



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



DOKTORA TEZİ

**GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANSERLERİNDE TÜMÖR DOKULARININ
BİYOMEKANİK ÖZELLİKLERİNİN MATEMATİKSEL MODELLEMESİ**

Necla KURT YUSUF

DANIŞMAN

Doç. Dr. Devrim SARIBAL

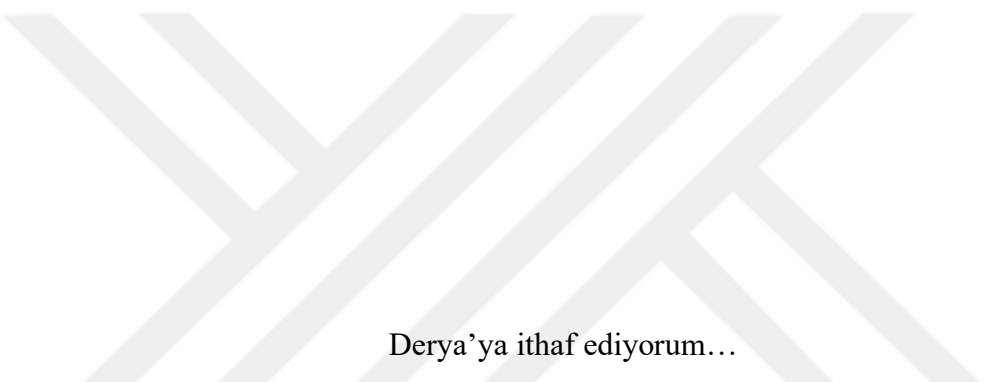
II. DANIŞMAN

Prof. Dr. Wim CEELEN

Biyofizik Anabilim Dalı

Biyofizik Programı

Haziran, 2022



Derya'ya ithaf ediyorum...

BÜTÇE DESTEKLERİ

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANSERLERİNDE TÜMÖR DOKULARININ
BİYOMEKANİK ÖZELLİKLERİNİN MATEMATİKSEL MODELLEMESİ

Bu tez çalışması için herhangi bir kurumdan bütçe desteği alınmamıştır.



TEŞEKKÜR

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalına, Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Alev Meltem ERCAN başta olmak üzere tüm değerli hoca, asistan ve öğrencilerine teşekkür ediyorum.

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden sürekli yararlandığım, sadece danışmanlık değil aynı zamanda bana ablalık yapan, tüm sorunlarıma çözüm olan danışmanım Sayın Doç. Dr. Devrim SARIBAL'a gönülden teşekkür ediyorum.

Bu tez çalışmasının tamamlanmasına olan katkılarından dolayı tez izleme komitesi üyeleri Sayın Prof. Dr. Alev Meltem ERCAN ve Sayın Prof. Dr. Matem TUNÇDEMİR'e,

Doktora eğitimine başlamadan önce gerçekleştirdiğimiz mülakatta tanıdığım ve Biyofizik bölümünü seçmemdeki en büyük etken olan, eğitime başladığımda danışmanım olan ancak sonrasında emekli olarak kurumumuzdan ayrılan ama bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatmaya devam eden saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet Can AKYOLCU'ya,

Bana laboratuvarını, bilgisini, tecrübesini ve iş birliklerini koşulsuzca kullanma olanağı sunan, kendisinden hem bilimsel hem insancıl yaklaşımı öğrendiğim, ikinci danışmanım Sayın Prof. Wim CEELLEN'e;

Tez çalışmamın tamamını yürüttüğüm Ghent Üniversitesi Experimental Surgery Laboratory ekibinden Sarah COSYNS, Hooman SALAVATI ve Gabrielle van RAMSHORST başta olmak üzere tüm ekip arkadaşlarıma,

BIOMMEDA araştırma grubundan Prof. Charlotte DEBBAUT'a, Laboratory of Experimental Cancer Research'den Dr. Elly De VLIEGHERE ve Sebastian RIEMANN'a,

Karşılaştığım sorunlara çözüm önerileri getiren Dr. Halim UĞURLU'ya ve beni cesaretlendiren, güç veren tüm arkadaşlarıma,

Doktora eğitimim boyunca bursiyeri olduğum TÜBİTAK BİDEB ve Kredi ve Yurtlar Kurumu'na,

Aileme ama en çok kendisi için vermeyeceği mücadeleyi benim için veren ablam Derya KURT'a,

Neşe kaynaklarım olan kızlarım Sedra YUSUF ve Sevsan YUSUF ile kardeşlerine,

İki çocukla aynı anda iki doktora yapabilmemizdeki emekleri için çekirdek ailemizin ilk doktoru kıymetli eşim Dr. Marwan YUSUF'a

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Haziran 2022

Necla KURT YUSUF

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ KABUL VE ONAYI.....	ii
BEYAN.....	iv
BÜTÇE DESTEKLERİ.....	vi
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
TABLO LİSTESİ.....	xii
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ	xiii
ÖZET.....	xv
ABSTRACT	xviii
1. GİRİŞ.....	1
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE	4
3. YÖNTEM.....	14
3.1. Örnek Temini	14
3.2. Mekanik Test Prosedürü	16
3.3. Matematiksel Modeller	18
3.4. Eğri Eşleştirme Yaklaşımı	22
3.5. Çapraz Doğrulama ile Model Seçimi	23
3.6. Elastisite Modüllerinin Hesaplanması	24
4. BULGULAR.....	26
4.1. Yük-Zaman Eğrileri.....	26
4.2. Eğri Eşleşme Sonuçları.....	28
4.3. Çapraz Doğrulama Yöntemi ile Matematiksel Model Seçimi	37
4.4. Bilineer Yaklaşım Kullanılarak Elastisite Modüllerinin Hesaplanması	40
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
KAYNAKLAR	53
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	61

ETİK KURUL İZİN YAZISI	62
KURUM İZNİ YAZILARI.....	65
ÖZGEÇMİŞ	66



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Viskoelastik malzemeler için histerezis eğrisi.....	6
Şekil 2.2: Viskoelastik malzemeler için sabit gerilim altındaki sürünme eğrisi	6
Şekil 2.3: Viskoelastik malzemeler için sabit zorlanma altındaki gerilim rahatlama eğrisi	7
Şekil 2.4: Standart lineer katı modelin (SLS) Maxwell formu.....	9
Şekil 2.5: 2-kollu Maxwell-Wiechert (DMW) formu.....	9
Şekil 2.6: 3-kollu Maxwell-Wiechert (TMW) formu	10
Şekil 2.7: n-sayıda Maxwell-Wiechert kolu eklenmiş genelleştirilmiş form şeması	10
Şekil 2.8: İskelet yumuşak dokularının çekme testi için tipik zor-zorlanma eğrisi. Zor-zorlanma eğrisinin farklı bölgelerindeki kolajen fibril yapılarının değişimi de şematik olarak gösterilmektedir.	12
Şekil 3.1: Peritoneal metastazlı insan kolon adenokarsinomu üzerindeki test noktaları. A ve B noktaları tümör üzerinde, C ve D noktaları ise çevreleyen sağlıklı doku üzerindedir.....	16
Şekil 3.2: Peritoneal metastazlı insan kolon adenokarsinomu örneği ile Instron giricilik test sistemi düzeneği.....	17
Şekil 4.1: Tümör bölgesinde belirlenen A ve B noktalarındaki yük [N] - zaman [s] eğrileri..	26
Şekil 4.2: Tümörün etrafındaki sağlıklı doku bölgesinde belirlenen C ve D noktalarındaki yük [N] - zaman [s] eğrileri.....	27
Şekil 4.3 (a): Tümör üzerinde bulunan A noktası için gerilim rahatlama eğrisi yük [N] ve zaman [s] değerleri normal ölçekte verilmektedir.	29
Şekil 4.3 (b): Tümör üzerinde bulunan A noktası için gerilim rahatlama eğrisi yük [N] değerleri normal ölçekte ve zaman [s] değerleri logaritmik ölçekte verilmektedir.....	29
Şekil 4.4 (a): Tümör üzerinde bulunan B noktası için gerilim rahatlama eğrisi yük [N] ve zaman [s] değerleri normal ölçekte verilmektedir.....	31
Şekil 4.4 (b): Tümör üzerinde bulunan B noktası için gerilim rahatlama eğrisi yük [N] değerleri normal ölçekte ve zaman [s] değerleri logaritmik ölçekte verilmektedir.....	31

Şekil 4.5 (a): Tümörün çevresindeki sağlıklı doku üzerinde bulunan C noktası için gerilim rahatlama eğrisi yük [N] ve zaman [s] değerleri normal ölçekte verilmektedir.....	33
Şekil 4.5 (b): Tümörün çevresindeki sağlıklı doku üzerinde bulunan C noktası için gerilim rahatlama eğrisi yük [N] değerleri normal ölçekte ve zaman [s] değerleri logaritmik ölçekte verilmektedir.....	33
Şekil 4.6 (a): Tümörün çevresindeki sağlıklı doku üzerinde bulunan D noktası için gerilim rahatlama eğrisi yük [N] ve zaman [s] değerleri normal ölçekte verilmektedir.....	35
Şekil 4.6 (b): Tümörün çevresindeki sağlıklı doku üzerinde bulunan D noktası için gerilim rahatlama eğrisi yük [N] değerleri normal ölçekte ve zaman [s] değerleri logaritmik ölçekte verilmektedir.....	35
Şekil 4.7: Tümör bölgesi üzerinde belirlenen A ve B noktalarındaki normalize edilmiş deneysel veri setleri ve çapraz doğrulama ile MSE'ye göre seçilen matematiksel model.....	38
Şekil 4.8: Tümörün etrafındaki sağlıklı doku üzerinde belirlenen C ve D noktalarındaki normalize edilmiş deneysel veri setleri ve çapraz doğrulama ile MSE'ye göre seçilen matematiksel model	39
Şekil 4.9: Tümör üzerinde bulunan A noktası için maksimum yük değerine kadar olan zor [Pa]-zorlanma eğrisi.....	41
Şekil 4.10: Tümör üzerinde bulunan B noktası için maksimum yük değerine kadar olan zor [Pa]-zorlanma eğrisi.....	42
Şekil 4.11: Tümörün etrafındaki sağlıklı doku üzerinde belirlenen C noktası için maksimum yük değerine kadar olan zor [Pa]-zorlanma eğrisi.....	43
Şekil 4.12: Tümörün etrafındaki sağlıklı doku üzerinde belirlenen D noktası için maksimum yük değerine kadar olan zor [Pa]-zorlanma eğrisi.....	44

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 4.1: Tümör üzerinde belirlenen A noktası için eğri eşleşme yöntemi ile hesaplamalı olarak hesaplanan bilinmeyen parametre değerleri ve her bir matematiksel modele karşılık gelen ortalama kare hatası değerleri	30
Tablo 4.2: Tümör üzerinde belirlenen B noktası için eğri eşleşme yöntemi ile hesaplamalı olarak hesaplanan bilinmeyen parametre değerleri ve her bir matematiksel modele karşılık gelen ortalama kare hatası değerleri	32
Tablo 4.3: Tümör üzerinde belirlenen A ve B noktaları için eğri eşleşme yöntemi ile hesaplamalı olarak hesaplanan bilinmeyen parametrelerin ve her bir matematiksel modele karşılık gelen ortalama kare hatası değerlerinin ortalama değerleri	32
Tablo 4.4: Tümörün etrafındaki sağlıklı dokuda belirlenen C noktası için eğri eşleşme yöntemi ile hesaplamalı olarak hesaplanan bilinmeyen parametre değerleri ve her bir matematiksel modele karşılık gelen ortalama kare hatası değerleri	34
Tablo 4.5: Tümörün etrafındaki sağlıklı dokuda belirlenen D noktası için eğri eşleşme yöntemi ile hesaplamalı olarak hesaplanan bilinmeyen parametre değerleri ve her bir matematiksel modele karşılık gelen ortalama kare hatası değerleri	36
Tablo 4.6: Tümör etrafındaki sağlıklı dokuda belirlenen C ve D noktaları için eğri eşleşme yöntemi ile hesaplamalı olarak hesaplanan bilinmeyen parametrelerin ve her bir matematiksel modele karşılık gelen ortalama kare hatası değerlerinin ortalama değerleri	36
Tablo 4.7: Tümörün ve çevresindeki sağlıklı doku bölgelerinin model seçimi için çapraz doğrulama MSE değerleri	39
Tablo 4.8: Tümör ve etrafındaki sağlıklı doku için çapraz doğrulama yaklaşımı ile seçilmiş olan matematiksel modellerin bilinmeyen parametre değerlerinin ortalaması	40
Tablo 4.9: Tümör (A, B) ve etrafındaki sağlıklı doku (C, D) üzerinde belirlenen noktalar için düşük ve yüksek elastisite modülleri ile ortalama değerleri	45

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
ϵ	: Zorlanma
η	: Viskozite
η_1	: Viskozite (birinci kol)
η_2	: Viskozite (ikinci kol)
η_3	: Viskozite (üçüncü kol)
η_n	: Viskozite (n-sayıda kol)
π	: Pi sayısı
σ	: Kayma gerilimi
τ_1	: Rahatlama zamanı (birinci kol)
τ_2	: Rahatlama zamanı (ikinci kol)
τ_3	: Rahatlama zamanı (üçüncü kol)
τ_n	: Rahatlama zamanı (n-sayıda kol)
Ω	: Kalınlık düzeltme faktörü
A	: Alan
d	: Derinlik
$\frac{d_v}{d_y}$	: Kayma hızı
E	: Elastisite modülü
E_0	: Elastisite modülü (serbest yay)
E_1	: Elastisite modülü (birinci kol)
E_2	: Elastisite modülü (ikinci kol)
E_3	: Elastisite modülü (üçüncü kol)
E_n	: Elastisite modülü (n-sayıda kol)
F	: Kuvvet
h	: Yükseklik
k	: Yay sabiti
l	: Uzunluk
l_0	: İlk uzunluk
m	: Eğim

m	: Metre
mm	: Milimetre
n	: Belirsiz sayılı değişken
N	: Newton
p	: Düzeltme faktörü
Pa	: Pascal
R	: Çap
R²	: Determinasyon katsayısı
r	: Yarıçap
s	: Saniye
s	: Laplace dönüşüm uzayı
t	: Zaman
u	: Birim adım fonksiyonu
x	: Mesafe
x₁	: x-ekseni üzerindeki ilk nokta
x₂	: x-ekseni üzerindeki ikinci nokta
y₁	: y-ekseni üzerindeki ilk nokta
y₂	: y-ekseni üzerindeki ikinci nokta

Kısaltmalar	Açıklama
DMW	: 2-kollu Maxwell-Wiechert
mm	: Milimetre
M. Ö	: Milattan önce
MSE	: Ortalama kare hatası
PBS	: Fosfat tamponlu tuz
SLS	: Standart lineer katı
TMW	: 3-kollu Maxwell-Wiechert

ÖZET

DOKTORA TEZİ

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANSERLERİNDE TÜMÖR DOKULARININ BİYOMEKANİK ÖZELLİKLERİNİN MATEMATİKSEL MODELLEMESİ

Necla KURT YUSUF

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Biyofizik Anabilim Dalı

Biyofizik Programı

Danışman : Doç. Dr. Devrim SARIBAL

II. Danışman : Prof. Dr. Wim Ceelen

İnsan dokusunun ve özellikle tümör dokusunun mekanik davranışını modellemek, örnek teminindeki güçlük nedeniyle zordur. Bu çalışmada, insan kolon adenokarsinomu ve çevresindeki sağlıklı dokudan taze alınmış bir peritoneal metastaz örneği, temel standart lineer katı (SLS) model ve bu modelin geliştirilmiş formları kullanılarak mekanik bir model oluşturmak için kullanıldı. Giricilik testi yaklaşımı kullanılarak tümör üzerinde belirlenen A ve B noktaları ile çevresindeki sağlıklı doku üzerinde belirlenen C ve D noktalarında statik in-vitro testler yapıldı. Tümör ve çevresindeki sağlıklı doku bölgelerinin derinlikleri kendi içlerinde dahi homojen olmamasına rağmen, kalınlıkları birbirine yakın olan noktalar ölçüm noktaları olarak seçildi. Tüm ölçümler belirlenen noktalardaki derinliklerin %30'una kadar giricilik uygulanarak alındı. SLS model ve onun geliştirilmiş formlarından hangisinin tümör ve çevresindeki sağlıklı dokunun mekanik davranışlarını daha iyi açıklayabileceğini bulmak için

elde edilen yük [N] ve zaman [s] veri setlerinde, maksimum yük değerine ulaşıldıktan sonra görülen gerilim rahatlama davranışı MATLAB eğri eşleşme yöntemi ile analiz edildi. Tümör dokusu düzensiz ve karmaşık bir yapı olduğundan, mekanik davranışı çevreleyen sağlıklı dokuya kıyasla daha fazla parametre kullanılarak modellendi. 5 elemente sahip 2-kollu Maxwell-Wiechert (DMW) modeli sağlıklı dokunun mekanik davranışını açıklamak için uygun bir model olarak bulunurken, 7 elemente sahip 3-kollu Maxwell-Wiechert (TMW) modeli tümörün mekanik davranışını açıklamak için uygun bulundu. Her iki bölgede de ortalama kare hata (MSE) değerlerine dayalı model seçimi için çapraz doğrulama yöntemi kullanıldı. Yük [N] ve zaman [s] verilerinden zor [Pa] ve zorlanma değerleri hesaplanarak maksimum derinlik noktasından sonraki veriler elastisite modülü hesaplanmasında kullanıldı. Bilineer yaklaşım ile hem düşük zorlanma elastisite modülü hem de yüksek zorlanma elastisite modülü değerleri çizilen iki doğrunun eğimlerinden hesaplandı. İki doğrunun kesişim noktası en düşük MSE değeri dikkate alınarak bulundu. Yapılan modelleme ile tümörlü bölgede sağlıklı dokuya göre hem düşük hem yüksek zorlanma elastisite modül değerleri daha yüksek bulundu. Gelecekte, biyolojik bileşim ve mekanik özellikler arasındaki korelasyonu incelemek için mekanik testlerin yapıldığı sağlıklı doku ve tümör örneklerinin histopatolojik incelemeleri yapılabilir.

Haziran 2022, 85 sayfa.

Anahtar kelimeler: viskoelastik modelleme- insan kolonu- biyomekanik- gerilim rahatlama- viskoelastisite

ABSTRACT

[Ph.D. THESIS]

**[MATHEMATICAL MODELING of BIOMECHANICAL PROPERTIES of TUMOR
TISSUES in GASTROINTESTINAL SYSTEM CANCERS]**

[Necla KURT YUSUF]

İstanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Graduate Studies

Department of Biophysics

Programme of Biophysics

[Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Devrim SARIBAL

Co-Supervisor: Prof. Dr.]

[Metin girmek için buraya tıklayın veya dokununuz.]

ABSTRACT

Ph.D. THESIS

MATHEMATICAL MODELING of BIOMECHANICAL PROPERTIES of TUMOR TISSUES in GASTROINTESTINAL SYSTEM CANCERS

Necla KURT YUSUF

İstanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Graduate Studies

Department of Biophysics

Programme of Biophysics

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Devrim SARIBAL

Co-Supervisor: Prof. Dr. Wim CELEN

Modeling the mechanical behavior of human tissues, and of tumor tissues in particular, is challenging due to the difficulty of acquiring samples. In this study, a sample of freshly removed peritoneal metastasis from a colon cancer and its surrounding healthy tissue was used to establish a mechanical model using the basic standard linear solid (SLS) model and its generalized forms. Static in-vitro tests were performed on the predetermined points of A and B on the tumor and the points of C and D on the surrounding healthy tissue using the penetration test approach. Although the heights of the tumor and surrounding healthy tissue regions were not homogeneous even within themselves, the points where the heights were close to each other were chosen as measurement points. All measurements were taken by applying penetration up to 30% of the heights at the determined points. In order to find out which of the generalized forms of the SLS model can better explain the mechanical behavior of the tumor and its surrounding healthy tissue, the stress relaxation behavior observed after the maximum load value in the obtained load and time datasets was analyzed using MATLAB curve fitting algorithms. Since tumor tissue is an irregular and complex structure, its mechanical behavior was modeled using more parameters compared to surrounding healthy tissue. While the 5-element Double Maxwell-Wiechert (DMW) model was found to be suitable for explaining the mechanical behavior of healthy tissue, the Triple Maxwell-Wiechert (TMW) model with 7 elements was found suitable to explain the mechanical behavior of the tumor. The cross-

validation method was used for model selection based on the mean square error (MSE) values in both regions. Stress and strain values were calculated from the load and time data, and the data after the maximum depth point were used to calculate the modulus of elasticity. With the bilinear approach, both of the low and high strain modulus values were calculated from the slopes of the two fitted lines. The intersection point of the two lines was found by considering the minimum MSE value. With the modeling, both low and high strain elasticity modulus values were found to be higher in the tumor region compared to the healthy tissue. Through the future, histopathological examinations can be performed on healthy tissues and tumor specimens on which mechanical testing is performed in order to examine the correlation between biological composition and mechanical properties.

June 2022, 85 pages.

Keywords: viscoelastic modeling - human colon - biomechanics - stress relaxation – viscoelasticity

1. GİRİŞ

Tarihteki ilk kanser tanımı M.Ö. 27. yüzyılda yaşayan Mısır'lı hekim Imhotep'e atfedilen ve cerrahi papirüsünde bulunan '...bu kitlelerin memenin her tarafına yayılmış olduğunu fark edersiniz; elinizi memenin üzerine koyduğunuzda serinse ve dokunduğunuzda herhangi bir ateş emaresi yoksa; şişlikler pütürsüz, kuru oldukları ve herhangi bir akıntıya yol açmadıkları halde dokununca tümsekleri hissedebiliyorsanız...' sözleri ile yapılmıştır (Mukherjee, 2012). Aradan yüzyıllar geçmesine rağmen tam tedavisi sağlanamamış olan kanser ile girişilen savaş belki de insanoğlunun verdiği en büyük mücadelelerden birisidir. Bu savaş henüz sona erme de bu süreçte önemli ilerlemeler kaydedildiği aşıkardır. Yine aynı papirüste yer alan tedavi açıklamasına 'tedavisi yok' denilen bir hastalıktan günümüzde radyoterapi, kemoterapi, brakiterapi, cerrahi, hatta immünoterapi ve hedefe yönelik tedavi gibi seçenekleri göz önünde bulundurup hasta için en uygun tedavi yaklaşımını seçme şansına ulaştığımız bir noktaya gelmiş durumdayız. Ancak savaş henüz bitmedi...

