

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MATEMATİK ANABİLİM DALI**



**METASTATİK TÜMÖR BÜYÜMESİNİN DİNAMİK
MODELLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HATİCE ZOR

DENİZLİ, TEMMUZ - 2017

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MATEMATİK ANABİLİM DALI**



**METASTATİK TÜMÖR BÜYÜMESİNİN DİNAMİK
MODELLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HATİCE ZOR

DENİZLİ, TEMMUZ - 2017

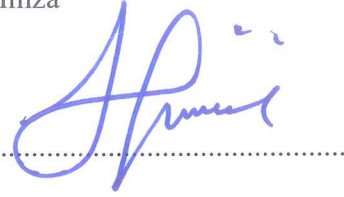
KABUL VE ONAY SAYFASI

HATİCE ZOR tarafından hazırlanan "METASTATİK TÜMÖR BÜYÜMESİNİN DİNAMİK MODELLERİ" adlı tez çalışmasının savunma sınavı 28.07.2017 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Matematik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Prof. Dr. Uğur YÜCEL



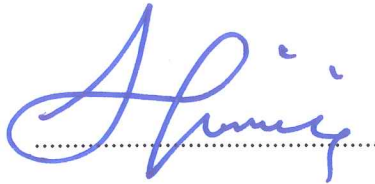
Üye
Doç. Dr. Özcan SERT
Pamukkale Üniversitesi



Üye
Yrd. Doç. Dr. Gamze YÜKSEL
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi



Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 02/08/2017 tarih ve ...30/14... sayılı kararıyla onaylanmıştır.



Prof. Dr. Uğur YÜCEL

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğine beyan ederim.



Hatice ZOR

ÖZET

METASTATİK TÜMÖR BÜYÜMESİNİN DİNAMİK MODELLERİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ
HATİCE ZOR
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MATEMATİK ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. UĞUR YÜCEL)

DENİZLİ, TEMMUZ - 2017

Bu tezde, kanser biyolojisine ve tedavisine kısa bir giriş, metastatik kanserin yayılımını ve kanser karşıtı ilaçların farklı dozlarına nasıl tepki verebileceğini tanımlamak için matematiksel popülasyon dinamikleri modellerinin kullanımı üzerine odaklanılarak sunulmaktadır. Bu çerçevede, tek tümörlü büyüme modellerinin analitik çözümleri, popülasyon dinamiği modelleri ve popülasyon dinamikleri sistemlerini incelemek için analitik yaklaşımlar düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Matematiksel modelleme, metastatik tümör, metastaz, tek tümör büyümesi, popülasyon dinamikleri modelleri, biyolojik modelleme

ABSTRACT

**DYNAMIC MODELS OF METASTATIC TUMOR GROWTH
MSC THESIS
HATİCE ZOR
PAMUKKALE UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE
MATHEMATICS**

(SUPERVISOR:PROF. DR. UĞUR YÜCEL)

DENİZLİ, JULY 2017

In this thesis, a brief introduction to cancer biology and treatment is presented with a focus on the use of mathematical population dynamics models to describe the spread of metastatic cancer and how it could respond to different dosing of anti-cancer drugs. Within this framework, analytical solutions of single-tumor growth models, population dynamics models and analytical approaches for studying the population dynamics systems are considered.

KEYWORDS: Mathematical modelling, metastatic tumor, metastasis, single tumor growth, population dynamics models, biological modelling

