conference on Applied Numerical Modeling*, (1978).
- [11] Sharaf, A., “Stability analysis of the method of lines for numerical solution of partial differential equations”, M.Sc. Thesis, *Cairo Univ. Dept. Of Mathematics, Faculty of Engineering*, Cairo, 1-87, (1982).
- [12] Levine, H. A., Pamuk, S., Sleeman, B. D., Hamilton, M. N., “Mathematical modeling of capillary formation and development in tumor angiogenesis: penetration into the stroma”, *B. Math. Biol.*, 63, 5, 801-863, (2001).
- [13] Casasu, L., Al-Hayani, W., “The decomposition method for ordinary differential equations with discontinuities”, *Appl. Math. Comput.*, 131, 245 – 251 , (2002).

- [14] Folkman, J., “Angiogenesis-Retrospect and Outlook in Angiogenesis: Key Principles-Science-Technology-Medicine”, *Birkhäuser*, Basel, (1992).
- [15] Pamuk, S., “Solution of the porous media equation by Adomian’s decomposition method”, *Physics Letters A*, 344, 184-188, (2005).
- [16] Rakusan, K., “Coronary angiogenesis. From morphology to molecular biology and back”, *Ann. NY Acad. Sciences*, 752, 257–266, (1995).
- [17] Jones, P. F., Sleeman, B. D., “Angiogenesis – understanding the mathematical challenge”, *Angiogenesis, Springer Netherlands*, 9, 3, 127-138, (2006).
- [18] Pamuk, S., “Qualitative analysis of a mathematical model for capillary formation in tumor angiogenesis”, *Math. Mod. Meth. Appl.*, 189, 1, 21-38, (2004).
- [19] Pamuk, S., Erdem, A., “The method of lines for the numerical solution of a mathematical model for capillary formation: the role of endothelial cells in the capillary”, *Appl. Math. Comput.*, 186, 831-835, (2007).
- [20] Altuntaç, E., Pamuk, S., “On the qualitative analysis of the uniqueness of the movement of endothelial cells”, *Turkish J. Math.*, (in press).

## EKLER

### EK-A (2.1) ÖRNEK PROBLEMİ İÇİN MATLAB KODLARI

Birinci m dosyası:

```
global h M
M=input('nokta sayisi M= ');
x=linspace(0,1,M);
for i=1:length(x);
    u0(i)=((x(i)-1)^2)./6;
    u0=u0';
end
tf=input('(0,1) araliginda bir tane bitis zamani tf= ');
tspan=linspace(0,tf,51);
subplot(1,2,1)
option=odeset('reltol',10^-6,'abstol',10^-6);
[t,ynumerical]=ode23('F8',tspan,u0,option);
[X,T]=meshgrid(x,t);
mesh(X,T,ynumerical)
xlabel('x degerleri [0,1]'),ylabel('zaman araligi [0,tf]'),zlabel('cozum')
title('u_t=(u*_u_x)_x   numerik')

%%%%%%%%%%%% buradan itibaren analitik çözüm %%%%%%%%%%%%%

m=length(x);n=length(tspan);
for i=1:m;
    for j=1:n;
        yexact(i,j)=((x(i)-1)^2)./(6*(1-t(j)));
    end
end
yexact=yexact';
[X,T]=meshgrid(x,t);
subplot(1,2,2)
mesh(X,T,yexact)
xlabel('x degerleri [0,1]'),ylabel('zaman araligi [0,tf]'),zlabel('cozum')
title('u_t=(u*_u_x)_x   analitik')

%%%%%%%%%%%% maksimum bağıl hata elde edilişi %%%%%%%%%%%%%

err=max(max(abs(yexact-ynumerical)))./max(max(abs(yexact)));
fprintf('\n')
disp(['Maximum Error ==> ' num2str(err) ])
```

İkinci m dosyası:

```

function z=F8(t,u);
global h M;
h=1/(M-1);
z(1)=(u(2)^2-2*u(1)^2+((u(2)+(2*h)/(3*(1-t)))^2))./(2*h^2);
for i=2:M-1;
    z(i)=(u(i+1)^2-2*u(i)^2+u(i-1)^2)./(2*h^2);
end
z(M)=(u(M-1)^2-u(M)^2)./(h^2);
z=z';