Kanser tedavisi için önerilen ilk tedavi yöntemi cerrahi olup M.Ö. 440'lı yıllarda meme kanseri olan Pers Kraliçesi Atossa'ya kölesi tarafından uygulanmıştır (Lakhtakia, 2014). Zamanla cerrahinin tek yöntem olmadığı, hücre öldürücü etkisi olan kimyasal bileşimlerin doğru dozlarda bir araya getirilmesi ve radyoaktif kaynak ya da ışınların kontrollü olarak uygulanmasından da olumlu sonuçlar alınabileceği görülmüştür. Ancak yine de bu tedavi yöntemleri her kanser türünde yeterince etkili olamamakta hatta aynı kanser türüne sahip farklı insanlarda bile farklı sonuçlar vermektedir. Yüzyıllardır kanseri tedavi etmeye odaklanmışken günümüzde sadece tedaviye değil sağlıklı hücrelerin nasıl ve neden kanser hücrelerine dönüştüğünü anlamımızı sağlayacak temel mekanizmaların açıklanmasına, farklı tedavi yanıtlarının altında yatan sebeplerin araştırılmasına çalışılmaktadır.

Hanahan ve Weinberg (2000) yayınladıkları çalışma ile kanserin iç dünyasına adım atmış ve sağlıklı hücrenin kanser hücreğine dönüşmesi için gereken koşulları 6 başlık altında toplamıştır. Sonrasında yaptıkları çalışmalarla bu sayı günümüzde 10'a ulaşmıştır (Hanahan ve Weinberg, 2011). Tüm kanser türlerinin sahip oldukları bu özellikler:

- Büyüme baskılayıcılardan kaçma
- Bağışıklık sisteminden kaçma
- Hücresel ölümsüzlüğün etkinleştirilmesi
- Kanserleşmeyi destekleyen inflamasyon
- İnvazyon ve metastazın aktivasyonu
- Yeni damar oluşumunun tetiklenmesi
- Genetik kararsızlık ve mutasyonlar
- Hücresel ölüme direnç
- Enerji metabolizmasını değiştirme
- Çoğalma sinyalinin sürdürülmesi

Bu özellikler kanseri kanser yapan özellikler olmasına rağmen temellerinde yatan mekanizmaların hepsi net bir şekilde açıklanamamıştır. İlgili özelliklerin açıklanabilmesi kanserin hem doku/organ boyutunda ele alınması hem de kanser hücresi ve moleküler etkileşimleri bazında incelenmesi ile mümkün olabilmektedir. Kanser hücresi ve içinde bulunduğu ortam mikroçevre olarak adlandırılmaktadır. Mikroçevrede tümör hücrelerinin yanı sıra, sağlıklı genetik yapıya sahip mezenkimal hücreler, endotel hücreleri, fibroblastlar ve immün hücreleri gibi stromal hücreler, ekstrasellüler matriks ve büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinler gibi sekresyon ürünleri bulunmaktadır. Tümör hücreleri ile mikroçevre arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır. Tümör dokularının mikroçevresi; tümörlerin başlamasında, ilerlemesinde, tedaviye cevap oluşturmada ve metastaz gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Göksu ve Kazan, 2017). Mikroçevre ortamının şekillenmesinde etkin olan mekanik özelliklerin araştırılması ile tümör oluşumunu tetikleyen fiziksel etmenler daha iyi anlaşılabilir (Özbilgin ve Gareveran 2016, Emon ve diğ. 2018).

Literatür incelendiğinde görülebileceği üzere hem tümör mikroçevresi hem de biyomekanik incelemeler için oldukça fazla sayıda teknik geliştirilmiş ve geliştirilmeye devam etmektedir (Addae-Mensah ve Wikswo 2008). Yapılan yayınların özellikle son yıllarda artmış olması görüntüleme yöntem ve tekniklerinin her geçen gün gelişmesi ile tümör mikroçevresinin tümörün oluşumunun, büyümesinin, invaze olmasının ve metastaz yapmasının önemli bir belirteci olduğunun anlaşılmasından kaynaklanmaktadır (Zhang ve diğ., 2018). İlgili alanlarda yapılan çok sayıda çalışma olmasına rağmen hala yanıtlanması gereken birçok soru vardır. Bu

tez çalışması aracılığıyla, tümörlerin biyofiziksel özellikleri ile tümör mikroçevresi arasındaki ilişkiye dair soruların yanıtlanmasına katkı sağlamaya çalışılmıştır.

Bu çalışmanın hipotezi; tümör/sağlıklı doku davranışlarının matematiksel modellerle yüksek doğrulukla modellenmesini, elastisite ve mekanik dayanıklılık gibi fiziksel parametrelerin biyolojik dokuların davranışlarını matematiksel olarak modellemek için önemli göstergeler olduğunun sınanmasını içermektedir.



2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

Günümüzde tümör araştırmalarındaki en önemli tartışmalardan biri, sağlıklı ve tümör dokularındaki mekanik değişiklikleri anlamaktır (Nia ve diğ., 2020). Tümörlerin çevrelerindeki sağlıklı dokuya göre daha yüksek sıvı ve katı basıncına sahip oldukları bilinmektedir (Martin ve diğ., 2019). Artan sıvı basıncı, uygulanan kemoterapötik ajanların tümörün derinliklerine nüfuz etmesini engeller ve bu da tedavi etkinliğini olumsuz etkiler (Martin ve diğ., 2019). Ayrıca artan sertlik ve katı stres, kan perfüzyonunu, tümör büyümesini ve metastaz oluşumunu etkileyen fenomenlerdir (Nia ve diğ., 2016). Dokuların mekanik davranışı uzun yıllardır geniş çapta çalışılmış olmasına rağmen, insan vücudunun herhangi bir yerinde gelişen tümörün fiziksel tetikleyicileri hakkında henüz çok az şey bilinmektedir (Suresh, 2007; Lekka ve diğ., 2012). Bu fiziksel değişiklikleri anlamak, mevcut tedavilerin etkilerini iyileştirmemize veya yeni tedavi yöntemleri geliştirmemize yardımcı olabilir (Stylianopoulos, 2017; Remmerbach ve diğ., 2009).

Mekanobiyoloji incelemeleri için mikropipet aspirasyonu, nanoindenter, optik cımbız, manyetik cımbız, manyetik büküm sitometrisi, atomik kuvvet mikroskobu başta olmak üzere birçok aktif ve pasif ölçüm yöntemi geliştirilmiştir (Addae-Mensah ve Wikswo, 2008). Ancak bu yöntemlerden elde edilen bilgi örneğin sadece mikro-nano ölçekteki bilgisine karşılık gelip maksimum kuvvet nano Newton düzeyindedir. Birkaç santimetre gibi daha büyük ölçeklerde mekanik testlerin yapıldığı çalışmalar da vardır. Ancak bu çalışmaların bir kısmında histolojik inceleme yapılmamış (Zörner ve diğ., 2010; Gaur ve diğ., 2016), bazılarında ise verilen doku sabitleme yöntemi, boyutu, saklama koşulları, tazeliği vb. teknik ayrıntılar yetersiz olduğundan tekrar edilebilirliği şüpheli görülmüştür (Stewart ve diğ., 2017; Brunelli ve diğ., 2017).

Elastisite modülü, bir maddeye kuvvet uygulandığında maddenin kuvvet etkisi ile şekil değişikliğine karşı gösterdiği direnç olarak tanımlanır. Genel olarak malzeme bilimi ve çeşitli mühendislik alanlarında önemli bir sabit olan elastisite modülü doku mühendisliği ve biyomekanik uygulamaları için de önemini ortaya koymuştur (Schiavi ve diğ., 2022). Doku ve organların elastisite modülü değerlerinin ölçülmesi amacıyla ortak bir metodoloji geliştirilmesi yapay organ üretimi uygulamaları ve uzaktan cerrahi uygulamaları için gereklidir (Ranzani ve diğ., 2015). Ancak elastisite modülünü ölçmek için uygulanan farklı testler farklı sonuçlar

vermekte ve biyolojik dokularda mekanik kuvvet sonucu oluşan değişimler ölçümlerin tekrar edilebilirliğini olumsuz yönde etkilemektedir.

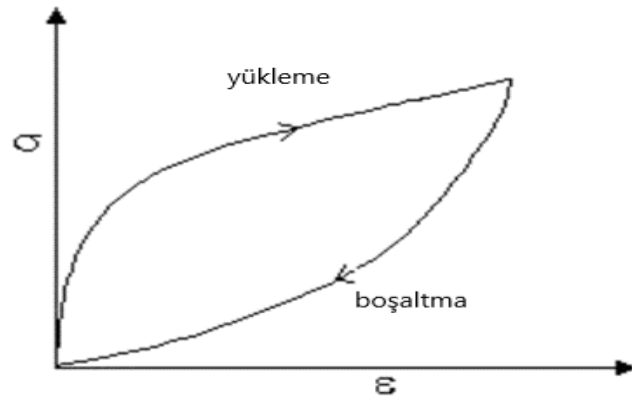
Özellikle Kawano ve diğ. (2015)'nin yapmış olduğu çalışma elastisite modülün önemini, kolorektal kanserli hasta sağ kalımının bir belirleyicisi, kanseri evrelemede kullanılabilmesi ve gen ifadesi profili ile ilişkilendirilmesi olarak göstermektedir. Ayrıca elastisite modülü tümör hücrelerinin büyümesi ve invaze olması ile de çok yakından ilişkilidir (Zaman ve diğ., 2006; Tilghman ve diğ., 2010).

Dokuların mekanik davranışlarını açıklamak için viskoelastisite, poroelastisite, poroviskoelastisite gibi farklı yaklaşımlar ortaya atılmıştır (Findley ve diğ., 1989). Bu tez çalışmasında viskoelastik model baz alınmıştır.

Elastik malzemelerin olduğu gibi viskoelastik malzemelerin de karakteristik özellikleri vardır. Bu özellikler viskoelastik malzemeleri elastik malzemelerden belirgin bir şekilde ayırır. Bu karakteristik özellikler histerezis, sürünme ve gerilim rahatlamadır (<http://websites.umich.edu/~bme456/ch7consteqviscoelasticity/bme456consteqviscoelasticity.htm> Erişim tarihi: 19.05.2022)

- Histerezis

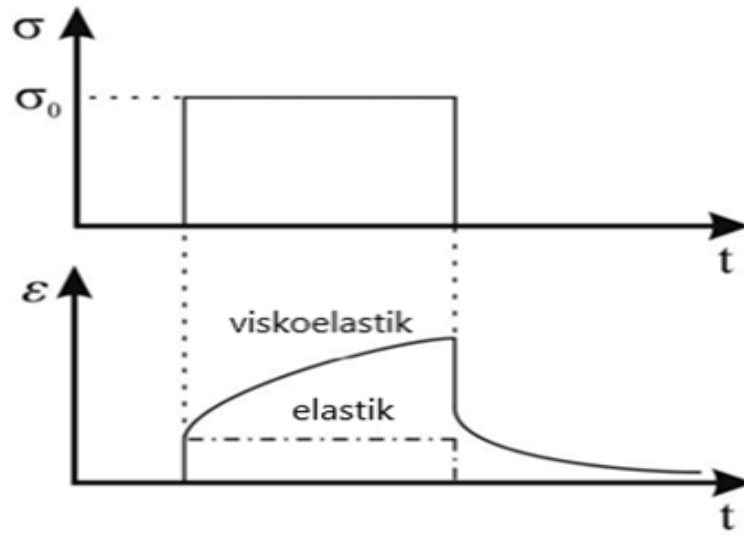
Elastik malzemeler deformasyon nedeniyle enerjinin %100'ünü depolar. Ancak viskoelastik malzemeler deformasyon altında enerjinin %100'ünü depolayamaz. Aslında bu enerjinin bir kısmını kaybeder veya dağıtır. Bu dağılma histerezis olarak da bilinir. Histerezis, zor- zorlanma eğrisinin yükleme kısmının, boşalma eğrisinden daha yüksek olmasını gerektirir. Böylece, bir zor-zorlanma eğrisindeki histerezis yükleme ve boşalma eğrisi arasındaki alandan hesaplanabilir. Şekil 2.1'de viskoelastik malzemeler için tipik bir histerezis eğrisi görülmektedir (<https://www.doitpoms.ac.uk/tlplib/bioelasticity/viscoelasticity-hysteresis.php> Erişim tarihi: 19.05.2022).



Şekil 2.1: Viskoelastik malzemeler için histerezis eğrisi

- Sürünme

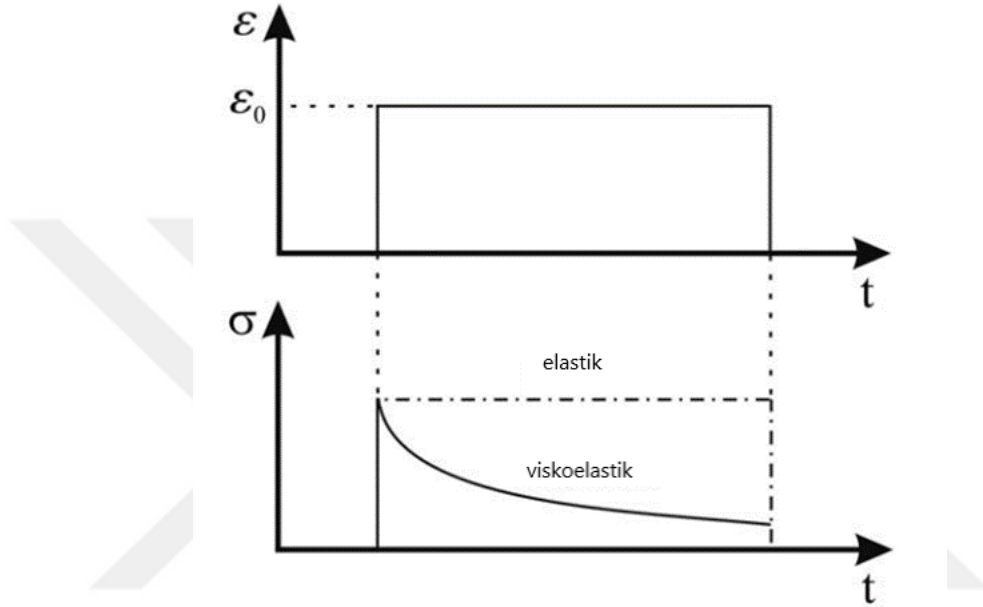
Viskoelastik malzemelerin sürünme karakteristiği, Şekil 2.2’de gösterildiği gibi asimptotik bir zorlanma seviyesine ulaşılan kadar sabit bir gerilim altında artan deformasyona uğramasını ifade eder. Sürünme, bir anlamda gerilim rahatlamasının tersidir (Misra ve diğ., 2008).



Şekil 2.2: Viskoelastik malzemeler için sabit gerilim altındaki sürünme eğrisi

- Gerilim Rahatlama

Viskoelastik malzemelerin gerilim rahatlama karakteristiği, Şekil 2.3'te gösterildiği gibi, gerilimin bir zirve değere ulaşması ve ardından bu noktadaki zorlanma değerinde sabit kalınarak, gerilim seviyesinin zamanla azalması veya rahatlama davranışını ifade eder (Misra ve diğ., 2008).



Şekil 2.3: Viskoelastik malzemeler için sabit zorlanma altındaki gerilim rahatlama eğrisi

Viskoelastik malzemeler, elastik bir katı element ile birlikte viskoz bir sıvı elementin farklı şekillerde bağlanmaları ile modellenebilir. Yay, viskoelastik malzemenin elastik katı kısmını sembolize eder ve uygulanan kuvvet ($F[N]$) ile yer değiştirme ($x[m]$) arasında doğrusal bir ilişki tanımlar. Bu doğrusal ilişki Hooke Kanunu ile ifade edilir (Gilbert ve diğ., 1958):

$$F = -k \cdot x \quad (2.1)$$

burada k [N/m]; sabit bir değere sahip olup malzemenin katılığına bir göstergesidir.

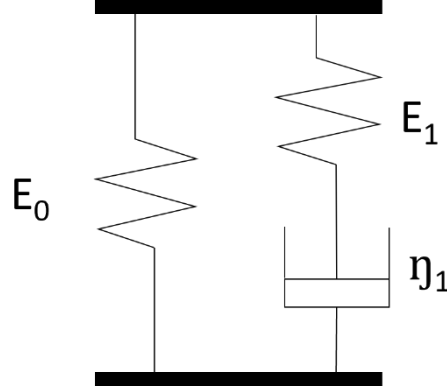
Dokulardaki sıvı yapı ise amortisör ile modellenmekte olup kuvvet uygulandığında kazanılan akış özelliğini temsil etmektedir. Viskoelastik malzemelerin akışkan sıvı kısmını temsil eden

amortisör, Newton'un viskozite yasasında (Kondrashov ve diğ., 2020) tanımlandığı gibi kayma hızı ($\frac{d_v}{d_y}$ [1/s]) ile kayma gerilimi (σ [Pa]) arasındaki doğrusal olmayan ilişkiyi gösterir:

$$\sigma = \eta \frac{d_v}{d_y} \quad (2.2)$$

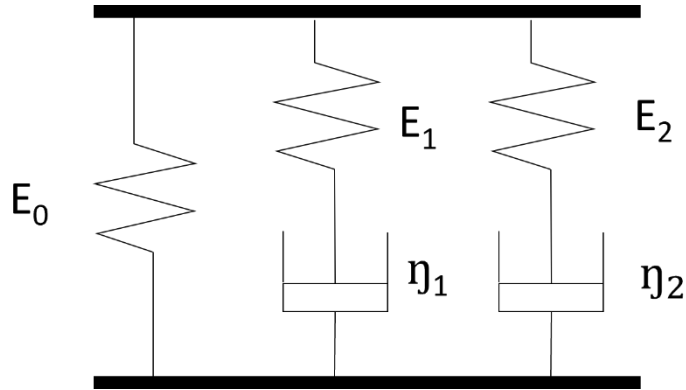
burada η [Pa.s] sıvının dinamik viskozitesidir.

Viskoelastik malzemelerin davranışları yay ve amortisörün seri, paralel ve kompleks şekillerde bağlanması ile modellenebilir. En temel lineer viskoelastik model iki unsurdan oluşur: bir amortisör ve bir yay. Bir amortisör ve bir yay seri bağlıysa, modele Maxwell kolu adı verilir (Roylance, 1995). Ancak bu model, viskoelastik malzemelerin zorlanma sürünme tepkisini açıklayamaz. Bir amortisör ve bir yay paralel olarak bağlanırsa, modele Kelvin-Voight modeli denir. Kelvin-Voight modeli gerilim rahatlama olgusunu iyi açıklayamaz (Baran ve diğ., 2010; Zhang ve diğ., 2008). Bu nedenle, bu çalışmada hem zorlanma sürünme tepkisini hem de gerilim rahatlama olgusunu açıklayabilen en temel model olan üç elementli standart lineer katı model (SLS) kullanılmaktadır. Standart lineer katı modelin hem Kelvin-Voight hem de Maxwell formu bulunmaktadır. Ancak bu çalışmada, Kelvin-Voight modeli gerilim rahatlama olgusunu iyi açıklayamadığı için Maxwell formu kullanılmaktadır. Şekil 2.4'te standart lineer katı modelin (SLS) bir serbest yay ve bu yaya paralel bağlı Maxwell kolundan oluşan Maxwell formu gösterilmektedir.



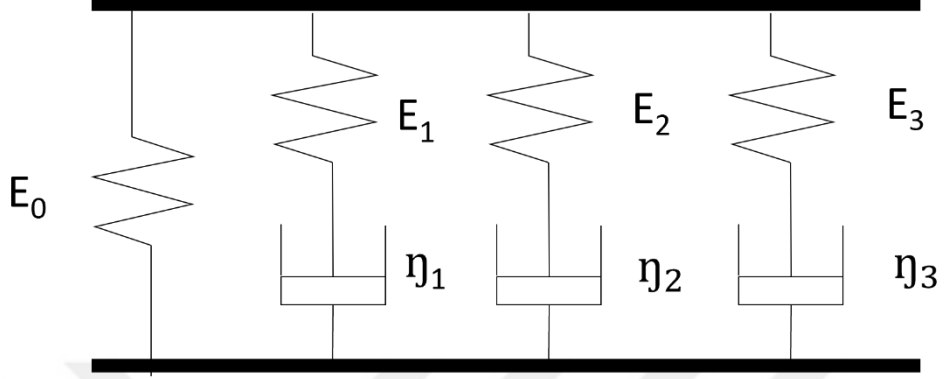
Şekil 2.4: Standart lineer katı modelin (SLS) Maxwell formu

Şekil 2.4'te gösterilen standart lineer katı model (SLS) formu hem sürünme hem de gerilim rahatlama olayını açıklayabilse de deneysel sonuçların sadece üç unsurla yeterince açıklanamayacağı gösterilmiştir (Ahn ve Kim, 2010; Samur ve diğ., 2007; Murata ve diğ., 1990). SLS modelinin geliştirilmiş bir formu, daha iyi bir ampirik uyum elde etmeye yardımcı olmak amacıyla, daha fazla Maxwell kolunun paralel olarak eklenmesi ile elde edilebilir (Wang ve diğ., 2013). Buna Maxwell-Wiechert formu da denir (Machiraju ve diğ., 2006). Şekil 2.5'te, iki Maxwell kollu model olan 2-kollu Maxwell-Wiechert formu (DMW) gösterilmektedir.