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
TABLO LİSTESİ	v
ÖNSÖZ.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. TEK TÜMÖR BÜYÜMESİ İÇİN ADI DİFERANSİYEL DENKLEM MODELLERİ.....	6
2.1 Lineer Homojen Olmayan Model (Sabit Büyüme Modeli).....	7
2.2 Biçimsel Büyüme Modeli (Lojistik Model)	8
2.3 Lineer Ayrılabilir Büyüme Modeli (Lineer Büyüme Modeli)	8
3. EĞRİ UYDURMA VE BİYOLOJİK MODELLEME.....	10
3.1 Verilere Eğri Uydurma	11
3.2 En Küçük Kareler Yöntemi	19
3.3 Tek Tümör Büyümesinin Adi Diferansiyel Denklem Modelleri için Eğri Uydurma	27
3.4 Hataların Hesaplanması.....	30
4. POPULASYON DİNAMİK MODELLERİ.....	32
4.1 Mc Kendrick-Von Foerster Matematiksel Modeli	32
4.2 Mc-Kendrick Von-Foerster Modeli İçin Sonuçlar	39
4.3 Von-Foerster Modelinde İlaç Etkisinin İncelenmesi.....	40
4.4 Von-Foerster Modelinin Sayısal Olarak Hesaplanmış Çözümleri	42
5. BECKER-DOERING TİPİ POPULASYON DENGE MODELİ.....	45
5.1 Becker-Doering Modelinin Sayısal Sonuçları.....	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
7. KAYNAKLAR.....	50
8. EKLER.....	54
8.1 EK A.....	54
Tek Tümör Büyümesi İçin Adi Diferansiyel Denklem Modellerinin Açık Çözümleri	54
8.2 EK B	61
Tek Tümör Büyümesinin Adi Diferansiyel Denklem Modelleri için Uydurulan Eğrilerin Matlab Kodları:	61
8.3 EK C	64
Mc Kendrick-Von Foerster Modelinin Matematiksel Alt yapısı-Bileşik Hipergeometrik Fonksiyon	64
9. ÖZGEÇMİŞ	67

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1: Metastazların kan dolaşımı ve lenf sistemi ile dağılması	3
Şekil 3.2: Üstel bozulma eğilimi ile Tablo 3.1 ile verilmiş olan verilerin grafiği .	12
Şekil 3.3: Tablo3.2 deki verilerin yarı logaritmik eğrisi $(t, \ln(y))$	15
Şekil 3.4: Fonksiyon $f_2(t)$ nin grafiği.....	16
Şekil 3.5: $y = -0.2x + 2.9$ fonksiyonunun grafiği	20
Şekil 3.6: $y = -0.1667x + 2.7667$ fonksiyonunun grafiği	26
Şekil 3.7: En küçük kareler yaklaşımı, gerçek veriler ve eğrinin karşılaştırılması	26
Şekil 3.8: $genlik = 0.01$ durumunda uydurulmuş olan eğrilerin grafiği	28
Şekil 3.9: $genlik = 0.1$ durumunda uydurulmuş olan eğrilerin grafiği.....	29
Şekil 3.10: $genlik = 0.2$ durumunda uydurulmuş eğrilerin grafiği.....	30
Şekil 4.11: $a = 0.00286$ durumunda Gompertz Büyüme Oranı ile Asimptotik Koloni Büyüklük Dağılımı.....	37
Şekil 4.12: $a = 0.0143$ durumunda Gompertz Büyüme Oranı ile Asimptotik Koloni Büyüklük Dağılımı.....	37
Şekil 4.13: $\alpha = 0.4$ durumunda Gompertz Büyüme Oranı ile Asimptotik Koloni Büyüklük Dağılımı.....	38
Şekil 4.14: $\alpha = 0.8$ durumunda Gompertz Büyüme Oranı ile Asimptotik Koloni Büyüklük Dağılımı.....	38
Şekil 4.15: $b = 3.65 \times 10^{10}$ durumunda Gompertz Büyüme Oranı ile Asimptotik Koloni Büyüklük Dağılımı.....	39
Şekil 4.16: Hesaplanmış dağılım fonksiyonu $t = 10$ için $g(x) = kx$ durumu $(m = 5.3 \times 10^{-8}, \alpha = 0.663, k = 0.3)$	43
Şekil 4.17: Hesaplanmış dağılım fonksiyonu için $t = 10$ durumu $(a = 0.00286, \alpha = 0.663, b = 7.3 \times 10^{10}, m = 5.3 \times 10^{-8}, \lambda = 5.8057 \times 10^{-3})$	44

