

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MATEMATİK ANABİLİM DALI

ONKOLOJİDE KULLANILAN BAZI MATEMATİKSEL MODELLER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Ersin TOPAÇ
DANIŞMAN: Prof. Dr. Cemil TUNÇ

VAN-2022

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MATEMATİK ANABİLİM DALI

ONKOLOJİDE KULLANILAN BAZI MATEMATİKSEL MODELLER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Ersin TOPAÇ

VAN-2022

KABUL VE ONAY SAYFASI

Fen Bilimleri Enstitüsü Matematik Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Cemil TUNÇ'un danışmanlığında, Ersin TOPAÇ tarafından sunulan "Onkolojide Kullanılan Bazı Matematiksel Modeller" isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 30/11/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/ oy çokluğu ile başarılı bulunmuş ve yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Musa ÇAKIR

İmza:

Üye: Prof. Dr. Cemil TUNÇ

İmza:

Üye: Doç. Dr. Muaz SEYDAOĞLU

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/..../..... tarih vesayılı kararı ile onaylanmıştır.

İmza

Prof. Dr. Harun AKKUŞ

Enstitü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki 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 bildiririm.

Ersin TOPAÇ



ÖZET

ONKOLOJİDE KULLANILAN BAZI MATEMATİKSEL MODELLER

TOPAÇ, Ersin
Yüksek lisans Tezi, Matematik Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cemil TUNÇ
Aralık 2022, 61 sayfa

Bu tez yedi bölümden oluşmaktadır. Tezin birinci bölümünde, diferansiyel denklemler ve tez konusu ile ilgili bazı açıklayıcı kısa bilgiler verildi. İkinci bölümde, tez konusu ile ilgili literatürde bulunan bazı çalışmalara yer verildi ve ilgili bazı kaynaklar belirtildi. Tezin üçüncü bölümünde ise, bu tezde kullanılacak olan materyal ve yöntem belirtildi. Tezin dördüncü bölümünde ise, literatürde geçen tez ve tez konusuyla ilgili olan bazı temel tanımlar ve örnekler verildi. Tezin beşinci bölümünde ise, literatürde geçen ve kanser ile ilgili olan bazı matematiksel modellenmeler ve ilgili sonuçlara yer verildi. Tezin altıncı bölümünde ise, literatürde mevcut bulunan prostat kanseri ile ilgili bazı matematiksel modellenmeler incelendi. Tezin yedinci bölümünde ise, kanserin hormonal tedavisinin parametrik analizi ile ilgili olan bir çalışma özetlendi.

Anahtar kelimeler: Asimptotik kararlılık, Hücre, Kanser, Kararlılık, Kararsızlık, MCMC tekniği, Prostat kanseri, Tümör, Tümör modelleri, Yardımcı T hücreleri.



ABSTRACT

SOME MATHEMATICAL MODELS USED IN ONCOLOGY

TOPAÇ Ersin

M.Sc. Thesis, Mathematics Department

Supervisor: Prof. Dr. Cemil TUNÇ

December 2022, 61 pages

This thesis consists of seven chapters. In the first chapter of the thesis, some explanatory information in relation to ordinary differential equations and the topic of the thesis were given. In the second chapter, some scientific works in relation to the topic of this thesis, which can be found in the literature, were presented and some related sources were noted. In the third chapter of this thesis, the materials and methods to be used in this thesis were presented. In the fourth chapter of the thesis, some basic definitions and examples in relation to the subject of this thesis were given. In the fifth chapter of the thesis, some mathematical models of cancer, which are available in the literature, and qualitative results of that models were examined. In the sixth chapter of the thesis, some mathematical modeling of prostate cancer, which can be found in the literature, were investigated. In the seventh chapter of the thesis, a scientific work on the parametric analysis of hormonal treatment of cancer is summarized briefly.

Keywords: Asymptotic stability, Cancer, Cells, Helper T cells, Instability, MCMC technique, Prostate cancer, Stability, Tumor, Tumor models.



ÖN SÖZ

Yükseklisans çalışmam boyunca her adımda bilgi, sabır ve hoşgörüsünden yararlandığım, tez çalışmamın her safhasında emeği olan, değerli bilgi ve yardımlarını benden esirgemeyen, tecrübesi ile beni yönlendiren ve kendisinden pek çok şey öğrendiğim danışmanım Sayın Prof. Dr. Cemil TUNÇ' a bu rehberlik ve desteğinden dolayı teşekkür eder, saygılarımı arz ederim. Ayrıca çok önemli tavsiye ve önerileriyle bu tezin olgunlaşmasında katkısı olan tez izleme komitesine ve Van YYÜ Fen Fakültesi Matematik Bölümü öğretim üyelerine şükranlarımı arz ederim.

Son olarak, bu tezi hazırlama sürecinde benden yardımlarını esirgemeyen saygı değer anne ve babama, özellikle bu zorlu süreç boyunca bana desteğini esirgemeyen çok değerli eşime ve kendilerini aksattığımı düşündüğüm çocuklarıma teşekkürlerimi bir borç bilirim.

2022

Ersin TOPAÇ



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÖN SÖZ	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
1. GİRİŞ	11
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ	3
3. MATERYAL VE YÖNTEM	7
4. BAZI TEMEL TANIM VE ÖRNEKLER.....	9
5. KANSER HASTALIĞININ MATEMATİKSEL OLARAK MODELLENMESİ	11
5.1. Kanser Hareketlerine Giriş.....	11
5.2. Tarihsel Kökler	12
5.3. von Bertalanffy Tümör Büyüme Modeli	12
5.4. Gompertz Büyüme	15
5.5. Kanser Hareketlerinin Bazı Matematiksel Modelleri	18
5.6. Daha Genel Bir Yaklaşım	19
5.7. Kemoterapi ve Cerrahi Tedavilerin Sıralanması.....	23
5.8. Populasyon Büyüme Modellerinde Bazı Kararlılık Sonuçları	27
5.9. Öneriler.....	30
6. PROSTAT KANSERİ: PSA, AR ve ADT DİNAMİKLERİ	33
6.1. Prostat Kanserine Giriş.....	33
6.2. PSA Kinetiği Modelleri.....	35
6.3. Dinamik Modeller	37
7. KANSERİN HORMONAL TERAPİSİNİN PARAMETRK İNCELENMESİ	43
7.1. Kanserinin Hormonal Terapisine Giriş.....	43
7.2. AL Optimizasyon Algoritması Boyunca Parametre Tahmini	46
7.3. Boyutsuz Model	48
7.4. Kararlılık Analizi	49
7.5. Duyarlılık Analizi	53

	Sayfa
8. TARTIŞMA VE SONUÇ	55
KAYNAKLAR.....	57
ÖZ GEÇMİŞ.....	61



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklama

Ω

xy-düzleminde alınan bir bölge

Kısaltmalar

Açıklama

PSA

Prostat Spesifik Antijen

AR

Androjen Reseptörü

DHT

Dihidrottestosteron

C(R,R)

R'den R'ye Tanımlı Sürekli Fonksiyonlar Uzayı

A^T

A Matrisinin Transpozu

PRE

Pozitif Dijital Rektal Muayenesi

AI-MCMC

Markov Chain Monte Carlo Zinciri Metodları

BI

Bayes Çıkarımı

PPDF

Arka Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu

MH

Metropolis- Hasting Algoritması

Max, Min

Maksimum, Minimum

CTLs

Hücre Öldürme Antijen Spesifik

1. GİRİŞ

Diferansiyel denklemler, matematik, mühendislik, fen bilimleri, yapay sinir ağları, tıp vb. birçok bilimsel alanda sıklıkla kullanılan matematiksel modellerdir. Bu alanlardaki birçok bilimsel problem matematiksel olarak modellendiğinde söz konusu modellere diferansiyel denklemler karşılık gelir. Örneğin, roket ve uyduların hareketi, bir elektrik devresindeki akım veya elektrik yükü, bir tel veya zarın titreşimi, iletken bir çubuktaki ısı akımı, radyoaktif bir maddenin parçalanması, kimyasal reaksiyonların belirlenmesi, belirli bir geometrik özellikteki eğrilerin bulunması, yapay sinir ağları, tıp alanında çeşitli kanser hareketleri, örneğin prostat kanserinin dinamikleri, vb. problemler diferansiyel denklem olarak modellenmektedir.

Diferansiyel denklemler genellikle radyo, radar, televizyon, elektrik akımı, matematiksel tıp vb. bilimsel alanların gelişiminde önemli bir roller almaktadır. Örneğin, yakın zamanda ortaya çıkan Covid-19 hastalığının gelişim süreci, bu hastalıkla mücadele vb. problemler diferansiyel denk sitemleri olarak modellenmektedir. Bununla ilgili literetürde çok sayıda bilimsel çalışma bulunmaktadır. Ayrıca, yakın zamanda matematiksel tıp alanı ciddi bir şekilde araştırmacıların dikkatini çekmekte olup bu alan hızla gelişmektedir.

23 Aralık 1971'de Amerika Başkanı Richard Nixon, Ulusal Kanser Yasası'nı imzaladı. Ulusal Kanser Yasası, kansere karşı etkili bir şekilde mücadele etti. Onlarca yıl süren mücadeleye rağmen, kanser tedavisinde ciddi bir ilerleme olmadı. 2003 yılında Ulusal Kanser Enstitüsü direktörü kanseri ortadan kaldırmak için iddialı bir çalışma yayınladı. 2015 yılına kadar kanserden acı çekme ve ölümler devam etti. 2005 yılında kanser araştırması çalışmaları American Association tarafından desteklendi. 1975'ten 2011'e kadar ne yazık ki çoğu kanser türü tedavi edilemez hale geldi. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kanserden ölen insanların oranı sadece yüzde 10 düştü. Yapılan bu çalışmalar, verilen mücadeleler kansere karşı verilen savaşı kazanmak için gerekiydi. Modern tedavi yöntemleri için matematiksel onkoloji bu nedenle temel bir disiplin olarak ortaya çıkmaktadır. Son on yılda matematiksel onkoloji, nefes kesici bir hızla gelişen heyecan verici bir alan olmuştur. Yang Kuang ve John D.Nagy (YK ve JDN) 2007 yılında Arizona Eyalet Üniversitesi'nde (ASU) lisansüstü düzeyde kanser hastalığı

ve tedavi yöntemleri için bir kurs sunmaya karar vermişlerdir. Bu kursun sonunda “Introduction To Mathematical Oncology (Matematiksel Onkolojiye Giriş)” ders kitabını tasarladılar. ASU’ da çeşitli matematiksel kanser ve viral enfeksiyon (virüs kaynaklı enfeksiyon) modellerini öğrendiler.

1980’lerin sonlarında beri kanser taraması genellikle yapılır. Bu taramada serum prostat spesifik antijen (PSA) ölçülmektedir. PSA bir proteindir. Sağlıklı prostat epiteli tarafından üretilir ve intrinsik (bir protein) bir belirteç değildir. Normalde, yalnızca çok az miktarda PSA sızar. Prostat interstisyumu kana karışır. Bu nedenle, yüksek kan PSA seviyeleri sıklıkla prostat hiperplazisi (doku sayısı artması) ile ilişkilidir. PSA düzeylerinin genel olarak prostatla korele olduğu anlaşılmış olsa da neoplazi kitlesi, PSA taramasının etkinliği belirsizdir ve çok kontrollüdür. ABD tarafından yakın zamanda yapılan bir araştırmaya göre, PSA tespit edilen kanserin doğal seyrinin zayıf olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu tez çalışmasında değişik şekillerde tanımlanan tümör modelleri tanıtılacak, bu modellerin kararlılık, kararsızlık, asimptotik kararlılık vb. niteliksel davranışları ele alınacaktır. Ele alınacak niteliksel davranışlar için kararlılık teoremleri, difaransiyel denklem sistemlerinin çözüm yöntemleri vb. kullanılacaktır.

2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

Bu bölümde literatürde araştırmacılar tarafından ele alınan ve tez konusuyla alakalı kanser hastalıklarının tedavisinde kullanılan bazı tümör model sistemlerin çözümlerinin niteliksel davranışları ile ilgili çalışmalara kısaca yer verilecektir.

Theodosius Dobzhansky, Rockefeller Üniversitesi ve Kaliforniya Üniversitesi'nden genetikçi Davis, "The American Biology Teacher" dergisinde "Nothing in Biology Makes Sense Except in the Light of Evolution (Biyoloji'deki hiçbir şey evrim ışığı dışında anlam ifade etmiyor)" adında bir makale yayınladı (Dobzhansky, 1998). Bu çalışma, bulaşıcı hastalıklar ve kanser tedavi yöntemlerinden bahsedilmektedir.

$$M = kW^{\frac{2}{3}}$$

denklemini Von Bertalanffy (1957) tarafından oluşturuldu. Von Bertalanffy (1957) bu matematiksel modeli kullanarak bir dizi diferansiyel denklem elde etti. Elde edilen denklemler tümör modelleri olarak ele alınıp, onkoloji bilminde kanser tedavisinde kullanıldı.

Patoloji disiplini hem temel bilim hem de klinik pratiği içeren temel bir disiplindir ve hücrelerdeki bu disiplin dokulardaki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin incelemesine önem vermiştir. Dolayısıyla, zorunlu olarak patoloji genetiği içerir. Genetik ve evrim iç içe geçtiğinden, evrimsel ilkeler patoloji hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar (Cotran ve ark., 1999).

Gompertz yasası veya Gompertz büyüme modeli olarak bilinen çalışmada kanser hücreleri ve tümörler hakkında bilgiler verilmektedir (Gompertz,1825).

Von Bertalanffy tarafından yayınlanan klasik makale kanser hücreleri, tümör modelleri ve bu modellerin uygulamaları hakkında bilgiler içerilmektedir (Bertalanffy, 1957).

(Gyllenberg ve Webb, 1989) kanser hastalığına ait basit ama oldukça genel bir matematiksel model önermektedir. $P(t)$ ve $Q(t)$ sırasıyla çoğalan (proliferatif) ve hareketsiz hücrelerin sayısı olsun. Bu araştırmacılar

$$N(t) = P(t) + Q(t)$$

dönüşümünü tanımladılar. Bu durumda yukarıda verilen Gyllenberg-Webb modeli aşağıdaki başlangıç değer problemine dönüşür. Bu probleminin çözülmesi sonucunda hücrelerin çoğalması ve yok olması durumlarını araştırdılar.

Walltman (1986) çalışmasında

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = (\beta - \mu_p - \tau_0(N))P + \tau_l(N)Q, \\ \frac{dQ}{dt} = \tau_0(N)P - (\tau_l(N) + \mu_q)Q, \\ P(0) = P_0 > 0, \quad Q(0) = Q_0 \geq 0. \end{cases}$$

diferansiyel denklem sistemini verilen başlangıç koşullarıyla birlikte ele aldı. Bu başlangıç değer probleminin çözümlerinin niteliksel davranışları ile ilgili yeni sonuçlar elde etti.

Kohadel ve ark. (2006), mekanik modeller oluşturarak, bu modeller yardımı ile kanser tedavisi ile ilgili çalışmalarda bulundu. Yaptıkları araştırmada kemoterapilerin dizilimi ve yumurtalık kanseri için tedavi yöntemlerini önerdi.

Vollmer ve ark. (2002), tedavi edilmemiş prostat kanserinde PSA serumunu izleyen bir model oluşturdu. Bu araştırmacılar, PSA'nın serisel ölçümlerini

$$\log(y(t)) = a + bt$$

lineer modeli yardımı ile inceledi.

Serum PSA düzeyi ve prostat kanseri hacmi kişisel hasta bazında çok zayıf olarak ilişkilendirildiğinden, Swanson ve ark. (2001), bu iki nicelik arasındaki bağıntıyı incelemek için

$$\frac{dy}{dt} = \beta_h V_h + \beta_c V_c(t) - ky(t).$$

diferansiyel denklemi ile verilen basit bir dinamik model oluşturdu. Oluşturulan bu modelde serum PSA'sı sağlıklı ve kanserli hücreler tarafından farklı oranlarda üretilmektedir.

Monte Carlo Markov zinciri metodu (MCMC), istatistiksel ve matematiksel modelleme alanında olduğu gibi yapay zekâ ve veri bilimi alanında da dağılımlar, bütünleştirme ve optimizasyon hakkında bilgileri ayıklamak için kullanılır. MCMC'nin tarihi 1952'nin başlarına kadar uzanır (Hithock, 2003; Wang ve ark., 2021). MCMC çeşitli mühendislik ve biyolojik sistemler için parametre tahminlerinde de kullanılır.

Yukarıda verilen kaynaklara ek olarak tez konusu ile ilgili temel bilgiler ve çeşitli araştırmalarla için Koreman (1980), Nawata ve ark.(1981), Morris (1991), Berges (1995), Ellis ve ark (1996), D'A mico ve ark. (1997), Elser ve ark. (2003), Kuang ve ark. (2004), Edelstein-Keshat (2005), Lin ve ark. (2008), Jemel ve ark. (2008), Tunç (2009), Lai ve ark. (2011), Razmyen ve ark. (2012), Gruber (2013), Gu-Trantien ve ark. (2013), Aini ve ark. (2016), Kuang ve ark. (2016), Zhao (2016), Wei (2019), Makhoulf ve ark. (2020), Sohail ve ark. (2020), Alzarrad (2020), Idrees ve Sohail (2020), Huang ve ark. (2021), Sohail ve ark. (2021) ve Wang (2021) gibi farklı bilimsel kaynaklara bakılabilir.





3. MATERYAL VE YÖNTEM

Tezin kaynak bildirişi bölümünden de anlaşıldığı gibi onkolojide kullanılan bazı tümör modelleri, diferansiyel denklem ve denklem sistemlerinin kararlılık vb. bazı karakteristik özellikleri ile ilgili oldukça kapsamlı çalışmaların olduğu görölmektedir. Bu çalışmada; tümör modelleri ile ilgili literetürde taranan temel kitaplar, makaleler, konferans bildirileri ve benzer kaynaklar incelenmiştir. Bu tezde Lyapunov'un ikinci metodu, kararlılık tanımları, kararlılık teoremleri vb. temel bilgi, sonuç ve metotlar kullanılmaktadır.





4. BAZI TEMEL TANIM VE ÖRNEKLER

Bu bölümde, tezin daha sonraki bölümlerinde kullanılabilecek tez konusuyla ilgili bazı temel tanım, teorem ve örnekler ele alınacaktır. Burada verilen sonuçlar, Kuang ve ark. (2015) kitabından alınmıştır.

$$x' = f(x)$$

skaler diferansiyel denklemini göz önüne alalım. Burada f fonksiyonu bir $\forall x \in I \subset \mathbb{R}$ için sürekli türevlenebilirdir. Eğer $f(x^*) = 0$ ise, x^* durağan konumuna $x' = f(x)$ skaler diferansiyel denkleminin denge konumu, kritik noktası veya sabit noktası adı verilir. Eğer $x(0) = x^*$ ise, $x(t) \equiv x^*$ ifadesi, $x' = f(x)$ diferansiyel denkleminin sabit bir çözümdür.