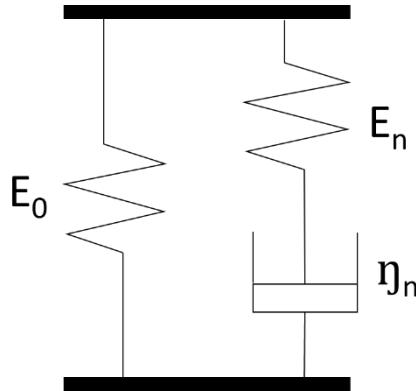
Şekil 2.5: 2-kollu Maxwell-Wiechert (DMW) formu

Şekil 2.6’da, üç Maxwell kollu model olan 3-kollu Maxwell-Wiechert formu (TMW) gösterilmektedir.



Şekil 2.6: 3-kollu Maxwell-Wiechert (TMW) formu

Paralel kolların eklenmesi, matematiksel kompleksiteyi arttıracak olmasına rağmen deneysel verilerle ilişkilendirilen analitik doğruluğu artıracaktır. Ancak matematiksel olarak bekleneceği üzere, çok fazla kol eklenmesi de deneysel verilere gerekenden daha fazla uyum sağlanmasına yol açacaktır. Bu sebeple hem matematiksel olarak daha az kompleks ama aynı zamanda da deneysel verilere iyi bir uyum gösteren optimum modelin bulunması önem arz etmektedir. Literatürde şimdiye kadar bu optimum noktanın nasıl belirleneceğine dair net bir bilgi bulunmamaktadır. Şekil 2.7’de, Maxwell kolu ekleme yaklaşımı genişletilerek, n-sayıda Maxwell-Wiechert kolu için genel bir form gösterilmiştir.

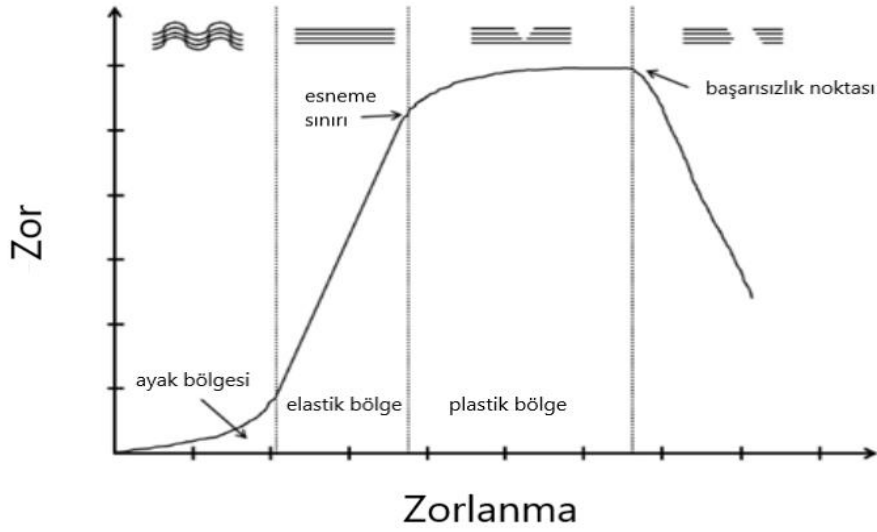


Şekil 2.7: n-sayıda Maxwell-Wiechert kolu eklenmiş genelleştirilmiş form şeması

Literatürde gerinim oranı değiştirme, frekans değiştirme gibi dinamik ölçüm analizi teknikleri bulunmaktadır (Shen ve diğ., 2020; Van Houten ve diğ., 2003). Bu teknikler viskoelastik malzemelerin zamana bağlı davranışlarını doğru bir şekilde açıklamaktadır. Zhang vd. (2007)'nin prostat örneklerinde uyguladığı dinamik ölçüm analizi tekniği oldukça tutarlı sonuçlar vermiştir. Bahsi geçen çalışmada sağlıklı (8 adet) ve kanserli (9 adet) prostat dokusu örneklerinde frekansa bağımlı kompleks Young modülü ölçümü gerilim rahatlama tekniği ile ölçülmüştür. Ölçüm sonucu elde edilen değerler matematiksel viskoelastik doku modelleri ile karşılaştırılarak en uygun matematiksel model bulunmaya çalışılmıştır. Ölçüm değerleriyle en iyi sonucu veren matematiksel model Kelvin-Voight kesirli türev modeli olarak belirlenmiştir. Bu tez çalışmasında ise dinamik ölçüm yerine statik ölçüm tekniği kullanılmıştır. Statik ölçüm teknikleri araştırmacılar arasında oldukça popüler olup, bu tez çalışmasında da hem popüleritesi hem de laboratuvarında mevcut bulunan Instron 5944 model evrensel test cihazının teknik özellikleri dolayısıyla tercih edilmiştir (Sakamoto ve diğ., 1996; Duboeuf ve diğ., 2007; Ramadan ve diğ., 2017).

Biyolojik dokuların viskoelastik davranışları lineer ve lineer olmayan yaklaşımlarla tanımlanabilir (Sedef ve diğ., 2006; Schwartz ve diğ., 2005). Lineer modeller, yumuşak dokuların özelliklerinin basitleştirilmiş formları olarak görünebilirken, lineer olmayan modeller, matematiksel karmaşıklıklarına kıyasla çok az deneysel kesinlik ilerlemesi sağlayabilir (Suki ve Bates, 1991). Bu çalışmada viskoelastik davranışlar sergiledikleri kabul edilen biyolojik örneklerin özelliklerini açıklayabilmek için lineer modeller kullanılmıştır.

Literatür incelendiğinde dokuların mekanik davranışlarının araştırılması amacıyla viskoelastik modellerin sıklıkla tercih edildiği görülmektedir (Korhonen ve Saarakkala, 2010). Bu tez çalışmasında da dokuların mekanik karakterizasyonu için viskoelastik modeller tercih edilmiştir. Şekil 2.8'de çekme testi altındaki iskelet yumuşak dokularının tipik bir zorlanma eğrisi gösterilmektedir. Zor- zorlanma eğrisi ayak bölgesi, elastik bölge, plastik bölge ve bozulma bölgesinden oluşmaktadır. Ayak bölgesinin incelenen örneklerin fizyolojik koşulları hakkında bilgi verdiği, elastik bölgesinin malzeme özelliklerine dair bilgi verdiği bilinmektedir.



Şekil 2.8: İskelet yumuşak dokularının çekme testi için tipik zor-zorlanma eğrisi. Zor-zorlanma eğrisinin farklı bölgelerindeki kolajen fibril yapılarının değişimi de şematik olarak gösterilmektedir.

Bu çalışmanın amacı; insan gastrointestinal sistem tümörleri ve sağlıklı dokuları üzerinde mekanik testler yaparak gerilim rahatlatma eğrisi elde etmek ve bu eğriyi en iyi açıklayan matematiksel modeli hesaplamalı yöntemlerle bularak elastisite modülünü bilineer yaklaşım kullanarak hesaplamaktır. Bu amaçla, insan gastrointestinal sistem sağlıklı doku ve tümör örnekleri Instron 5944 model evrensel test cihazı ve BlueHill 3 yazılımı kullanılarak baskılama tekniğinin bir alt türü olan giricilik testine tabi tutuldular (MacManus ve diğ., 2017) Giricilik, 5 mm çaplı girici uç ve girici uca bağlı bulunan ve örneğin sertliğine göre seçilen 10 N yük hücresi ile uygulandı.

Bu çalışmanın üç temel hedefi vardır:

- İnsan gastrointestinal sistem dokularında gelişmiş olan tümör ve sağlıklı doku örnekleri incelenmiştir. Tümör ve sağlıklı doku örnekleri baskılama testinin bir alt çeşidi olan giricilik testine tabi tutulmuştur. Bu test ile örneklerin yük altındaki elastik ve plastik davranışlarının (mekanik özelliklerinin) belirlenmesi ve mekanik davranışlarına göre sınıflandırılması amaçlanmaktadır (Kayıkçı ve Aktaş Y).

- Ölçümler sonucu elde edilecek deneysel veriler ile uyumlu matematiksel model bulunmuştur. Gerilim rahatlama testinden elde edilen eğri ile matematiksel modeller MATLAB eğri eşleşme yöntemi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Deneysel eğriye eşleşmenin ifadesi ortalama kare hatası (MSE) değerleri ile verilmiştir. Deneysel eğriyi en iyi açıklayan matematiksel modelin seçimi için çapraz doğrulama yöntemi kullanılmıştır.
- Gerilim rahatlama testinden elde edilen veriler ile zor ve zorlanma değerleri hesaplanarak elastisite katsayısı olarak da bilinen Young modülü değerleri elde edilmiştir.



3. YÖNTEM

Metodoloji altı adıma ayrılabilir:

- örnek temini,
- mekanik test prosedürü,
- matematiksel modeller,
- eğri eşleştirme yaklaşımı,
- çapraz doğrulama ile model seçimi ve
- elastisite modüllerinin hesaplanması

3.1. Örnek Temini

Bu tez çalışmasındaki örnekler Gent Üniversitesi Hastanesi Gastrointestinal Sistem Cerrahisi Bölümü'nde görevli cerrahların operasyonlarından temin edilmiştir. Örneklerin deneysel çalışmalarda kullanılabilmesi için operasyon öncesinde hastalar bilgilendirilerek imzalı onay formu alınmıştır. Çalışma protokolü, Gent Üniversite Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (ref: EC2017-0784).

Bu tez çalışmasının ön çalışması olarak müsinöz periton kanseri (3), periton metastazlı sigmoid kanser (1), periton metastazlı gastrik kanser (3), periton metastazlı rektum kanseri (6), mezotelyoma (5), periton metastazlı apendiks kanseri (3), ovaryum kanseri (2), intersfinkter abse (1), metakronos periton metastazlı taşlı yüzük hücre farklılaşmalı müsinöz kanser (4), kolon orijinli periton metastazlı kanser (3), senkron retroperitoneal beze ile sigmoid kanser (2), taşlı yüzük hücre farklılaşmalı periton metastazlı apendiks kanseri (4) ve periton metastazlı müsinöz kolorektal kanser (3) olmak üzere toplam 40 ölçüm alınmıştır. Bahsi geçen ölçümler kullanılarak mekanik test prosedürüne ve test prosedüründe dikkate alınması gereken teknik özelliklere karar verilmiştir. Matematiksel modelleme ve hesaplamalı analiz yapılmak istendiği için sadece tek bir örnek üzerinden alınan ölçümler yeterli görülmüştür. Bu tez çalışmasında kullanılan örneğin hem tümör hem de sağlıklı doku yüzey alanı diğer örneklerle göre daha büyük olduğu için seçilmiştir.

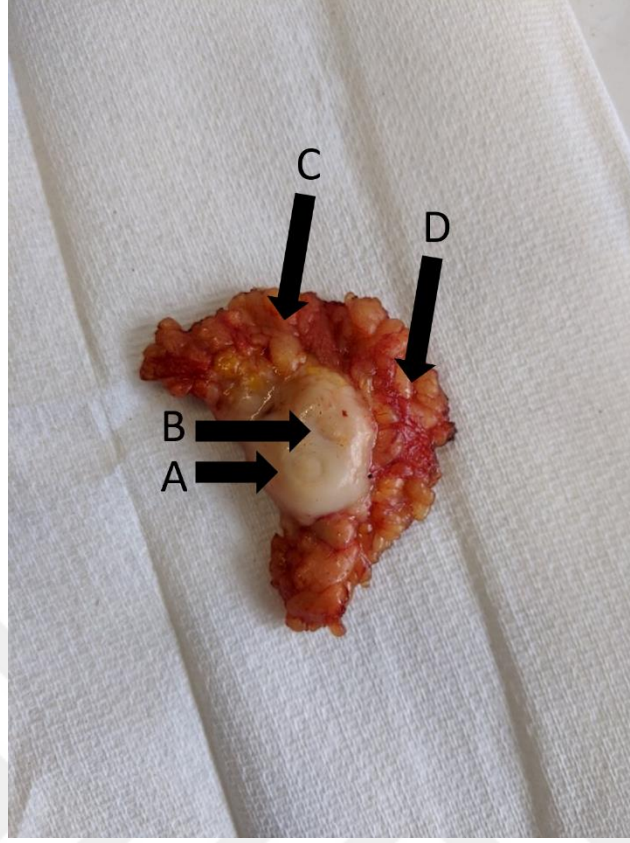
Kanser cerrahisinde sadece gözle görülür kanser oluşumunu almak gibi bir yaklaşım mevcut değildir. Gözle görülemeyen oluşumların da varlığı dikkate alınarak çıkarılacak tümörün etrafında bir güvenlik marjini bırakılarak opere edilir. Böylece onay vermiş olan hastadan hem tümör hem de etrafındaki sağlıklı doku örneği alınabilmektedir.

Testlerin yapıldığı laboratuvar ve ameliyathaneler aynı kampüsün içinde ve birbirlerine yakın konumda yer almaktadır. Bu sebeple örneğin hastadan çıkarılmasına yakın operasyon odasına gidilerek taze örnek alınmıştır. Dokunun mekanik özelliklerinin değişmemesi adına taşıma veya saklama amaçlı olarak PBS, formol vb. gibi herhangi bir sıvı kullanılmamış, boş bir kap içinde laboratuvara getirilmiştir. Örnek hastadan çıkarıldıktan en geç 10 dakika sonra testler yapılmaya başlanmıştır. Örnek boyutuna bağlı olarak ölçüm yapılabilecek nokta sayısı değişkenlik göstermiştir. Örnek büyüdükçe birbirini etkilemeden ölçüm alınabilecek nokta sayısı da artmaktadır.

Örneklerin kullanımı için herhangi bir ön hazırlık gerekmemektedir. Mekanik ölçümler için; örnek boyutu, kalınlığı ve tahmini sertliğine bağlı olarak kullanılacak girici uç, yük hücresi değeri, baskılama değeri vb. gibi parametreler değişmiştir.

Şekil 3.1’de peritoneal metastazlı kolon adenokarsinomu nedeniyle ameliyat edilen bir hastadan alınan örnek ve bu örnekte belirlenmiş olan ölçüm noktaları gösterilmiştir. Alınan örnek sağlıklı yağ dokusu ile çevrelenmiştir.

Çevreleyen sağlıklı doku dahil örneğin tüm yüzey boyutu 60.700 mm x 38.160 mm ve tümörün kendi yüzey boyutu 25.050 mm x 20.300 mm’dir. Şekil 3.1’de gösterildiği gibi giricilik testleri için tümör bölgesinden A ve B olmak üzere iki nokta ve çevreleyen sağlıklı dokudan C ve D olmak üzere iki nokta test noktaları olarak belirlendi. Tümör bölgesindeki A ve B test noktalarının yükseklikleri sırasıyla 16.287 mm ve 16.275 mm’dir. Çevredeki sağlıklı dokudaki C ve D test noktalarının yükseklikleri sırasıyla 11.006 mm ve 11.227 mm’dir.



Şekil 3.1: Peritoneal metastazlı insan kolon adenokarsinomu üzerindeki test noktaları. A ve B noktaları tümör üzerinde, C ve D noktaları ise çevreleyen sağlıklı doku üzerindedir.

3.2. Mekanik Test Prosedürü

Tüm giricilik testlerini gerçekleştirmek için Instron firmasına ait 10 N yük hücreli 5944 Evrensel Test Sistemleri (Instron) kullanıldı. Tüm ölçümlerin ortalama çözünürlüğü $1.4 \cdot 10^{-4}$ N'dir. Bluehill 3 yazılımı (Instron), makineyi kontrol etmek ve yük [N], zaman [s] ve mesafe [mm] bilgilerini içeren verileri toplamak için kullanıldı. Şekil 3.2'de Instron test sistemi düzeneği, peritoneal metastazlı insan kolon adenokarsinomu örneği ile birlikte gösterilmektedir.



Şekil 3.2: Peritoneal metastazlı insan kolon adenokarsinomu örneği ile Instron giricilik test sistemi düzeneği

Test örneğine baskı uygulamak için düzeneğe 5 mm çapında düz uçlu silindirik bir girici uç monte edildi (Cheng ve diğ., 2000; Waters ve diğ., 1965). Girici ucun çapı, örneğin yüksekliğine ve yüzey boyutuna göre seçildi (Fung, 1993). Test örneği, herhangi bir sabitleme yöntemi kullanılmadan, yükseltilmiş ahşap düz bir blok üzerine yerleştirildi. Örnek blok üzerine yerleştirdikten sonra, girici uç doku yüzeyinin 1 mm yukarısına kadar getirildi ve giricilik testinden önce bu konumda sabit olarak bekletildi. Doku hidrasyonunu etkilememek için herhangi bir sıvı kullanılmadığından, yukarıdaki koşullardaki bekleme zamanı 5 dakika ile sınırlandırıldı.

Belirtilen dinlenme süresinin sonunda, özelleştirilmiş test algoritması yardımıyla, örnek ile girici uç arasındaki 1 mm'lik mesafe, girici ucun 0.1 mm/s hızla hareket etmesi ile aşıldı. İlk temas kurulduğunda, girici ucu kontrol eden algoritma nispeten daha yüksek bir hız olan 1 mm/s hız ile önceden belirlenmiş olan ölçüm noktasının kalınlığının %30'u derinliğine kadar girici ucu hareket ettirdi (Oyen, 2006). Örneğe temas etmeden önce ve temas ettikten sonra girici

ucun hızı değiştirilerek bir birim basamak değişikliği oluşturuldu (Dimitriadis ve diğ., 2002). Bu birim basamak değişikliği, hem matematiksel işlemlerde birim basamak fonksiyonunu kullanarak hesaplamaları basitleştirmeyi hem de temastan sonra örnek içindeki titreşimi önlemeyi sağladı. Örneğin yükseklik farkları nedeniyle test edilecek bölgelerde, her bir test noktasının yüksekliği ölçüldü ve bu ölçülen yüksekliğin %30'u giricilik derinliği olarak belirlendi.

Belirlenen derinliğe ulaştıktan sonra girici uç bu derinlikte 10 dakika süre ile tutularak gerilim rahatlama fenomeni gözlemlendi. Giricilik derinliği ve rahatlama süresi ön çalışmalara ve literatürdeki ilgili çalışmalara (Wang ve diğ., 2013; Park ve diğ., 2019; Egorov ve diğ., 2008; Armitage ve diğ., 2017; Stewart ve diğ., 2017) göre belirlendi. Belirlenen değerlerin, kararlı duruma ulaşmak, dehidrasyona neden olmamak ve bunlarla beraber hesaplamalı analiz için de yeterli bilgi elde etmek için uygun olduğu gözlemlendi.

10 dakikalık gerilim rahatlama süresinden sonra, girici uç manuel olarak orijinal konumuna geri döndürüldü ve girici uç ile test malzemesi arasındaki temas sonlandırıldı. Test malzemesinin stabilizasyonu için test sistemi test öncesindeki durumda olduğu gibi 5 dakika boyunca aynı koşullar altında tutuldu. Tüm ölçümler, yukarıdaki prosedür izlenerek önceden belirlenmiş noktalarda yapıldı.

3.3. Matematiksel Modeller

Teorik model üç varsayım üzerine inşa edilmiştir:

- Dokular, normal yük koşulları altında sıkıştırılamayan malzemelerdir.
- Örnek kalınlığı ile girinti ucunun yarıçapı arasındaki oran 10'dan küçük olduğundan, bu sınırlı kalınlık denklemlerde dikkate alınmalıdır (Qiang ve diğ., 2011; Yang ve diğ., 2007).
- Girici ucun yarıçapının, örnek yüzey alanının büyüklüğüne oranının etkisini ölçmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, bazı çalışmalar örneğin kompozisyon sınırlamaları nedeniyle ihmal edilebileceğini öne sürmektedir (Zhai ve diğ., 2008).

Poisson oranı, uygulanan kuvvetin yönüne dik bir yöndeki deformasyon ile uygulanan kuvvetin yönündeki deformasyon arasındaki oranı veren bir malzeme sabitidir (Fischer-Cripps, 2000). İlk varsayım nedeniyle, örneklerin Poisson oranı, 0,5'lik sabit bir değer olarak kabul edildi (Sumi, 2006).

Viskoelastik uygunluk teorisi, düz uçlu bir girici uç altında viskoelastik test malzemesinin davranışını matematiksel olarak açıklamak için kullanılır. Giricilik testinde, girici ucun boyutu örneğin yüzey alanından daha küçük olmalıdır (Cheng ve diğ., 2000). Teoriyi matematiksel olarak daha basit bir formda ifade edebilmek için sadece örneğin yüzey boyutu değil, aynı zamanda girici ucun çapının örnek kalınlığına oranı da önemlidir. Örneğin kalınlığı girici ucun yarıçapının 10 katından daha az bir kalınlığa sahip olduğundan, yarı-uzay olarak kabul edilemez (Fischer-Cripps, 2000). Bu nedenle, Qiang ve diğ. (2011)'nin matematiksel modeli kullanıldı:

$$F = \frac{8ERd\Omega}{3} \quad (3.1)$$

$$\Omega = (1 + 1.33p + 1.283p^2 + 0.769p^3 + 0.0975p^4) \quad (3.2)$$

$$p = \frac{\sqrt{R \cdot d}}{h} \quad (3.3)$$

burada F [N] yük, E [N/m] yay sabiti, R [m] girici ucun yarıçapı, d [m] girinti derinliği, Ω sınırlı kalınlık nedeniyle düzeltme faktörü ve h [m] örneğin kalınlığıdır.