```

## EK-B (2.1) ÖRNEK PROBLEMİ İÇİN MATLAB KODLARI

```
clc;clear all;
global h M m
m=input('ustel deger m= ');
M=input('nokta sayisi M= ');
x=linspace(0,1,M);
for i=1:M;
    u0(i)=(m*x(i)+1)^(1/m);
    u0=u0';
end
tf=input('bitis zamani tf= ');
tspan=linspace(0,tf,(M+1));
subplot(1,2,1)
option=odeset('reltol',10^-6,'abstol',10^-6);
[t,ynumerical]=ode23('F10',tspan,u0,option);
[X,T]=meshgrid(x,t);
mesh(X,T,ynumerical)
xlabel('x'),ylabel('t'),zlabel('cozum')
title('u_t=((u^m)*u_x)_x numerik')

%%%%%%%%%%%% buradan itibaren analitik %%%%%%%%%%%%%%%

x=linspace(0,1,M);
t=linspace(0,tf,M);
for i=1:M;
    for j=1:M;
        yexact(i,j)=(m*x(i)+m*t(j)+1)^(1/m);
    end
end
yexact=yexact';
[X,T]=meshgrid(x,t);
subplot(1,2,2)
mesh(X,T,yexact)
xlabel('x'),ylabel('t'),zlabel('cozum')
title('u_t=((u^m)*u_x)_x analitik')

%%%%%%%%%%%% buradan itibaren analitik-nümerik kıyaslama %%%%%%%%%%%%%%%

for i=1:M;
    for j=1:M;
        hata(i,j)=abs(yexact(i,j)-ynumerical(i,j));
    end
end
hata=max(max(hata));
```

```
disp(hata)
```

İkinci m dosyası:

```
function z=F10(t,u);
```

```
global h M m;
```

```
for i=1:M
```

```
    if u(i)<=0,
```

```
        v(i)=0;
```

```
    else
```

```
        v(i)=u(i).^m;
```

```
    end
```

```
end
```

```
m1=1/m-1;
```

```
h=1./(M-1);
```

```
z(1)=((v(1)+v(2))*(u(2)-u(1))-(v(1)-m*h+m*t+1)*(u(1)-  
u(2)+2*h*(m*t+1)^m1))/(2*h^2);
```

```
for i=2:M-1;
```

```
    z(i)=((v(i)+v(i+1))*(u(i+1)-u(i))-(v(i)+v(i-1))*(u(i)-u(i-1)))/(2*h^2);
```

```
end
```

```
z(M)=((v(M)+m*(1+h)+m*t+1)*(u(M-1)+2*h*(m+m*t+1)^m1-u(M))-(v(M)+v(M-  
1))*(u(M)-u(M-1)))/(2*h^2);
```

```
z=z';
```

### EK-C (3.16)\* BAŞLANGIÇ DEĞER PROBLEMİ İÇİN MATLAB KODLARI

Bu kodlar problemi anjiyostatin verilmeye başlamadan hemen önce ki zamana kadar yani  $t = 0.3$  zamanına kadar çözmektedir. Kodlar hazırlanırken doğrular yöntemi kullanılmıştır.

Önce çözücünün tanıtıldığı m-dosyası:

```
clc;clear all
global D M h x lambda1 lambda2 lambda3 mu gama1 gama2 alpha1 alpha2 beta1
beta2 nu1 nu2 nu3 nue tf A f0 nu0 m theta a0 v0 beta t0 Trel

tf=0.3;
M=51;
h=1./(M-1);
x=linspace(0,1,M);
tspan=linspace(0,tf,201);

% baslangic kosulu

eta0=ones(1,M);
f0=ones(1,M);
v0=zeros(1,M);
c0=zeros(1,M);
a0=zeros(1,M);
ia0=zeros(1,M);
u0=[eta0 f0 v0 c0 a0 ia0];
u0=u0';

%*****

option=odeset('reltol',10^-6,'abstol',10^-6);
[t,ynum]=ode23('F17',tspan,u0,option);

seta=ynum(:,1:M);
sf=ynum(:,M+1:2*M);
sv=ynum(:,2*M+1:3*M);
sc=ynum(:,3*M+1:4*M);
sa=ynum(:,4*M+1:5*M);
sia=ynum(:,5*M+1:6*M);

sca=sc./(1+nue.*sia+nu3*sf);

[X,T]=meshgrid(x,t);
```

% 3 boyutlu cizim

```
figure;mesh(X,T,sets);title(' \eta grafiđi');xlabel('x');ylabel('zaman araligi');
zlabel('\eta cozumu');...
axis([min(min(X)) max(max(X)) 0 max(max(T)) 0.5 1.6])
figure;mesh(X,T,sf);title(' f grafiđi');xlabel('x');ylabel('zaman araligi');zlabel('f
cozumu');...
axis([min(min(X)) max(max(X)) 0 max(max(T)) min(min(sf))
max(max(sf))]);view([150,28])
```