Tanım 4.1

Eğer her $\varepsilon > 0$ için bir $\delta > 0$ sayısı vardır öyle ki $|x(0) - x^*| < \delta$ olduğunda, her $t > 0$ için $|x(t) - x^*| < \varepsilon$ oluyor ise, bu takdirde $x' = f(x)$ diferansiyel denkleminin $x = x^*$ denge noktasına kararlıdır denir. İlave olarak, eğer $x = x^*$ denge noktası kararlı ve $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = x^*$ ise, bu takdirde $x' = f(x)$ diferansiyel denkleminin $x = x^*$ denge noktasına asimptotik kararlıdır denir. Eğer $x' = f(x)$ diferansiyel denkleminin $x = x^*$ denge noktası kararlı değil ise, bu denge noktasına kararsızdır denir (Kuang ve ark., 2015).

Teorem 4.2

f fonksiyonu I aralığında sürekli türevlenebilir ve $x^* \in I$ noktası ise $x' = f(x)$ skaler diferansiyel denkleminin bir kritik noktası olduğunu kabul edelim. Eğer $f'(x^*) < 0$ ise, bu takdirde $x = x^*$ kritik noktası asimptotik kararlıdır. Eğer $f'(x^*) > 0$ ise, bu takdirde $x = x^*$ noktası kararsızdır (Kuang ve ark., 2015).

Örnek 4.1

$$x' = \alpha x \left(1 - \frac{x}{K} \right) \equiv f(x), \alpha > 0, \alpha \in \mathbb{R},$$

ile verilen teoremi lojistik büyüme modeline ele alalım. Görüldüğü üzere $x = x^* = 0$ ve $x = x^* = K$ noktaları verilen denklemin kritik noktalarıdır. Yukarıda verilen f fonksiyonunun x 'e göre türevi alındığında

$$f'(x) = \alpha \left(1 - \frac{x}{K} \right) - \frac{\alpha x}{K}$$

elde edilir.

$f'(0) = \alpha > 0$ ve $f'(K) = -\alpha < 0$ olduğu açıktır. Buna bağlı olarak, yukarıda verilen teoremin ifadesi dikkate alındığında $x(t) = 0$ kritik noktası kararsız ve $x(t) = K$ kritik noktası ise asimptotik kararlı olur (Kuang ve ark., 2015).

Teorem 4.2

$f(x)$ fonksiyonun bir I aralığında sürekli türevlenebilir olduğunu ve bu aralık üzerinde n tane farklı x_i^* , $i = 1, 2, \dots, n$, köklerine sahip olduğunu, bu köklerin $i < j$ için $x_i^* < x_j^*$ eşitsizliğini sağladığını kabul edelim. Bu takdirde aşağıdaki ifadeler doğrudur:

- 1) $x \in (x_i^*, x_{i+1}^*)$, $i \geq 1$ için, $f(x) > 0$ ise, bu takdirde $x_0 \in (x_i^*, x_{i+1}^*)$ olmak üzere $x' = f(x)$, $x(0) = x_0$ başlangıç değer probleminin çözümleri $t \rightarrow \infty$ için x_i^* ye yakınsar.
- 2) $x \in (x_i^*, x_{i+1}^*)$, $i \geq 1$ için, $f(x) < 0$ ise, bu takdirde $x_0 \in (x_i^*, x_{i+1}^*)$ olmak üzere, $x' = f(x)$, $x(0) = x_0$ başlangıç değer probleminin çözümleri $t \rightarrow \infty$ için x_i^* ye yakınsar (Kuang ve ark., 2015).

İspat: Burada sadece 2. durumunun ispatı verilecektir. Birinci durumun ispatı, ikinci durumun ispatına benzer olarak yapılabilir. $x \in (x_i^*, x_{i+1}^*)$ ve $x_0 \in (x_i^*, x_{i+1}^*)$ için $f(x) < 0$ olduğundan, x_0 noktasından geçen çözüm azalan bir fonksiyondur ve alttan x_i^* denge noktası ile sınırlıdır. Buna bağlı olarak, söz konusu çözüm $c \in (x_i^*, x_{i+1}^*)$ sabitine yakınsamalıdır. Öte yandan sınırlı, eş sürekli, türevlenebilir monoton bir $g(t)$ fonksiyonunun limiti $t \rightarrow \infty$ için sıfıra yakınsadığından,

$$0 = \lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} f(x(t)) = f(c)$$

elde edilir. Başka bir deyişle c bir denge noktasıdır. (x_i^*, x_{i+1}^*) aralığında başka bir denge noktası olmadığından, $c = x_i^*$ olur.

5. KANSER HASTALIĞININ MATEMATİKSEL OLARAK MODELLENMESİ

5.1. Kanser Hareketlerine Giriş

Kanser hastalığı çoğunlukla kontrolsüz hücre büyümesi olarak da bilinmektedir. Bir bakıma hücrelerin hareketi bir roket hareketine benzer. Gerçekte, birçok düzenleme olmadan da kanser hücreleri yayılır. Bu hücre çoğalmasdır. Bazen bu hareketler ve büyümeler sapmalar da gösterebilir. Hepsinden önce hücre büyümesi veya hücrelerin daha da büyümesi problem değildir. Ancak hücrelerin çoğalması bir problemdir. Bununla beraber kanser hastalığını sadece kontrolsüz hücre çoğalması (replication) olarak tanımlamak yeterli değildir. Çünkü kanser hastalığının dışındaki birçok hastalıkta da kontrolsüz hücre çoğalması vardır. Bu hastalıklara, Alzhemir hastalığı, Huntington hastalığı, fil hastalığı vb. örnek olarak verilebilir. Öte yandan kanser hastalığı bilim insanları tarafından doku kaybı (homeostasis), (a loss of tissue homeostasis), olarak tanımlanmaktadır. Patolojik bakış açısına göre, doku(lar)daki değişim kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olduğu zaman, kanser hastalığı ortaya çıkabilir. Bu olay tümöre öncülük yapar. Bununla beraber, tümör kanser hastalığı oluşması için zorunlu değildir. Ancak tümörün kötü huylusu iki ilave özellikle ortaya çıkar:

- a) Tümörün tüm dokuya yayılma kabiliyeti olabilir.
- b) Tümörün yumurtlayarak vücudun başka yerlerinde yeni tümörlere neden olma kabiliyeti olabilir.

Oluşan bu yeni tümörler, ikinci tümörler veya metastaz (metastases) olarak adlandırılır. Bu nedenle, matematiksel onkologlar, tümörlerin ortaya çıkış sürecini modellemenin yanı sıra, bunların nasıl kötü huylu hale geldiğini, tümörlerin nasıl büyüdüğünü, yayılım gösterdiğini, metastaz yaptığını ve ayrıca patolojik hastalıklara nasıl neden olduklarını ve kliniksel olarak bunların nasıl yönetilebileceğini matematiksel olarak modelleyerek, süreçleri araştırmaktadırlar. Bu kesimde olan tümörlerin basit büyüme modellerinin tamamı (Kuang ve ark.2015) kitabından alınmıştır.

5.2. Tarihsel Kökler

Tümör büyüme modellerinin tarihsel kökleri Ludwing von Bertalanffy ve Benjamin Gompertz'in çalışmalarına dayanmaktadır. Bu araştırmacılar her ne kadar tümörlere özel bir ilgi göstermeseler de, büyüme denklem modellemeleri üzerine çalışmalar yaptılar. Bu çalışmaların sonucunda oluşturulan matematiksel modeller daha sonradan birçok ekolojik uygulamalarla birlikte gerçek tümör verilerine başarılı bir şekilde uygulandı. Gompertz yaptığı çalışmalar 1825'te yayınladı. Bu çalışmalar daha sonradan "Gompertz'in yasası" ya da "Gompertz büyüme modeli" olarak adlandırıldı. Bertalanffy (1957) ise bu konuya ait çalışmayı, Gompertz'in çalışmasından yaklaşık olarak 130 yıl sonra yaptı (Bertalanffy, (1957)). Bertalanffy (1957)'nin yaptığı çalışma hem matematikçiler ve hem de biyologlar tarafından bilmekte olan lojistik denklemlerle ilgilidir.

5.3. Von Bertalanffy Tümör Büyüme Modeli

Bertalanffy'nin çalışmasının başlangıç noktası, bir organizma neden büyür ve neden belirli bir süre sonra büyümesi durur? Temel sorusuna işaret etmektedir (Bertalanffy,1957, sayfa 217). Organizma kelimesinin tümör kelimesi ile değiştirmesi, Bertalanffy'nin çalışmasının neden onkolojiye açık bir şekilde uygulandığını göstermektedir. von Bertalanffy bu çalışması, iyi bir şekilde temellendirilmiş bazı gözlemlere dayanmaktadır. Bu gözlemler memelilerde nabız ve bazal metabolizma hızı, vücut kütlesi veya hacimden ziyade yüzey alanının üzerindeki ölçeklendirmeye dayanmaktadır. Bunun nedeni her zaman açık olmasa da çoğu zaman metabolik ölçümler, M metabolik süreç, W organizmanın kütlesi ve k orantı sabiti olmak üzere genelde

$$M = kW^{\frac{2}{3}}$$

gibi bir denklem ile matematiksel olarak modellenir. Bu modelde küp kökü, kütle ile orantılı bir hacim ölçüsünü temsil eder, W 'nin karesinin alınması ise, uygun bir k seçimi ile yüzey alanı ile ilgili bir bağıntıyı ifade eder. Bununla birlikte, von Bertalanffy tüm süreçlerde organizma kütlesinin $\frac{2}{3}$ kuvvetinin alınması ile ölçeklenmediğini belirtti.

Örneğin, bazı böceklerdeki oksijen tüketim oranı için söz konusu durum ortaya çıkmaktadır (Kuang ve ark.2015). Konu ile ilgili yukarıdaki tüm olası durumları kapsayan matematiksel model

$$M = kW^\lambda, \quad \frac{2}{3} \leq \lambda \leq 1$$

denklemleri ile ifade edilmektedir.

Büyümeyi modellemek için, von Bertalanffy koruma denklemi ile başlar. Bu denklem

$$\text{Büyüme} = \text{doğumlar} - \text{ölümler}$$

bağıntısı yardımıyla ifade etmektedir. Buradaki amaçlar doğrultusunda doğumlar, hücre çoğalmasına eşittir ve ölümler ise, nekroz (doku ölümü) veya apoptoz (hücre ölümü) anlamına gelir. von Bertalanffy bu kavramları sırasıyla anabolizma (yapım) ve katabolizmaya (yıkım) olarak adlandırdı. Eğer bu süreçler bağımsız metabolik mekanizmalar olarak kabul edilirse, bu takdirde, ilk terim çoğalmayı ve ikinci terim hücre ölümünü temsil etmek üzere, $W(t)$ kütlesine göre genel büyüme modeli

$$\frac{dW}{dt} = \alpha W^\lambda - \beta W^\mu \quad (5.1)$$

denklemleri ile verilir (Kuang ve ark., 2015). Bu diferansiyel denkleme “genelleştirilmiş von Bertalanffy modeli” denir. Ancak (Marusic ve ark., 1994), (5.1) ile verilen diferansiyel denklemi genel iki parametrelili model olarak adlandırılmaktadır. Bunların yanı sıra bazı özel durumları için farklı populasyon büyüme modelleri oluşturulmaktadır. Örneğin, $\lambda = \mu = 1$ olsun. Bu durumda, α ve β sırasıyla kişi başına doğum ve ölüm oranları olmak üzere,

$$\frac{dW}{dt} = (\alpha - \beta)W$$

şeklinde üstel bir modeli temsil eden bir diferansiyel denklem elde edilir. Bu model, $\alpha - \beta$ ‘nın işaretine bağlı olarak ya üstel olarak büyüme ya da üstel olarak azalmayı temsil eder. Örneğin $\lambda = 1$ ve $\mu = 2$ alındığında, (5.1) diferansiyel denkleminden aşağıdaki lojistik model elde edilir:

$$\frac{dW}{dt} = \alpha W - \beta W^2 = \alpha W \left(1 - \frac{W}{K}\right). \quad (5.2)$$

Burada α ekolojistin özgün doğal artış oranıdır. Bu oran, rekabet en aza indirildiğinde büyüme oranını temsil ederken, βW^2 ise yoğunluğa bağlı ölüm oranıdır ve $K = \frac{\alpha}{\beta}$ ifadesi taşıma kapasitesi olarak yorumlanmaktadır. İyi bilindiği üzere, biyolojik olarak ilginç olan tek durum $\alpha \geq 0$ ise, bu modelin iki sabit noktası vardır: Birinci sabit nokta, başlangıç noktası ve ikinci sabit nokta ise K 'dir. Birinci sabit nokta her zaman bir kaynak olup ikinci sabit nokta ise, global olarak asimptotik kararlıdır (Kuang ve ark., 2015). (5. 1) modelinde $\lambda = 1$ ve μ değişken olarak alındığında, aşağıdaki Bernoulli denklemi elde edilir ve bu denklem (5. 2) den daha geneldir:

$$\frac{dW}{dt} = \alpha W - \beta W^\mu. \quad (5. 3)$$

von Bertalanffy (5. 1) yukarıdaki üstel durumu dikkatte almasına rağmen, bu özel durumları incelememi. Bunun yerine, von Bertalanffy fizyolojik olarak, ilgili çoğu durumlarda ölüm süreçlerinin kütle ile orantılı olduğunu varsaydı, buna bağlı olarak (5. 1) matematiksel modeli yerine,

$$\frac{dW}{dt} = \alpha W^\lambda - \beta W \quad (5. 4)$$

$$W(0) = W_0$$

başlangıç değer problemini ele aldı. Bu başlangıç değer problemi çözüldüğünde

$$W(t) = \left(\frac{\alpha}{\beta} - \left[\frac{\alpha}{\beta} - W_0^{(1-\lambda)} \right] e^{-(1-\lambda)\beta t} \right)^{\frac{1}{1-\lambda}}, \quad \lambda \neq 1 \quad (5. 5)$$

elde edilir. Eğer, çoğalmanın vücut yüzey alanıyla ölçeklendiğini kabul edilirse, aşağıdaki klasik von Bertalanffy modeli elde edilir:

$$\frac{dW}{dt} = \alpha W^{\frac{2}{3}} - \beta W. \quad (5. 6)$$

Kansere uygulandığında (5. 6) denklemi, çoğalmanın besin ile sınırlı olduğu, sadece yüzeyden yeterince küçük uzaklıkta olan hücrelerin bölünme için yeterli besine sahip olduğu, avasküler (kansız, çok az kanı bulunan) bir tümörü temsil eder. (Kuang ve ark.2015). Öte yandan hücre ölümü, derinlik ve dolayısıyla besin içeriğine bakılmaksızın, sabittir. Thime (2003) çalışmasına bakıldığında, $S(t)$ tek boyutta uzunluğu temsil etmek üzere, doku veya vücut büyüdükçe şeklinin değişmediğini

varsayalım. Bu takdirde, γ bir sabit olmak üzere, $W(t) = \gamma[S(t)]^3$ olur. Bu ifade (5. 6)'da yerine yazıldığında, birinci mertebeden,

$$\frac{ds}{dt} = \frac{1}{3}(\hat{\alpha} - \beta S), S(0) = S_0 > 0, \hat{\alpha} = \alpha(\gamma^{-\frac{1}{3}}), \quad (5. 7)$$

başlangıç değer problemi elde edilir. Bu problem çözüldüğünde,

$$S(t) = \frac{\hat{\alpha}}{\beta} + \left(S_0 + \frac{\hat{\alpha}}{\beta} \right) \exp\left(\frac{-\beta t}{3}\right), \quad (5. 8)$$

çözümü elde edilir. (5. 8)'in $t \rightarrow \infty$ için limiti alınır, bu limit $\frac{\hat{\alpha}}{\beta}$ ya yakınsar. Buna bağlı olarak $\hat{S} = \frac{\hat{\alpha}}{\beta}$ çözümü global asimptotik kararlı bir sabit nokta olur (Kuang ve ark.2015).

5.4. Gompertz Büyüme

Von Bertalanffy' de olduğu gibi, Gompertz (1825)' de tümör büyümesi veya bu konudaki herhangi bir büyüme çeşidini araştırmadı. Aksine, Gompertz ölüm olaylarını araştırdı. Özel olarak Gompertz, x yaşayan insanların yaşı, $L(x)$ ise yaşayan insanların sayısını gösteren fonksiyon olmak üzere, araştırma yaptığı tarihlerde yaşayan insanların sayısını bulmayı araştırdı. Gompertz, insan yaşam tablolarının iki farklı davranışı gösterdiğini öne sürdü. Bazı durumlarda (ülkeler veya yaş aralığı göz önüne alındığında), $L(x)$ üssel olarak değişen bir fonksiyon olduğunu veya x reel yaşam tablolarında olduğu gibi ayırık ise, $L(x)$ fonksiyonu geometrik bir serideki gibi azalan olduğunu varsaydı. Birinci durum, göz önüne alındığında

$$\frac{dL}{dt} = \alpha L, \quad L(0) = L_0 \quad (5. 9)$$

başlangıç değer problemi elde edilir. Bu problem çözüldüğünde,

$$L(x) = L_0 e^{-\alpha x}$$

çözümü bulunur. Burada α pozitif bir sayı olup ölüm oranını göstermektedir. Öte yandan, bazı yaşam tabloları (ya da onların bazı parçaları) belirgin bir farklılık gösterir. Bu gibi durumlarda $L(x)$ üstel fonksiyondan daha hızlı bir sapma gösterir. Bu tür durumlarda yaş ve ölüm oranları aynı yönde bir artış gösterir. Gompertz, bu durumu aşağıdaki başlangıç değer problemi olarak modelledi:

$$\frac{dL}{dx} = -\alpha q^x L,$$

$$L(0) = L_0, \quad q > 1.$$

Bu problem çözüldüğünde,

$$L(x) = L_0 \exp\left(\frac{\alpha}{\ln q} (1 - q^x)\right)$$

elde edilir. Bu bozulma

$$\ln\left(\frac{L(x)}{L_0}\right) = \frac{\alpha(1 - q^x)}{\ln q} \quad (5.10)$$

ifadesi dikkate alındığında üstel bozulmadan daha hızlıdır. Bu bozulma konkav biçimindedir. Bunun yanı sıra, Gompertz' in çalışmaları dikkate alınarak aşağıdaki nüfus modeli oluşturulmuştur:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = G(t)N(t), \\ \frac{dG}{dt} = -\alpha G(t). \end{cases} \quad (5.11)$$

Burada başlangıç şartları

$$N(0) = N_0 > 0, G(0) = G_0 > 0.$$

olarak vermektedir. Denklemden $N(t)$ nüfustaki bireylerin sayısı, $G(t)$ kişi başı büyüme oranı, yani t anındaki

Büyüme oranı = doğum oranı - ölüm oranı

bağıntısını gösterir. Yukarıdaki denklemden α orantı katsayısı olup, $\alpha > 0$ kabul edilmektedir. (5.11) başlangıç değer problemindeki ikinci denklem çözüldüğünde,

$$G(t) = G_0 e^{-\alpha t}$$

elde edilir. Burada G_0 başlangıçta verilen nüfus sayısıdır. $G(t)$ ifadesi ilk denklemden yerine yazılırsa,

$$\frac{dN}{dt} = G_0 e^{-\alpha t} N(t). \quad (5.12)$$

$$N(0) = N_0 > 0,$$

başlangıç değeri problemi elde edilir. Bu problemin çözülmesi ile

$$N(t) = N_0 \exp\left(\frac{G_0}{\alpha} (1 - e^{-\alpha t})\right) = N_0 e^{\alpha^{-1}(G_0 - G(t))} \quad (5.13)$$

çözümü elde edilir. Bu çözüm fonksiyonu araştırmacılar tarafından Gompertz denklemi olarak bilinmektedir. (5.13) denkleminin $t \rightarrow \infty$ için limiti alınır ise,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = N_0 \exp\left(\frac{G_0}{\alpha}\right). \quad (5.14)$$

elde edilir. Görüldüğü üzere

$$\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) \equiv K < \infty$$

ifadesi bir önceki bağıntı dikkate alındığında, $G_0 = \alpha \ln\left(\frac{K}{N_0}\right)$ olur. Buna bağlı olarak

(5.13) denklemini dikkate alındığında

$$G(t) = \alpha \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right), \quad (5.15)$$

elde edilir. Bu ifade verilen sistemin (5.12) denkleminde kullanılması ile birinci mertebeden lineer olmayan

$$\frac{dN}{dt} = \alpha N(t) \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right). \quad (5.16)$$

diferansiyel denkleminde elde edilir.