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3.1: t zaman aralığında tedavisi yapılan akciğer tümörü büyüklükleri.....	11
Tablo 3.2: Tablo 3.1'deki verilerin yarı logaritmik dönüşümleri	14

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm danışmanım Prof. Dr. Uğur YÜCEL'e teşekkürü bir borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Akademik çalışmalara beraber başladığımız tüm sürecini ve sıkıntılarını birlikte atlattığımız samimiyetini ve desteğini her zaman hissettiğim arkadaşım Şule ÇÜRÜK ve manevi olarak bizi her zaman destekleyen Doç. Dr. Serpil HALICI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca maddi ve manevi desteğini her zaman hissettiğim aileme de sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

1. GİRİŞ

Kanser kelime anlamı olarak bir organ veya dokudaki hücrelerin düzensiz olarak bölünüp çoğalmasıyla oluşan kötü tümörlere denir. Kanser (cancer) terimi Yunan fizikçi Hipocrates (M.Ö. 460-370) tarafından tanıtılmıştır. Genel anlamda ise kanser, vücudun çeşitli bölgelerindeki hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile oluşan hastalık türüdür. Çok çeşitli kanser türleri olmasına rağmen, hepsinin başlangıcı hücrelerin kontrol dışı çoğalmasıdır.

Bütün kanser türleri vücudun temel yapı taşı olan hücrelerde gelişir. Kanser nasıl oluştuğunu anlamak için normal hücrelerin nasıl kanserli hücrelere dönüştüğünü anlamak gerekir. Vücuttaki sağlıklı hücreler bölünebilme yeteneğine sahiptirler. Bu özellik ölen hücrelerin yenilenmesi ve yaralanan dokuların onarılması amacıyla kullanılır. Yaşamın ilk yıllarında hücreler daha hızlı bölünürken, ilerleyen yaşlarda bu hız azalır. Fakat hücrelerin bu yetenekleri sınırlıdır. Her hücrenin yaşamı süresince belirli bir bölünebilme sayısı vardır. Hücrelerin doğal bölünebilme sürecinden çıkması ve kontrolsüz bölünüp çoğalması fazladan bir büyüklük veya tümör oluşturur. Kanserli hücrelerde hasar görmüş DNA'lar onarılamaz ve kontrolsüz çoğalma başlar. DNA'ların hasar görmesinin sebebi çevresel etkenler (kimyasallar, virüsler vs.) olabilir.

Son zamanlarda kanser batı dünyasında erken ölümlerin sebebi olarak kalp rahatsızlıklarını geçmektedir (Byrne,1999a). Dünya Sağlık Örgütü Ulusal Ajansı'nın kanser üzerine yaptığı araştırmalarda raporlanan dünya çapındaki kanser oranları (Pisani ve diğ., 2001); yetişkinlerde kanser tanısının en fazla Kuzey Amerika'da olduğunu ve bunu yakın olarak Kuzay Avrupa, Avusturalya ve Yeni Zellanda'nın takip ettiğini ortaya koymuştur. 1994'te Britanya'da insanlarda yaşam süreleri boyunca hastalığın gelişiminde beklenen süre üçte birdir (Imperial Cancer Research Fund, 1994). O zamanki eğilimlere dayalı olarak 2010'da bu oran ikide bir olur (Perumpanani, 1996). Benzer bir çalışma olarak Avusturalya Enstitüsü Yardım ve Sağlık Kurumu'nun (1999) yayınında 1999'da Avusturalya'da geçerli olan oranlar üçte bir erkek ve dörtte bir kadınların hayatının ilk 75 yılında kanserin doğrudan

etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca yaklaşık olarak hayatın 254000 olası yılında her yıl toplumda 75 yaşının altında insanlar kanser sebebiyle hayatlarını kaybederler. Kanser şu anda erkek ölümlerinin %29'u kadın ölümlerinin ise %25'i için geçerlidir (Araujo ve Mc Elwain, 2004).