Şimdi çözdüren fonksiyonun tanıtıldığı m-dosyası:

```
function z=F17(t,u)
global D M h x lambda1 lambda2 lambda3 mu gama1 gama2 alpha1 alpha2 beta1
beta2 nu1 nu2 nu3 nue tf A f0 nu0 m theta a0 v0 beta t0 Trel
```

```
%*****
```

```
% parametreler
```

```
gama1=1; gama2=1; lambda1=3.65; lambda2=2*lambda1; lambda3=.1; mu=0;
alpha1=0.85; alpha2=1; beta1=10; beta2=5; nu1=0.007; nu2=0.014; nu3=0.0128;
nue=1.7*10^4; A=0.5; f0=1; nu0=1; m=15; theta=0; a0=300; v0=20; beta=0.025;
t0=.3; Trel=500; D=3.6*10^-5; D=3.6*10^-2;
alpha1=gama1*(alpha2-alpha1);beta1=gama2*(beta2-beta1);
```

```
%*****
```

```
% u cozumunun bileşenleri
```

```
eta=u(1:M);
f=u(M+1:2*M);
v=u(2*M+1:3*M);
c=u(3*M+1:4*M);
a=u(4*M+1:5*M);
ia=u(5*M+1:6*M);
```

```
%*****
```

```
% ca fonksiyonu
```

```
ca=c./(1+nue.*ia+nu3*f);
```

```
%*****
```

```
%F=tau'/tau
```

```
F(1)=(alpha1/h)*(ca(2)-ca(1))/((ca(1)+alpha1)*(ca(1)+alpha2))+...
(beta1/h)*(f(2)-f(1))/((f(1)+beta1)*(f(1)+beta2)); %x=0 icin ileri fark
```

```
F(M)=(alpha1/h)*(ca(M)-ca(M-1))/((ca(M)+alpha1)*(ca(M)+alpha2))+...
(beta1/h)*(f(M)-f(M-1))/((f(M)+beta1)*(f(M)+beta2)); %x=1 icin geri fark
```

```

for i=2:M-1
    F(i)=(alpha/(2*h))*(ca(i+1)-ca(i-1))/((ca(i)+alpha1)*(ca(i)+alpha2))+...
        (beta/(2*h))*(f(i+1)-f(i-1))/((f(i)+alpha1)*(f(i)+alpha2)); %0<x<1 icin merkezi
fark
end

%*****
% eta'a bagli olan ktd denklem

eta0=eta(2)-2*h*eta(1)*F(1); % sol ucdaki sinir kosulu
eta(M+1)=eta(M-1)+2*h*eta(M)*F(M); % sag ucdaki sinir kosulu

z(1)=D*((eta(2)-2*eta(1)+eta0)/h^2-(eta(2)*F(2)-eta(1)*F(1))/h); % sol ucdaki ilk
cozum
z(M)=D*((eta(M+1)-2*eta(M)+eta(M-1))/h^2-(eta(M)*F(M)-eta(M-1)*F(M-1))/h);
% sag ucdaki son cozum

for i=2:M-1
    z(i)=D*((eta(i+1)-2*eta(i)+eta(i-1))/h^2-(eta(i+1)*F(i+1)-eta(i-1)*F(i-1))/(2*h));
% 0<x<1 icin eta cozumu
end

%*****
% sirasiyla f,v,c,a,ia denklemleri

for i=1:M
    z(i+M)=beta*f(i)*(1-f(i))*eta(i)-lambda3*ca(i)*f(i)/(1+nu3*f(i)); % f için sonlu
fark

    z(i+2*M)=-lambda1*v(i)*eta(i)/(1+nu1*v(i))+A*v0*(1-cos(2*pi*x(i))).^m*exp(-
theta*t); % v için sonlu fark

    z(i+3*M)=lambda1*v(i)*eta(i)/(1+nu1*v(i))-mu*ca(i); % c için sonlu fark

    z(i+4*M)=-lambda2*a(i)*eta(i)/(1+nu2*a(i))+a_r(t,x); % a için sonlu fark
    z(i+5*M)=lambda2*a(i)*eta(i)/(1+nu2*a(i))-0*ia(i)/Trel; % i_a için sonlu fark...
end
z=z';

```

Yukarıda gözüken  $a_r(t,x)$  fonksiyonu ise başka bir m-dosyası ile tanıtmıştır. Bu dosyanın kodları ise aşağıdadır:

```

function z=a_r(t,x)
if t<=0.3
    z=0;
else
    z=300;
end

```

Anjiyostatin verildikten sonraki zamanda neler olduğunu gözlemek için yukarıda verilen çözücünün tanıtıldığı m-dosyasında  $tf = 150$  yazmak yeterlidir.