Benzer biçimde, Thieme (2003)'ün çalışması takip edildiğinde (5.16) denkleminde

$$x(t) = \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right) \quad (5.17)$$

yazılır ise, birinci basamaktan

$$\frac{dx}{dt} = -\alpha x, \quad (5.18)$$

lineer diferansiyel denklemi elde edilir. Bu denklem çözülüp, (5. 17) ifadesi yerine yazıldığında

$$\ln \left| \ln \left(\frac{K}{N(t)} \right) \right| = \ln \left| \ln \left(\frac{K}{N_0} \right) \right| - \alpha t \quad (5. 19)$$

bulunur. Elde edilen (5. 19) denklemi ölçülebilir miktarların bir kombinasyonunu gösterir. Yani tümör boyutu $N(t)$ ve onun asimptotik sınırlayıcı boyutu K olmak üzere, eğer tümör büyüklüğü Gompertzian ise, bu takdirde (5. 9) bağıntısı zamana göre lineer bir fonksiyonu verir. Ayrıca, (5. 16) ve (5. 19) denklemleri göz önünde alındığında $\hat{N} = K$ noktasının global asimptotik kararlı sabit bir nokta olduğu görülür. Öte yandan,

$$\frac{d(\ln(N))}{dt} = \frac{1}{N} \frac{dN}{dt} = G(t) = \frac{-1}{\alpha} \frac{dG}{dt} \quad (5. 20)$$

olduğu görülür. β keyfi bir sabit olmak üzere (5. 20) denklemi çözüldüğünde

$$\ln(N) = \left(\frac{-G(t) + \beta}{\alpha} \right), \quad (5. 21)$$

elde edilir. $G(t) = \beta - \alpha \ln(N)$ olsun. Bu seçim bize Gompertz modelinin üçüncü bir alternatifi olan aşağıdaki lineer olmayan diferansiyel denklemi verir:

$$\frac{dN}{dt} = \beta N - \alpha \ln(N)N = N(\beta - \alpha \ln(N)). \quad (5. 22)$$

Ancak açıkça görüldüğü üzere (5. 21) denklemi $N = 0$ için tanımlı değildir. Bu nedenle, bu modeli uygulamadan önce tümörün belirli bir boyuta olduğu kabul edilmelidir. Bu durumda, $K = e^{\frac{\beta}{\alpha}}$ ifadesi taşıma kapasitesi olup, bu ifadenin α ve β kinetik parametrelerinin bir fonksiyonu olması gerekmektedir.

5.5. Kanser Hareketlerinin Bazı Matematiksel Modelleri

Bu kesimde (Kuang ve ark.2015) kitabında geçen ve kanser hareketleri ile ilgili bazı matematiksel modeller aşağıdaki tabloda verilmektedir. $\alpha, \beta, \gamma, \lambda, \mu, p, k$ parametreleri pozitif sabitler ve p bir sabit olsun.

MODELLİN ADI	MODELLE KARŞILIK GELEN DİFERANSİYEL DENKLEM
Klasik von Bertalanffy Modeli	$N' = \alpha N^{\frac{2}{3}} - \beta N$
Genc, Von Bertalanffy Modeli	$N' = \alpha N^{\lambda} - \beta N$
Bernoulli Modeli	$N' = \alpha N - \beta N^{\mu}$
Genel Büyüme Modeli	$N' = \alpha N^{\lambda} - \beta N^{\mu}$
Lojistik (Verhulst) Modeli	$N' = \alpha N - \beta N^2$
Hiper Lojistik Modeli	$N' = \left(\frac{\alpha}{\beta}\right) N^{1-p} (\beta - N)^{1+p}$
Gompertz Modeli	$N' = N(\beta - \alpha \ln N)$
Genel Gompertz Modeli	$N' = N^{\lambda} (\beta - \alpha \ln N)$
Hiper-Gompertz Modeli	$N' = N(\beta - \alpha \ln N)^{1+p}$
Holling II Büyüme Modeli	$N' = \frac{\alpha N}{k + N} - \beta N$
Piantadosi Modeli	$N' = \frac{\alpha N}{(k + N^{\gamma})^{\frac{1}{\gamma}}} - \beta N$

5.6. Daha Genel Bir Yaklaşım

Gyllenberg ve Webb (1989), gerçek tümörlerden hareket ile iki basit gözlem yaptılar. Yapıkları gözlemlere göre, aktif olarak çoğalan hücreler, bölünmeyi bıraktıkları anda sakin bir duruma girebilirler veya sessizlik, küçük tümörlere kıyasla büyüklerde daha yaygın olma eğiliminde olabilir. Sessizlik bir hipoksi (beden dokularında oksijen oranının azalması), sınırlama veya artan hidrostatik (herhangi bir damarda olması gerekenden daha fazla sıvı bulunması) basınç gibi strese hücresel yanıt verir. Bu tür streslerde tipik olarak, tümör boyutları artar. Skipper (1971) tarafından gözden geçirildiği gibi tersine çevrilebilir veya geri döndürülemez olabilir. Gyllenberg ve Webb, sessizliğe girip çıkmanın basit ama oldukça genel bir modelini oluşturdu.

$P(t)$ ve $Q(t)$ sırasıyla çoğalan (proliferatif) ve hareketsiz hücrelerin sayısı olsun.

$$N(t) = P(t) + Q(t)$$

fonksiyonu tanımlayalım.

Bu durumda yukarıda verilen Gyllenberg-Webb modeli aşağıdaki başlangıç değer problemine dönüşür:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = (\beta - \mu_p - \tau_0(N))P + \tau_i(N)Q, \\ \frac{dQ}{dt} = \tau_0(N)P - (\tau_i(N) + \mu_q)Q, \end{cases} \quad (5.23)$$

$$P(0) = P_0 > 0, Q(0) = Q_0 \geq 0. \quad (2.24)$$

Buna bağlı olarak, hücreler, kişi başına $\beta > 0$ oranında çoğalır, çoğalan ve hareketsiz (quiescent) hücreler ise sırasıyla $\mu_p \geq 0$ ve $\mu_q \geq 0$ oranlarında ölürlür. Ayrıca, hareketsiz hücreler arasındaki geçiş ve bunlar arasındaki bölünmeler sırasıyla $r_0(N)$ ve $r_i(N)$ oranlarında gerçekleşir. Burada $r_0(N)$ ve $r_i(N)$ sürekli fonksiyonlar ve bu fonksiyonlar her $N \geq 0$ için tanımlıdır. Stresli hücreler durgun bir duruma girme eğiliminde olduğundan, stres tümör boyutunun büyümesi ile birlikte artma eğiliminde olur. Gyllenberg ve Webb'de $r_0(N) \geq 0$ ve $r_i(N)$ fonksiyonunun her $N > 0$ için azalmadığından, $\lim_{N \rightarrow \infty} r_0(N) (\equiv l_0)$ veya $\lim_{N \rightarrow \infty} r_0(N) = \infty$ olur. Buna bağlı olarak $0 \leq l_0 \leq \infty$

yazılabilir. Ayrıca araştırmacılar, stresli hücrelerin hareketsiz kalma eğiliminde olduğunu kabul ettiğinden, $r_i(N) \geq 0$ olur. Dolayısıyla da, fonksiyonun limiti var ve bu limit

$$\lim_{N \rightarrow \infty} r_i(N) (\equiv l_i), 0 \leq l_i < \infty \quad (5.26)$$

dır.

Aynı araştırmacılar, sessizliğin sürekli olduğunu ve sessiz hücrelerin ölmediğini kabul etmektedirler. Buna bağlı bazı yorumları aşağıdaki Önerme 5.1 ve Önerme 5.2 ile vermektedir.

Önerme 5.1. Her $N \geq 0$ için $\mu_q = 0$ ve $r_i(N) = 0$ olsun. Ayrıca $l_0 > \beta - \mu_p > 0$ olduğunu varsayalım. Buna bağlı olarak $N(t)$ fonksiyonu monoton artan, sınırlı ve \hat{N} bükülme noktasına sahip, bu büküm noktası şayet mevcut ise,

$$r_0(\hat{N}) = \beta - \mu_p \quad (5.27)$$

eşitliğini sağlar. Ayrıca eğer \hat{N} varsa, $N(t)$ fonksiyonu, $N_0 \leq N \leq \hat{N}$ aralığında içbükey (konveks) ve $\hat{N} \leq N < \infty$ aralığında ise, $N(t)$ fonksiyonu dışbükey (konkav) olur. Eğer \hat{N} mevcut değil ise, bu takdirde $N(t)$ fonksiyonu $N_0 \leq N < \infty$ aralığında dışbükey (konkav) olur. Sonuç olarak

$$\lim_{t \rightarrow \infty} P(t) = 0 \quad (5.28)$$

olur.

İspat: μ_q ve $r_i(N)'$ nin ikisi de 0 olduğundan, o zaman $t \geq 0$ için

$$\frac{dN(t)}{dt} = (\beta - \mu_p)P(t) \quad (5.29)$$

yazılabilir. $\beta > \mu_p$, şartı kullanıldığında $N(t)$ 'nin monoton artan olduğu görülür. (5.29) denkleminin tekrar türevi alındığından

$$\frac{d^2N(t)}{dt^2} = [\beta - \mu_p - r_0(N(t))]\frac{dN(t)}{dt} \quad (5.30)$$

elde edilir. Her t için $N'(t) > 0$ ve her $N \geq 0$ için $r_0(N)$ azalan olmadığından, eğer \hat{N} da bir büküm noktası var ise, bu büküm noktası $r_0(\hat{N}) = \beta - \mu_p$ bağıntısını sağlamalıdır. $\beta - \mu_p < l_0$ kabulü göz önüne alındığında, süreklilik şartlarının \hat{N} nin varlığını garanti etmesi için ancak ve ancak $N_0 < \hat{N}$ olmalıdır. Ayrıca her $N(t) > \hat{N}$ için çözüm konkav olur. Benzer biçimde her $N(t) < \hat{N}$ için çözüm konveks olur. Eğer \hat{N} noktası yok ise, her $N \geq N_0$ için çözüm konkav olur. $t > t_0 \geq 0$ olmak üzere, (5.30) diferansiyel denklemin integrali alındığında,

$$\frac{dN(t)}{dt} = \int_{N(t_0)}^{N(t)} [\beta - \mu_p - r_0(s)] ds + (\beta - \mu_p)P(t_0) \quad (5.31)$$

elde edilir. Bu nedenle, $N(t)$ monoton artan, $l_0 > \beta - \mu_p > 0$ ve (5.30) denklemini herhangi bir t_0 için sağlandığından, $N(t)$ fonksiyonu sınırlıdır. Buna bağlı olarak $\lim_{t \rightarrow \infty} dN(t)dt = 0$ elde edilir. Bu sonuç ve (5.29) denklemini birlikte göz önüne alındığında $\lim_{t \rightarrow \infty} P(t) = 0$ sonucuna varılır.

Biyolojik olarak, yukarıda verilen önermenin üçüncü hipotezi, yani $\beta - \mu_p < l_0$ varsayımı, hücrelerin sessizliğe veya nekroza net proliferasyon hızlarından daha hızlı geçiş yaptığı bir eşik tümör boyutunu varsayar. Eğer bu doğru olmasaydı, bu takdirde $N(t)$ konveks olur ve tümör sınır olmadan büyürdü. Kesinlikle, Önerme 5. 1'nin kısıtlayıcı şartları sonucun biyolojik olarak faydalı olmasını sınırlar. Önerme 5. 1' in şartları daha esnek yapılabilir. Bu durumda, S-şeklinde büyüyen eğrilere öncülük eden şartlar ortaya çıkar. Bu şartlar aşağıdaki Önerme 5. 2 de verilmektedir.

Önerme 5.2 $N \geq 0$ için $\mu_p > 0$ ve $r_0(N) > 0$ olsun. Ayrıca, aşağıdaki koşulların sağlandığını kabul edelim:

$$\frac{l_0}{\beta - \mu_p} > 1 + \frac{l_i}{\mu_q}, \quad (5.33)$$

$$r_0(0) < \left(\beta - \mu_p \right) \left(1 + \frac{r_i(0)}{\mu_q} \right), \quad (5.34)$$

$$\beta - \mu_p < r_i(N) + r_0(N), N \geq 0, \quad (5.35)$$

$$\frac{d}{dN} \left(\frac{r_i(N)}{r_i(N) + r_0(N) - \beta + \mu_p} \right) < 0. \quad (5.36)$$

Bu takdirde, $P^*, Q^* > 0$ olmak üzere, verilen denklemin global asimptotik kararlı bir tek (P^*, Q^*) denge noktası vardır. Ayrıca, $t \rightarrow \infty$ için $N(t) \rightarrow N^*$ olur. Burada N

$$r_0(N^*) = \left(\beta - \mu_p \right) \left(1 + \frac{r_i(N^*)}{\mu_q} \right), \quad (5.37)$$

denkleminin bir çözümüdür. Ayrıca

$$G(t) = \frac{P(t)}{N(t)}$$

büyüme fonksiyonu

$$G^* = \frac{\mu_q}{\left(\beta - \mu_p + \mu_q \right)}$$

ifadesine yakınsar (Kuang ve ark., 2015).

5.7. Kemoterapi ve Cerrahi Tedavilerin Sıralanması

N_0 boyutunda bir kötü huylu yumurtalık tümörünün $t=0$ anında teşhis edildiğini varsayalım. İki olası tedavi şekli vardır:

a) $t_0 > 0$ anında, tümör hücrelerinin belirlenen kısmını almak için ameliyat yapılır.

Daha sonra uygun kemoterapi tedavisi uygulanır. Tümöre $t_f > t_0$ anında tümör N_{SC} nihai boyutuna sahiptir. Çıkarılan kısım $1 - e^{-k_s}$ olsun. Buradaki k_s negatif olmayan bir sabittir.

b) $t_0 > 0$ anında, önceden belirlenmiş öldürme oranına sahip kemoterapi yeniden uygulanır. Daha sonraki bir (t_f) anında ameliyat ile tümör hücrelerinin belirlenen bir kesiti (yine $1 - e^{-k_s}$) yok edilir. Kalan tümörün büyüklüğü N_{CS} boyutuna sahip olur.

İlgili soru, hangi durumlarda $N_{CS} < N_{SC}$? olur.

Kohandel ve ark. (2006), kanser hücrelerinin büyümelerini, kemoterapinin etkilerini ve çeşitli hücre öldürme hipotezleri altında cerrahi tedavileri içeren matematiksel bir model geliştirdiler. Standart bir tedaviyi izleyen ilk kemoterapi için $t > 0$ anında hücrelerin sayısı belirlemek için matematiksel olarak aşağıdaki diferansiyel denklem sistemi olarak verilmektedir:

$$\begin{cases} \frac{dn_1}{dt} = f(n_1), n_1(0) = N_0, t \in [0, t_0] \\ \frac{dN_1}{dt} = f(N_1) - P(t, N_1), N_1(t_0) = e^{-k_s} n_1(t_0), t \in [t_0, t_f] \end{cases} \quad (5.38)$$

Burada $P(t, N)$ fonksiyonu ilacın kanser üzerindeki farmakokinetik ve farmokodinamik etkilerini tanımlamaktadır. Ayrıca $f(N)$ ise, tümör büyüme modeli olsun. İlave olarak $n_1(t)$ ve $N_1(t)$ sırasıyla cerrahiden önce ve cerrahiden sonraki tümör büyüklüğünü temsil eder. Bu durumda $N_{SC} = N_1(t_f)$ dir. Tersine ikinci kemoterpi tedavisi için $t > 0$ olmak üzere kanserli hücre sayısını belirlemek için aşağıdaki diferansiyel denklem sistemi oluşturuldu:

$$\begin{cases} \frac{dn_2}{dt} = f(n_2), n_2(0) = N_0, t \in [0, t_0] \\ \frac{dN_2}{dt} = f(n_2) - P(t, N_2), N_2(t_0), t \in [t_0, t_f] \end{cases} \quad (5.39)$$

Buna bağılı olarak $N_{CS} = e^{-k_s} N_2(t_f)$ elde edilir. Burada $n_2(t)$ ve $N_2(t)$ kemoterapi tedavisine başlamadan önce ve kemoterapi tedavisinden sonraki tümör büyüklüklerini temsil etmektedir. Aşağıda iki tümör hücresi öldürme hipotezi karşılaştırılmaktadır.