Tüm bu açıklamalara rağmen kanser çalışmaları yeni değildir. Porter (1997) bıçakla tümör etrafındaki sağlıklı dokuyu kesen ve demir ile dağlama yolu ile kanı durduran Amidanın Aetiusun'u örnek vererek meme kanseri operasyonlarının antik dönemlerde de olduğunu iddia etmiştir. Meme kanserinin tarihi üzerinde yapılmış olan bilimsel incelemelerde Olson (2002) dünyada medikal uygulama yapan kişilerin günümüzde olduğu gibi çağlar öncesinde de bu hastalık ile mücadele ettiğini açıklamıştır. Mısırlıların Yeni Krallığı -3500 yıldan daha fazla zaman önce- bunu ilk kez uygulamıştır. Ward (1997), Antik Yunan, Mısır ve Roma'nın çeşitli metinlerinden dönem fizikçilerinin kanserin doğallığının daha iyi farkına vardığını ve doğru tanı ve tedavi yapacak yetenekte olduklarını ileri sürer (Araujo ve Mc Elwain, 2004).

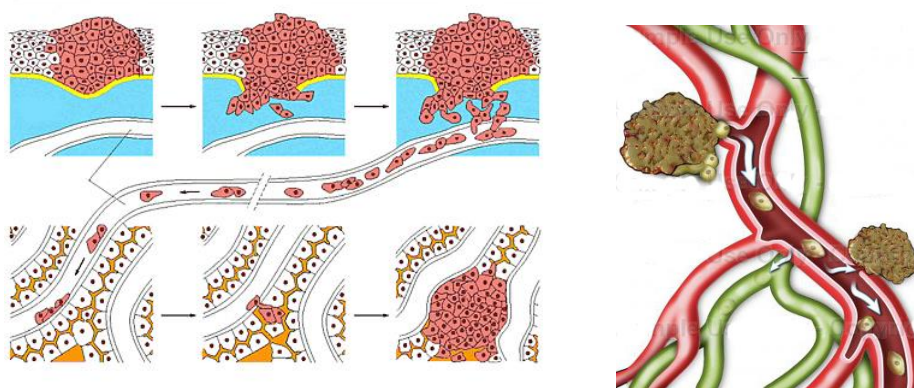
Açıkça tümör büyümesi çalışması ve anti kanser terapilerinin gelişimi önemli bir iştir. Gatenby (1998), tümör biyolojisi üzerine son araştırmalarında özellikle moleküler biyolojiden yeni teknikler kullanmayı açıklar. Tüm bu verilerin uygunluğu içinde kavramsal iskelet eksiktir.

Birçok kanser türünde tedavinin yetersiz kalması bu hastalıktaki ölüm oranlarının yüksek olmasına sebep olmaktadır. Aslında, Byrne (1999a) "etkili tedavileri geliştirmek amacıyla, kanser büyümesinin mekanizmalarının kontrolünü belirlemek önemlidir, nasıl etkileşim gösterdiği ve nasıl hastalığı daha kolay yok etmek (veya yönetmek) için idare edilebileceğini belirlemek önemlidir" açıklaması ile farklı disiplinlerin önemini anlatır. Bu durum farklı disiplinlerden bilim adamlarını kanserin nedenleri ve tedavi yöntemleri üzerine araştırma yapmaya sevk etmiştir. Özellikle son 30 yıldır bu konu matematiksel olarak ele alınmıştır. Katı tümörün büyümesi ve gelişiminin farklı görünüşlerini açıklayan matematiksel modellerin çözümü sayesinde uygulamalı matematikçiler tümör gelişimini kontrol edebilen mekanizmaları kavramayı ispatlamak için tamamlayıcıdır. Ayrıca kanser hastalığındaki çeşitli süreçlerin matematiksel olarak modellenmesi konu ile ilgili

yapılan araştırmalara, kliniksel ve deneysel çalışmalara destekleyici ve n açıcı nitelikte pek çok yönden katkı sağlamıştır.