## EK-D ENZİM KİNETİKLERİNE KISA BİR GİRİŞ

Biyokimyasal reaksiyonlar daima yaşayan organizmalar içerisinde yer alırlar ve bunların birçoğu “enzim” adı verilen, dikkat çekici bir biçimde etkili olarak hareket eden, proteinler içerir. Enzimler “substrat” denilen birleşik maddelerin üzerine tepki ederler. Örneğin kırmızı kan hücrelerinde ki hemoglobin bir enzimdir. Oksijen ile birleştiğinde bir substrat olur. Enzimler biyolojik süreçleri düzenlemede önemlidirler. Örneğin bir reaksiyonda aktive edici veya inhibe edici olarak rol oynarlar. İşlevlerini anlamak için, temelde reaksiyon oranları çalışması olan, enzim kinetiklerini çalışmamız gerekir.

### Temel Enzim Reaksiyonu

En temel enzim reaksiyonlarından biri ilk kez 1913 yılında Leonor Michaelis ve Maud Menten tarafından ortaya atılmıştır. Aşağıdaki basit enzim reaksiyonu ele alalım:



Bu reaksiyon Michaelis – Menten Kinetikleri ile ifade edilecek olursa,

$$\frac{d[X]}{dt} = -k_1[X], \quad \frac{d[Y]}{dt} = k_1[X]$$
$$\frac{d[Y]}{dt} = -k_2[Y], \quad \frac{d[Z]}{dt} = k_2[Y].$$

→ sembolü reaksiyonun sadece tek yöne doğru ilerlediğini gösterir.

Burada yatan temel fikir, reaksiyona giren ve / veya çıkan maddelerin kütlelerinde veya yoğunluklarında oluşan bir anlık değişimin hesaplanmasıdır. Matematiksel anlamda ise bu türevin hesaplanmasıdır.

Burada Y' nin oluşumu,

$$\frac{d[Y]}{dt} = k_1[X],$$

ve yine Y' nin yıkımı ise,

$$\frac{d[Y]}{dt} = -k_2[Y],$$

olarak belirlidir. Buna göre Y' nin net üretimi;

$$\frac{d[Y]}{dt} = k_1[X] - k_2[Y],$$

olur. Yukarıda verilen (C1) reaksiyonundan aşağıdaki denklemler sistemi elde edilir:

$$\begin{cases} \frac{d[X]}{dt} = -k_1[X] \\ \frac{d[Y]}{dt} = k_1[X] - k_2[Y] \\ \frac{d[Z]}{dt} = k_2[Y]. \end{cases}$$

Bu denklem sisteminin çözülmesi demek bu reaksiyona giren ve çıkan maddelerin reaksiyon boyunca kütlelerinde ki bir anlık değişimlerinin belirlenmesi demektir.

Aşağıda verilen tablo kimyasal kinetiklerden nasıl diferensiyel denklemler sistemi oluşturulacağına dair ipucu vermektedir.

$$X \xrightarrow{k} P \Rightarrow \frac{d[X]}{dt} = -k[X]$$

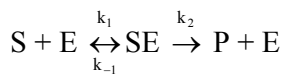
$$2X \xrightarrow{k} P \Rightarrow \frac{d[X]}{dt} = -2k[X]^2$$

$$X + Y \xrightarrow{k} P \Rightarrow \frac{d[X]}{dt} = -k[X][Y] = \frac{d[Y]}{dt}$$

$$X + 2Y \xrightarrow{k} P \Rightarrow \frac{d[X]}{dt} = -k[X][Y]^2, \frac{d[Y]}{dt} = -2k[X][Y]^2$$

$$X + Y + Z \xrightarrow{k} P \Rightarrow \frac{d[X]}{dt} = -k[X][Y][Z] = \frac{d[Y]}{dt} = \frac{d[Z]}{dt}$$

Burada k orantı sabitidir. Şu ana kadar ele alınan tepkimeler tek yöne tepkimeler idi. Aşağıdaki tepkime tersinebilir tepkimeye bir örnektir.