Günlük öldürmede hipotezi $P(t, N) = c(t)N$ ve Norton-Simon hipotezi ise, $P(t, N) = c(t)f(N)$ dir. Bu bağıntılardaki $c(t)$ fonksiyonun t anında ilaç konsantrasyonu ile orantılı olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca $f(N)$ fonksiyonu ise, Gompertz modeli (5. 16) dir. Kohandel ve ark. (2006), birinci günlük öldürme hipotezi altında, ameliyattan önceki kemoterapi sonucundaki tümör büyüklüğünün, ameliyattan sonra uygulanan kemoterapi sonucundak tümör büyüklüğünden daha küçük olduğunu gösterdi.

Önerme 5.3 Gompertz denklemini dikkatte alarak tümörün aşağıdaki verilere göre büyüdüğünü varsayalım (Kuang ve ark., 2015):

$$f(N) = \beta N \ln\left(\frac{N}{K}\right),$$

ve

$$P(t, N) = c(t)N.$$

Ayrıca

$$c(t) = -\int_{t_0}^t c(s)e^{\beta s} ds$$

olsun. Bu takdirde,

$$N_{CS} = K \exp\left[e^{-\beta(t_0-t_f)}\left(c_1(t_f) + \ln \frac{N_0}{K}\right) - k_s\right]$$

ve

$$N_{SC} = K \exp\left[e^{-\beta(t_0-t_f)}\left(c_1(t_f) + \ln \frac{N_0}{K} - k_s\right)\right]$$

olur. Taraf tarafa bölme işlemi yapıldığında

$$\frac{N_{CS}}{N_{SC}} = \exp\left\{-k_s\left(1 - e^{-\beta(t_f-t_0)}\right)\right\} < 1$$

sonucuna varılır.

İspat: İlk olarak N_{CS} 'yi hesaplayalım. Kolaylık olması açısından, $c(t)$ 'nin tanımını $[0, t_f]$ aralığına genişletelim öyle ki $t \in [0, t_0]$ için $c(t) = 0$ olsun. $x(t) = \ln N_2(t)$ alalım. Bu takdirde

$$\frac{dN_2}{dt} = f(N_2) - P(t, N_2) = -\beta N_2 \ln \frac{N_2}{K} - c(t)N_2$$

diferansiyel denklemi

$$\frac{dx}{dt} = -\beta x + \beta \ln K - c(t)$$

diferansiyel denkleme eş değer olur. Buna bağlı olarak,

$$\frac{de^{\beta t} x(t)}{dt} = -e^{\beta t} (c(t) - \beta \ln K)$$

yazılabilir. Yukarıdaki denklemin, t_i den t' ye, $(t_i, 0 \leq t_i \leq t_0)$ integrali alınırsa

$$e^{\beta t} x(t) - e^{\beta t_i} x(t_i) = -\int_{t_i}^t c(s) e^{\beta s} ds + \beta \ln K \int_{t_i}^t e^{\beta s} ds$$

elde edilir. Bu ifade ise, yeniden

$$e^{\beta t} \ln N_2(t) - e^{\beta t_i} \ln N_2(t_i) = -\int_{t_i}^t c(s) e^{\beta s} ds + (e^{\beta t} - e^{\beta t_i}) \ln K$$

şeklinde düzenlenebilir. Buna bağlı olarak da

$$N_2(t) = N_2(t_i) \exp(-\beta(t - t_i)) \exp(1 - \exp(\beta(t_i - t) \ln K)) \exp(\exp(-\beta t)(c_1(t) - c_1(t_i))). \quad (5.40)$$

elde edilir. $t_i = 0$ olsun. $t \geq t_0$ için yukarıdaki ifade aşağıdaki bağıntıya eşdeğerdir:

$$N_2(t) = K \exp \left[\left(c_1(t) + \ln \frac{N_2(0)}{K} \right) \exp(-\beta t) \right].$$

t_f anında yapılan cerrahi müdahale ile tümör hücrelerinin $1 - e^{-k_s}$ kesitini yok edildiğini

varsayalım. Bu durumda $N_2(0) = N(0)$ olmak üzere elde edilir.

$$N_{CS} = k \exp \left[-k_s + \left(c_1(t_f) + \ln \frac{N_0}{K} \right) \exp(-\beta t_f) \right]. \quad (5.41)$$

bağıntısı elde edilir. Benzer biçimde

$$N_2(t_0) = K \exp \left[e^{-\beta t_0} \ln \frac{N_2(0)}{K} \right] \quad (5.42)$$

olduğu görülür. Şimdi ise, N_{SC} 'yi hesaplanacaktır. Bu durumda cerrahi müdahale ilk kez t_0 anında yapılır. (5. 42) denkleminde

$$N(t_0) = K \exp \left[-k_s + e^{-\beta t_0} \ln \frac{N(0)}{K} \right] \quad (5. 43)$$

bağıntısı elde edilir. Cerrahi müdahaleden sonra $[t_0, t_f]$ zaman aralığında kemoterapi uygulanır. (5. 42) denkleminde $t_i = t_0$ ve N_2 yerine N alınsın. Bu durumda $t \in [t_0, t_f]$ için

$$N(t) = N(t_0) e^{-\beta(t-t_0)} e^{(1-e^{\beta(t_0-t)}) \ln K} e^{-e^{-\beta c_1(t)}} \quad (5. 44)$$

elde edilir. (5. 44) denklemini göz önüne alındığında

$$N(t) = \left(K \exp \left[-k_s + e^{-\beta t_0} \ln \frac{N(0)}{K} \right] \right)^{e^{-\beta(t-t_0)}} e^{(1-e^{\beta(t_0-t)}) \ln K} e^{-e^{-\beta c_1(t)}} \quad (5. 45)$$

yazılabilir. Buna bağlı olarak

$$N_{SC} = N(t_f) = K \exp \left[e^{-\beta t_f} \left(c_1(t_f) - k_s e^{-\beta t_0} + \ln \frac{N(0)}{K} \right) \right] \quad (5. 46)$$

olur. (5. 41) denklemini (5. 46) denklemine bölündüğünde

$$\frac{N_{CS}}{N_{SC}} = \exp \left\{ -k_s \left(1 - e^{-\beta(t_f-t_0)} \right) \right\} < 1$$

sonucuna varılır. Bu nedenle, yukarıda verilen biyolojik kabuller altında $N_{CS} < N_{SC}$ olduğu görülür. Bu ise, bize cerrahiden önce kemoterapi tedavisi uygulanırsa, cerrahi müdahaleden sonraki kemoterapi tedavisi ile karşılaştırdığında, birinci uygulamanın tümörün yok edilmesi için daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır

Önerme 5.4. Tümörün aşağıda verilen Gompertz denklemine göre büyüdüğünü varsayımını kabul edelim:

$$f(N) = -\beta N \ln \left(\frac{N}{K} \right),$$

ve

$$P(t, N) = c(t) f(N).$$

Ayrıca

$$c_2(t) = \beta \int_{t_0}^t c(s) ds$$

olsun. Bu takdirde yukarıda verilen bağıntılar dikkate alındığında

$$N_{CS} = K \exp \left[e^{-\beta t_f + c_2(t_f)} \ln \frac{N_0}{K} - k_s \right],$$

ve

$$N_{SC} = K \exp \left[e^{-\beta(t_f - t_0) + c_2(t_f)} \left(e^{-\beta t_0} \ln \frac{N_0}{K} - k_s \right) \right]$$

yazılabilir. Taraf tarafa bölme işlemi yapıldığında

$$\frac{N_{CS}}{N_{SC}} = \exp \left\{ -k_s \left(1 - e^{-\beta(t_f - t_0) + c_2(t_f)} \right) \right\}$$

elde edilir. Buna bağlı olarak eğer

$$\int_{t_0}^{t_f} c(s) ds < t_f - t_0$$

ise, $N_{CS} < N_{SC}$ sonucuna varılır.

5.8. Populasyon Büyüme Modellerinde Bazı Kararlılık Sonuçları

Şimdi ise, aşağıdaki iki boyutlu

$$\frac{dx}{dt} = F(x, y), \quad \frac{dy}{dt} = G(x, y) \tag{5.47}$$

$$x(t_0) = x_0, \quad y(t_0) = y_0$$

başlangıç değer problemini göz önüne alalım. (5.47) başlangıç değer problemi $F(x, y)$ ve $G(x, y)$ fonksiyonlarının bağlı buldukları değişkenlere göre xy -düzleminin Ω bölgesinde sürekli türevlenebilir oldukları var sayılmaktadır. Öte yandan (5.47) başlangıç değer problemindeki $F(x, y)$ ve $G(x, y)$ fonksiyonların, verilen problemin çözümlerinin varlığını ve tekliğini sağlayacak şekilde verildiği kabul edilmektedir. Bu tür problemler fizik ve yaşam alanlarında yaygın uygulamalara sahiptir. Ayrıca çözümlerin niteliksel ve niceliksel yapıları sürecin başlangıç zamanına değil de başlangıç konumlarına bağlıdır. (5.47) sisteminin bir $E^* = (x^*, y^*)$ denge noktasına sahip olabilmesi için gerek ve yeter şart $F(x^*, y^*) = 0$ ve $G(x^*, y^*) = 0$ olmasıdır. Bu durumda aşağıdaki şartların sağlanması halinde $E^* = (x^*, y^*)$ denge noktasına

kararlıdır denir. Gerçekten, (5. 45) sisteminin E^* denge konumunun kararlı olması için her $\varepsilon > 0$ için bir $\delta > 0$ vardır öyle ki

$$\sqrt{(x(0) - x^*)^2 + (y(0) - y^*)^2} < \delta$$

olduğundan $t > 0$ için

$$\sqrt{(x(t) - x^*)^2 + (y(t) - y^*)^2} < \varepsilon$$

eşitsizliği sağlanmalıdır. İlave olarak $\lim_{t \rightarrow \infty} (x(t), y(t)) = E^*$ ise, o zaman E^* denge noktasına asimptotik kararlıdır denir. Benzer biçimde E^* denge noktası kararlı değilse bu noktaya kararsızdır denir.

Teorem 5.3. $E^* = (x^*, y^*)$ noktası (5. 47) sisteminin bir denge konumu olsun. Bu takdirde (5. 47) sisteminin E^* noktasındaki $J(E^*)$ Jacobiyen matrisi, 2×2 boyutlu olup, bu matris aşağıdaki şekilde tanımlanır:

$$J(E^*) = \begin{pmatrix} \frac{\partial F(x^*, y^*)}{\partial x} & \frac{\partial F(x^*, y^*)}{\partial y} \\ \frac{\partial G(x^*, y^*)}{\partial x} & \frac{\partial G(x^*, y^*)}{\partial y} \end{pmatrix}.$$

Eğer

$$\text{tr}(J(E^*)) = \frac{\partial F(x^*, y^*)}{\partial x} + \frac{\partial G(x^*, y^*)}{\partial y} < 0$$

ve

$$\det(J(E^*)) = \frac{\partial F(x^*, y^*)}{\partial x} \frac{\partial G(x^*, y^*)}{\partial y} - \frac{\partial F(x^*, y^*)}{\partial y} \frac{\partial G(x^*, y^*)}{\partial x} > 0$$

ise, bu takdirde E^* denge konumu asimptotik olarak kararlıdır. $\text{tr}(J(E^*)) > 0$ veya $\det(J(E^*)) < 0$ ise, bu takdirde E^* denge noktası kararsızdır.

Bu teoremin ispatı ve (5. 47) sistemine ait bazı kararlılık sonuçları için Waltman (1986)' a bakılabilir. Tıbbi bilimlerde daha somut modeller, örneğin, besin dinamikleri veya normal ve bağışıklık hücrelerinin etkileşimleri, kanser tedavi modelleri genellikle iki boyutlu diferansiyel denklemlerden oluşur. Bu gibi durumlarda aşağıda verilen n boyutlu diferansiyel denklem sistemi göz önüne alınmaktadır:

$$\frac{dx}{dt} = F(x).$$

(5. 48)

Burada

$$x = (x_1, x_2, \dots, x_n)^T,$$

ve

$$F(x) = (F_1(x), F_2(x), \dots, F_n(x))^T$$

dır. (5. 48) sisteminin $E^* = (x^*)$ gibi bir denge noktasına sahip olabilmesi için gerek ve yeter şart $F(x^*) = 0$ dır. $E^* = (x^*)$ ifadesinin (5. 48) sisteminin bir denge konumu olduğunu kabul edelim. Bu takdirde (5. 47) sisteminin E^* 'daki Jakobiyen matrisi aşağıdaki şekilde tanımlanır:

$$J = J(E^*) = \begin{pmatrix} \frac{\partial F_1(x^*)}{\partial x_1} & \frac{\partial F_1(x^*)}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial F_1(x^*)}{\partial x_n} \\ \cdot & \cdot & \dots & \cdot \\ \cdot & \cdot & \dots & \cdot \\ \frac{\partial F_n(x^*)}{\partial x_1} & \frac{\partial F_n(x^*)}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial F_n(x^*)}{\partial x_n} \end{pmatrix}. \quad (5. 49)$$

Buna bağlı olarak J matrisinin λ öz değerleri,

$$P(\lambda) \equiv \det(\lambda I - J) = 0 \quad (5. 50)$$

olmak üzere

$$P(\lambda) = 0$$

karakteristik denkleminin kökleridir. Burada I , $n \times n$ -boyutlu birim matristir. Eğer $\varepsilon > 0$ için bir $\delta > 0$ vardır öyle ki,

$$\sqrt{\sum_{i=1}^{i=n} (x_i(0) - X_i^*)^2} < \delta,$$

olduğunda, her $t > 0$ için

$$\sqrt{\sum_{i=1}^{i=n} (x_i(t) - X_i^*)^2} < \varepsilon$$

oluyor ise, bu takdirde

(5. 48) sisteminin E^* denge noktası kararlı olur. İlave olarak, eğer $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = E^*$ ise, bu takdirde E^* denge noktası asimptotik kararlıdır. Eğer E^* denge noktası kararlı değil ise kararsızdır (Waltman, 1986). Şimdi konuyla ilgili aşağıdaki teorem verilebilir.

Teorem 5.4. Eğer $P(\lambda) = 0$ karakteristik denkleminin tüm kökleri negatif veya negatif reel kısmılı ise, bu takdirde E^* denge noktası asimptotik kararlı olur. Eğer $P(\lambda) = 0$ karakteristik denkleminin köklerinden en az biri pozitif veya pozitif reel kısmılı ise, bu takdirde E^* denge noktası kararsız olur (Kuang ve ark., 2015). Bu teoremler yerel kararlılık teoremleri olarak bilinir. Ayrıca bu teoremler E^* in bir komşuluğunun var olduğunu, bu komşulukta x_0 başlangıç değerine sahip tüm çözümlerin bu komşuluk içinde kaldığını ifade eder. (5. 50)' daki karakteristik polinom

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + a_2\lambda^{n-2} + \dots + a_n \quad (5. 51)$$

ile verilir. Aşağıda verilecek olan Routh-Hurwitz kriterleri (bkz. Edelstein-Keshet, 2005; Thieme, 2003), $P(\lambda) = 0$ denkleminin tüm köklerinin negatif veya negatif reel kısımlara sahip olması için yeterli koşulları içerir.

Teorem 5.5.

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + a_2\lambda^{n-2} + \dots + a_n = 0 \quad (5. 52)$$

denklemin tüm köklerinin negatif veya negatif reel kısmılı olması için aşağıdaki şartlardan birinin sağlanmasıdır:

- 1) $n = 2 : a_1 > 0, a_2 > 0.$
- 2) $n = 3 : a_1 > 0, a_3 > 0, a_1a_2 > a_3.$
- 3) $n = 4 : a_1 > 0, a_3 > 0, a_4 > 0, a_1a_2a_3 > a_3^2 + a_1^2a_4.$

5.9. Öneriler

Son yıllarda tıpta kullanılan bazı matematiksel modellemeler için çeşitli yaklaşımlar önerilmektedir. (bkz. Alzahrani ve Kuang (2016)). Gyllenberg ve Webb (1989) çoğalan ve hareketsiz hücrelerden oluşan tümör hücreleri ilgili iki diferansiyel denklemden oluşan bir denklem sistemini oluşturduklar. Bu araştırmacılar ölü hücrelerin bir şekilde tümörden temizlenmesinin gerektiği düşüncesinin doğru olması gerekmediğini öne sürdüler. Araştırmacılar bu düşüncüyü göz önünde bulundurarak aşağıdaki matematiksel modeli oluşturduklar. $P(t)$ ve $Q(t)$ sırasıyla çoğalan ve hareketsiz hücrelerin yoğunlukları olsun. Ölü hücreler anında uzaklaştırıldığından,

$$N(t) = P(t) + Q(t),$$

eşitliği tümördeki toplam hücre miktarını ifade eder. Gyllenberg ve Webb aşağıdaki başlangıç değer problemini oluşturdu:

$$\begin{cases} \frac{dP}{dt} = (\beta - \mu_p - r_0(N))P + r_i(N)Q, \\ \frac{dQ}{dt} = r_0(N)P - (r_i(N) + \mu_q)Q, \end{cases} \quad (5.53)$$

$$P(0) = P_0 > 0, Q(0) = Q_0 \geq 0.$$

Çoğalan hücrelerin kişi başına sabit bir $\beta > 0$ oranında çoğaldığı, çoğalan ve hareketsiz hücrelerin sırasıyla $\mu_p > 0$ ve $\mu_q > 0$ sabit oranlarında öldükleri kabul edilmektedir.

Gerçekte, her iki oranın da bazı sınırlayıcı kaynak seviyelerine bağlı olması olasıdır. Bu araştırmacıların temel varsayımları, tümör hücrelerinin, $r_0(N)$ ve $r_i(N)$ oranlarında hareketsiz bölgeye sırasıyla geçiş yapması düşüncesine dayanmaktadır. Bu her iki fonksiyonun da sürekli olduğu ve $N \geq 0$ için tanımlı olduğu kabul edilmektedir. Gyllenberg ve Webb (1989), $r_0(N)$ ve $r_i(N)$ için aşağıdaki genel varsayımları yaptı.