3.1 numaralı denkleme Laplace dönüşümü uyguladıktan sonra yük s -uzayındaki formu (Jafari, 2021)

$$F(s) = \frac{8R\Omega}{3} E(s) \cdot d(s) \quad (3.4)$$

olarak yazılabilir. Girinti derinliğinin değişimi birim adım fonksiyonu kullanılarak

$$d(t) = d \cdot u(t) \quad (3.5)$$

formunda yazılabilir. Burada $u(t)$ olarak tanımlanan bir birim adım fonksiyonudur:

$$u(t) = \begin{cases} 0, & t < 0 \\ 1, & t \geq 0 \end{cases} \quad (3.6)$$

Dolayısıyla girinti derinliği $d(t)$ zaman uzayında tanımlanır. Laplace dönüşümü uygulamak onu s-uzayındaki formuna dönüştürür:

$$d(s) = \frac{d}{s} \quad (3.7)$$

3.7 numaralı denklem, 3.4 numaralı denklemde yerine konulursa

$$F(s) = \frac{8R\Omega d}{3} \frac{E(s)}{s} \quad (3.8)$$

denklemini elde edilir. 3.8 numaralı denkleme ters Laplace dönüşümünün uygulanması, zaman uzayındaki yükü verir:

$$F(t) = \frac{8R\Omega d}{3} E(t) \quad (3.9)$$

burada $E(t)$, SLS modelinden başlamak üzere her model için bilinmeyen parametreleri ifade eder. Viskoelastik uygunluk teorisine dayanarak, dokuların katı kısmını temsil eden elastik yapılar yay sabitleri ($E_0, E_1, \dots$) ile ve dokuların sıvı kısmını temsil eden viskoz yapılar ise zamana bağlı üstel fonksiyonlar kullanılarak temsil edilebilir (Roylance, 1995). SLS modeline karşılık gelen matematiksel ifade

$$E(t) = E_0 + E_1 \cdot e^{\frac{-t}{\tau_1}} \quad (3.10)$$

denklemdir. Bu ifade 3.9 numaralı denklemde yerine yazılırsa

$$F(t) = \frac{8R\Omega d}{3} (E_0 + E_1 \cdot e^{\frac{-t}{\tau_1}}) \quad (3.11)$$

denklemini elde edilir. Burada

$$\tau_1 = \frac{\eta_1}{E_1} \quad (3.12)$$

η viskozite olup, τ_1 ilk Maxwell-Wiechert kolunun rahatlama zamanıdır. 3.11 numaralı denklemle aynı forma sahip bir başka denklem DMW model için de yazılabilir: (Lopez-Guerra, 2014)

$$F(t) = \frac{8R\Omega d}{3} (E_0 + E_1 \cdot e^{\frac{-t}{\tau_1}} + E_2 \cdot e^{\frac{-t}{\tau_2}}) \quad (3.13)$$

Burada

$$\tau_2 = \frac{\eta_2}{E_2} \quad (3.14)$$

ikinci Maxwell-Wiechert kolunun rahatlama zamanıdır. 3.11 ve 3.13 numaralı denklemlerle aynı forma sahip bir başka denklem ise daha fazla parametreye sahip olan TMW model için yazılabilir:

$$F(t) = \frac{8R\Omega d}{3} (E_0 + E_1 \cdot e^{\frac{-t}{\tau_1}} + E_2 \cdot e^{\frac{-t}{\tau_2}} + E_3 \cdot e^{\frac{-t}{\tau_3}}) \quad (3.15)$$

Burada

$$\tau_3 = \frac{\eta_3}{E_3} \quad (3.16)$$

3.11, 3.13 ve 3.15 numaralı denklemlerdeki yaklaşım genişletilerek, n-sayıda Maxwell-Wiechert kolu için genel bir form aşağıdaki şekilde yazılabilir:

$$F(t) = \frac{8R\Omega d}{3} (E_0 + \sum_n E_n \cdot e^{\frac{-t}{\tau_n}}) \quad (3.17)$$

3.4. Eğri Eşleştirme Yaklaşımı

Yük [N]- zaman [s] eğrisi viskoelastik örneğe uygulanan kuvvetin zamana göre değişimini göstermektedir. Bu eğrinin iki farklı bölgesindeki veriler farklı analizler için kullanılmaktadır. Eğrinin maksimum yük değerine ulaştıktan sonraki eksponansiyel sönümleme gösterdiği bölge eğri eşleştirme amacı ile kullanılmaktadır. Bu amaçla MATLAB (MathWorks, R2021b)'de eğri eşleştirme algoritması yazılarak Bölüm 3.3'te matematiksel ifadeleri verilen lineer viskoelastik modellerden en temeli olan 3-elementli SLS modelden başlamak üzere sırası ile ikişer artan parametre sayılı modellerden hangisinin deneysel eğriye daha iyi eşleştiğinin analizi yapılmaktadır. Buradaki eğride de olduğu gibi, eksponansiyel olarak azalan eğriler için en iyi yöntem en küçük kareler yöntemi olduğundan eşleşme algoritmasında bu yöntem kullanılmıştır.

Eğri eşleştirme algoritmasında deneysel eğrinin matematiksel formüller ile regresyonunun uyum iyiliği metriği R^2 (korelasyon katsayısının karesi) değeri ya da MSE (ortalama kare hata) değeri ile verilebilecek olup artıkların toplam karesi ne kadar düşük olursa uyum da o kadar yüksek olacaktır. R^2 değeri bire, MSE değeri ise sıfıra ne kadar yakınsa eğri eşleşmesinin o kadar iyi olduğu söylenebilir.

Wang ve diğ., (2013) tarafından yapılan çalışmada, her bir model için eğriye en iyi eşleşmenin göstergesi olarak R^2 seçilmiştir. Ancak bu çalışmada, literatür araştırması sonucunda MSE'nin doğrusal olmayan eğri eşleştirme için R^2 'den daha doğru sonuç verdiği bilgisine ulaşıldığından uyum iyiliği metriği olarak MSE kullanılmıştır (Sapra, 2014).

Her modelin bilinmeyen parametreleri yük [N] ve zaman [s] verileri kullanılarak algoritma yardımıyla hesaplamalı olarak bulundu. Matematiksel olarak beklendiği gibi, daha fazla Maxwell-Wiechert kolu eklemek, deneysel verilere daha iyi uyum sağladı. Ancak daha fazla

kol eklemek aynı zamanda matematiksel karmaşıklığı da arttırdı. Bu sebeple hem karmaşıklığı çok yüksek olmayan hem de deneysel eğriyle iyi bir eşleşme sağlayan optimum bir modelin bulunması gerekmektedir.

3.5. Çapraz Doğrulama ile Model Seçimi

Şekil 3.1'de gösterildiği gibi tümör bölgesinde iki ve çevreleyen sağlıklı doku bölgesinde iki olmak üzere toplamda dört ölçüm alındı. Şekil 4.1'de gösterildiği üzere tümör bölgesinde alınan her iki ölçümün de hem maksimum yükleri hem de sönümlenme karakteristikleri benzer bulundu. Yine aynı şekilde, Şekil 4.2'de gösterildiği gibi tümörü çevreleyen sağlıklı doku bölgesinde alınan her iki ölçümün de hem maksimum yükleri hem de sönümlenme karakteristikleri benzer bulundu.

Çapraz doğrulama için tüm ölçümlerde maksimum girinti derinliğinden itibaren olan rahatlama verileri dikkate alındı. Tüm bölgelerdeki ölçümlerin yük değerleri kendi bölgelerindeki diğer veri seti ile karşılaştırılabilmesi için maksimum girinti derinliklerindeki yük değerlerine normalleştirildi. 3.17 numaralı denklem kullanılarak artan sayıda Maxwell-Wiechert koluna sahip birkaç model oluşturuldu ve beklendiği gibi parametre sayısı arttıkça MSE'nin azaldığı görüldü. En iyi modele karar vermek için, bir ölçümden oluşturulan her model ile aynı bölgedeki ikinci ölçümden kaydedilen veriler arasındaki MSE ölçüldü. Bu işlem çapraz doğrulama olarak da bilinmektedir. Böylece kendi bölgesindeki diğer ölçüme en iyi genelleştirilmiş olan model bulunabilir.

Wang ve diğ. (2013) tarafından yapılan çalışmada, her modelle birlikte gelen matematiksel karmaşıklığa karşı, modeller arasındaki R^2 iyileştirmelerine dayalı olarak en iyi model seçilmiştir. İyi genellemeye sahip bir model, diğer deneylerden alınan verilerle düşük bir MSE'ye sahip olmalıdır. Eklenen her kol ile daha karmaşık hale gelen modelde çapraz doğrulama MSE'sindeki gelişme de azalır. En iyi model, daha fazla karmaşıklık, çapraz doğrulama MSE'sinde önemli bir gelişme sağlamadığında seçilir. Tüm ölçümlerden elde edilen veriler modellendi ve aynı bölgeden alınmış olan diğer ölçüm çapraz doğrulama için kullanıldı. Aynı işlemi ikinci bölge için de tekrarlandı.

3.6. Elastisite Modüllerinin Hesaplanması

Deneyler sonucu elde edilmiş olan yük[N], zaman [s] ve uzunluk [mm] verilerinden zor [Pa] ve zorlanma değerleri hesaplandı. Bunun için, ilk olarak kullanılan girici ucun yüzey alanı

$$A = \pi r^2 \quad (3.18)$$

formülü ile hesaplandı. Girici uç örneğe temas ettiği andan itibaren olan yük[N] değerleri girici ucun yüzey alanına bölünerek zor değerleri [Pa] hesaplandı. Örneğe temas edildikten sonra örneğin boyunda meydana gelen değişim ile temas edilmeden önceki boyu arasındaki oran olan zorlanma değerleri ise

$$\varepsilon = \frac{l_0 - l}{l_0} \quad (3.19)$$

formülü kullanılarak hesaplandı. Hesaplanan zor ve zorlanma değerleri ile grafik oluşturuldu. Zor- zorlanma eğrisinin ayak bölgesi ve lineer bölgesi olmak üzere iki bölgesi vardır. Buna göre zor- zorlanma eğrisinin ayak bölgesi olarak adlandırılan başlangıç kısmından düşük zorlanma elastisite modülü ve maksimum gerilim değerine ulaşmadan önce görülen lineer kısımdan da yüksek zorlanma elastisite modülü elde edilebilir. Elastisite modülleri her bir bölgedeki deneysel eğrinin eğimi olarak ifade edilebilir. Ayak bölgesinden elde edilen elastisite modülü değeri örneğin sahip olduğu kolajen, elastin vb. gibi elastik yapılarının oranının bir göstergesi olup, lineer kısımdan elde edilen elastisite modülü ise malzemenin bir niteliğidir. Lineer kısımdan elde edilen yüksek zorlanma elastisite modülü aynı zamanda Young modülü olarak da adlandırılır (Marqueti ve diğ.).

Zor- zorlanma veri setinin ilk kısmındaki ayak bölgesindeki doğrunun eğiminden (m) düşük elastisite modül değeri, ayak bölgesini takip eden lineer bölgeden geçen doğrunun eğiminden (m) ise yüksek elastisite modülü değeri

$$m = \frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1} \quad (3.20)$$

formülü ile hesaplanır.

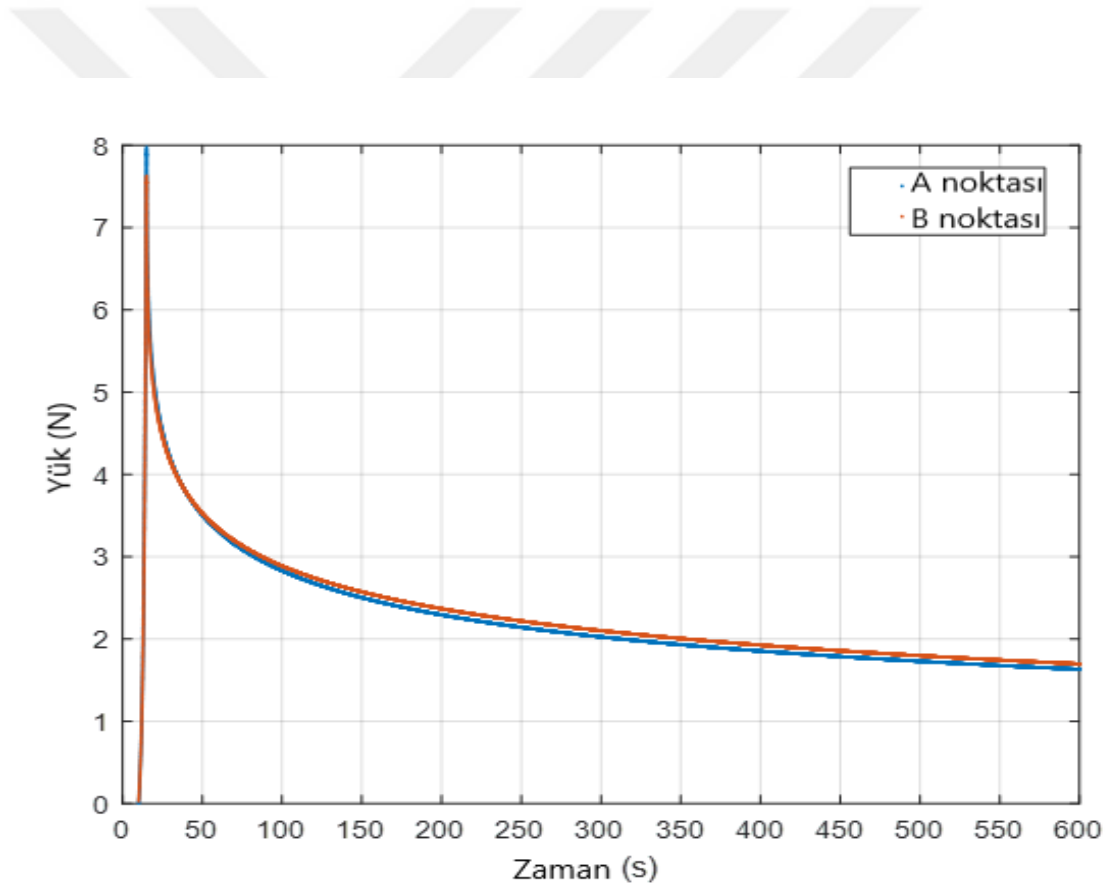
Literatüre bakıldığında, özellikle tendonlar üzerinde yapılan çekme deneylerinde ayak bölgesi ve lineer bölge arasındaki geçiş çok net bir şekilde gözükmemektedir (Gaur ve diğ., 2016; Chandrashekar ve diğ., 2012). Ancak deneysel eğride bu çalışmada olduğu gibi keskin bir geçiş yerine yavaşça bir artış söz konusu ise elastisite modül değerlerinin hangi noktalardan hesaplanması gerektiği belirsizdir. Bu sebeple bilineer yaklaşım benimsenmiş ve bu iki doğrunun kesişim noktası hesaplamalı yöntemlerle bulunmuştur.



4. BULGULAR

4.1. Yük-Zaman Eğrileri

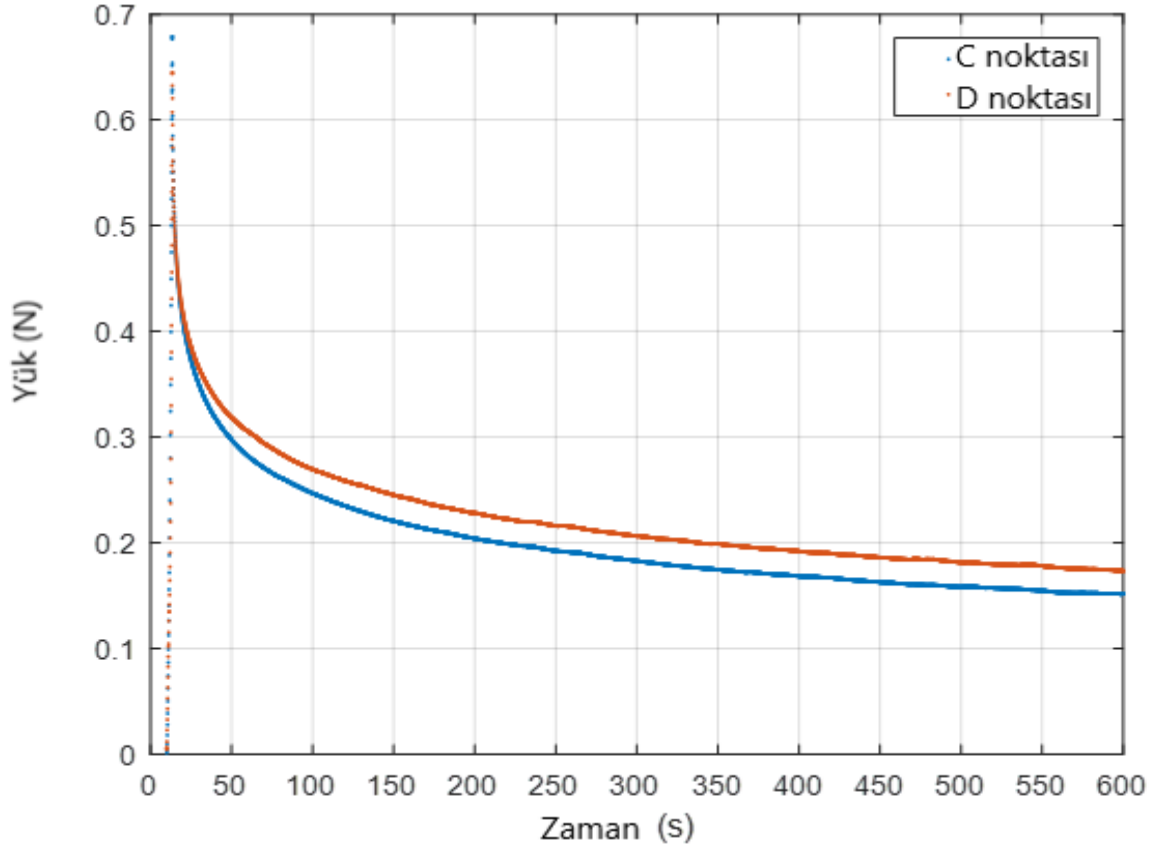
İnsan kolon adenokarsinomu örneği üzerinde belirlenen iki nokta (A ve B) ve etrafındaki sağlıklı doku üzerinde belirlenen iki nokta (C ve D) olmak üzere toplam dört noktadan ölçüm alındı. Tümör üzerindeki A ve B noktalarından alınan ölçümler sonucu elde edilen yük [N] ve zaman [s] verilerinden oluşturulan eğrilerin tamamı Şekil 4.1’de gösterilmektedir.



Şekil 4.1: Tümör bölgesinde belirlenen A ve B noktalarındaki yük [N]- zaman [s] eğrileri

Tümör bölgesindeki ölçümlerin maksimum yük değerleri sırasıyla 7.975 N ve 7.625 N'dir.

Tümörün etrafındaki sağlıklı doku üzerindeki C ve D noktalarından alınan ölçümler sonucu elde edilen yük [N] ve zaman [s] verilerinden oluşturulan eğrilerin tamamı Şekil 4.2’de gösterilmektedir.



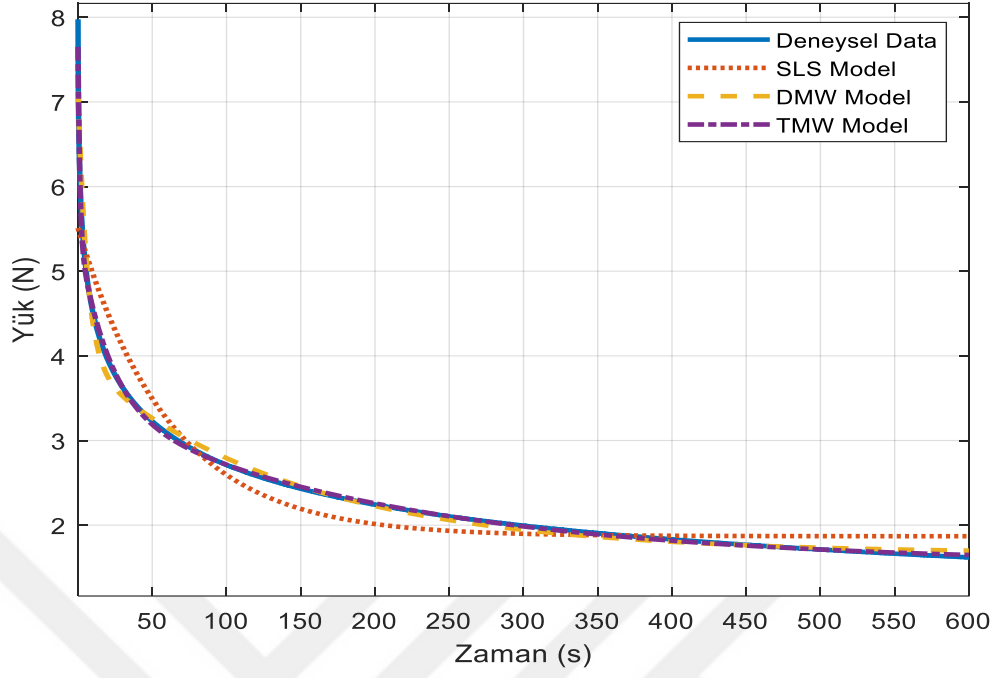
Şekil 4.2: Tümörün etrafındaki sağlıklı doku bölgesinde belirlenen C ve D noktalarındaki yük [N]- zaman [s] eğrileri

Tümörün çevresindeki sağlıklı doku bölgesindeki ölçümlerin maksimum yük değerleri sırasıyla 0.678 N ve 0.644 N’dir.