Tıpcılarla birlikte çalışan matematikçiler diferansiyel denklemler aracılığı ile kanserin gelişimini zmeye çalışırlar. Burada beklenen ise matematiksel modellemeler ile kanserin oluşumunu ve ilerleyişini anlamaktır. Bu ilerleyişte bahsedilen belirli bir büyüklüğe ulaşmış olan tümör büyüklüğünün ilk başlangıcını anlamayı veya gelecekte ne kadar büyüyebileceğini öngörebilmeyi kapsar. Dahası klinisyenler yeni yollar ararken matematiksel modellerin öneminin giderek farkına varmışlardır. Őimdiki medikal teknikler ile tümör büyümesinin görünüşünün altında yatan çeşitli olası mekanizmaları ayırt etmek daha zordur (Kunz-Schughart ve diğ., 1998).

Tümörler iyi huylu ve kötü huylu olmak üzere iki Şekilde incelenir. Halk arasında kötü huylu tümör olarak bilinen metastaz, yunanca meta ve states kelimelerinin birleşmesiyle oluşur. Metastaz kanserin köken aldığı organdan çıkararak diğer organlara yayılmasıdır. Şekil 1.1’de görüldüğü gibi metastazlar kan dolaşımı veya lenf sistemi aracılığıyla yayılırlar (Iwata ve diğ. 2000). Herhangi bir organda oluşmuş olan tümörün başka bir organa geçmesi yeni organda metastaz yaptığı anlamına gelir ve ilk tümörün oluştuğu organın metastazı olarak adlandırılır. Tedavisi ilk tümörün oluştuğu organa göre yapılır.



Şekil 1.1: Metastazların kan dolaşımı ve lenf sistemi ile dağılması

Ruoslahti (1996) tarafından açıklandığı gibi metastazların vücuttaki uzak bölgelere yayılması ile kanser daha ölümcül olur. Cerrahlar ilk tümörü nispeten kaldıracabilir ancak metastazlara sahip olan kanserler ulaşılması imkansız olan birçok

bölgeye yerleşebilirler. Bu sebeple metastazlar ve kanser hücreleri tarafından normal dokuların istilası kötü tümörün istilasidir. Weiss (2000) metastazların temel ilişkilerinde ilk tümörü tanımladı ve bunun kliniksel önemini belirtti. Kleinermann ve Liotta uzak metastazların gelişimi ile yerel kandanların ilk tümör istilasını ilişkilendiren Cruveilier'in çalışması (Cruveilier 1829) ile damar istilasının sonucu ile serbest bırakılan tümör hücrelerinin kavramını ilk olarak 1800'lerde önerildiğini ileri sürdüler. Lomer (1883) metastazlarda başlayan serbest tümör hücrelerini tanımladı.

Tek tümör büyümesi çalışmaları matematikçiler arasında önemli bir popülerliğe sahip olmasına rağmen, yirminci yüzyılın başlarında başlangıcı belirleyen faktörler; serbest tümör hücrelerinin zaman süreci ve mekanizması şeklinde bilgiler olarak toplanmıştır (Kleinerman ve Liotta, 1977). Aslında 1970'lere kadar metastatik sürecin dinamiklerini açıklamak için nicel deneysel çalışmalar ve matematiksel modeller kullanılmadı. Deneysel modeller ilk olarak Liotta ve diğ. (1940) tarafından, organ nakli ve akciğerde kümelenen metastazların tümörleri tarafından başlatılan ana sürecin bazılarını ölçmek yani tümör hücreleri içinde verilen oranın girişini araştırmak için geliştirildi. Çalışmalar tümör hücrelerinin yoğunlaşmasının başlangıçta oldukça hızlı ve sonraları azalan bir süreç ile tümör damar ağının görünümünden sonra tümör hücrelerinin tek başına veya kümeler halinde varlığını gösterdi. Daha sonraki çalışmalarda Liotta ve diğ. (1976a) metastatik süreçte kümeleşme büyüklüğünün önemini vurgulayarak hücrelerin sayıları için daha küçük kümelerin eşleşmesinden metastatik odaktan daha önemli olanların geniş kümeler olduğunu bu gözlemlerle onayladı (Araujo ve Mc Elwain, 2004).