(A₁) Her $N > 0$ için $r_0(N) \geq 0$ ve $r_0'(N) \geq 0$ ve olup

$$0 \leq \lim_{N \rightarrow \infty} r_0(N) = l_0 \leq \infty. \quad (5.54)$$

(A₂) $r_i(N) \geq 0$, $r_i'(N) \leq 0$,

ve

$$0 \leq \lim_{N \rightarrow \infty} r_i(N) = l_i < \infty.$$

Alzahrani ve Kuang (2016), kaynak sınırlama etkileri ile ilgili özellikleri içeren alternatif bir model oluşturdu. Bu model için,

$$N(t) = P(t) + Q(t) + D(t)$$

bağıntısı tanımlanmaktadır. Burada P ve Q fonksiyonları yukarıda verilen Gyllenberg ve Webb (1989)'deki başlangıç değer problemine tanımlanmaktadır. Burada D ise tümörün içindeki ölü hücreleri temsil eder. Oksijen kaynağının, $S(t) = aN(t)^\theta$ ile verilen tümörün yüzey alanıyla orantılı olarak tümöre girdiği varsayılmaktadır. Buradan $\theta \in [2/3, 1]$ bir ölçekleme parametresidir. $R(t)$ sınırlayıcı kaynak ve $u(R(t))$ çoğalan hücrelerin sınırlayıcı besin alım hızı fonksiyonu olmak üzere, Alzahrani ve Kuang (2016),

$$\frac{dR(t)}{dt} = aN(t)^\theta - u(R(t))P(t). \quad (5.55)$$

$$u(R(t)) = \frac{aN(t)^\theta}{P(t)}. \quad (5.56)$$

matematiksel modeli oluşturdu. Kolay olması açısından $a = 1$ ve

$$r(t) = u(R(t)) = \frac{N(t)^\theta}{P(t)}. \quad (5.57)$$

alınmaktadır. Burada hücrelerin $f(u(R(t)))$ hızında çoğaldığı, çoğalan hücrelerin $g(u(R(t)))$ oranında hareketsiz hücrelere geçiş yaptığı ve hareketsiz hücrelerin ise $h(u(R(t)))$ oranında çoğalan hücrelere geçiş yaptığı kabul edilmektedir. Mevcut çalışmadan kolay olması açısından

$$h(r(t)) = \alpha f(r(t)), \quad \alpha \in [0,1]$$

olarak alınmaktadır. Yukarıda verilen kabullere bağlı olarak, Alzahrani ve Kuang (2016) aşağıdaki başlangıç değer problemini oluşturdu:

$$\begin{cases} \frac{dP}{dt} = (f(r(t)) - g(r(t)))P + \alpha f(r(t))Q, \\ \frac{dQ}{dt} = g(r(t))P - (\alpha f(r(t)) + \mu)Q, \\ \frac{dD}{dt} = \mu Q - dD, \end{cases} \quad (5.58)$$

$$P(0) = P_0 > 0, Q(0) = Q_0 \geq 0, D(0) = Q_0 \geq 0.$$

Burada başlangıç değer problemindeki verilen tüm parametrelerin negatif olmayan sabitler olduğu kabul edilmektedir. Alzahrani ve Kuang (2016) ilave olarak aşağıdaki varsayımlar oluşturdu:

(F) $f(x)$ sürekli türevlenebilir, $f(0) = 0$, her $x > 0$ için, $f'(x) > 0$ ve

$$\lim_{x \rightarrow \infty} f(x) = f_M < \infty. \quad (5.59)$$

(G) $g(x)$ sürekli türevlenebilir, $g(0) = g_0 > 0$, her $x > 0$ için, $g'(x) < 0$ ve

$$\lim_{x \rightarrow \infty} g(x) = 0. \quad (5.60)$$

6. PROSTAT KANSERİ: PSA, AR ve ADT DİNAMİKLERİ

6.1. Prostat Kanseri Dinamiklerine Giriş

Prostat, üretrayı saran ceviz şeklinde ve büyüklüğünde bir organdır. En fazla %0,1 (ve bağlı olarak %0,01 kadar az birey) erkek vücut kütlelerinin neden olduğu bir sır olarak kalır. Bu küçük organın neoplazmaları kanser yüküne çok büyük katkıda bulunur. Amerikalı erkeklerde prostat kanseri ölümleri, yeni kanser tanılarının %25' ini ve kanserinin %10' unu oluşturur (Jemal ve ark., 2008).

Prostat kanseri insidansı (vaka oranı) ve mortalitesi (ölüm oranı) dünya çapında büyük farklılıklar göstermektedir. Batı'da hastalıktan ölme olasılığı çok daha yüksektir. Prostat kanseri doğal tarihi onlarca yıllık bir süreyi kapsar ve üç veya dördüncü on yılda başlayabilir. Başka sebeplerden ölen erkeklerin otopsilerinin gösterildiği gibidir. Çoğu erkekler hayatının bir döneminde prostat büyümesi gelişir ve 90 yaşına gelindiğinde, dünya çapında hastaların %90'ında bir çeşit prelinik prostat kanseri görülmektedir (Stacewicz-Sapuntzakis ve ark., 2008). Diğer kanserlerden (erkeklerde) daha sık teşhis edilirken, kanser saldırganlık bireysel hastalar arasında büyük ölçüde değişir ve çoğunluğu teşhis edilenler aslında hastalıktan ölmeyecekler. Prostat kanser vakalarının %90'ından fazlası, hayatta kalmanın sağlandığı yerel veya bölgesel aşamalarda teşhis edilir. %100'e yaklaşır (Jemal ve ark., 2008). Bu neoplazmanın uzun klinik öncesi fazı, tipik olarak yavaş bir malign fenotipe doğru evrimsel ilerleme; ne kadar ekolojik bu seçici süreci yönlendiren faktörler bilinmemektedir.

1980'lerin sonlarından beri, prostat kanseri taraması tipik olarak serum prostat spesifik antijeninin (PSA) ölçülmesi ile yapılır. PSA bir proteindir. Sağlıklı prostat epiteli tarafından üretilir ve intrinsik bir belirteç değildir. Normalde, yalnızca çok az miktarda PSA sızar. Prostat interstisyumu kana karışır. Bu nedenle, yüksek kan PSA seviyeleri sıklıkla prostat hiperplazisi ile ilişkilidir. PSA düzeylerinin genel olarak prostatla korele olduğu anlaşılmış olsa da neo-plazi kitlesi, PSA taramasının etkinliği belirsizdir ve çok kontrollüdür. ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışma, PSA ile saptanan kanserin doğal seyrinin zayıf olduğu sonucuna varılmıştır ve tarama önemli psikolojik zararlara neden olabilir (Lin ve ark.,

2008). Görev Gücü, potansiyel zarar olarak 75 yaşın üzerindeki erkeklerin taranmamasını tavsiye etti. 75 yaşın altındakiler için kanıtlar test lehinde veya aleyhinde önermek için yetersizdir. Bu tartışma ışığında, bu bölümü birkaç basit klinik ve dinamik serum PSA ve tümör büyüme dinamikleri ile ilgili modellerdir (D'Amico ve ark., 1997; Swanson ve ark., 2001; Vollmer ve ark., 2002; 2003). Burada, bu metin boyunca başka yerlerde olduğu gibi, Theodosius'a başvuruyoruz. Dobzhansky'nin evrim kuralında, "biyoloji, hiçbir şeyin ışığın dışında bir anlamı yoktur" denilmektedir (Dobzhansky, 1973). Bu neoplazmın fizyolojisi, androjenlere (örneğin, testosteron), erkek cinsiyet hormonlarına yakından bağlantılıdır. Androjenler, sağlıklı prostat dokusunun hayatta kalması ve gelişmesi için temel kaynaklardır. Bu hormonlar proliferasyon, apoptoz, oksidatif, stres ve belki prostatta iltihaplamaya yol açar. Kanserli hücreler için modülasyon seçimi, böylece merkezi bir rol oynarlar.

Bu bölümde prostat kanserinin çok ölçekli bir modelini araştırıyoruz. Serum testosteron, hücre içi konsantrasyonlarının dinamiklerini içerir. Bunlar testosteron ve dihidrotestosteron (DHT), androjen reseptörü (AR) ve iki androjen ile komplekslerdir. Birincil gözlemlenebilir değişken hem model hem de klinik serum PSA'dır. Daha sonra bu modeli çalışmaya uygulayacağız. İleri yaş için androjen ablasyon tedavisi son çare olarak görülür. Sağlıklı prostat epitelyum hücreleri androjenlere bağlı olduğundan, prostat kanserinin ana türü olan prostat epitelyal tümörlerinin şaşırtıcı olması, büyüme ve hayatta kalma için androjenlere veya androjen durdurmasına (kastrasyon) esasen değişmez bir şekilde tümör gerilemesine neden olur. Bu tarz hormon tedavisine androjen yoksuluğu tedavisi (ADT) veya androjen bastırma tedavisi denir. Androjen bastırma sürekli veya aralıklı uygulanabilir. Androjene duyarsız tümör klonları ve baskın fenotipler ortaya çıktıkça ne yazık ki, her iki durumda da tedaviye dirençli olur. Mekanizma, doğal seçilim gibi görünüyor, bu hormonal "kaynak" için androjene daha az ihtiyaç duyan klonlar rekabette tercih ediliyor. Ne yazık ki, klinik veri eksikliği ve çalışmamızın karmaşıklığı nedeniyle kapsamlı çok ölçekli model geçerliği, ciddi bir şekilde gerçekleştirilemiyoruz. Bununla birlikte, bazı çok sınırlı klinik veri setleri, modelimizdeki parametrelerin bir alt kümesini tahmin etmek için kullanılır. Sadece hücre ve populasyon ölçeklerine odaklanarak, daha izlenebilir modeller formüle edebilir ve bunları klinik verilerle doğrulayabilir. Agresif prostat kanserinin evrimini anlamak androjen ablasyon tedavisi aynı zamanda birkaç matematiksel modeller araştırmanın da

odak noktası olmuştur. Bir model bu evrimi doğru bir şekilde tanımlayabiliyorsa, o zaman hizmet edebilir. Evrimi en aza indiren rasyonel tedavi stratejileri için bir rehber olarak androjen bağımsız fenotip alınabilir.

6.2. PSA Kinetiği Modelleri

Hastalarda prostat kanseri taramasında PSA'nın değeri tartışmalıdır, ancak doğrulanmış kanser vakalarında, serum PSA, tümör hacmi ile ilişkilidir. Bununla birlikte, tümör hacmi ve prognozu, bireysel vakalarda, serum PSA'sı ile zayıf korelasyon gösterir. Örneğin, kanserleri hacme göre gruplamak grupları, hacim grubu ile serum PSA arasında mükemmel bir korelasyon sağlayabilir, ancak varyans o kadar büyüktür ki, serum PSA, bireysel tümör hacimlerini tahmin etmek için kullanılamaz (Noldus ve Stamey,1996). Diğer bazı ölçütlerin tanısal ve prognostik (hastalık seyri belirleme) değeri vardır ve diğer PSA, PSA hızı da dâhil olmak üzere kinetik parametreler incelenmiştir. PSA değişikliği, PSA yoğunluğu (PSA'nın prostat hacmine oranı) ve PSA iki katına çıkarma süresi (veya eşdeğer olarak, bağıl PSA hızı) ele alınmıştır. Tedavi öncesi bulguların temelli üzerinde tedaviye yanıt olarak sonuçların tahmin edilmesi büyük ilgi görmüştür. Bu amaçla serum PSA, PSA yoğunluğu, PSA gibi metrikleri kullanan hız, pozitif dijital rektal muayene (PRE), prostat hacmi transrektal ultrason (ses dalgalarını kullanarak görüntüleme), biyopsi örneklerinin Gleason derecesi ve hasta yaşı gibi çeşitli istatistiksel modeller kullanılmıştır. Bu tür kestirim araçlarına nomogram (değişkenler grafiği) denir (Ross ve ark., 2001). Terapiye yanıt, hayatta kalma ve yaşam süresi, sonuçta ortaya çıkan şeydir. Klinik ilgi ve tümör hacmini tahmin etmek için tasarlanmış nomogramlar veya patolojik derece, bu tür metrikler gibi yalnızca ikincil klinik ilgi alanıdır. Daha sonra kendilerinin hayatta kalma ve terapötik yanıtla ilgili olması gerekir. Bununla birlikte, hacim ve tümör hacmindeki değişiklikler, düşüncemizi PSA kinetiğinin tümörü nasıl öngörüldüğü ile sınırlandırıyor.

6.2.1. Vollmer ve ark. modeli

Bu kesimde, Vollmer ve ark. (2002) tarafından yapılan çalışmayı ele alacağız. Vollmer ve ark. (2002) tedavi edilmemiş bir prostat kanserinde PSA serumunu izleyen bir model oluşturdular. Bu araştırmacılar, PSA'nın serisel ölçümlerini

$$\log(y(t)) = a + bt \quad (6.1)$$

gibi log-lineer modeli yardımı ile incelediler. Buradaki $y(t)$ fonksiyonu PSA serumunu temsil eder. $y_0 = e^a$ olmak üzere (6.1) denkleminde

$$y(t) = y_0 e^{bt} \quad (6.2)$$

yazılabilir. Burada 'a' parametresi PSA'nın genliği ve $b = \ln(2) / (\text{PSA'nın iki katına çıkma süresi})$ ise, bağıl PSA hızını temsil etmektedir. Buna bağlı olarak (6.2)'de t' ye göre türev alınıp, (6.2) ve türev bağıntısı arasında üstel ifadeyi yok edildiğinde,

$$b = \frac{dy/dt}{y} \quad (6.3)$$

elde edilir. Bu ifade kliniksel olarak ölçülen PSA hızı ve serum PSA arasındaki bağıntıyı temsil eder. Vollmer ve arkadaşları bu bağıntının PSA genliği ve bağıl PSA hızı arasında iyi tahmin edilen sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir (Kuang ve ark., 2015). Bu çalışmanın anahtar sonucu, en az daha yavaş büyümede, tedavi edilmeyen kanserlerde, serum PSA'sındaki değişimi tanımlayan hareketin üstel olarak büyümesidir. McLaren ve ark. (1998) ise, PSA'nın bağıl hızı veya PSA'nın iki katına çıkmasının hastalık seyirinin güçlü bir belirleyicisi olduğunu, bu durumun tümör büyümesi ile paralel olarak değişen serum PSA'sının değişimi ile uyumlu olduğu sonucuna varmışlardır. Söz konusu durum serum PSA'nın iki katına çıkma süresi ile karakterize edilebildiği sonucuna varmışlardır.

6.2.2. Prostat kanseri hacmi

Serum PSA'sı hem sağlıklı hem de kanserli prostat hücreleri ile PSA oluşumu için bir etkidir. Örneğin, D'Amico ve ark. (1997) prostat kanser hücrelerinin hacmini daha önceden hesaplanmış prostat hacmini göz önüne alarak basit matematiksel hesaplar yardımıyla incelediler. y Serum PSA'sındaki yoğunluk, V_b iyi huylu prostat

epitelyumun hacmi, V_c kanser prostat dokusunun hacmi, iyi huylu kanser dokusu için PSA'nın ve kanser dokusunun her bir birimi sırasıyla c_1 ve c_2 ile gösterilsin. Bu takdirde söz konusu bağıntı matematiksel olarak

$$y = c_1 V_b + c_2 V_c, \quad (6.4)$$

veya

$$V_c = \frac{y - c_1 V_b}{c_2} \quad (6.5)$$

olarak ifade edilir. Benzer biçimde V_p toplam prostat hacmini ve ϕ ise epitelyum kesiti olmak üzere

$$V_b = \phi V_p \quad (6.6)$$

olarak elde edilmektedir. Bu bağıntı olarak serum PSA'sındaki kanser hacmi, ultrasondaki prostat hacmi, prostat epitelyum fraksiyonu, iyi huylu ve serum PSA'sındaki sızıntı aşağıdaki bağıntı yardımı ile ifade edilmektedir:

$$V_c = \frac{y - c_1 \phi V_p}{c_2}. \quad (6.7)$$

6.3. Dinamik Modeller

Serum PSA' sının kinetiğinin altında yatan dinamikler için, aşağıdaki iki basit dinamik model önerilmiştir. Bunlardan birincisi, Swanson ve ark. (2001) tarafından serum PSA hareketlerini tümörün büyümesinin bir fonksiyonu olarak ele alan modeldir. İkincisi ise, Vollmer ve Humphrey (2003) tarafından, prostat bölümünde PSA'nın üretimine odaklanarak oluşturulan modeldir.

6.3.1. Swanson ve ark. modeli

Serum PSA düzeyi ve prostat kanseri hacmi kişisel hasta bazında çok zayıf olarak ilişkilendirildiğinden, Swanson ve ark. (2001) bu iki nicelik arasındaki bağıntıyı incelemek için basit bir dinamik model oluşturdu. Swanson ve ark. (2001) oluşturdukları modelde serum PSA'sı sağlıklı ve kanserli hücreler tarafından farklı

oranlarda üretilmektedir ve serum PSA'sı birinci dereceden kinetikler tarafından serumdan atılır. Serum PSA'sı $y(t)$ (ng/ml cinsinden olmak üzere) ile gösterilmekte olup, V_h ve $V_c(t)$ (her ikisi de mm^3 cinsinden olmak üzere) sırasıyla sağlıklı ve kanserli prostat hücrelerin hacmini temsil etsin. V_h sabit olarak varsayılmaktadır. Bu takdirde serum PSA'sının değişim hızı aşağıdaki lineer diferansiyel denklemini verir:

$$\frac{dy}{dt} = \beta_h V_h + \beta_c V_c(t) - ky(t). \quad (6.8)$$

Tümörün üstel olarak büyüdüğü kabul edildiğinden,

$$V_c(t) = V_0 e^{\rho t}. \quad (6.9)$$

yazılabilir. β_h sağlıklı prostat tarafından üretilen PSA oranı, β_c kanserli prostat tarafından üretilen PSA oranı, k ise PSA'nın temizlenme oranı, ρ tümör hacim artışının her birim hacmindeki oranı, t_d , $t_d = \ln(2)/k$ olmak üzere, serum PSA'nın iki katına çıkma süresi olarak alınmaktadır. Bu model aşağıdaki gibi karakterize edilebilir: Tümörün üstel olarak büyümesi kabulü her zaman sağlanamayabilir. Biyolojik süreçlerin geri plandaki herhangi bir sayı ihmal edilebilir. Bununla beraber tümörün hacmi ve PSA serumun hareketleri arkasındaki bağıntı önemlidir. Buna bağlı olarak yukarıda verilen basit model bu alanda önemli bilgiler elde etmede faydalı olabilir. İlave olarak söz konusu modelin, yapılan araştırmalarda karmaşık modellerden daha kullanışlı olduğu gözlemlenmiştir (Kuang ve ark., 2015). Ayrıca bu modelde biyolojik süreç, yani tümörün büyümesi ve PSA'nın hareketleri dikkatte alınmaktadır. Swanson ve ark., (2001) PSA üretim oranını belirlemek için PSA ile bağlantılı $y(t)$ analitik çözümünü kullandı. Hacim oranları, Ellis ve ark. (1996) çalışmalarında detaylı olarak yer almaktadır.

$$\frac{dy}{dt} = \beta_c V_c - ky, \quad y(0) = 0$$

başlangıç değer problemi çözüldüğünde

$$y(t) = \frac{\beta_c}{\rho + k} (V_c - V_0 e^{-kt}) \quad (6.10)$$

elde edilir. Burada y ve V_c 'nin asimptotik olarak bir sabitte yaklaştığı kabul edilmektedir. $t \rightarrow \infty$ için limit alındığında, (6.10) eşitliğinden

$$\frac{y}{V_c} = \frac{\beta_c}{\rho + k}.$$

elde edilir. $\frac{y}{V_c}$ oranı ve ρ ve k parametreleri bilindiğinden, aşağıda verilen (6.11) eşitliğindeki β_c kolaylıkla bulunabilir. β_c hakkındaki ayrıntılı bilgiler için (Berges ve ark., 1995; Ellis ve ark., 1996; Haab ve ark., 1995; Vesely ve ark., 2003) kaynaklarına bakılabilir.