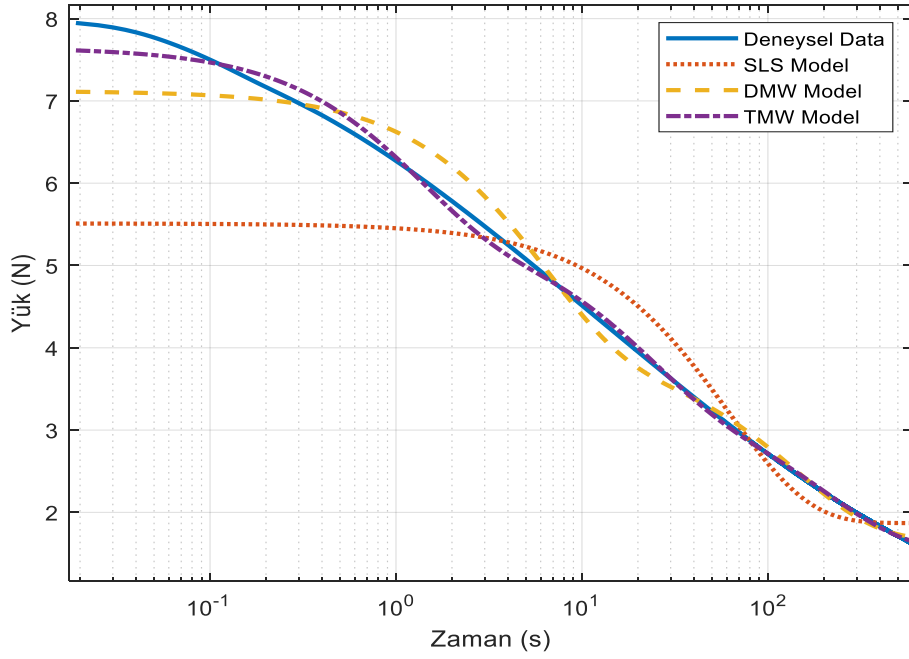
4.2. Eğri Eşleşme Sonuçları

3.17 numaralı denklem 3-elementli en temel model olan SLS modelden başlamak üzere artan sayıda element içeren matematiksel modeller oluşturmak üzere kullanıldı. Elde edilen deneysel veri setinden yük [N] ve zaman [s] verileri alınarak, yazılmış olan MATLAB eğri eşleşmesi algoritması vasıtasıyla oluşturulmuş olan matematiksel modellere aktarıldı. Ölçüm noktasına ve girici uca bağımlı olan denklemlerin sabit katsayıları, ölçüm noktasının geometrisine göre güncellendi. Tümör üzerinde bulunan A noktası için elde edilen veriler ve matematiksel model eğrileri Şekil 4.3 (a) ve Şekil 4.3 (b)'de gösterilmektedir.





Şekil 4.3 (a): Tümör üzerinde bulunan A noktası için gerilim rahatlama eğrisi yük [N] ve zaman [s] değerleri normal ölçekte verilmektedir.



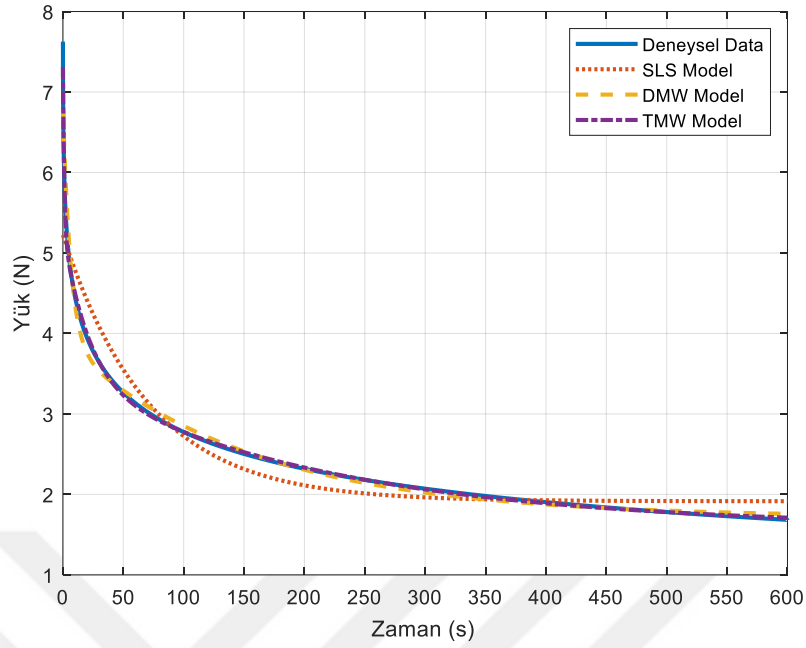
Şekil 4.3 (b): Tümör üzerinde bulunan A noktası için gerilim rahatlama eğrisi yük [N] değerleri normal ölçekte ve zaman [s] değerleri logaritmik ölçekte verilmektedir.

A noktası için, her bir modelde bulunan parametre değerleri eğri eşleşme algoritması ile hesaplandı ve Tablo 4.1'de gösterildi. Matematiksel modellerdeki element sayısı arttıkça ortalama kare hatası (MSE) değerleri azaldı.

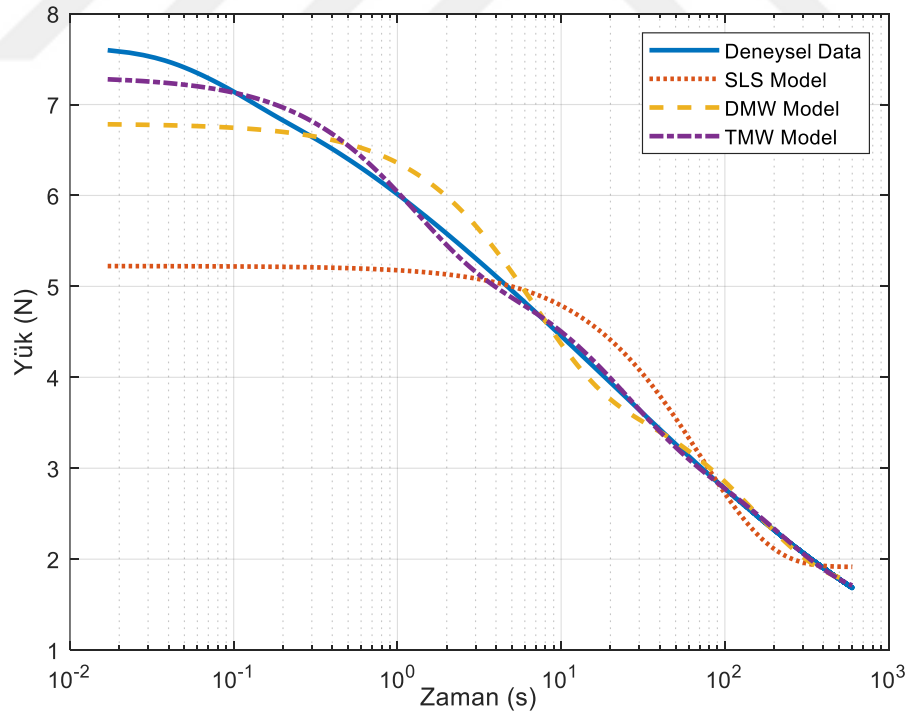
Tablo 4.1: Tümör üzerinde belirlenen A noktası için eğri eşleşme yöntemi ile hesaplamalı olarak hesaplanan bilinmeyen parametre değerleri ve her bir matematiksel modele karşılık gelen ortalama kare hatası değerleri

	E_0 (Pa)	E_1 (Pa)	η_1 (Pa.s)	E_2 (Pa)	η_2 (Pa.s)	E_3 (Pa)	η_3 (Pa.s)	MSE
SLS	42.4	82.7	5121.9					$7.05 \cdot 10^{-2}$
DMW	37.8	51.4	7365.4	72.4	443.7			$5.80 \cdot 10^{-3}$
TMW	35.1	50.5	8810.2	42.4	939.4	45.7	62.5	$6.89 \cdot 10^{-4}$

Ölçüm noktasına ve girici uca bağımlı olan denklemlerin sabit katsayıları, ölçüm noktasının geometrisine göre güncellendi. Tümör üzerinde bulunan B noktası için elde edilen veriler ve model eğrileri Şekil 4.4 (a) ve Şekil 4.4 (b)'de gösterilmektedir.



Şekil 4.4 (a): Tümör üzerinde bulunan B noktası için gerilim rahatlama eğrisi yük [N] ve zaman [s] değerleri normal ölçekte verilmektedir.



Şekil 4.4 (b): Tümör üzerinde bulunan B noktası için gerilim rahatlama eğrisi yük [N] değerleri normal ölçekte ve zaman [s] değerleri logaritmik ölçekte verilmektedir.

B noktası için, her bir modelde bulunan parametre değerleri eğri eşleşme algoritması ile hesaplandı ve Tablo 4.2'te gösterildi. Matematiksel modellerdeki element sayısı arttıkça ortalama kare hatası (MSE) değerleri azaldı.

Tablo 4.2: Tümör üzerinde belirlenen B noktası için eğri eşleşme yöntemi ile hesaplamalı olarak hesaplanan bilinmeyen parametre değerleri ve her bir matematiksel modele karşılık gelen ortalama kare hatası değerleri

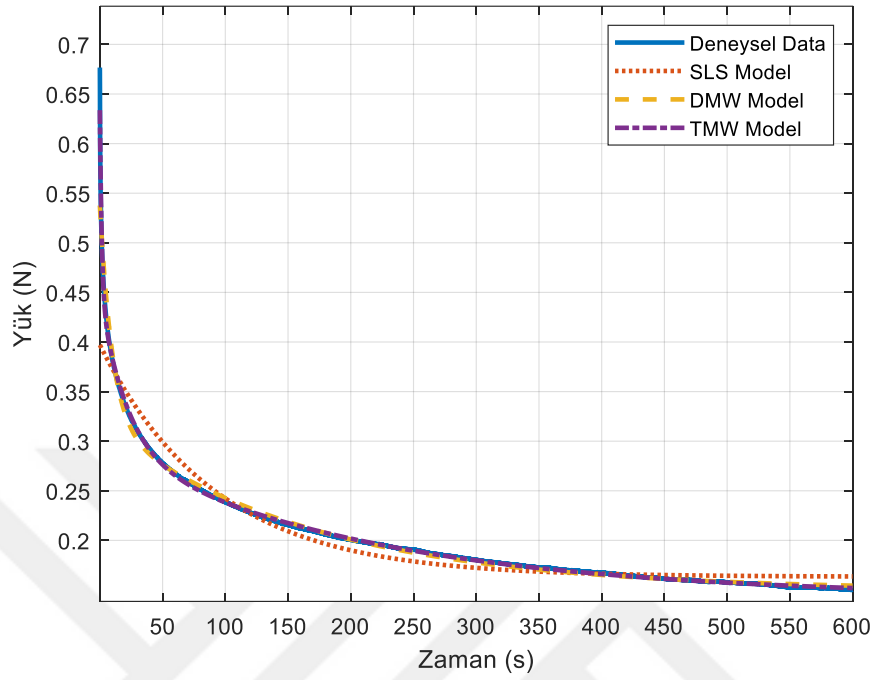
	E_0 (Pa)	E_1 (Pa)	η_1 (Pa.s)	E_2 (Pa)	η_2 (Pa.s)	E_3 (Pa)	η_3 (Pa.s)	MSE
SLS	43.5	75.2	5336.4					$6.00 \cdot 10^{-2}$
DMW	38.9	49.6	7602.8	65.8	422.3			$5.20 \cdot 10^{-3}$
TMW	36.1	41.8	9241.2	42.0	890.3	46.1	53.3	$6.13 \cdot 10^{-4}$

Tümör üzerinde bulunan A ve B noktaları için eğri eşleşme yöntemi ile hesaplamalı olarak hesaplanan bilinmeyen parametrelerin ve her bir matematiksel modele karşılık gelen ortalama kare hatası değerlerinin ortalaması Tablo 4.3'te verilmiştir.

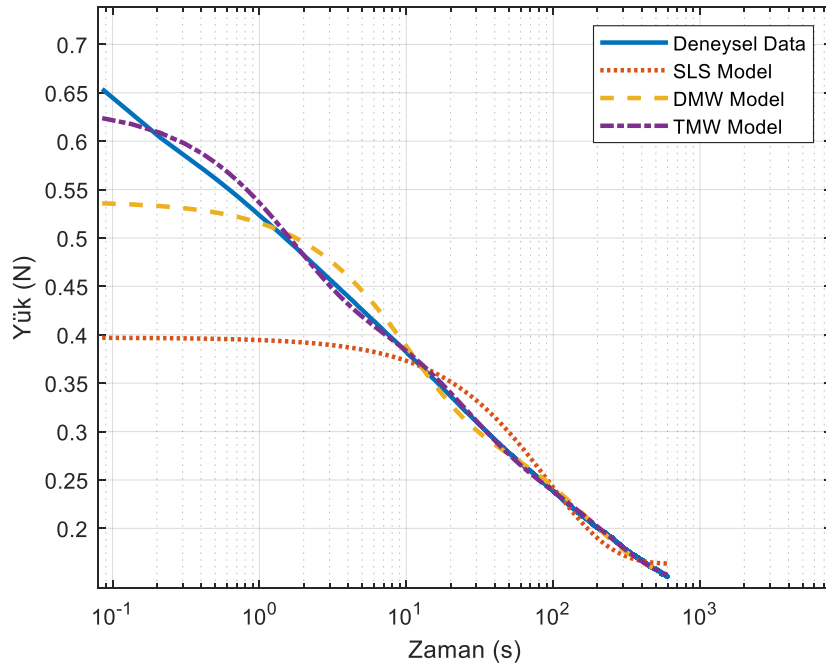
Tablo 4.3: Tümör üzerinde belirlenen A ve B noktaları için eğri eşleşme yöntemi ile hesaplamalı olarak hesaplanan bilinmeyen parametrelerin ve her bir matematiksel modele karşılık gelen ortalama kare hatası değerlerinin ortalama değerleri

	E_0 (Pa)	E_1 (Pa)	η_1 (Pa.s)	E_2 (Pa)	η_2 (Pa.s)	E_3 (Pa)	η_3 (Pa.s)	MSE
SLS	42.9	78.9	5229.2					$6.53 \cdot 10^{-2}$
DMW	38.3	50.5	7484.1	69.1	433.0			$5.50 \cdot 10^{-3}$
TMW	35.6	46.2	9025.7	42.2	914.8	45.9	57.9	$6.51 \cdot 10^{-4}$

Ölçüm noktasına ve girici uca bağımlı olan denklemlerin sabit katsayıları, ölçüm noktasının geometrisine göre güncellendi. Tümörün çevresindeki sağlıklı doku üzerinde bulunan C noktası için elde edilen veriler ve matematiksel model eğrileri Şekil 4.5 (a) ve Şekil 4.5 (b)'de gösterilmektedir.



Şekil 4.5 (a): Tümörün çevresindeki sağlıklı doku üzerinde bulunan C noktası için gerilim rahatlama eğrisi yük [N] ve zaman [s] değerleri normal ölçekte verilmektedir.



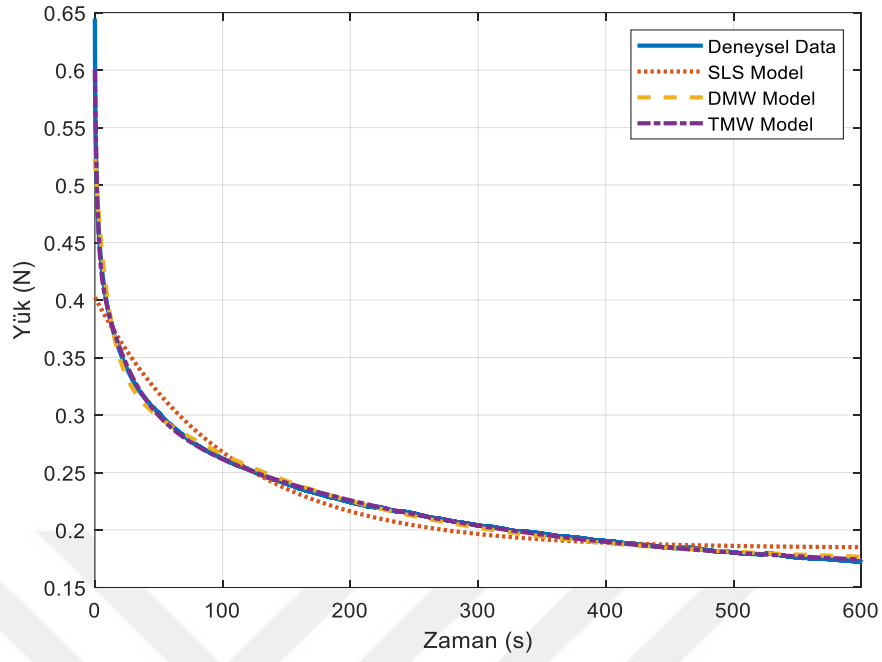
Şekil 4.5 (b): Tümörün çevresindeki sağlıklı doku üzerinde bulunan C noktası için gerilim rahatlama eğrisi yük [N] değerleri normal ölçekte ve zaman [s] değerleri logaritmik ölçekte verilmektedir.

C noktası için, her bir modelde bulunan parametre değerleri eğri eşleşme algoritması ile hesaplandı ve Tablo 4.4'te gösterildi. Tümör örneğindeki sonuçlara benzer şekilde, matematiksel modellerdeki element sayısı arttıkça ortalama kare hatası (MSE) değerleri azaldı.

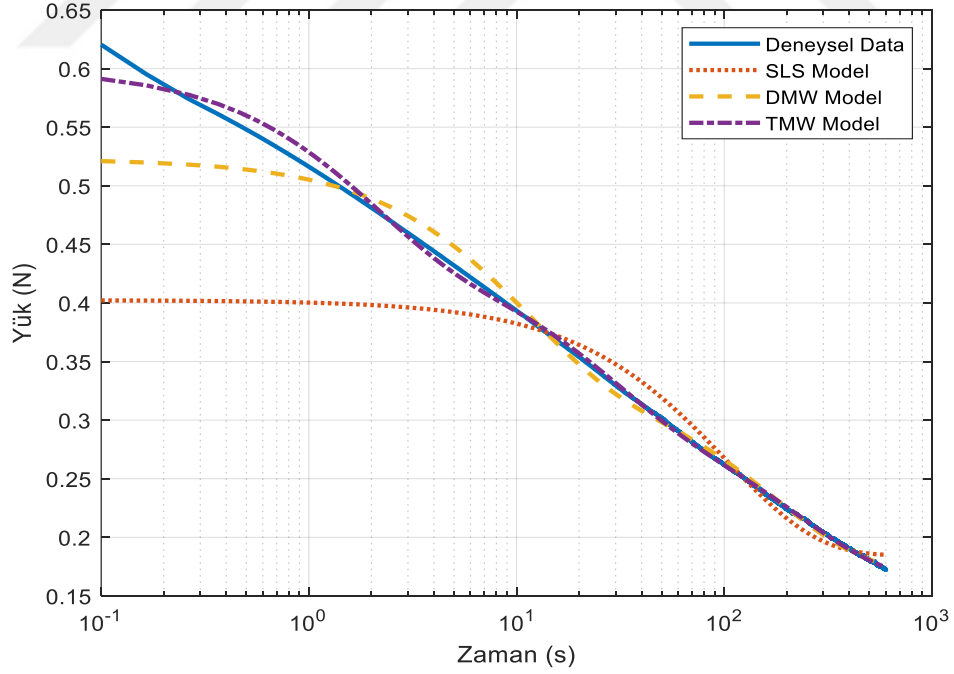
Tablo 4.4: Tümörün etrafındaki sağlıklı dokuda belirlenen C noktası için eğri eşleşme yöntemi ile hesaplamalı olarak hesaplanan bilinmeyen parametre değerleri ve her bir matematiksel modele karşılık gelen ortalama kare hatası değerleri

	E_0 (Pa)	E_1 (Pa)	η_1 (Pa.s)	E_2 (Pa)	η_2 (Pa.s)	E_3 (Pa)	η_3 (Pa.s)	MSE
SLS	5.1	7.3	675.7					$2.05 \cdot 10^{-4}$
DMW	4.6	6.8	887.1	5.3	67.3			$2.09 \cdot 10^{-5}$
TMW	4.5	4.7	1008.4	5.8	103.6	4.9	8.8	$2.55 \cdot 10^{-6}$

Ölçüm noktasına ve girici uca bağımlı olan denklemlerin sabit katsayıları, ölçüm noktasının geometrisine göre güncellendi. Tümörün çevresindeki sağlıklı doku üzerinde bulunan D noktası için elde edilen veriler ve matematiksel model eğrileri Şekil 4.6 (a) ve Şekil 4.6 (b) 'de gösterilmektedir.



Şekil 4.6 (a): Tümörün çevresindeki sağlıklı doku üzerinde bulunan D noktası için gerilim rahatlama eğrisi yük [N] ve zaman [s] değerleri normal ölçekte verilmektedir.



Şekil 4.6 (b): Tümörün çevresindeki sağlıklı doku üzerinde bulunan D noktası için gerilim rahatlama eğrisi yük [N] değerleri normal ölçekte ve zaman [s] değerleri logaritmik ölçekte verilmektedir.

D noktası için, her bir modelde bulunan parametre değerleri eğri eşleşme algoritması ile hesaplandı ve Tablo 4.5'te gösterildi. Tümör örneğindeki sonuçlara benzer şekilde, matematiksel modellerdeki element sayısı arttıkça ortalama kare hatası (MSE) değerleri azaldı.