$\leftrightarrow$  sembolü ise reaksiyonun tersinebilir olduğunu göstermektedir. Tüm mekanizma E enzim katalistinin vasıtasıyla S substratının bir P ürününe dönüşümüdür. Daha ayrıntılı biçimde söylemek gerekirse, S' nin bir molekülü ile E' nin bir molekülü birleşerek sonucunda bir molekül P ürünü ile bir molekül E enzimi üreten bir SE yapısı meydana gelir. "Kütlenin Korunumu Yasası" na göre reaksiyon hızı reaktantların konsantrasyonunun çarpımıyla orantılıdır.

Bu tepkimeden, s = [S], e = [E], c = [SE], p = [P] olmak üzere, aşağıdaki diferensiyel denklemler sistemi oluşur:

$$\frac{ds}{dt} = -k_1 es + k_{-1} c,$$

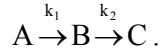
$$\frac{de}{dt} = -k_1 es + (k_{-1} + k_2) c,$$

$$\frac{dc}{dt} = k_1 es - (k_{-1} + k_2) c,$$

$$\frac{dp}{dt} = k_2 c.$$

### Kimyasal Kinetiklerde Zamandan Bağımsız Yaklaşım

Aşağıdaki basit reaksiyon incelensin:



Bu reaksiyona göre aşağıdaki denklemler sistemi elde edilir:

$$\text{A reaktantı için; } \frac{d[A]}{dt} = -k_1[A], \quad (\text{D2})$$

$$\text{B reaktantı için; } \frac{d[B]}{dt} = k_1[A] - k_2[B], \quad (\text{D3})$$

$$\text{C reaktantı için; } \frac{d[C]}{dt} = k_2[B], \quad (\text{D4})$$

denklemler sistemi elde edilir.

(D2)' den  $\frac{d[A]}{[A]} = -k_1 dt$  diferensiyel denklemi elde edilir. Bu denklemin çözümü  $[A] = [A]_0 e^{-k_1 t}$  dir. Reaksiyona girerken A reaktantından var olduğundan  $[A]_0 \neq 0$  dir.

(D3)' den  $\frac{d[B]}{dt} + k_2[B] = k_1[A]$  denklemi elde edilir. Bu denklemin integral çarpanı  $\mu = \exp\left(\int k_2 dt\right)$  olduğu açıktır. Buradan yola çıkarak (D3) denklemin çözümü  $[B] = [A]_0 \frac{k_1}{k_2 - k_1} (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t})$  olarak elde edilir. Reaksiyonun ilk anında B reaktantı olmadığından  $[B]_0 = 0$  dir.

(D4)' deki denklem (D2) ve (D3)' den elde edilen denklemlerden elde edilen çözümler ele alındığında aşağıdaki hale dönüşür:

$$\frac{d[C]}{dt} = [A]_0 \frac{k_1 k_2}{k_2 - k_1} (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}).$$

Bu denklemden elde edilen çözüm  $[C] = [A]_0 \left( 1 + \frac{k_1 e^{-k_2 t} - k_2 e^{-k_1 t}}{k_2 - k_1} \right)$  dir.

Zamandan bağımsız yaklaşım uygulanması demek konsantrasyonun türevinin sıfıra eşitlenmesi demektir:

$$\frac{d[B]}{dt} = 0.$$

Buradan,

$$[B] = \frac{k_1}{k_2} [A],$$

$$\frac{d[C]}{dt} = k_1 [A] = k_1 [A]_0 e^{-k_1 t}.$$

elde edilir. Buradan ise şu sayısal sonuca varılır:

$$[C] = [A]_0 (1 - e^{-k_1 t}).$$

Sonuç olarak bu reaksiyon  $t \rightarrow \infty$  durumunda  $[C]$ ' e yakınsar.

## EK –E ADOMIAN AYRIŞTIRMA YÖNTEMİ

1980' lerin başında Adomian doğrusal ve doğrusal olmayan denklemlerin (cebirsal, adi türevli, kısmi türevli ve integral denklemler) çözümü için oldukça kullanışlı ve yeni bir yöntem ortaya attı. Bu yöntemi aşağıdaki örnek üzerinde kısaca açıklamak yerinde olacaktır [13]:

$$y - N(y) = f , \quad (E1)$$

burada N doğrusal olmayan operatör, f bilinen bir fonksiyondur ve (E1) problemini sağlayan bir y çözümü aranıyor. Her bir farklı f için bir ve yalnız bir çözüm olduğu varsayalım.