6.3.2. Vollmer ve Humphrey modeli

Vollmer ve Humphrey (2003), serum PSA kinetikleri için basit iki boyutlu bir model geliştirdi. Bu model, prostattaki PSA'nın üretimini ve serumdaki sızıntıyı içerir. Ayrıca bu modelde tümör büyümesini göz önüne alınmamaktadır. $F(t)$ doku PSA (ng/ml)' sını ve $y(t)$ ise serum PSA (ng/ml)' sını temsil etmek üzere, söz konusu model

$$\frac{df}{dt} = \alpha - \beta f, \quad (6.11)$$

$$\frac{dy}{dt} = \beta f \frac{V_p}{V_s} - ky, \quad (6.12)$$

ile verilmektedir. Burada PSA, α oranında doku biriminde üretilir ve serumdaki sızıntısını ise β oranında olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle, βf akışı, $\frac{V_p}{V_s}$ olarak

değiştirilir. Burada V_p prostat biriminin hacmi, V_s ise serumun hacmidir. Böylece serum PSA'sı, birinci merteben kinetiklerle k sabiti oranında indirgenir. Buna göre PSA dokusunun üretimi tümör ve kanser prostat epitelinin bir fonksiyonudur. Q_b ve Q_c

($\frac{ng}{ml \text{ gün}}$ birim cinsinden) tümör ve kanser dokularının her bir birim hacmindeki doku

PSA'sının üretimini temsil etsin. V_b ve V_c ise tümör ve kanser dokusunun hacimlerini

temsil etsin. Bu durumda PSA üretimi ($\frac{ng}{ml \text{ gün}}$) olarak

$$Q_b V_b + Q_c V_c. \quad (6.13)$$

ile verilir. Bu doku konsantrasyonu normalleştirdiğinde,

$$\alpha = \frac{Q_b V_b + Q_c V_c}{V_p} \text{ (ng/ml/day)} \quad (6.14)$$

elde edilir. İlk olarak yukarıda verilen iki boyutlu model $(0,0)$ kritik noktası hariç (f_s, y_s) şeklinde kritik (durağan) noktaları göz önüne alınmaktadır. Bu kritik noktalar

$$f_s = \frac{\alpha}{\beta} = \frac{Q_b V_b + Q_c V_c}{\beta V_p}, \quad (6.15)$$

$$y_s = \frac{\alpha V_p}{k V_s} = \frac{Q_b V_b + Q_c V_c}{k V_s}. \quad (6.16)$$

ile verilmektedir. y_s 'ye bağımlı değişkenler y_s 'ye göre k , α , V_s ve V_p 'ye biyolojik olarak bağımlı olmaları beklemektedir. Ancak, y_s , β 'ya bağımlı değildir. Yani, serum PSA'sı dokudan seruma olan PSA sızıntı oranına bağımlı değildir. Vollmer ve Humphrey, bazı uygun manipülasyonlarla birlikte (6.14) denkleminde verilen iyi huylu ve prostat dokusu için PSA'ya ait temel denklemi elde etmek için yukarıda verilen dinamik modeli kullandı. Bilindiği üzere bu bağıntı

$$y = c_1 V_1 + c_2 V_2. \quad (6.18)$$

ile verilir. Bu bağıntıyı dinamik modelden elde etmek için, Vollmer ve Humphrey (6.18) denkleminin sağ yanını (6.10) denkleminde yerine yazarak, gerekli düzenlemeler yaptıktan sonra

$$\frac{Q_b V_b + Q_c V_c}{V_p} = \frac{df}{dt} + \beta f \quad (6.19)$$

diferansiyel denklemini elde ettiler. Serum PSA'sı (6.4) ile ölçüldüğünden, f ve $\frac{df}{dt}$

'nin y türünden ifade edilmesine ihtiyaç duyulur. (6.12) denklemi göz önüne alındığından kolaylıkla

$$f = \left(\frac{dy/dt + ky}{\beta V_p} \right) V_s \quad (6.20)$$

ve

$$\frac{df}{dt} = \left(\frac{d^2 y/dt^2 + k dy/dt}{\beta V_p} \right) V_s \quad (6.21)$$

elde edilir. Buna bağlı olarak, (6. 20) ve (6. 21) denklemleri (6. 19) denkleminde yerine bırakıldığında

$$Q_b V_b + Q_c V_c = V_s \left(\frac{d^2 y / dt^2 + (\beta + k) dy / dt + \beta k y}{\beta} \right) \quad (6. 22)$$

bulunur. Buna bağlı olarak $y(t) = y_0 e^{\gamma t}$ elde edilir. Bu bağıntıdan ise $\frac{dy}{dt} = \gamma y$ ve

$$\frac{d^2 y}{dt^2} = \gamma^2 y \text{ olduğu görülür. Bu iki bağıntı (6. 22) denkleminde yerlerine bırakılır ise,}$$

gerekli düzenlemeler yapıldıktan sonra,

$$y = c_1^* V_b + c_2^* V_c, \quad (6. 23)$$

bulunur. Burada

$$c_1^* = \frac{Q_b \beta}{V_s (\gamma^2 + (k + \beta) \gamma + \beta k)}, \quad (6. 24)$$

$$c_2^* = \frac{Q_c \beta}{V_s (\gamma^2 + (k + \beta) \gamma + \beta k)}, \quad (6. 25)$$

dır.

Böylece, c_1^* ve c_2^* sabitleri (Q_b, Q_c) dokusu tarafından üretilen PSA'nın, V_s plazma hacminin, PSA'nın seruma sızma hızı olan (β) 'nin, PSA'nın serum bozulma hızı olan (k) 'nin ve diğer PSA'nın bağlı hızını temsil eden γ 'nin bir fonksiyonudur. Bu durum yukarıdaki (6. 24) ve (6. 25) bağıntılarına bakıldığında kolaylıkla görülebilir. Bununla beraber Swanson ve ark., (2003) oluşturduğu ve biyolojik çalışmalarla desteklenen modelde, serum PSA'sındaki bağlı değişimin tümör büyümesini izlediği tespit edilmiştir. Böylece γ hem iyi hem de kötü huylu tümörlerin büyüme hızını yansıtır. Daha ayrıntılı açıklamalar ve konuyla ilgili örnekler için Kuang ve ark. (2016) kitabına bakılabilir.

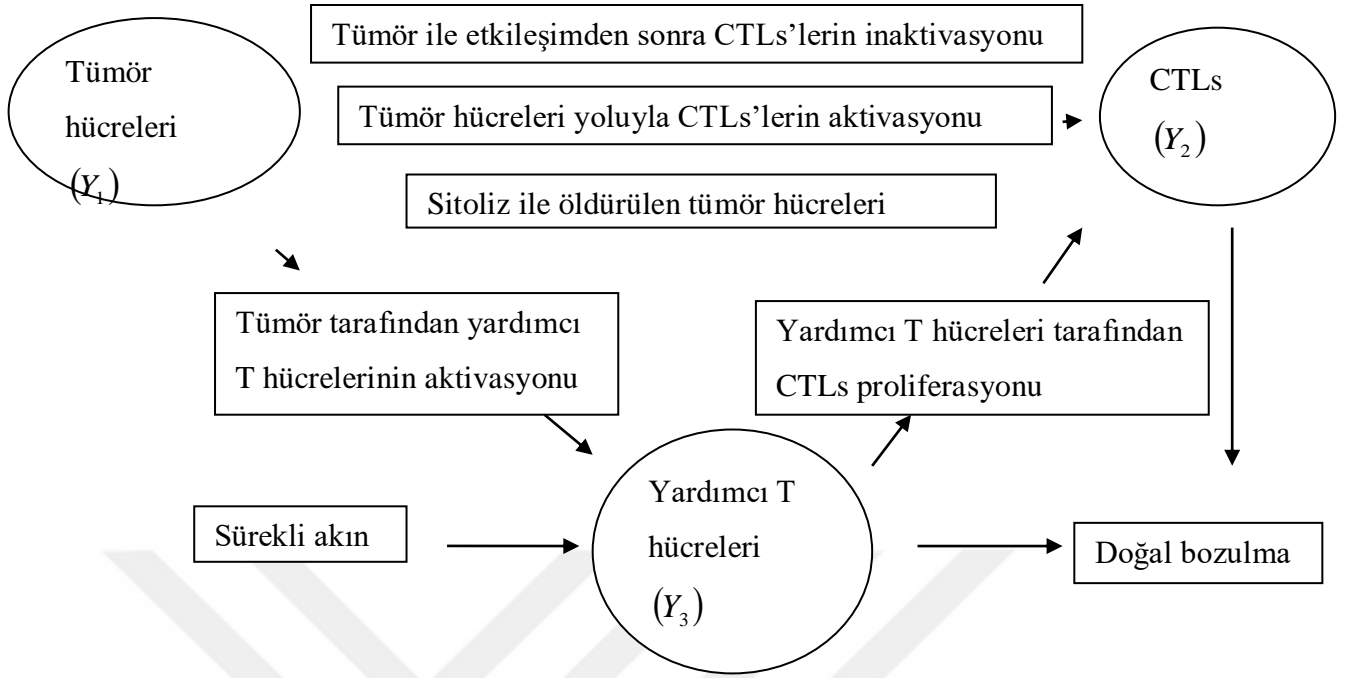


7. KANSERİN HORMONAL TERAPİSİNİN PARAMETRK İNCELENMESİ

7.1. Kanserin Hormonal Terapisine Giriş

Kanser kalıtsal bozuklukların bir koleksiyonu olarak tanımlanabilir. Çok sayıda gen mutasyonu anormal hücre bölünmelerine katkıda bulunur ve genomik kararsızlık ortaya çıkar. Dünya genelinde kadınlar arasında ölüm oranı en fazla olan ikinci hastalık meme kanseridir. Tanı ve tedavilerdeki gelişmelere rağmen meme kanseri, değişik yerlerde ve ülkelerde değişiklik gösterir. Onkojenik dâhil olmak üzere çeşitli faktörler meme kanserine neden olmaktadır. Bu nedenler arasında virüsler, çevresel faktörler (hava, su ve yiyeceklerdeki kimyasal kanserojenler), hormonal (östrojen), genetik (kalıtsal eğilim) ve diyet faktörleri (yağ) vb. sayılabilir. Meme kanserinin gelişimi, üreme hormonlarının (östrojenler, androjenler, proklatin ve progesteron) dengesizliğine bağlıdır. Ek olarak, metabolik hormonlar (büyüme hormonu, triod hormonları, insülin, glukokortikos-teroitler), melatonin, timozin ve prostaglandinler de meme kanseri patobiolojisinde yer almaktadır (Koreman, 1980).

Endokrin sisteminin ana hormonu olan östrojen, normal cinsel gelişimden ve yumurtalıklar, rahim ve göğüs dâhil olmak üzere insan organlarının düzgün işleyişinden sorumludur. Östrojen seviyelerindeki denge kadının düzenli adet görmesini sağlar ve normal meme büyümesi için gereklidir. Ayrıca östrojen sağlıklı bir kalbin korunmasında hayati bir rol oynar, beyin ve kemik gibi organların gelişmesini sağlar. Aşağıda tümör bağımsızlık etkileşimi ile ilgili şematik bir diyagramı verilmektedir.



Tümör Bağışıklık Etkileşiminin Şematik Diyagramı

Bu süreçler matematiksel olarak modellendiğinde aşağıdaki linner olmayan diferansiyel denkleme elde edilir (Wang ve ark., 2022):

$$\frac{dY_1}{dt} = a_1 Y_1 \left(1 - \frac{Y_1}{a_2}\right) - a_3 Y_1 \left(\frac{Y_2}{a_4 + Y_2}\right) \quad (7.1)$$

Burada bu denklemin sağında bulunan $a_1 Y_1 \left(1 - \frac{Y_1}{a_2}\right)$ terimi tümör hücrelerinin lojistik

büyümesine karşılık gelir. $a_3 Y_1 \left(\frac{Y_2}{a_4 + Y_2}\right)$ terimi ise, sitoliz tarafından öldürülen tümör

hücrelerini temsil edilmektedir. Yukarıdaki döngüde *CTLs* 'ler bir bağışıklık sisteminin başlıca bileşenleridir. *CTLs* tümör hücrelerini öldürür. Ele alınan modelde *CTLs* 'nin lojistik büyümesi a_5 büyüme oranında, maksimum taşıma kapasitesi ise, a_6 oranında

alınmaktadır. Bir tepe (hill) fonksiyonu, tümör hücreleri ve a_7 ayrışım sabitine sahip *CTLs* 'ler arasındaki etkileşimi modeller. Tümör hücreleri ile birkaç kez karşılaştıktan

sonra, *CTLs* 'ler etkinliğini yitirir. Bu durumda söz konusu süreçte, $-a_8 Y_1 Y_2$ terimi

eklenerek söz konusu model güncellenir. Yardımcı *T* hücreleri *IFN* - γ (uyarıcı sitokin)

ve *IL* - 2 yardımı ile *CTLs* 'leri canlandırır. *T* yardımcı hücreleri tarafından *CTLs* 'nin

artış oranı a_9 ile ve *CTLs*'nin doğal ölüm oranı ise a_{10} ile temsil edilir. Bu süreçler birleştirildiğinde aşağıdaki diferansiyel denklem elde edilir:

$$\frac{dY_2}{dt} = a_5 Y_2 \left(1 - \frac{Y_2}{a_6} \right) \left(\frac{Y_1}{a_7 + Y_1} \right) - a_8 Y_1 Y_2 + a_9 Y_2 Y_3 - a_{10} Y_2 \quad (7.2)$$

Burada ilk terim, yani $a_5 Y_2 \left(1 - \frac{Y_2}{a_6} \right) \left(\frac{Y_1}{a_7 + Y_1} \right)$ terimleri *CTLs*'lerin tümör tarafından aktivasyonu ve lojistik büyümesini temsil eder, $a_8 Y_1 Y_2$ ise, tümörle etkileşimden sonra *CTLs*'nin etkinsizleşmesini (inaktivasyonunu), $a_9 Y_2 Y_3$ ise, yardımcı *T* hücreleri tarafından çoğalmayı, $a_{10} Y_2$ ise doğal bozunmayı temsil eder. Benzer biçimde yardımcı *T* hücrelerinin büyümesini modellemek için *T* hücrelerinin sabit akışı olan a_1 ve tümör hücrelerinin a_{12} çoğalma oranları, $a_1 a_2$ 'nin tepe fonksiyonu ve ayrışma sabiti $a_1 a_3$ kullanılır. Bu süreçler birleştirildiğinde aşağıdaki diferansiyel denklemi elde edilir:

$$\frac{dY_3}{dt} = a_{11} + a_{12} Y_3 \left(\frac{Y_1}{a_{13} + Y_1} \right) - a_{14} Y_3. \quad (7.3)$$

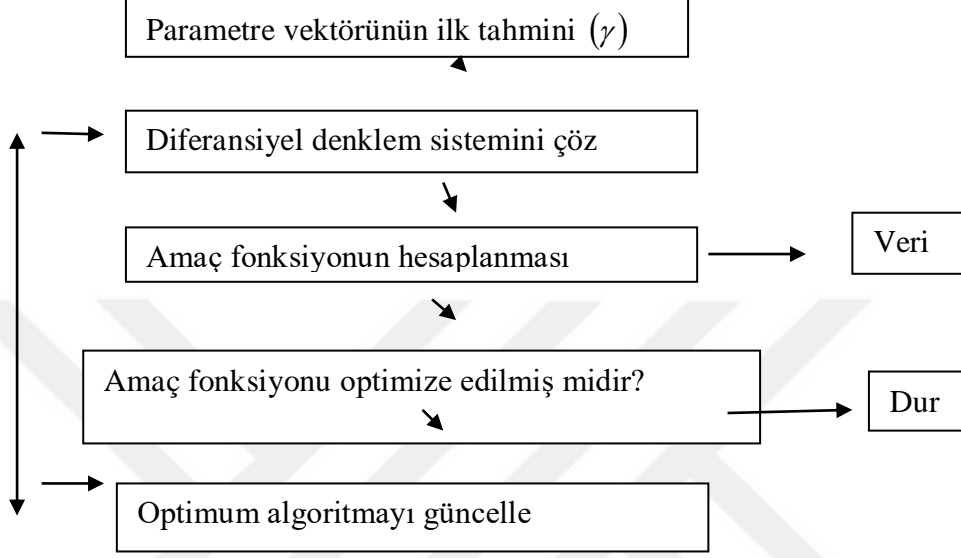
Bu denklemde a_{11} sabit akık, $a_{12} Y_3 \left(\frac{Y_1}{a_{13} + Y_1} \right)$ yardımcı *T* hücrelerinin tümör tarafından yapılan aktivasyonunu ve $a_{14} Y_3$ ise doğal bozulmayı ifade eder. (7.1)- (7.3) denklemleri için başlangıç koşulları ise, aşağıdaki şekilde tanımlanır:

$$Y_1(0) = a_{15}, \quad Y_2(0) = a_{16}, \quad Y_3(0) = a_{17}. \quad (7.4)$$

Burada a_{15}, a_{16}, a_{17} sabitleri tümör hücreleri, *CTLs* ve yardımcı *T* hücrelerinin başlangıç konsantrasyonunu belirtir.

7.2. AL Optimizasyon Algoritması Boyunca Parametre Tahmini

AL optimizasyon algoritması boyunca parametre tahmini aşağıdaki döngüye göre tahmin edilmektedir (Wang ve ark., 2022).