Tablo 4.5: Tümörün etrafındaki sağlıklı dokuda belirlenen D noktası için eğri eşleşme yöntemi ile hesaplamalı olarak hesaplanan bilinmeyen parametre değerleri ve her bir matematiksel modele karşılık gelen ortalama kare hatası değerleri

	E_0 (Pa)	E_1 (Pa)	η_1 (Pa.s)	E_2 (Pa)	η_2 (Pa.s)	E_3 (Pa)	η_3 (Pa.s)	MSE
SLS	5.6	6.7	699.6					$1.56 \cdot 10^{-4}$
DMW	5.2	5.7	914.9	5.1	60.6			$1.56 \cdot 10^{-5}$
TMW	4.0	4.6	1062.3	5.0	99.4	4.9	9.1	$2.10 \cdot 10^{-6}$

Tümör etrafındaki sağlıklı dokuda belirlenen C ve D noktaları için eğri eşleşme yöntemi ile hesaplamalı olarak hesaplanan bilinmeyen parametrelerin ve her bir matematiksel modele karşılık gelen ortalama kare hatası değerlerinin ortalaması Tablo 4.6'da verilmiştir.

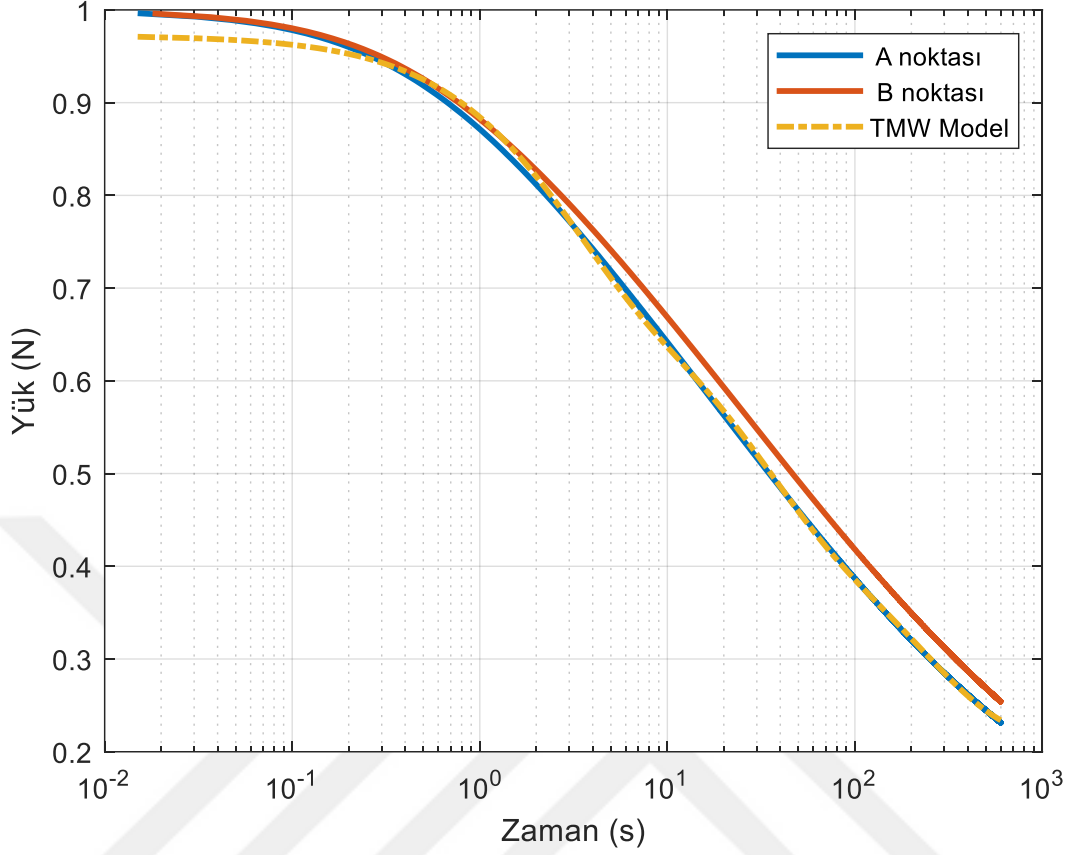
Tablo 4.6: Tümör etrafındaki sağlıklı dokuda belirlenen C ve D noktaları için eğri eşleşme yöntemi ile hesaplamalı olarak hesaplanan bilinmeyen parametrelerin ve her bir matematiksel modele karşılık gelen ortalama kare hatası değerlerinin ortalaması

	E_0 (Pa)	E_1 (Pa)	η_1 (Pa.s)	E_2 (Pa)	η_2 (Pa.s)	E_3 (Pa)	η_3 (Pa.s)	MSE
SLS	5.3	7.0	687.6					$1.80 \cdot 10^{-4}$
DMW	4.9	6.2	901.0	5.2	63.9			$1.82 \cdot 10^{-5}$
TMW	4.2	4.6	1035.3	5.4	101.5	4.9	8.9	$2.32 \cdot 10^{-6}$

4.3. Çapraz Doğrulama Yöntemi ile Matematiksel Model Seçimi

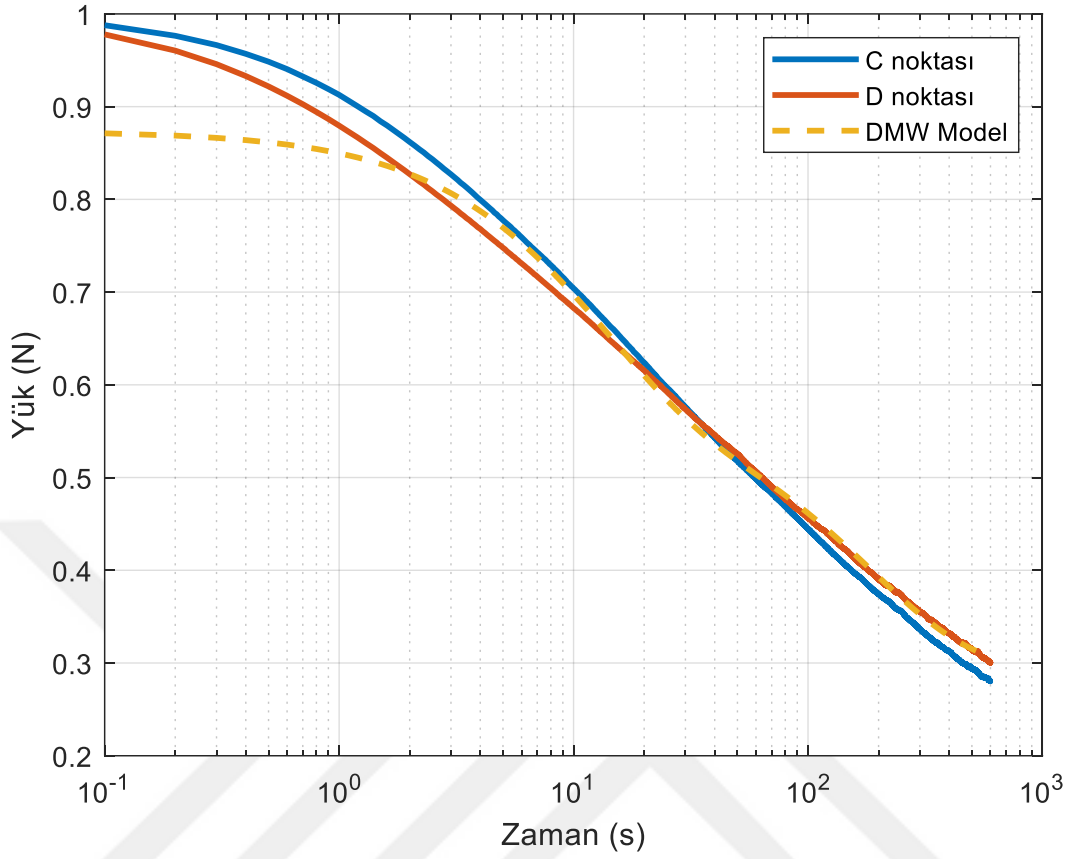
Bu adımda, tüm veri setleri maksimum penetrasyon derinliklerindeki yük değerlerine normalize edildi. Normalize edilmiş değerler ile matematiksel model seçimini yapacak yeni bir MATLAB algoritması yazıldı. Bu algoritma sayesinde, tümör bölgesinde belirlenen A noktasındaki ölçüm değerleri normalize edildikten sonra artan parametre değerlerine sahip matematiksel modeller ile eşleştirildi. Sonrasında yine tümör üzerinde belirlenmiş olan B noktasındaki normalize edilmiş olan ikinci ölçüm seti de algoritmaya verilerek ilk ölçüm veri seti ile ortalama kare hatası (MSE) kullanılarak karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma yapılırken çok sayıda Maxwell-Wiechert kolu eklenerek MSE değerlerindeki değişim gözlemlendi. Her bir matematiksel model için tümör üzerinde alınan ölçümlere ait MSE değerleri Tablo 4.7'de gösterilmiştir. 3-kollu Maxwell-Wiechert (TMW) modeline kadar, artan parametre sayısı ile MSE değerleri düşmüştür. Ancak TMW modelinden sonra parametre sayısı artmasına rağmen MSE değerleri yaklaşık $4.59 \cdot 10^{-4}$ değerinde kalmıştır.

Bu sonucu doğrulamak için, bir önceki işlemin sırası değiştirilerek, tümör bölgesinde belirlenen B noktasındaki ölçüm değerleri normalize edildikten sonra artan parametre değerlerine sahip matematiksel modeller ile eşleştirildi. Sonrasında yine tümör üzerinde belirlenmiş olan A noktasındaki normalize edilmiş olan ikinci ölçüm seti, ilk ölçüm veri seti ile ortalama kare hatası (MSE) kullanılarak karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda da TMW modelinden sonraki MSE' deki değişimin önemsiz olduğu sonucuna ulaşıldı. Şekil 4.7'de, tümör bölgesi için normalleştirilmiş veri setlerinin eğrileri ve seçilen model uyumu gösterilmektedir.



Şekil 4.7: Tümör bölgesi üzerinde belirlenen A ve B noktalarındaki normalize edilmiş deneysel veri setleri ve çapraz doğrulama ile MSE'ye göre seçilen matematiksel model

Aynı yöntem, tümörün etrafındaki sağlıklı dokuyu temsil edebilecek olan matematiksel modelin seçiminde de kullanıldı. Tümörün etrafındaki sağlıklı doku üzerinde belirlenmiş olan C ve D noktalarındaki normalleştirilmiş veri setlerinden, C noktasındaki ilk ölçümden birkaç matematiksel model üretildi ve D noktasındaki ikinci veri seti ile karşılaştırıldı. Çevredeki sağlıklı doku MSE değerleri Tablo 4.7'de gösterilmektedir. Burada 2-kollu Maxwell-Wiechert modeline (DMW) kadar MSE değerlerinde düşüş görüldü. DMW modelinden sonra ise MSE değerleri $2.10 \cdot 10^{-3}$ değerinde sabit kaldı. Yine doğrulamak için, matematiksel modeller D noktasındaki ikinci ölçümden üretilerek C noktasındaki ilk ölçümün veri seti ile karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda da DMW modelinden sonraki MSE değerlerinde herhangi bir değişim olmadığı sonucuna ulaşıldı. Şekil 4.8'de, çevredeki sağlıklı doku için normalleştirilmiş veri setleri ve seçilen model uyumu gösterilmektedir.



Şekil 4.8: Tümörün etrafındaki sağlıklı doku üzerinde belirlenen C ve D noktalarındaki normalize edilmiş deneysel veri setleri ve çapraz doğrulama ile MSE'ye göre seçilen matematiksel model

Tablo 4.7’de, hem tümör hem de etrafındaki sağlıklı dokuya ait ölçümler kullanılarak, artan sayıda Maxwell-Wiechert kollu matematiksel modeller ile çapraz doğrulama yapılarak ulaşılan matematiksel model MSE değerleri gözükmemektedir.

Tablo 4.7: Tümörün ve çevresindeki sağlıklı doku bölgelerinin model seçimi için çapraz doğrulama MSE değerleri

Maxwell- sayısı	Wiechert kolu	Tümör MSE	Sağlıklı doku MSE
1 (SLS)		$1.50 \cdot 10^{-3}$	$2.60 \cdot 10^{-3}$
2 (DMW)		$5.38 \cdot 10^{-4}$	$2.10 \cdot 10^{-3}$
3 (TMW)		$4.59 \cdot 10^{-4}$	$2.10 \cdot 10^{-3}$
4		$4.57 \cdot 10^{-4}$	$2.10 \cdot 10^{-3}$

Tablo 4.8’de hem tümör hem de etrafındaki sağlıklı dokuya ait çapraz doğrulama yaklaşımı ile seçilmiş olan matematiksel modellerin bilinmeyen parametre değerlerinin ortalaması verilmiştir.

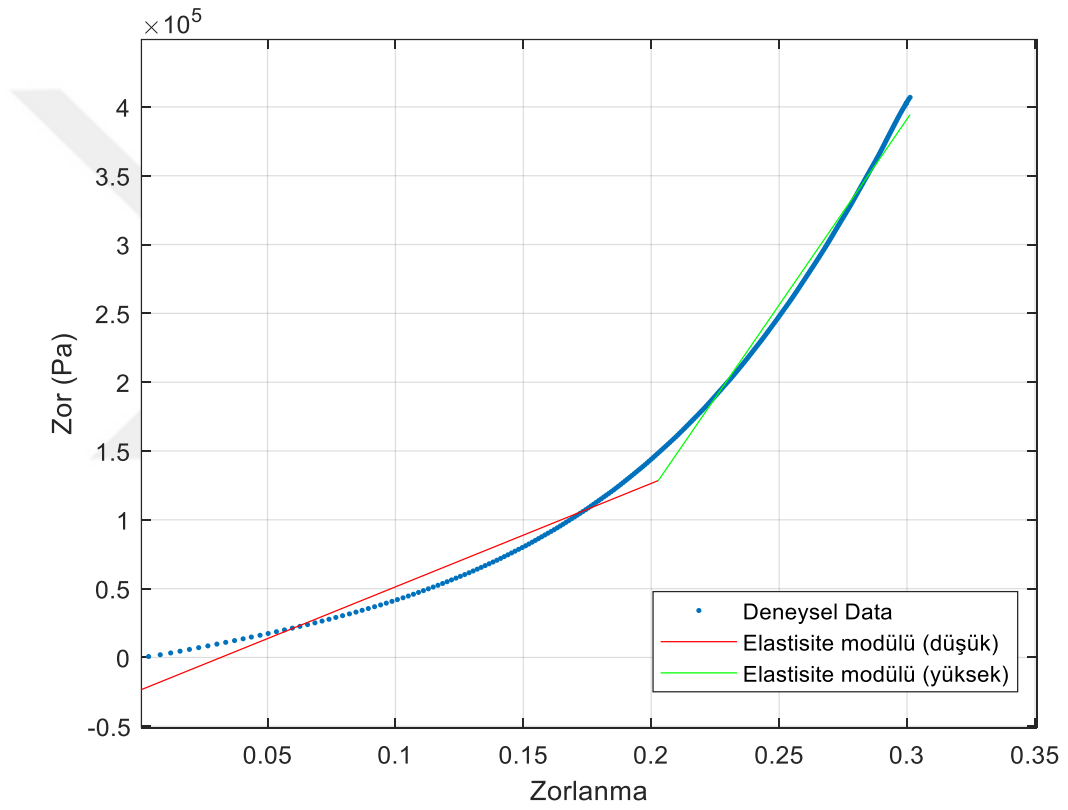
Tablo 4.8: Tümör ve etrafındaki sağlıklı doku için çapraz doğrulama yaklaşımı ile seçilmiş olan matematiksel modellerin bilinmeyen parametre değerlerinin ortalaması

	E_0 (Pa)	E_1 (Pa)	η_1 (Pa.s)	E_2 (Pa)	η_2 (Pa.s)	E_3 (Pa)	η_3 (Pa.s)
Sağlıklı Doku (DMW Model)	4.9	6.2	901.0	5.2	63.9		
Tümör (TMW Model)	35.6	46.2	9025.7	42.2	914.8	45.9	57.9

4.4. Bilineer Yaklaşım Kullanılarak Elastisite Modüllerinin Hesaplanması

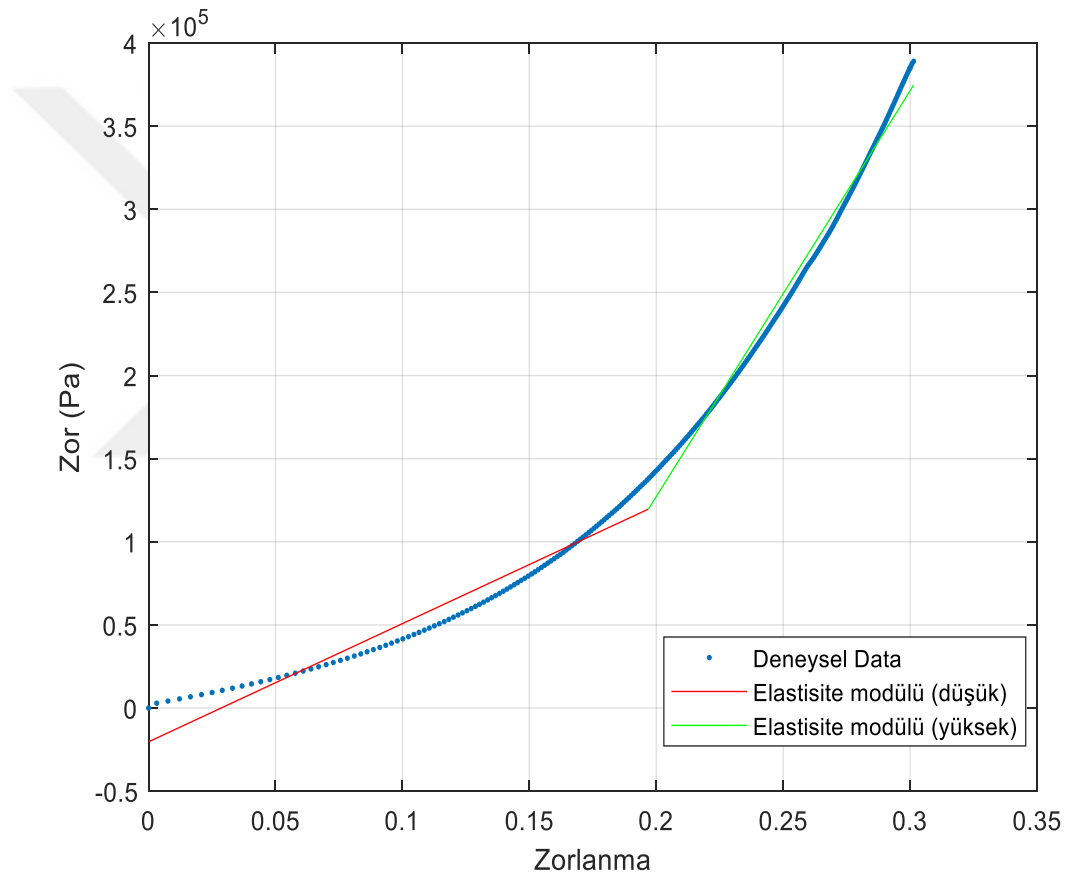
Oluşturulan zor-zorlanma grafiği yardımı ile elastisite modüllerinin hesaplanması için bir MATLAB algoritması yazıldı. Bu algoritmaya göre, zor-zorlanma veri setindeki ilk ve son noktalar arasındaki tüm veri noktaları teker teker kırılma noktası olarak belirlendi. Bir tanesi veri setinin ayak kısmından, diğeri ise veri setinin yükselen kısmından olmak üzere iki doğru, her bir kırılma noktasında kesiştirildi. Tüm kırılma noktaları ile doğrular arasındaki uyum ortalama kare hatası (MSE) değeri olarak verildi. Buna göre, en düşük ortalama kare hatası (MSE) değerine sahip olan kırılma noktası belirlenerek iki doğrunun kesişim noktası olarak kabul edildi.

Şekil 4.9’da tümör üzerinde bulunan A noktası için maksimum yük değerine kadar olan zor [Pa]-zorlanma eğrisini ve en düşük ortalama kare hatası (MSE) değerine göre belirlenmiş bilineerite çizgileri bulunmaktadır.



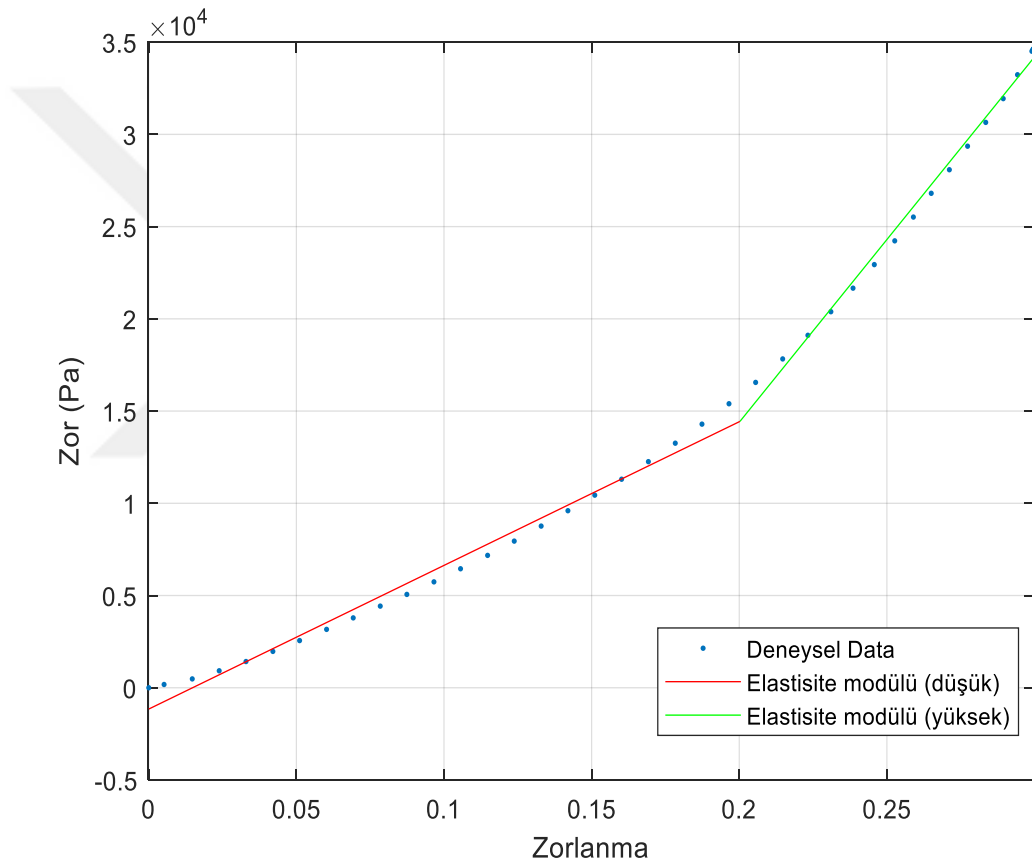
Şekil 4.9: Tümör üzerinde bulunan A noktası için maksimum yük değerine kadar olan zor [Pa]-zorlanma eğrisi

Şekil 4.10’da tümör üzerinde bulunan B noktası için maksimum yük değerine kadar olan zor [Pa]-zorlanma eğrisini ve en düşük ortalama kare hatası (MSE) değerine göre belirlenmiş bilineerite çizgileri bulunmaktadır.