Adomian yöntemine göre bu (E1) problemini sağlayan y çözümü aşağıdaki seri yaklaşımı ile belirlidir [13]:

$$y = \sum_{n=0}^{\infty} y_n . \quad (E2)$$

N doğrusal olmayan operatörün ayrıştırması ise:

$$N(y) = \sum_{n=0}^{\infty} A_n , \quad (E3)$$

serisi ile belirlenir [13]. Burada  $A_n$  terimlerine Adomian polinomunun katsayıları denir ve aşağıdaki eşitlik ile belirlenir:

$$A_n = \frac{1}{n!} \frac{d^n}{d\lambda^n} \left[ N \left( \sum_{i=0}^{\infty} \lambda^i y_i \right) \right]_{\lambda=0} , \quad n = 0, 1, 2, \dots \quad (E4)$$

(E2)' i (E3)' den çıkarıp (E1)' de düşünelim [13]:

$$\sum_{n=0}^{\infty} y_n - \sum_{n=0}^{\infty} A_n = f.$$

Buradan aşağıdakiler belirlenir:

$$\begin{aligned} y_0 &= f, \\ y_1 &= A_0(y_0), \\ y_2 &= A_1(y_0, y_1), \\ &\vdots \\ y_{n+1} &= A_n(y_0, \dots, y_n). \end{aligned}$$

Buradan da  $n = 0, 1, 2, \dots$  için  $A_n$  katsayıları belirlendiği takdirde  $y'$  nin de tüm bileşenleri belirlenir. Daha sonra  $y'$  e  $n$  defa  $\phi_n[y] = \sum_{i=0}^{n-1} y_i$  yaklaşımı ile ulaşılır.

Burada  $\lim_{n \rightarrow \infty} \phi_n[y] = y$  dir [13].

Örnek:  $u_t = \frac{\partial}{\partial x} \left( u^{-4/3} \frac{\partial u}{\partial x} \right)$  problemi  $u(x,0) = (2x)^{-3/4}$  başlangıç koşulu ile ele alınsın.  $L_t = \frac{\partial}{\partial t}$ ,  $L_x = \frac{\partial}{\partial x}$  ve  $N(u) = u^{-4/3} \frac{\partial u}{\partial x}$  olarak tanımlansınlar. Bu durumda aşağıdaki eşitlik sağlanır [15]:

$$u(x,t) = u(x,0) + L_t^{-1} [L_x(N(u))].$$

Çözümüne ulaşmak için aşağıdaki başlangıç koşulu ve yineleme göz önüne alınsın [15]:

$$u_0 = u(x,0), u_{n+1} = L_t^{-1} [L_x(A_n)], n \geq 0.$$

Buradan  $A_n$  Adomian katsayıları (E4) ifadesi göz önüne alındığında aşağıdaki gibi belirlenir [15]:

$$\begin{aligned}
u_0 &= (2x)^{-3/4} \Rightarrow A_0 = -3 \times 2^{-7/4} x^{-3/4}, \\
u_1 &= 9 \times 2^{-15/4} x^{-7/4} t \Rightarrow A_1 = -27 \times 2^{-19/4} x^{-7/4} t, \\
u_2 &= 189 \times 2^{-31/4} x^{-11/4} t^2 \Rightarrow A_2 = -567 \times 2^{-35/4} x^{-11/4} t^2, \\
&\dots\dots\dots
\end{aligned}$$

Bu terimleri ve geri kalanını (E2)' de yerine koyarsak:

$$\begin{aligned}
u(x,t) &= u_0(x,t) + u_1(x,t) + u_2(x,t) + \dots \\
&= (2x)^{-3/4} + 9 \times 2^{-15/4} x^{-7/4} t + 189 \times 2^{-31/4} x^{-11/4} t^2 + \dots \\
&= (2x - 3t)^{-3/4}
\end{aligned}$$

analitik çözümleri elde edilir [15]. Çözümün doğruluğu verilen örnekte yerine konularak görülebilir.

## ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında İstanbul' da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini İstanbul' da tamamladı. 2002 yılında girdiği Kocaeli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Matematik Bölümünden 2006 yılında Matematikçi olarak mezun oldu. Aynı yıl Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Matematik Ana Bilim Dalı Programında öğrenimine başladı. Yüksek lisans eğitiminin 3. yılı olan 2008 – 2009 akademik yılında yılında ERASMUS öğrencisi olarak Polonya' da Gdansk University of Technology' de eğitim almıştır.