MCMC metodu istatistiksel ve matematiksel modelleme alanında olduğu gibi yapay zeka ve veri bilimi alanında da esas olarak dağılımlar, bütünleştirme ve optimizasyon hakkında bilgi ayıklamak için kullanılır. MCMC'nin tarihi 1952'nin başlarına kadar uzanır (Hithock, 2003; Wang ve ark., 2021). MCMC metodundaki yöntemler çeşitli mühendislik ve biyolojik sistemler için parametre tahminlerinde de kullanılır. Ayrıca Bayes çıkarımı (BI) yaygın olarak kullanılmaktadır ve çok çeşitli gerçek dünya uygulamalarında olağanüstü etkinlik göstermiştir. MCMC' deki yöntemler gibi analitik tekniklerin son zamanlardaki gelişiminin bir sonucu olarak, BI çok çeşitli nicel finans, uzaktan algılama, stokastik salgınlar, ısı iletkenliği, biyometri, sismik ters çevirme ve makine öğrenimi gibi alanlarda kullanılmaktadır. BI, Bayes uzaysal-zamansal modeller, Bayes ağları, Bayes meta-öğrenme, Bayes çıkarım ve sinir ağlarından ve derin öğrenmeden öğrenme, yarı denetimli öğrenme, Bayes denetimli dâhil olmak üzere AL'da geniş bir kullanım yelpazesine sahiptir. Ancak, bir AL yapısı içinde Bayes entegrasyonu ile doldurulması gereken önemli bir boşluk var. Örneğin, BI ön bilginin nasıl ölçüleceği, parametrenin olasılığının arkasındaki olasılık dağılımının nasıl doğrulanacağı, sonsal dağılımlardan Bayes çıkarımının nasıl verimli bir şekilde uygulanacağı, küçük bozulmaların önceki verilere etkisinin nasıl ölçüleceği ve Bayes

çıkarımı uygulanırken algoritmanın yakınsama hızının nasıl iyileştirileceği hakkında bilgi verir. Bu bölümde, model parametrelerini tahmin etmek için yapay zekâdaki BI tekniklerini ve verimli algoritmaları tartışacaktır. Parametre tahmin süreci için şematik diyagram yukarıda verildi. Modelin parametre tahmini yapmak için verilen model nümerik olarak çözülecek ve buna bağlı olarak olasılıklı olarak inşa edilecektir. Önceki yoğunluk fonksiyonları γ parametresine göre belirlenmektedir. Ayrıca MCMC tekniği, arka olasılık yoğunluk fonksiyonu (PPDF), örneklemeler üretmek için kullanılmaktadır. BI tekniği, Bayes teoremine dayanmaktadır. Bu teorem,

$$\prod(y/Y_{data}) = \frac{\prod(Y_{data}/y)\prod(\gamma)}{\prod(Y_{data})}$$

formülünü içerir. Bu formül ise, γ parametresi ve gözlenen Y verisi ile ilgilidir. γ parametresi için PPDF'nin $\prod(\gamma/Y_{data})$ önceki $\prod(\gamma)$ yoğunluk fonksiyonu ve $\prod(Y_{data}/\gamma)$ olabilirlik fonksiyonunun çarpımı ile orantılı olduğunu gösterir. m boyutlu vektörler aşağıdaki şekilde tanımlanır:

$$Y^\gamma = (Y_1^\gamma, Y_2^\gamma, \dots, Y_m^\gamma)$$

$$G = (\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_m).$$

Burada Y^γ , bilinmeyen γ parametresi için tasarlanan modelin çözümü ve

$$G = i.i.dN(0, \Sigma_\gamma^2)$$

ise G , Gauus görüntüsüdür.

Yukarıdaki denklemdeki *i.i.d*, gösterimi her kalıntının bağımsız ve özdeş dağılımlı olduğu anlamına gelir. Bu çalışmada, önceki $\prod(\gamma)$ yoğunluk fonksiyonu, y_0 parametresi ile basit tekdüze dağılım olarak tanımlanırken, olabilirlik fonksiyonu ise,

$$\prod(Y_{data}/y) = e^{-\frac{(Y_{data}-Y^\gamma)^T(Y_{data}-Y^\gamma)}{2\Sigma_G^2}}$$

ile tanımlanır.

Burada Σ_G^2 düzenleme parametresidir. Burada PPDF'yi uyarmak için Metropolis-Hastings (MH) algoritmasını kullanılmaktadır. MH algoritması ise, MCMC ye dayanmaktadır ve uygulanması kolaydır. MH algoritmasını tanımlamak için gerekli adımlar aşağıda verilmektedir: N normal dağılım, σ_i, γ_i için standart sapma olmak üzere $\gamma' \sim q(.|\gamma_i) = N(\gamma_i, \sigma_{\gamma_i}^2)$ bağıntısı yazılabilir.

$$\alpha(\gamma', \gamma_i) = \min \left\{ 1, f(\gamma' / Y_{data}) / f(\gamma_i / Y_{data}) \right\}$$

$\gamma_i = \alpha(\gamma', \gamma_i)$ ve $\gamma_{i+1} = \gamma$ olarak alındığında, yukarıdaki eşitlik elde edilir.

Tümör dinamiklerin parametreleri, yukarıdaki algoritmalar kullanılarak (de Pillis ve ark., 2006; Nawata ve ark., 1981) 'daki deneysel çalışmalardan faydalanarak oluşturulmaktadır. Benzer şekilde, CTLs rin parametreleri ve yardımcı T hücreleri, sırasıyla Gruber ve ark. (2013) ve (Kobayashi ve ark., 2005; Gu-Tratien ve ark., 2013) klinik çalışmaları göz önüne alınarak oluşturmaktadır.

7.3. Boyutsuz Model

Niteliksel bir çözüm için, boyutsuzlaştırma, mevcut matematiksel modelin daha etkin forma ulaşmasını sağlar. Bu durum değişken ve parametrelerin fiziksel birimlerini ortadan kaldırarak, daha etkin analizlere yol açar. Yukarıda verilen model,

$$y_1 = \frac{Y_1}{\gamma_1}, y_2 = \frac{Y_2}{\gamma_2}, y_3 = \frac{Y_3}{\gamma_3}, \tau = \gamma_4$$

ölçekler kullanarak boyutsuzlaştırılır. Burada $\gamma_4 = \gamma_1 a_3$ olarak alınmakta, $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$ ve γ_4 değerleri (Kuznetsov ve ark., 1994) çalışmasında alınmaktadır. (7.1)–(7.3) sisteminin boyutsuz modeli τ 'nun yerine t alınarak aşağıdaki sistem elde edilir:

$$\frac{dy_1}{dt} = c_1 y_1 \left(1 - \frac{y_1}{c_2} \right) - c_3 y_1 \left(\frac{y_2}{c_4 + y_2} \right), \quad (7.5)$$

$$\frac{dy_2}{dt} = c_5 y_2 \left(1 - \frac{y_2}{c_6} \right) \left(\frac{y_1}{c_7 + y_1} \right) - c_8 y_1 y_2 + c_9 y_2 y_3 - c_{10} y_2, \quad (7.6)$$

$$\frac{dy_3}{dt} = c_{11} + c_{12} y_3 \left(\frac{y_1}{c_{13} + y_1} \right) - c_{14} y_3. \quad (7.7)$$

Burada

$$\begin{aligned}
c_1 &= \frac{a_1}{\gamma_4}, c_2 = \frac{a_2}{\gamma_1}, c_3 = \frac{a_3}{\gamma_4}, c_4 = \frac{a_4}{\gamma_2}, c_5 = \frac{a_5}{\gamma_4}, c_6 = \frac{a_6}{\gamma_2}, c_7 = \frac{a_7}{\gamma_1} \\
c_8 &= \frac{a_8\gamma_1}{\gamma_4}, c_9 = \frac{a_9\gamma_3}{\gamma_4}, c_{10} = \frac{a_{10}}{\gamma_4}, c_{11} = \frac{a_{11}}{\gamma_3\gamma_4}, c_{12} = \frac{a_{12}}{\gamma_4}, c_{13} = \frac{a_{13}}{\gamma_1} \\
c_{14} &= \frac{a_{14}}{\gamma_4}, c_{15} = \frac{a_{15}}{\gamma_1}, c_{16} = \frac{a_{16}}{\gamma_2}, c_{17} = \frac{a_{17}}{\gamma_3}
\end{aligned}$$

dır.

Boyutsuz parametrelerin değerleri boyutsal parametrelerden alınmış ve yukarıdaki tabloda verilmektedir. c_{15}, c_{16} ve c_{17} parametreleri sırasıyla tümör hücrelerinin, *CTLs* 'lerin ve yardımcı *T* hücrelerinin boyutsuz başlangıç büzülmesini temsil eder.

7.4. Kararlılık Analizi

Dinamik bir sistemin dengesinin kararlılığını tanımlayan teori, analitik yöntemlerin dinamik sistemlerin özelliklerini araştırmak için sıklıkla kullanıldığı, ayrıca bu yöntemler matematiksel biyoloji, mühendislik ve sistem kontrolü gibi alanlarda da etkin bir biçimde kullanılmaktadır. Kararlı durumları elde etmek için, denklem (7. 5)-(7. 7)'deki cebirsel denklemleri sıfıra eşitleyelim:

$$0 = c_1 y_1 \left(1 - \frac{y_1}{c_2} \right) - c_3 y_1 \left(\frac{y_2}{c_4 + y_2} \right) \quad (7. 8)$$

$$0 = c_5 y_2 \left(1 - \frac{y_2}{c_6} \right) \left(\frac{y_1}{c_7 + y_1} \right) - c_8 y_1 y_2 + c_9 y_2 y_3 - c_{10} y_2 \quad (7. 9)$$

$$0 = c_{11} + c_{12} y_3 \left(\frac{y_1}{c_{13} + y_1} \right) - c_{14} y_3 \quad (7. 10)$$

Tümörsüz denge noktası denklem (7. 8)- (7. 10)' dan $y_1 = 0$ alarak $S_0 = \left(0, 0, \frac{c_{11}}{c_{14}} \right)$

olarak denge elde edilir. Benzer biçimde $y_1 = c_2$ alındığında

$$S_1 = \left(c_2, 0, \frac{c_{11}(c_2 + c_{13})}{c_{14}(c_2 + c_{13}) - c_2 c_{12}} \right)$$

elde edilir. $y_1 \neq 0$ ve $y_1 \neq c_2$ ise, o zaman bir iç denge noktası vardır ve bu denge noktası

$$S_2(y_1^*, y_2^*, y_3^*) = \left(\frac{c_{13}c_{14}}{c_{12} - c_{14}}, \frac{c_4\xi_1}{c_3 - \xi_1}, \frac{c_{11}}{c_{14} - \xi_2} \right)$$

ile verilir. Burada

$$\xi_1 = c_1 \left(1 - \frac{y_1^*}{c_2} \right)$$

ve

$$\xi_2 = c_{12} \left(\frac{y_1^*}{c_{13} + y_1^*} \right)$$

dır.

Teorem 7.1. (7. 5)- (5. 7) sisteminin tümörsüz denge noktası (S_0) bir eyer noktasıdır.

İspat. (7. 5)- (5. 7) sisteminin doğrusallaştırılması için Jacobian matrisi şu şekilde verilir:

$$J(y_1, y_2, y_3) = \begin{bmatrix} g_1(y_1, y_2, y_3) & g_2(y_1, y_2, y_3) & g_3(y_1, y_2, y_3) \\ g_4(y_1, y_2, y_3) & g_5(y_1, y_2, y_3) & g_6(y_1, y_2, y_3) \\ g_7(y_1, y_2, y_3) & g_8(y_1, y_2, y_3) & g_9(y_1, y_2, y_3) \end{bmatrix}. \quad (7. 11)$$

Burada

$$g_1(y_1, y_2, y_3) = c_1 - \frac{2c_1y_1}{c_2} - \frac{c_3y_2}{c_4 + y_2},$$

$$g_2(y_1, y_2, y_3) = \frac{-c_3c_4y_1}{(c_4 + y_2)^2},$$

$$g_3(y_1, y_2, y_3) = 0,$$

$$g_4(y_1, y_2, y_3) = \left(1 - \frac{y_2}{c_6} \right) \left(\frac{c_5c_7y_2}{(c_7 + y_2)^2} \right) - c_8y_2,$$

$$g_5(y_1, y_2, y_3) = \left(\frac{y_1}{c_7 + y_1} \right) \left(c_5 - \frac{2c_5y_2}{c_6} \right) - c_8y_1 + c_9y_3 - c_{10},$$

$$g_6(y_1, y_2, y_3) = c_9y_2,$$

$$g_7(y_1, y_2, y_3) = \frac{c_{12}c_{13}y_3}{(c_{13} + y_1)^2},$$

$$g_8(y_1, y_2, y_3) = 0,$$

$$g_9(y_1, y_2, y_3) = \frac{c_{12}y_1}{c_{13} + y_1} - c_{14}$$

ile verilmektedir.

$S_0 = \left(0, 0, \frac{c_{11}}{c_{14}} \right)$ için (7. 9) karakteristik denklemini

$$(c_1 - \lambda)(c_9 c_{11} - c_{10} c_{14} - c_{14} \lambda)(c_{14} + \lambda) = 0$$

olarak elde edilir. Bir öz değer c_1 'in pozitif olduğu, dolayısıyla S_0 'in eyer olduğu görülebilir.

Teorem 7.2. Eğer $c_{14}(c_2 + c_{13}) > c_2 c_{12}$ ise, bu takdirde (7. 5)-(7. 7) sisteminin tümör S_1 baskın denge noktası vardır. Eğer

$$(c_2 + c_7)(c_{10} + c_2 c_8)(c_2 c_{14} + c_{13} c_{14} - c_2 c_{12}) > (c_2 + c_7)(c_2 c_9 c_{11} + c_9 c_{11} c_{13}) + (c_2 c_5)(c_2 c_{14} + c_{13} c_{14} - c_2 c_{12})$$

ise, S_1 baskın denge noktası asimptotik kararlıdır (Wang ve ark., 2022).

PARAMETRE	AÇIKLAMA	DEĞER	REFERANS
c_1	Tümör hücrelerinin büyüme hızı	0.6387	(Nawata ve ark., 1981)
c_2	Tümör hücrelerinin taşıma kapasitesi	1000	(Fernandez ve ark., 2018)
c_3	CTL'ler tarafından öldürülen tümör hücrelerinin oranı	1	(Müller ve ark., 2003)
c_4	Adım katsayısı	20	(Müller ve ark., 2003)
c_5	CTL'lerin büyüme oranı	3.5	(Gruber ve ark., 2013)
c_6	CTL'lerin taşıma kapasitesi	800	(Gruber ve ark., 2013)
c_7	Adım katsayısı	80	(Gruber ve ark., 2013)
c_8	CTL'lerin tümör hücreleri tarafından inaktivasyon oranı	0.0007812	(Gruber ve ark., 2013)
c_9	Yardımcı T hücreleri tarafından CTL'lerin aktivasyon oranı	0.01	(Dong ve ark., 2014; Dritchel ve ark., 2018)
c_{10}	CTL'lerin ölüm oranı	0.4729	(Gruber ve ark., 2013)
c_{11}	Kemik iliğinde üretilen yardımcı T hücrelerinin doğum oranı	0.38	(Dong ve ark., 2014; Wei ve ark., 2017)
c_{12}	Yardımcı T hücre üretim hızı	0.1	(Dong ve ark., 2014; Wei ve ark., 2017)
c_{13}	Adım katsayısı	80	(Dong ve ark., 2014; Wei ve ark., 2017)
c_{14}	Yardımcı T hücrelerinin ölüm oranı	0.06	(Dong ve ark., 2014; Wei ve ark., 2017)

İspat. Eğer $c_{14}(c_2 + c_{13}) > c_2c_{12}$ ise, $S_1(y_1^*, y_2^*, y_3^*)$ denge noktasının var olduğu açıktır.

$S_1 = \left(c_2, 0, \frac{c_{11}(c_2 + c_{13})}{c_{14}(c_2 + c_{13}) - c_2c_{12}} \right)$ denge noktası için matrisin (7. 11) karakteristik

denklemini

$$(c_1 + \lambda) \left(\frac{c_2c_5}{c_2 + c_7} + \frac{c_9c_{11}(c_2 + c_{13})}{c_{14}(c_2 + c_{13}) - c_2c_{12}} - c_2c_8 - c_{10} - \lambda \right) (c_2c_{12} - c_{14}(c_2 + c_{13}) - (c_2 + c_{13})\lambda) = 0$$

olur. Karakteristik denklemin ilk kökü negatiftir, yani $\lambda_1 = -c_1$ 'dir. Diğer iki kök

$$c_{14}(c_2 + c_{13}) > c_2c_{12}$$

ve

$$(c_2 + c_7)(c_{10} + c_2c_8)(c_2c_{14} + c_{13}c_{14} - c_2c_{12}) > (c_2 + c_7)(c_2c_9c_{11} + c_9c_{11}c_{13}) + (c_2c_5)(c_2c_{14} + c_{13}c_{14} - c_2c_{12})$$

koşullarının sağlanması durumunda ise negatif olacaktır.

Bu nedenle, bu şartların sağlanması durumunda S_1 denge noktası asimptotik kararlı olur.

Bağışıklık kontrolü $S_2(y_1^*, y_2^*, y_3^*)$ denge noktasının yerel kararlılığını araştırmak

için, (7. 11) Jacobian matrisi $S_2(y_1^*, y_2^*, y_3^*)$ noktasında

$$J(y_1^*, y_2^*, y_3^*) = \begin{bmatrix} -h_1(y_1^*, y_2^*, y_3^*) - h_2(y_1^*, y_2^*, y_3^*) & 0 & 0 \\ -h_3(y_1^*, y_2^*, y_3^*) - h_4(y_1^*, y_2^*, y_3^*) & -h_5(y_1^*, y_2^*, y_3^*) & 0 \\ -h_6(y_1^*, y_2^*, y_3^*) & 0 & -h_7(y_1^*, y_2^*, y_3^*) \end{bmatrix} \quad (7. 12)$$

olarak elde edilir. Burada,

$$h_1(y_1^*, y_2^*, y_3^*) = \frac{2c_1y_1^*}{c_2} + \frac{c_3y_2^*}{c_4 + y_2^*} - c_2,$$

$$h_2(y_1^*, y_2^*, y_3^*) = \frac{c_3c_4y_1^*}{(c_4 + y_2^*)^2},$$

$$h_3(y_1^*, y_2^*, y_3^*) = \left(\frac{y_2^*}{c_6} - 1 \right) \left(\frac{c_5c_7y_2^*}{(c_7 + y_2^*)^2} \right) + c_8y_2^*,$$

$$h_4(y_1^*, y_2^*, y_3^*) = \left(\frac{y_1^*}{c_7 + y_1^*} \right) \left(\frac{2c_5y_2^*}{c_6} - c_5 \right) + c_8y_1^* - c_9y_3^* + c_{10},$$

$$\begin{aligned}
h_5(y_1^*, y_2^*, y_3^*) &= c_9 y_2^*, \\
h_6(y_1^*, y_2^*, y_3^*) &= \frac{c_{12} c_{13} y_3^*}{(c_{13} + y_1^*)^2}, \\
h_7(y_1^*, y_2^*, y_3^*) &= \frac{c_{12} y_1^*}{c_{13} + y_1^*} - c_{14}
\end{aligned}$$

ile verilmektedir. (7. 12) ifadesi için karakteristik polinom denklemi,

$$\lambda^3 + \xi_1 \lambda^2 + \xi_2 \lambda + \xi_3 = 0 \quad (7. 13)$$

olarak bulunur. Burada,

$$\xi_1 = h_1 + h_4 - h_7, \quad \xi_2 = h_1 h_4 - h_2 h_3 - h_1 h_7 - h_4 h_7, \quad \xi_3 = h_2 h_3 h_7 + h_2 h_5 h_6 - h_1 h_4 h_7$$

dır.