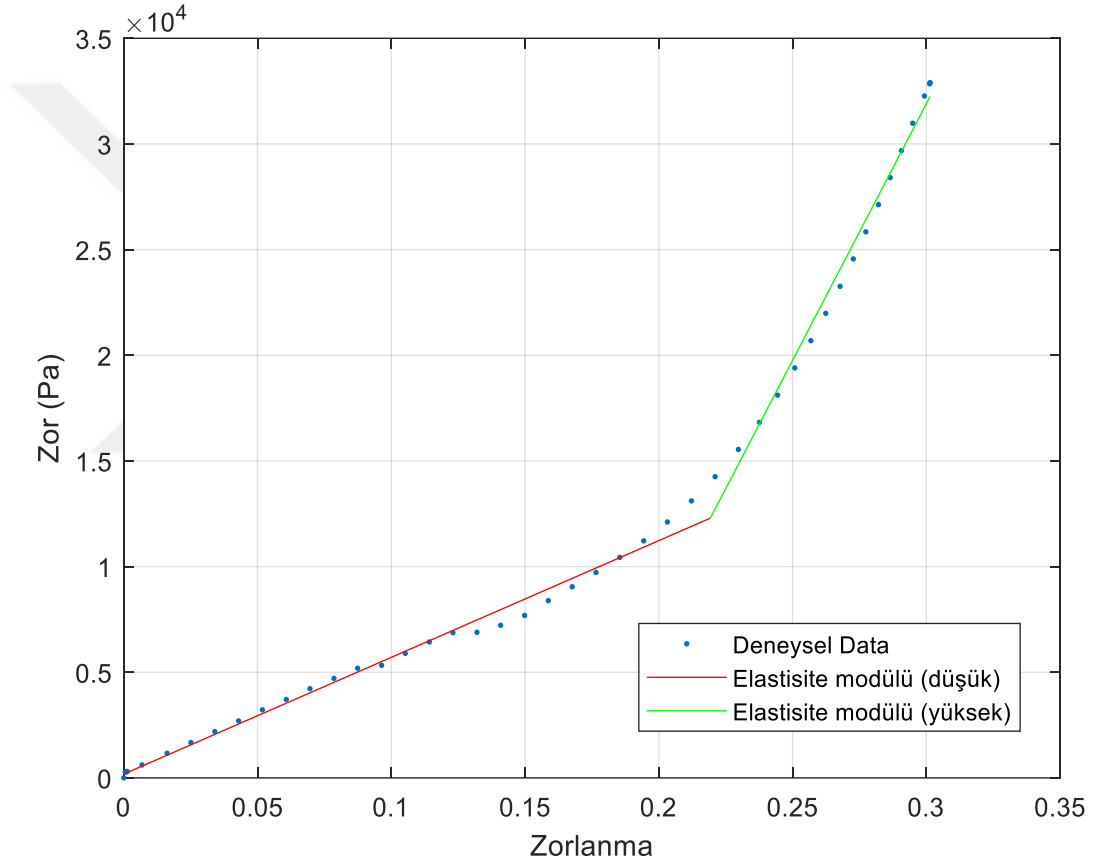
Şekil 4.10: Tümör üzerinde bulunan B noktası için maksimum yük değerine kadar olan zor [Pa]-zorlanma eğrisi

Şekil 4.11’de tümör üzerinde bulunan C noktası için maksimum yük değerine kadar olan zor [Pa]-zorlanma eğrisini ve en düşük ortalama kare hatası (MSE) değerine göre belirlenmiş bilineerite çizgileri bulunmaktadır.



Şekil 4.11: Tümörün etrafındaki sağlıklı doku üzerinde belirlenen C noktası için maksimum yük değerine kadar olan zor [Pa]-zorlanma eğrisi

Şekil 4.12’de tümör üzerinde bulunan D noktası için maksimum yük değerine kadar olan zor [Pa]-zorlanma eğrisini ve en düşük ortalama kare hatası (MSE) değerine göre belirlenmiş bilineerite çizgileri bulunmaktadır.



Şekil 4.12: Tümörün etrafındaki sağlıklı doku üzerinde belirlenen D noktası için maksimum yük değerine kadar olan zor [Pa]-zorlanma eğrisi

Tablo 4.9’da tümör ve etrafındaki sağlıklı doku üzerinde alınan dört ölçüme ait düşük elastisite modülü, yüksek elastisite modülü değerleri ve bölgesel ortalamaları gösterilmektedir.

Tablo 4.9: Tümör (A, B) ve etrafındaki sağlıklı doku (C, D) üzerinde belirlenen noktalar için düşük ve yüksek elastisite modülleri ile ortalama değerleri

	Tümör Bölgesi			Sağlıklı Doku Bölgesi		
	A [Pa]	B [Pa]	Ortalama [Pa]	C [Pa]	D [Pa]	Ortalama [Pa]
Düşük elastisite modülü	$7.515 \cdot 10^5$	$7.111 \cdot 10^5$	$7.313 \cdot 10^5$	$7.788 \cdot 10^4$	$5.524 \cdot 10^4$	$6.656 \cdot 10^4$
Yüksek elastisite modülü	$2.701 \cdot 10^6$	$2.441 \cdot 10^6$	$2.571 \cdot 10^6$	$1.980 \cdot 10^5$	$2.428 \cdot 10^5$	$2.204 \cdot 10^5$

5. TARTIŞMA

Biyolojik sistemlerden elde edilen karmaşık verilerin toplamalarını daha basit şekilde açıklayabilmek ve yorumlayabilmek için -bu tez çalışması özelinde tümörlü ve sağlıklı dokunun mekanik özelliklerinin bir kısmını ortaya koymak için- matematiksel modelleme yaklaşımları ortaya çıkmıştır. Tümör oluşumu, gelişimi ve yayılımının dinamiklerini/özelliklerini incelemek ve en önemlisi bu konular hakkında öngörude bulunabilmek için temel tıp ile klinik bilimleri birleştirerek tümörlerin matematiksel modelleri yaklaşık 60 yıldır gelişen bir araştırma alanıdır. Bu tez çalışmasına konu olan tümörlü ve çevresindeki sağlıklı dokunun mekanik özellikleri açısından ölçüm/deneylere tabi tutulmaları ve bir matematik model oluşturulması ile dokuda meydana gelen fiziksel değişiklikler bir algoritma çerçevesinde değerlendirilebilir duruma gelmiştir.

Bu çalışmada, viskoelastik olduğu kabul edilen biyolojik dokuların gerilim rahatlatma davranışları lineer viskoelastik modeller ile incelenmiştir. Tümörü ve çevresindeki sağlıklı dokuyu modellemek için MATLAB'da eğri eşleşme algoritması yazılmıştır.

Hem sürünme hem de gerilim rahatlatması olaylarını açıklayabilen en temel 3 elementli SLS modelin Maxwell formu, deneysel verilere en az uyumu göstermiştir. Bu nedenle, daha fazla elemente sahip modellerin de araştırılması gerekmiştir. Tümörü çevreleyen sağlıklı dokunun deneysel eğrisi için 5-elementli DMW model ve tümörün deneysel eğrisi için 7-elementli TMW model kullanılarak iyi bir eşleşme bulunmuştur.

Her modelin farklı sayıda bilinmeyen parametresi vardır: E_n , her bir kolun elastik yay sabitini, η_n ise sıvı kompartmanlarının viskozitesini temsil eder. Tüm matematiksel modeller için bilinmeyen parametreler eğri eşleşme algoritması ile hesaplanmıştır. Matematiksel olarak fazla karmaşık olmayan ancak deneysel eğrilere iyi uyum sağlayan modellerin belirlenmesi için çapraz doğrulama yaklaşımı kullanılmıştır.

Ölçümler sırasında tümör ve çevresindeki sağlıklı dokuya uygulanmış olan etki kuvveti dokularda bir tepki kuvvetine yol açmıştır. Bu tepki kuvveti ölçüm sistemi tarafından yük olarak kaydedilmiştir. Tümör ve çevresindeki sağlıklı doku bölgelerindeki maksimum yük değerleri bu tepki kuvvetlerinin değeridir. Herhangi bir örnek ne kadar sertse yol açacağı tepki kuvvetinin büyüklüğü de o kadar büyük olacaktır. Şekil 4.1 ve Şekil 4.2’de görüldüğü üzere, tümör bölgesindeki ölçümlerin 7.975 N ve 7.625 N olan maksimum yük değerleri, tümörün

çevresindeki sağlıklı doku bölgesinde 0.678 N ve 0.644 N değerlerine düşmektedir. Tümörün maksimum yük değeri, çevresindeki sağlıklı dokunun maksimum yük değerinden yaklaşık 12 kat daha fazladır. Ancak bu fark belirtilirken dokuların kalınlık farklarının da dikkate alınması gerekir. Keza daha kalın olan bir bölgedeki sertliğin ince olan bir bölgeye oranla daha fazla olması beklenmektedir. Tümör ve çevresindeki sağlıklı dokunun kalınlıkları birbirinden farklı olduğundan sertlikler arasındaki fark net olarak söylenememektedir. İleride gerçekleştirilecek çalışmalarda, aynı kalınlığa sahip tümör ve sağlıklı dokular üzerinde ölçümler yapılarak oluşan sertlik farkının çok daha net bir şekilde analiz edilebileceği düşünülmektedir.

Tablo 4.8'de belirtilen çapraz doğrulama yaklaşımı sonucu bulunan modeller sağlıklı doku ve tümör dokusunun mekanik davranışlarını açıklamak için kullanılabilecek en ideal modellerdir. Ancak sağlıklı dokunun beş element ve tümör dokusunun yedi element ile temsil edilmesi doğrudan bir karşılaştırma yapmayı güçleştirebilir. Bu sebeple Tablo 4.8'de belirtilen çapraz doğrulama yaklaşımı sonucu bulunan modelleri kullanmak yerine her iki bölgede de TMW modelin seçildiğini varsayalım. Buna göre bilinmeyen parametrelerden E değerleri tümör ve çevresindeki sağlıklı doku için 7.81-10.04 kat aralığında daha fazla, η değerleri için ise 6.505-9.01 kat aralığında daha fazladır. Bu parametreler arasındaki bu fazla fark, literatürden de iyi bildiğimiz üzere bir tümördeki hem sıvı hem de katı basıncının sağlıklı dokulardakinden çok daha yüksek olduğunu göstermektedir (Voutouri ve Stylianopoulos, 2018). Sıvı basıncındaki artış viskozitede de artışa neden olabilmektedir. (Rothhammer, 2021). Tablo 4.8'de belirtildiği gibi, η parametreleri ile temsil edilen viskozite değeri çevredeki sağlıklı dokuya oranla tümör bölgesinde daha yüksektir.

Her iki bölge için de TMW modelin seçildiğini varsaymak yerine çapraz doğrulama yaklaşımı ile belirlenen model seçimlerini baz alarak aynı karşılaştırmayı yaparsak, bilinmeyen parametrelerden E değerleri tümör ve çevresindeki sağlıklı doku için 7.26- 8.11 kat aralığında, η değerleri ise 10.01- 14.31 kat daha fazladır. Bu durumda DMW model ile daha az parametre kullanılarak temsil edilen sağlıklı dokuda elastik yapıların katkısının TMW model ile temsiline kıyasla daha çok etkisi olmaktadır. η değerlerinde ise, DMW model ile daha az parametre kullanılarak temsil edilen sağlıklı dokuda sıvı kompartmanlarının katkısının TMW model ile temsiline kıyasla daha az etkisi bulunmaktadır.

Hangi model baz alınıralsa alınsın, genel durum olarak sıvı kompartmanların katkısının elastik yapılara oranla hep daha fazla olduğunu söyleyebiliriz. Viskoelastik olduğu kabul edilen dokuların viskoz özellikleri daha baskın karakterdedir.

Tümör ve sağlıklı dokuların materyal özellikleri üzerine birçok çalışma bulunmaktadır (Ahn ve Kim, 2010; Stewart ve diğ., 2017; Cieśluk ve diğ., 2020; Pailler-Mattei ve diğ., 2008; Kiss ve diğ., 2004; Engler ve diğ., 2004). Ancak ilgili çalışmalarda giricilik ya da uzama özellikleri, malzeme tazeliği, zamanlama vb. deneysel faktörler hakkında ayrıntılı bilgilerin eksikliği nedeniyle, bu tez çalışmasında elde ettiğimiz sonuçları doğrudan karşılaştırmak zordur. Bu tez çalışması literatürde insan kolon adenokarsinomu örnekleri ve sağlıklı dokuları üzerinde yapılmış olan tek çalışmadır. Bu nedenle, bu çalışmada elde edilen sonuçları başka deneysel çalışmalar ile doğrudan karşılaştırmak mümkün değildir.

Bu tez çalışmasında, belirli bir malzeme özelliği vermek yerine, doğrusal viskoelastik modellerin, biyolojik malzemelerin giricilik testi altındaki davranışına uyma kabiliyetini göstermek amaçlardan biri olmuştur. Tek bir örnek üzerinden örnekleme yapılmış olması bir yetersizlik gibi görünebilecek olsa da asıl amaç örnek davranışlarının matematiksel olarak lineer viskoelastisite çerçevesinde açıklanabileceğini kanıtlamak olduğundan tek bir örnek üzerinde alınmış olan dört ölçüm bu amaca ulaşmak için yeterli olmuştur.

Tümör dokuları düzensiz ve karmaşık olduğundan mekanik davranışları sağlıklı dokulara göre daha fazla parametre ile açıklanabilmektedir.

Tümör dokularının heterojen olduğu bilinmesine rağmen, büyük bir tümör dokusunun ortasında birbirine yakın noktalarda yapılan ölçümlerin benzer mekanik özelliklere sahip oldukları görülmektedir.

Hem tümör hem de çevresindeki sağlıklı dokular üzerinde mekanik ölçümler yapılarak, sağlıklı dokuların tümör dokularına dönüşürken sadece biyolojik değil aynı zamanda fiziksel değişimlere de uğradığı ortaya konmuştur (Kumar ve Weaver, 2009). Tümör ve sağlıklı dokular üzerinde histopatolojik incelemeler yapılabilirse, sahip oldukları biyolojik komponentler ile fiziksel özelliklerinin arasındaki ilişki daha iyi anlaşılabilir (Zhang ve diğ., 2008; Cieśluk ve diğ., 2020; Kawano ve diğ., 2015; Yarpuzlu ve diğ., 2014). Ayrıca sağlıklı dokudan kanserleşmeye giden yolda da ipuçları yakalanabilir.

Bu tez çalışması ile matematiksel modelleme ile hesaplamalı olarak değerleri bulunan ‘bilinmeyen’ parametrelerin ‘bilinen’ hale gelebilmeleri için biyolojik yapılar ile fiziksel karakteristiklerinin korelasyonunu incelemek gerekmektedir. Bu inceleme için, ileride histopatoloji analizleri yapılarak hücre sayıları, miyofibroblastlar, fibrojen hücreler, kolajen

yapıları vb. yapılarını tespit etmek ve mekanik özellikler ile ilişkilerinin araştırılması planlanmaktadır.

Örneğin karakteristik özelliklerini incelemek adına bilineer teori kullanılarak elastisite modül değerleri de elde edilmiştir. Elastisite modülleri, ayak ve lineer bölge olmak üzere zorlanma eğrisindeki iki farklı bölgeden elde edilmiştir. Böylece hem örneğin fizyolojik koşulları hakkında bir gösterge olan düşük zorlanma elastisite modülü hem de örnek sertliğinin bir göstergesi olan yüksek zorlanma elastisite modülü değerleri bulunmuştur. Literatürde dokuların ve tümörlerin mekanik karakterizasyonu ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen tekniklerin ve deney koşullarının farklılığından dolayı Young elastisite modülü değeri çok geniş bir ölçekteki değerlerle ifade edilmektedir (Comley ve Fleck, 2010; Escobar ve diğ., 2014). Bu tez çalışması sonucunda elde edilen Young elastisite modülü değerleri hem tümör hem de etrafındaki sağlıklı doku için literatürdeki geniş aralık içinde sonuçlar vermiştir. Elastisite modülü değerleri histopatolojik incelemelerle anlam kazanabilecek değerler olup bu tez çalışmasında sadece değerleri verilmiştir.

Viskoelastik malzemelerin özellikleri uygulanan zorlanma değerine göre değişkenlik göstermektedir (Lin, 2020; Gaur ve diğ., 2016). Bu çalışmadaki tüm ölçümler %30 zorlanma değerinde alınmıştır. Biyolojik dokuların hücre seviyelerinde yapılan çalışmalarda uygulanan kuvvetin değeri mikro- nano ölçeklerde olduğundan karşılık gelen zorlanma değeri de yine düşük olmaktadır. Ancak bu çalışmada hacimsel olarak büyük bir doku örneği üzerinde çalışıldığından hem uygulanan zorlanma değeri hem de karşılık gelen kuvvet daha büyük ölçektir.

Genel olarak tümör hücrelerinin elastisite modülleri ölçüldüğünde sağlıklı hücrelerden daha düşük olduğu görülmüştür (Kalli ve Stylianopoulos, 2018). Ancak tümör hücreleri sağlıklı hücreler gibi düzenli bir yapı oluşturmak yerine düzensiz ve kaotik yapılar oluşturdıklarından dolayı tümör dokusunun elastisite modülü sağlıklı dokulardan daha yüksektir. Ayrıca kanserin progresyonu ile doku sertliğinin arttığını ancak tümör hücresi sertliğinin de azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Bauer ve diğ., 2020; Li ve diğ., 2020).

Wang ve diğ. (2013) domuz karaciğer ve dalak örneklerinde gerilim rahatlama testini aynı örnek üzerinde sırasıyla 4 ve 3 farklı noktada her bir nokta üzerinde 5'er kere uygulayarak hem testin tekrarlanabilirliğini hem de test sonucu dokulardaki zararı gözlemlemişlerdir. Buna göre aynı doku üzerinde belirlenen farklı noktalardan elde edilen ilk ölçümler istatistiksel olarak

kabul edilebilir standart sapmada sonuçlar vermiştir. Ancak aynı noktalar üzerinde tekrarlanan ölçümler birbirlerinden oldukça farklı sonuçlar vermiş olup araştırmacılar bu durumu ilk ölçüm sonucu dokulardaki bazı yapıların bozulduğuna ve geri dönüşümsüz olarak kırıldığı şeklinde yorumlamışlardır. Ancak çalışmada histolojik analize yer verilmediği için hangi yapıların ölçümden etkilendiği belirsizdir. Bu çalışmaya dayanarak, sunulan tez çalışmasında belirlenen ölçüm noktaları üzerinden sadece birer kez ölçüm alınmıştır.

Tümördeki katı gerilimi ile sertlik birbirinden ayrı kavramlardır (Liu ve diğ., 2020; Ghosh ve Dawson, 2018). Tümördeki katı gerilimi, büyüme kaynaklı gerilim ve etrafındaki sağlıklı dokuya uyguladığı dolayısıyla etrafındaki sağlıklı dokunun da tümöre karşı uyguladığı gerilimin toplamından kaynaklanır. Tümörün elastisite modülü doğrudan etrafındaki sağlıklı doku ile olan gerilim ile ilişkilidir. Sertlik materyalin geometrisine bağlı bir terimken elastisite modülü materyalin karakteristik bir özelliğidir. Bu tez çalışmasında elde edilmiş olan E_n parametreleri tümör ve sağlıklı dokunun sertliği ile ilişkili parametrelerdir. Tümör dokusunun sertliği sağlıklı dokuya kıyasla çok daha fazladır. Sertliğin artması ise elastisitenin azaldığı anlamına gelir. Elastisitenin azalması viskoelastik olduğu kabul edilen canlı dokularında viskoz kısımların katkısının artmasına sebep olur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma ile tümör dokularında meydana gelen değişiklikleri yalnızca genetik/moleküler düzeye kısıtlamadan, fiziksel-mekanik özelliklerinin bir kısmını incelemek ve bu değişimler ile en iyi örtüşen matematik modelin oluşturulması amaçlanarak insan kolon orijinli adenokarsinomun peritoneal metastazının ve çevresindeki sağlıklı dokunun gerilim rahatlama davranışı incelenmiştir. Gerilim rahatlama davranışı ölçülerek matematiksel modellerle açıklanmış, gerilim rahatlama davranışını açıklayabilen matematiksel modelin tespiti için bir yaklaşım öne sürülmüş ve bilineer teoriye uygun olarak elastisite modülleri elde edilmiştir. Böylece tümör hücresine ait olan elde edilen veriler hem hastalığın teşhisi hem de tedavisinde faydalı olabilir. Tümörün sertliğinin derecesinin bilinmesi ve elastisite modülü değerlerinin ortak bir metodoloji ile ölçülebilir/değerlendirilir olması cerrahi tedavide özellikle, robotik cerrahi gibi uzaktan müdahalenin yapıldığı durumlar için uygulama kolaylığı sağlayabilecektir. Ayrıca elastisite modülünün tümör hücresinin büyümesi ve invaze olması ile de çok yakından ilişkili olması nedeni ile mekanik ölçümler ile elde edilen modelleme sonuçları kanserin yayılımı hakkında erken bir bilgi kaynağı olabilir.

Çapraz doğrulama yaklaşımına dayanarak, giricilik testine tabi tutulan sağlıklı dokuların mekanik davranışlarını açıklamak için 5-elementli DMW modelinin uygun bir model olduğu ve 7-elementli TMW modelinin ise tümör dokularının mekanik davranışlarını açıklamak için uygun bir model olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Gelecekte bu tez çalışmasının devamı olarak sadece tek bir örnek ile çalışmak yerine örnek sayısını arttırarak istatistiksel bir değerlendirme yapılabilmesi ve böylece literatürde eksik olduğu görülen çeşitli tümör dokularının elastisite modül değerlerinin bulunması düşünülmektedir. Ayrıca mekanik testler uygulanan örneklerin histopatolojik incelemeleri de yapılarak sağlıklı dokuların ve tümörlerin fiziksel özellikleri ile biyolojik yapıları arasındaki ilişkiyi analiz etmek planlanmaktadır. Ayrıca doku boyutundaki örneklerle farklı zorlanma değerlerinde ölçümler alınması ve zorlanma değerlerinin malzeme özelliklerinin analizine etkisinin araştırılması düşünülmektedir.

Bu sebeple, ileride sadece örneklem sayısını arttırmak değil aynı zamanda farklı evrelerdeki tümörlerin de hem mekanik hem de biyolojik özelliklerinin incelenmesi düşünülmektedir.

Yine gelecekte, viskoelastik modeller yerine poroelastik, poroviskoelastik vb. modellerin de dokuların mekanik davranışlarını açıklamak için kullanılması göz önünde bulundurulmaktadır.



KAYNAKLAR

Addae-Mensah, K.A. ve Wikswo, J.P., 2008, Measurement Techniques for Cellular Biomechanics In Vitro, *Experimental Biology and Medicine*, 233, 792.

Ahn, B. ve Kim, J., 2010, Measurement and characterization of soft tissue behavior with surface deformation and force response under large deformations. *Med Image Anal.*, 14(2), 138-48.

Armitage, O. E. ve Oyen, M. L., 2017, Indentation across interfaces between stiff and compliant tissues., *Acta Biomaterialia*, 56, 36–43.

Baran, B.B. ve Basdogan, C., 2010, Force-based calibration of a particle system for realistic simulation of nonlinear and viscoelastic soft tissue behavior., *Haptics: Generating and Perceiving Tangible Sensations*, 23–28.

Bauer, J., Emon, A. B., Staudacher, J. J., Thomas, A. L., Zessner-Spitzenberg, J., Mancinelli, G., Krett, N., Saif, M. T. ve Jung, B., 2020, Increased stiffness of the tumor microenvironment in colon cancer stimulates cancer associated fibroblast-mediated prometastatic activin A signaling., *Scientific Reports*, 10:50.

Brunelli, M., Perrault, C.M. ve Lacroix, D., 2017, Mechanical Response of 3D Insert PCL to Compression, *Journal of Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 65, 478-489.

Chandrashekar, N., Slauterbeck, J. ve Hashemi, J., 2012, Effects of cyclic loading on the tensile properties of human patellar tendon., *The Knee*, 19, 65-68.

Cheng, L., Xia, X., Yu, W., Scriven, L.E. ve Gerberich, W.W., 2000, Flatpunch indentation of viscoelastic material., *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, Volume 38, Issue 1, 10-22.

Cieśluk, M., Pogoda, K., Deptuła, P., Werel, P., Kułakowska, A., Kochanowicz, J., Mariak, Z., Łysoń, T., Reszeć, J. ve Bucki, R., 2020, Nanomechanics and Histopathology as Diagnostic Tools to Characterize Freshly Removed Human Brain Tumors., *International Journal of Nanomedicine*, 15, 7509-7521.

Comley, K. ve Fleck, N. A., 2010, A micromechanical model for the Young's modulus of adipose tissue., *International Journal of Solids and Structures*., 47, 2982-2990.

Constitutive equations: Viscoelasticity.,
<http://websites.umich.edu/~bme456/ch7consteqviscoelasticity/bme456consteqviscoelasticity.htm>
 Erişim tarihi: 19.05.2022

Dimitriadis, E.K., Horkay, F., Maresca, J., Kachar, B. ve Chadwick, R.S., 2002, Determination of elastic moduli of thin layers of soft material using the atomic force microscope., *Biophysical Journal*, 82(5), 2798–2810.

Duboeuf, F., Liebgott, H., Basarab, A., Brusseau, E., Delachartre, P. ve Vray, D., 2007, Static mechanical assessment of elastic Young's modulus of tissue mimicking materials used for medical imaging, *29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 3450-3453.

Egorov, V., Tsyuryupa, S., Kanilo, S., Kogit, M. ve Sarvazyan, A., 2008, Soft tissue elastometer., *Med Eng Phys*., 30(2), 206-12.

Emon, B., Bauer, J., Jain, Y., Jung, B., ve Saif, T., 2018, Biophysics of Tumor Microenvironment and Cancer Metastasis- A Mini Review, *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 16, 279-287.

Engler, A. J., Richert, L., Wong, J., Picart, C. ve Discher, D. E., 2004, Surface probe measurements of the elasticity of sectioned tissue, thin gels and polyelectrolyte multilayer films: correlations between substrate stiffness and cell adhesion., *Surf. Sci.*, 570, 142–154.

Escobar, P., Wittles S., Asfour, S. ve Latta, L., 2014, Mechanical characteristics of muscle, skin and fat- Elastic moduli for finite element modeling of limbs., *ORS 2014 Annual Meeting*.

Findley, W.N., Lai, J.S. ve Onaran, K., 1989, *Creep and Relaxation of Nonlinear Viscoelastic Materials: With an Introduction to Linear Viscoelasticity*., Courier Dover Publications, New York, 50–57.

Fischer-Cripps, A.C., 2000, *Introduction to Contact Mechanics*. Springer, Massachusetts, 1–30, 201-218.

Fung, Y., 1993, *Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues.*, Springer, New Jersey, 22–65.

Gaur, P., Chawla, A., Verma, K., Mukherjee, S., Lalvani, S., Malhotra, R. ve Mayer, C., 2016, Characterisation of Human Diaphragm at High Strain Rate Loading, *Journal of Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 60, 603-616.

Ghosh, D. ve Dawson, M., 2018, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Bölüm: Microenvironment Influences Cancer Cell Mechanics from Tumor Growth to Metastasis.

Gilbert, R., Eich, R. H. ve Auchincloss Jr., J. H., 1958, Application of Hooke's Law to the Elastic Properties of the Lung. *Am Rev Tuberc.*, 77(5), 863-6.

Göksu, E. ve Kazan, S., 2017, Metastazların Moleküler Mekanizmaları, *Türk Nöroşir Derg.*, 27(2), 137-142.

Hanahan, D. ve Weinberg, R.A. 2000. "The Hallmarks of Cancer", *Cell*, 100, 57-70.

Hanahan, D. ve Weinberg, R.A., 2011, Hallmarks of Cancer: The Next Generation, *Cell*, 144.

Jafari, H., 2021, A new general integral transform for solving integral equations., *J Adv Res*, 32, 133-138.

Kalli, M. ve Stylianopoulos, T., 2018, Defining the Role of Solid Stress and Matrix Stiffness in Cancer Cell Proliferation and Metastasis., *Front. Oncol.*

Kawano, S., Kojima, M., Higuchi, Y., Sugimoto, M., Ikeda, K., Sakuyama, N., Takahashi, S., Hayashi, R., Ochial, A. ve Saito, N., 2015, Assessment of Elasticity of Colorectal Cancer Tissue, Clinical Utility, Pathological an Phenotypical Relevance, *Cancer Sci.*, 106, 1232-1239.

Kayıkçı, R. Ve Aktaş, G., Sakarya Üniversitesi Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Deney Föyü.

Kiss, M.Z., Varghese, T. ve Hall, T.J., 2004, Viscoelastic characterization of in vitro canine tissue., *Physics in Medicine and Biology*, 49, 4207–4218.

Kondrashov, I. P., Pavlova, P. L. ve Kondrashov, P. M., 2020, Determination of Newtonian fluid viscosity and design constants of a rotary viscometer., *J. Phys.: Conf. Ser.* 1515 042058.

Korhonen, R. K. ve Saarakkala, S., 2010, *Theoretical Biomechanics*, Bölüm: Biomechanics and Modeling of Skeletal Soft Tissues. Intechopen. London.

Kumar, S. ve Weaver, V.M., 2009, Mechanics, malignancy, and metastasis: the force journey of a tumor cell., *Cancer Metastasis Rev*, 28(1-2), 113-27.

Lakhtakia, R., 2014, A Brief History of Breast Cancer, *Sultan Qaboss University Med J*, 14 (2), 166-169.

Lekka, M., Pogoda, K., Gostek, J., Klymenko, O., Prauzner-Bechcicki, S., Wiltowska-Zuber, J., Jaczewska, J., Lekki, J. ve Stachura, Z., 2012, Cancer cell recognition – mechanical phenotype., *Micron*, 43(12), 1259-66.

Li, Z. L., Wang, Z. J., Wei, G. H., Yang, Y. ve Wang, X. W., 2020, Changes in extracellular matrix in different stages of colorectal cancer and their effects on proliferation of cancer cells., *World J Gastrointest Oncol.*, 12(3), 267-275.

Lin, C. Y., 2020, Alternative form of standard linear solid model for characterizing stress relaxation and creep: Including a novel parameter to solids of a viscoelastic solid., *Front. Mater.*

Liu, C., Pei, H. ve Tan, F., 2020, Matrix stiffness and colorectal cancer., *OncoTargets and Therapy*, 13, 2747-2755.

Lopez-Guerra, E. A. ve Solares, S. D., 2014, Modeling viscoelasticity through spring–dashpot models in intermittent-contact atomic force microscopy., *Beilstein J Nanotechnol*, 5, 2149-2163.

Machiraju, C., Phan, A.-V., Pearsall, A.W. ve Madanagopal, S., 2006, Viscoelastic studies of human subscapularis tendon: relaxation test and a Wiechert model., *Comput Methods Programs Biomed.*, 83(1), 29-33.

MacManus, D. B., Gilchrist, M. D. ve Murphy, J. G., 2017, An empirical measure of nonlinear strain for soft tissue indentation., *R Soc Open Sci.*, 4(11), 170894.

Marqueti, R.D.C., Neto, I.V.D.S., Barin, F.R. ve Ramos, G.V., Exercise and Tendon Remodeling Mechanism, *Intechopen Chapter*.

Martin, J. D., Seano, G. ve Jain, R. K., 2019, Normalizing Function of Tumor Vessels: Progress, Opportunities, and Challenges, *Annu Rev Physiol*, 81, 505-534.

Misra, S., Ramesh, K. T. ve Okamura, A. M., 2008, Modeling of tool-tissue interactions for computer-based surgical simulation: A literature review., *Presence Teleoperators & Virtual Environments*, 17 (5), 463-491.

Mukherjee, S., 2012, *Tüm Hastalıkların Şahı*, Domingo Yayınları, İstanbul

Murata, H., Shigeto, N. ve Hamada, T., 1990, Viscoelastic properties of tissue conditioners — stress relaxation test using Maxwell model analogy., *J Oral Rehabil.*, 17(4), 365-75.

Nia, H. T., Liu, H., Seano, G., Datta, M., Jones, D., Rahbari, N., Incio, J., Chauhan, V. P., Jung, K., Martin, J. D., Askoxylakis, V., Padera, T.P., Fukumura, D., Boucher, Y., Hornicek, F. J., Grodzinsky, A. J., Baish, J. W., Munn, L.L. ve Jain, R. K., 2016, Solid stress and elastic energy as measures of tumour mechanopathology, *Nat Biomed Eng.*, 1, 0004.

Nia, H. T., Munn, L. L. ve Jain, R. K., 2020, Physical traits of cancer, *Science*, 370(6516), eaaz0868.

Oyen, M. L., 2006, Analytical techniques for indentation of viscoelastic materials., *Philosophical Magazine*, 86 (33-35), 5625-5641.

Özbilgin, MK. ve Salehi Gareveran, M., 2016, Kanser ve Metastaz Gelişiminde Mikroçevre, *Türkiye Klinikleri J Radiat Oncol-Special Topics*, 2(1), 56-64.

Pailler-Mattei, C., Bec, S. ve Zahouani, H., 2008, In vivo measurements of the elastic mechanical properties of human skin by indentation tests., *Med. Eng. Phys*, 30(5), 599-606.

Park, S., Tao, J., Sun, L., Fan, C. M. ve Chen, Y., 2019, An Economic, Modular, and Portable Skin Viscoelasticity Measurement Device for In Situ Longitudinal Studies., *Molecules*, 24(5), 907.

Qiang, B., Greenleaf, J., Oyen, M. ve Zhang, X., 2011, Estimating material elasticity by spherical indentation load-relaxation tests on viscoelastic samples of finite thickness., *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.*, 58(7), 1418-29.

Ramadan, S., Paul, N. ve Naguib, H. E., 2017, Standardized static and dynamic evaluation of myocardial tissue properties. *Biomedical Materials*, 12, 025013.

Ranzani, T., Cianchetti, M., Gerboni, G., Falco, I.D. ve Menciassi, A., 2016, A Soft Modular Manipulator for Minimally Invasive Surgery: Design and Characterization of a Single Module, *IEEE Transactions on Robotics*.

Remmerbach, T.W., Wottawah, F., Dietrich, J., Lincoln, B., Wittekind, C. ve Guck, J., 2009, Oral cancer diagnosis by mechanical phenotyping., *Cancer Res.*, 69(5), 1728-32.

Rothhammer, B., Marian, M., Rummel, F., Schroeder, S., Uhler, M., Kretzer, J. P., Tremmel, S. ve Wartzack, S., 2021, Rheological behavior of an artificial synovial fluid - influence of temperature, shear rate and pressure., *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials.*, 115, 104278.

Roylance, D., 1995, *Mechanics of Materials.*, Willey, 235- 255.

Sakamoto, M., Li, G., Hara, T. ve Chao, E. Y. S., 1996, A new method for theoretical analysis of static indentation test., *J. Biomechanics*, 29, 679–685.

Samur, E., Sedef, M., Basdogan, C., Avtan, L. ve Duzgun, O., 2007, A robotic indenter for minimally invasive measurement and characterization of soft tissue response., *Med Image Anal.*, 11(4), 361-73.

Sapra, R. L., 2014, Using R2 with caution., *Current Medicine Research and Practice*, 4, 130-134.

Schiavi, A., Cuccaro, R. Ve Troia, A., 2022, Functional mechanical attributes of natural and synthetic gel-based scaffolds in tissue engineerin: Strain-stiffening effects on apparent elastic modulus and compressive toughness., *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials.*, 126, 105066.

Schwartz, J. M., Denninger, M., Rancourt, D., Moisan, C., Laurendeau, D., 2005, Modelling liver tissue properties using a non-linear visco-elastic model for surgery simulation., *Med Image Anal.*, 9(2), 103-12.

Sedef, M., Samur, E. ve Basdogan, C., 2006, Real-time finite-element simulation of linear viscoelastic tissue behavior based on experimental data. *IEEE Comput Graph Appl.* 26(6), 58-68.

Shen, Y., Schmidt, T. ve Diz-Munoz, A., 2020, Protocol on tissue preparation and measurement of tumor stiffness in primary and metastatic colorectal cancer samples with an atomic force microscope., *STAR Protocols*, 1, 100167.

Stewart, D.C., Rubiano, A., Dyson, K., ve Simmons, C.S., 2017, Mechanical Characterization of Human Brain Tumors From Patients and Comparison to Potential Surgical Phantoms, *Plos One*.

Stylianopoulos, T., 2017, The solid mechanics of cancer and strategies for improved therapy., *J Biomech Eng*, 139(2), 10.1115/1.4034991.

Suki, B. ve Bates, J.H., 1991, A nonlinear viscoelastic model of lung tissue mechanics., *J Appl Physiol (1985)*. 71(3), 826-33.

Sumi, C., 2006, Reconstructions of shear modulus, poisson's ratio, and density using approximate mean normal stress lambda epsilon alpha alpha as unknown., *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.*, 53(12), 2416-34.

Suresh, S., 2007, Biomechanics and biophysics of cancer cells. *Acta Biomater.* 3(4), 413-38.

Tilghman, R.W., Cowan, C.R., Mih, J.D., Koryakina, Y., Gioeli, D., Slack-Davis, J.K., Blackman, B.R., Tschumperlin, D.J. ve Parsons, J. T., 2010, Matrix Rigidity Regulates Cancer Cell Growth and Cellular Phenotype, *Plos One*, 5(9), e12905.

Van Houten, E. E. W., Doyley, M. M., Kennedy, F. E., Weaver, J. B. ve Paulsen, K. D., 2003, Initial in vivo experience with steady-state subzone-based MR elastography of the human breast., *Journal of Magnetic Resonance Imaging.*, 17, 72-85.

Viscoelasticity and Hysteresis., <https://www.doitpoms.ac.uk/tlplib/bioelasticity/viscoelasticity-hysteresis.php> Erişim tarihi: 19.05.2022.

Voutouri, C. ve Stylianopoulos, T., 2018, Accumulation of mechanical forces in tumors is related to hyaluronan content and tissue stiffness., *Plos One*, 13(3), e0193801.

Wang, X., Schoen, J.C. ve Rentschler, M.E., 2013, A Quantitative Comparison of Soft Tissue Compressive Viscoelastic Model Accuracy, *Journal of The Mechanical Behaviour of Biomedical Materials*, 20, 126-136.

Waters, N. E., 1965, The indentation of thin rubber sheets by cylindrical indentors., *Br. J. Appl. Phys.*, 16, 1387.

Yang, Y., Bagnaninchi, P. O., Ahearne, M., Wang, R. K. ve Liu, K. K., 2007, A novel optical coherence tomography-based micro-indentation technique for mechanical characterization of hydrogels., *J R Soc Interface.*, 4(17), 1169–1173.

Yarpuzlu, B., Ayyildiz, M., Tok, O. E., Aktas, R. G., Basdogan, C., 2014, Correlation between the mechanical and histological properties of liver tissue. *Journal of The Mechanical Behaviour of Biomedical Materials*, 2014, 29, 403-16.

Zaman, M.H., Trapani, L.M., Sieminski, A., MacKellar, D., Gong, H., Kamm, R.D., Wells, A., Lauffenburger, D.A. ve Matsudaira, P., 2006, Migration of Tumor Cells in 3D Matrices is Governed by Matrix Stiffness Along with Cell-Matrix Adhesion and Proteolysis, *PNAS*, 103(29), 10889-10894.

Zhai, L., Palmeri, M. L., Bouchard, R. R., Nightingale, R. W. ve Nightingale, K. R., 2008, An integrated indenter-arFI imaging system for tissue stiffness quantification., 2, *Ultrason Imaging.*, 30(2), 95-111.

Zhang, H., Frederiks, T., Xiong, G., Qi, Y., Rychahou, P.G., Li, J.D., Pihlajaniemi, T., Xu, W. Ve Xu, R., 2018, Membrane Associated Collagen XIII Promotes Cancer Metastasis and Enhances Anoikis Resistance, *Breast Cancer Research*, 20, 116.

Zhang, M., Nigwekar, P., Castaneda, B., Hoyt, K., Joseph, J.V., Sant'Agnese, A.D., Messing, E.M., Strang, J.G., Rubens, D.J. ve Parker, K.J., 2008, Quantitative Characterization of Viscoelastic Properties of Human Prostate Correlated with Histology, *Ultrasound in Med. & Biol.*, 34(7), 1033-1042.

Zörner, S., Kaltenbacher, M., Lerch, R., Sutor, A. ve Döllinger, M., 2010, Measurement of The Elasticity Modulus of Soft Tissues, *Journal of Biomechanics*, 43, 1540-1545.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANSERLERİNDE TÜMÖR DOKULARININ BİYOMEKANİK ÖZELLİKLERİNİN MATEMATİKSEL MODELLEMESİ

ORJİNALLIK RAPORU

%**6**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**4**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**1**

YAYINLAR

%**3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

Submitted to The Scientific & Technological
Research Council of Turkey (TUBITAK)

Öğrenci Ödevi

%**2**

2

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%**1**

3

Submitted to Istanbul University

Öğrenci Ödevi

<%**1**

4

www.turkiyeklinikleri.com

İnternet Kaynağı

<%**1**

5

www.internetajans.com

İnternet Kaynağı

<%**1**

6

earsiv.anadolu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

7

yaslanmarehberimdotorg.wordpress.com

İnternet Kaynağı

<%**1**

8

dokumen.pub

İnternet Kaynağı

<%**1**

ETİK KURUL İZİN YAZISI

Uyarı: Canlı denekler üzerinde yapılan tüm araştırmalar için Etik Kurul Belgesi alınması zorunludur.

- ☒ Etik Kurul izni gerekmektedir.
- ☐ Etik Kurul izni gerekmemektedir.

Necla KURT YUSUF
(İmza)

XXXXXX





KURUM İZNİ YAZILARI

Uyarı: Canlı ve cansız deneklerle yapılan tüm çalışmalar için kurum izin belgelerinin eklenmesi zorunludur. Gizlilik ve mahremiyet içeren durumlarda kurum adı kapatılmalıdır.

- ☒ Kurum izni gerekmektedir.
- ☐ Kurum izni gerekmemektedir.

Necla KURT YUSUF
(İmza)