Routh-Hurwitz kriterine göre, (7. 13) karakteristik denkleminin köklerinin negatif olması için ancak ve ancak $a_1 > 0$, $a_3 > 0$ ve $a_1 a_2 - a_3 > 0$ dır. Buna bağlı olarak $S_2(y_1^*, y_2^*, y_3^*)$ bağımsızlık kontrol denge noktasının kararlı olması ve

$$\begin{aligned}
h_1 + h_4 &> h_7, \\
h_2 h_3 h_7 + h_2 h_5 h_6 &> h_1 h_4 h_7, \\
(h_1 + h_4 - h_7)(h_1 h_4 - h_2 h_3 - h_1 h_7 - h_4 h_7) &> (h_2 h_3 h_7 + h_2 h_5 h_6 - h_1 h_4 h_7)
\end{aligned}$$

şartların sağlanmasıdır.

7.5. Duyarlılık Analizi

Duyarlılık analizi, bir matematiksel modelin girdi değişkenlerindeki varyasyonların duyarlılığını incelemeyi amaçlar. Girdi değişikliklerinin model çıktısını nasıl etkileyeceğini belirlemeye yardımcı olur, modele ve tahminlerine olan güveni artırır (İdrees ve Sohail,2020; Sohail ve ark., 2021). Farklı duyarlılık analizi teknikleri arasında varyans ayırıştırma yöntemleri (varyans analizi) (Laboni ve ark., 2011; Im, 1993), diferansiyel analiz (Moris, 1991) ve doğrusal ilişki testleri (korelasyon katsayıları, kısmi korelasyon katsayıları, standartlaştırılmış regresyon katsayıları) yer alır (Iooss, 2011). Sobol endeksleri gibi girdi değişkenlerinin varyansa dayalı önem ölçüleri hesaplanarak, karmaşık sayısal modellerin küresel bir duyarlılık analizi gerçekleştirilmektedir. Bu indeksler, Monte-Carlo tekniği kullanılarak çok boyutlu bir integralin değerlendirilmesiyle hesaplanır (Razmyan ve Hosseinzade Lotfi., 2012; Zhao,

2016). Yapay zeka ve veri bilimi alanında, temel yardımıyla Monte Carlo teknikleri, yeniden örnekleme sürecini hızlandırılmakta ve doğruluğunu artırmaktadır. Bazı örnekler arasında ön yükleme yöntemi, Monte Carlo Yerelleştirme yöntemi (MCL) (Aini ve ark., 2016), AL için Bulanık MCMC yaklaşımı (Alzarrad, (2020) ve Matlab paralel hesaplama araçlarını kullanılan diğer bazı yaklaşımlar (Sohail ve ark., 2020; Wang ve ark., 2022) sayılmaktadır. Bu çalışmada, girdi parametrelerinden hangisinin modelin belirsizliği üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu belirlemek için diferansiyel denklemler için Sobol duyarlılık analizi kullanılmaktadır. Bu yöntem, belirli sayıda MCMC örneği ile bilinmeyen girdi parametrelerinin çok boyutlu uzayı inceler. Bu durum aşağıdaki fonksiyon

$$H(Y) = H_0 + \sum_{i=1}^n H_i(Y_i) + \sum_{k<i}^n H_{ki}(Y_k, Y_i) + \dots + H_{1\dots n}(Y_1, \dots, Y_n), \quad (7.14)$$

ile verilmektedir. Burada,

$H_0 = E(H(Y)) = \int_{\Lambda} H(Y)P(Y)dY$. olasılık yoğunluk dağılımı P ile temsil edilen tekdüze bir dağılıma sahiptir. $U(0,1)$ sahip n -boyutlu küp $[0,1]^n$ dir. Ayrıca

$$\begin{aligned} H_i(Y_i) &= E(H(Y)/Y_i) - H_0, \\ H_{ki}(Y_k, Y_i) &= E(H(Y)/Y_k, Y_i) - H(Y)/Y_k - H(Y)/Y_i + H_0 \end{aligned}$$

ve $H_{1\dots n}(Y_1, \dots, Y_n)$ ile artan boyut fonksiyonlarının toplamı arasındaki fark olarak tanımlanır. Böylece aşağıdaki denklem sağlanır.

$$\int_{\Lambda} H_{i_1 \dots i_m}(y_{i_1}, y_{i_2}, \dots, y_{i_m}) dy_{ji} = 0, \quad \forall i = 1, 2, 3, \dots, m \text{ ve } \{i_1, i_2, i_3, \dots, i_m\} \subset \{1, 2, 3, \dots, n\}$$

Bu denklem, Sobol ayrıştırma fonksiyonlarının ortoganallığını göstermek için kullanılmaktadır (Galvez ve Cabuz-Rizo, 2016). Bu durum, tümör hücrelerinin nihai değerini azaltmaktadır.

Duyarlılık analizi, on dört girdi parametresinden yalnızca ikisinin, model tahminlerindeki varyasyondan birincil olarak sorumlu olduğunu ortaya koymaktadır. Bilgi, çıktı belirsizliğine neyin sebep olduğunu ve klinik ve deneysel ayarlar sırasında hangi parametrenin etkin bir şekilde izlenebileceğini belirlemede yardımcı olmaktadır.

8. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez çalışmasının birinci bölümünde, diferansiyel denklemler ve tez konusu ile ilgili bazı açıklayıcı kısa bilgilere yer verildi. Tezin ikinci bölümünde, tez konusu ile ilgili literatürde bulunan bazı çalışmalara yer verildi ve ilgili bazı kaynaklar belirtildi. Tezin üçüncü bölümünde ise, bu tezde kullanılacak olan materyal ve yöntem belirtildi. Tezin dördüncü bölümünde ise, literatürde geçen tez ve tez konusuyla ilgili olan bazı temel tanımlar ve örnekler verildi. Tezin beşinci bölümünde ise, ilgili literatürde bulunan ve kanser ile ilgili olan bazı matematiksel modeller ve bunlara ait sonuçlara yer verildi. Tezin altıncı bölümünde ise, prostat kanseri ile ilgili ve literatürde mevcut bulunan bazı matematiksel modeller incelendi. Tezin yedinci bölümünde ise, kanserin hormonal tedavisinin parametrik analizi ile ilgili olan bir çalışma kısaca özetlendi. Bu tezde ele alınan modellerin bilgi mahiyetinde, matematiksel tıp ile ilgili, araştırmacılara faydalı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, incelenen modeller kesir mertebeli diferansiyel denklemler için yeni modeller olarak geliştirilebilir. Mevcut modeller dikkate alınarak diğer hastalık türleri için de matematiksel tıp alanında yeni çalışmalar yapılabilir.



KAYNAKLAR

- Aini, FRQ., Jati, AN., Sunarya, U., 2016. A study of monte carlo localization on robot operating system. In: *2016 International Conference on Informati Technolog Systems and Innovation (ICITSI). IEEE*; p. 16.
- Alzahrani, E.O., Kuang, Y., 2016. Nutrient limitations as an explanation of Gompertzian tumor growth. *Discrete Cont Dyn-B*, **21**: 357-372.
- Alzarrad, MA., 2020. *Fuzzy monte carlo simulation to optimize resource planning and operations*. Concepts, applications and emerging opportunities in industrial engineering. IntechOpen.
- Berges, RR., Vukanovic, J., Epstein, J.I., Car Michel, M., Cisek, L., Johnson, D.E., Veltri, RW., Walsh, P.C., Isaacs, J.T., 1995. Implication of cell kinetic changes during the progression of human prostatic cancer. *Clin Cancer Res*, **1**: 473-480.
- Bertalanffy, L von., 1957. Quantitative laws in metabolism and growth. *Quart Rev Bio*, **32**: 217-231.
- D'Amico, AV., Chang, H., Holupka, E., Renshaw, A., Desjarden, A., Chen, M., Loughlin, KR., Richie, JP., 1997. Calculated prostate cancer volume: The optimal predictor of actual cancer volume and pathologic stage. *Urology*, **49**: 385-391.
- Dobzhansky, T., 1973. Nothing in biology makes sense except in the light of evolution. *Am Biol Teacher*, **35**: 12-129.
- Edelstein-Keshet, L., 2005. *Mathematical Models in Biology*. SIAM, Philadelphia: SIAM,
- Ellis, WJ., Vessella, RL., Buhler, KR., Baldou, F., True, LD., Bigler, SA., Curtis, D., Lange, PH., 1996. Characterization of a novel androgen-sensitive, prostate-specific antigen-producing prostatic carcinoma xenograft: *luCaP 23*. *Clin Cancer Res*, **2**: 1039-1048.
- Gompertz, B., 1825. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies. *Phil. Trans. Royal Soc. London*, **115**: 513-583.
- Gruber, I., Landenberger, N., Staebler, A., Hahn, M., Wallwiener, D., Fehm, T., 2013. Relationship between circulating tumor cells and peripheral t-cells in patients with primary breast cancer. *Anticancer Res*; **33** (5): 2233–8.
- Gu-Trantien, C., Lo, S., Garaud, S., Equeter, C., Libin, M., De Wind, A., Ravoet, M., Le Buanec, H., Sibille, C., Manfouo-Foutsop, G., et al., 2013. Cd4+ follicular helper t cell infiltration predicts breast cancer survival. *J Clin Invest*; **123** (7): 2873-92.
- Gyllenberg, M., Webb, G.F., 1989. Quiescence as an explanation of Gompertzian tumor growth. *Growth Dev. Aging.*, **53**: 25-33
- Haab, F., Meulemans, A., Boccon-Gibod, L., Dauge, MC., Delmas, V., Boccon-Gibod, L., 1995. Clearance of serum PSA after open surgery for benign prostatic hypertrophy, radical cystectomy, and radical prostatectomy. *Prostate*, **26**: 334-338.
- Hitchcock, DB., 2003. A history of the metropolis–hastings algorithm. *Am Stat.*, **57** (4): 254-7.
- Idrees, M., Sohail, A., 2020. A computational framework and sensitivity analysis for the hormonal treatment of bone. *Clin Biomech*, **73**: 9-16.
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., Murray, T., Thun, M.J., 2008. *Cancer Statistics, CA Cancer J. Clin.*, **58**: 71-96.

- Kobayashi, H., Nagato, T., Oikawa, K., Sato, K., Kimura, S., Aoki, N., Omiya, R., Tateno, M., Celis, E., 2005. Recognition of prostate and breast tumor cells by helper t lymphocytes specific for a prostate and breast tumor-associated antigen, tarp. *Clinical Cancer Research*, **11** (10): 3869-78.
- Kohandel, M., Sivaloganathan, S., Oza, A., 2006. Mathematical modeling of ovarian cancer treatments: Sequencing of surgery and chemotherapy. *J. Theor. Biol.*, **242**: 62-68.
- Korenman SG., 1980. The endocrinology of breast cancer. *Cancer*, **46** (S4): 874-8.
- Kuang, Y., Nagy, J.D., Elser, J.J., 2004. Biological stoichiometry of tumor Dynamics: Mathematical models and analysis. *Dis. Cont. Dyn. Sys. B.*, **4**: 221-240.
- Kuang, Y., Nagy, J.D., Eikenberry, S.E., 2015. *Introduction to Mathematical Oncology*. Chapman & Hall/CRC Mathematical and Computational Biology Series.
- Lai, Y.P., Jeng, C.J., Chen, S.C., 2011. *The roles of CD4+ T cells in tumor immunity*. ISRN Immunology.
- Lamboni, M., Monod, H., Makowski, D., 2011. Multivariate sensitivity analysis to measure global contribution of input factors in dynamic models. *Reliability Engineering & System Safety*, **96** (4): 450–9.
- Lin, K., Lipsitz, R., Miller, T., Janakiraman, S., 2008. U.S. Preventive Services Task Force: Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: An evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.*, **149**: 192–199.
- Marušić, M., Bajzer, Ž., Vuk-Pavlović, S., Freyer, JP., 1994. Tumor growth invivo and as multicellular spheroids compared by mathematical models. *Bull. Math. Biol.*, **56**: 617-631.
- McLaren, D.B., McKenzie, M., Duncan, G., Pickles, T., 1998. Watchful waiting or watchful progression?: Prostate specific antigen doubling times and clinical behavior in patients with early untreated prostate carcinoma. *Cancer*, **82**: 342-348.
- Morris, M.D., 1991. Factorial sampling plans for preliminary computational experiments. *Technometrics*, **33** (2): 161-74.
- Müller, M.R., Grünebach, F., Nencioni, A., Brossart, P., 2003. Transfection of dendritic cells with RNA induces CD4-and CD8-mediated t cell immunity against breast carcinomas and reveals the immunodominance of presented t cell epitopes. *J. Immunol.*, **170** (12): 5892–6.
- Nagy, J.D., 2005. The ecology and evolutionary biology of cancer: A review of mathematical models of necrosis and tumor cell diversity. *Math Biosci Eng*, **2**: 381-418.
- Noldus, J., Stamey, T.A., 1996. Limitations of serum prostate specific antigen in predicting peripheral and transition zone cancer volumes as measured by correlation coefficients. *J. Urol*, **155**: 232-237.
- Nawata, H., Chong, M., Bronzert, D., 1981. Lippman ME. Estradiol-independent growth of a subline of MCF-7 human breast cancer cells in culture. *J. Biol. Chem.*, **256** (13): 6895-902.
- Ross, P.L., Scardino, P.T., Kattan, M.W., 2001. A catalog of prostate cancer nomograms. *J. Urol.*, **165**: 1562-1568.
- Sohail, A., Nutini, A., 2020. Forecasting the timeframe of 2019-ncov and human cells interaction with reverse engineering. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, **155**: 29-35.

- Sohail, A., Idrees, M., Sajjad, M., Iftikhar, S., Tunc, S., 2020. Computational framework to explore impact of environmental stress on epidemics. *Biomedical Engineering: Applications, Basis and Communications*, **32** (06): 2050047.
- Sohail, A., Iftikhar, M., Arif, R., Ahmad, H., Gepreel, K.A., Iftikhar, S., 2021. Dengue control measures via cytoplasmic incompatibility and modern programming tools. *Results Phys*, **21**: 103819.
- Swanson, K.R., True, L.D., Lin, D.W., Buhler, K.R., Vessella, R., Murray, J.D., 2001. A quantitative model for the dynamics of serum prostate-specific antigen as a marker for cancerous growth: An explanation for a medical anomaly. *Am. J. Pathol.*, **158**: 2195-2199.
- Stacewicz-Sapuntzakis, M., Borthakur, G., Burns, J.L., Bowen, P.E., 2008. Correlations of dietary patterns with prostate health. *Mol. Nutr. Food Res.*, **52**: 114-130.
- Vesely, S., Knutson, T., Damber, J.E., Dicuio, M., Dahlstrand, C., 2003. Relationship between age, prostate volume, prostate-specific antigen, symptom score and uroflowmetry in men with lower urinary tract symptoms. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **37**: 322–328.
- Vollmer, R.T., Egawa, S., Kuwao, S., Baba, S., 2002. The dynamics of prostate specific antigen during watchful waiting of prostate carcinoma: A study of Japanese men. *Cancer*, **94**: 1692–1698.
- Vollmer, R.T., Humphrey, P.A., 2003. Tumor volume in prostate cancer and serum prostate-specific antigen: Analysis from a kinetic viewpoint. *Am. J. Clin. Pathol.* **119**: 80–89.
- Thieme, H., 2003. *Mathematics in Population Biology*. Princeton: Princeton University Press.
- Zhao, S., 2016. *Advanced monte carlo simulation and machine learning for frequency domain optical coherence tomography*. California Institute of Technology.
- Waltman, P., 1986. *A Second Course in Elementary Differential Equations*. Orlando, FL: Academic Press.
- Wang, F., Sohail, A., Nutini, A., Arif, R., Tavares JMR, et al., 2021. Computational model to explore the endocrine response to trastuzumab action in HER-2/neu positive breast cancer. *Saudi J Biol Sci.*, **29**: 123-131
- Wang, F., Sohail, A., Tang, Q., Li, Z., 2022. Impact of Fractals Emerging from the Fitness Activities on the Retail of Smart Wearable Devices. *Fractals*, **30** (10): 2240112.
- Wang, F., Idrees, M., Sohail, A., 2022. “AI-MCMC” for the parametric analysis of the hormonal therapy of cancer. *Chaos, Solitons Fractals*, **154**: 111618.



ÖZGEÇMİŞ

Ersin TOPAÇ, ilk, ortaokul ve lise eğitimini Ağrı'da tamamladı. 1997 yılında eğitime başladığı Atatürk Üniversitesi, Ağrı-Eğitim Fakültesi, Sınıf Öğretmenliği Bölümünden 2001 yılında mezun oldu. Eylül 2001'de Milli Eğitim Bakanlığı'nda Sınıf öğretmeni olarak göreve başladı. 2012 yılında alan değiştirerek Matematik Öğretmenliği olarak atandı. 2014'te Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sosyal Bilimleri Enstitüsü, Eğitim Yönetimi, Denetimi, Teftişi ve Ekonomisi Anabilim Dalı'nda başladığı Tezsiz Yüksek Lisans eğitiminden 2015'te mezun oldu. 2015 yılında eğitime başladığı Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Matematik Bölümünden 2019'da mezun oldu. 2019'da eğitime başladığı Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Matematik Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitime başladı. 2022'de mezun oldu. Halen Milli Eğitim Bakanlığı'nda Matematik öğretmeni olarak görev yapmaktadır.

**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU**

Tarih: .././...

Tez Başlığı / Konusu:

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 79 sayfalık kısmına ilişkin, 15/12/2022 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % (yüzde 8) dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Materyal ve yöntem hariç,
- Kaynaklar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Eşleme boyutunu 7 kelimeyle sınırlayın)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Tarih ve İmza
15 /12/ 2022

Adı Soyadı: Ersin TOPAÇ

Öğrenci No: 19910001186

Anabilim Dalı: Matematik

Programı:

Statüsü: Yüksek Lisans Doktora

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR
Prof. Dr. Cemil TUNÇ

ENSTİTÜ ONAY
UYGUNDUR