Iwata ve diğ. (2000) çoklu metastatik tümörlerin büyümesi ve büyüklük dağılımı için dinamik modeller adlı makalelerinde metastatik tümörler ile ilgili diferansiyel denklem modelleri geliştirdiler. Bu modelin bireysel hastaların tedavilerinde kullanılabileceğini ileri sürdüler. Barbolosi ve diğ. (2008), Iwata'nın modelinin matematiksel ve sayısal analizine çalıştılar ve modelin alt yapısında yer alan teoremlerin ispatlarını verdiler. DeWoskin ve diğ. (2011) metastatik tümör büyümesinin dinamik modelleri ile ilgili çalışmalarında tek tümör büyümesini ve

populasyon dinamikleri modellerini incelediler. Bu modellerde ilaç etkilerini incelediler.

Bu çalışmalar yapılırken kemoterapi, ilaç tedavisi ve oluşan organa yönelik yapılan özel tedavi yöntemleride titizlikte incelenmektedir. Ayrıca bireyin trafik kazası, kalp krizi vb. gibi dış etkenlerle de ölebileceği veya hasta psikolojisinin bu hastalık üzerindeki olumlu etkileri gibi durumlar yapılan çalışmalarda gözardı edilmektedir.

Bu çalışmada DeWoskin ve diğ. (2011) tarafından yapılan çalışmalar temel olarak tek tümör büyümesi için verilen matematiksel modelleri ve populasyon dinamik modelleri ele alınacaktır. Bu bağlamda ikinci bölümde tek tümör büyümesi için adi diferansiyel denklem modelleri, üçüncü bölümde biyolojik modellemelerde eğri uydurmanın önemi, dördüncü bölümde populasyon dinamikleri modellerinden birisi olan Von Foerster Matematiksel modeli, beşinci bölümde Becker Doering matematiksel modeli ve son olarakta sonuç ve öneriler kısmında bu konu ile ilgili yorumlar ve yapılabilecek gelişmelerden bahsedilecektir.

2. TEK TÜRÖR BÜYÜMESİ İÇİN ADI DİFERANSİYEL DENKLEM MODELLERİ

Bu bölümde bir organda oluşan türörün büyümesi ve tedavi yöntemlerinden bahsedilecek ve bu konu üç farklı model ile incelenecektir. Ayrıca bu bölümdeki anlatımlarda çoğunlukla DeWoskin ve diğ. (2011) tarafından yapılan metastatik türör büyümesinin dinamik modelleri çalışmasından faydalanılacaktır.

Türör büyüklüğü $x(t)$ ile gösterilmek üzere, tek türör büyümesi için en basit model (DeWoskin ve diğ. 2011):

$$\frac{dx}{dt} = g(x, E) \quad (2.1)$$

şeklinde ifade edilir. Verilen ifadede $E = E(t)$ fonksiyonu ile test edilmiş anti-kanser ilaçlarının etkisinin ölçümü verilir. $x(t)$ nin ölçümü hacim, yarıçap veya kurucu hücrelerin sayısı ile verilebilir. Başlangıç büyüklüğü $x(0) = x_0$ olarak alınır. Burada zaman periyodu $0 \leq t < 1$ şeklinde normalleştirilmiştir.

İlk olarak türörün tedavi edilemeyen durumda büyümesi ele alınacaktır. Bu ise $g = g(x, 0)$ fonksiyonu ile ifade edilir. Daha sonraki süreçlerde ilaç dozu için sabit bir değer kullanılacaktır. İlaç etkisi aşağıdaki parçalı fonksiyon ile modellenir;

$$E(t) = \begin{cases} 0, & 0 \leq t < 1 \\ E_*, & t \geq 1 \end{cases} \quad (2.2)$$

Burada, E_* değeri ilaç dozu ile ilişkili olan pozitif bir sabittir.

Şimdi, Denklem (2.1) in sağ tarafındaki $g(x, E)$ büyüme fonksiyonunun üç farklı formu göz önüne alınıp başlangıç koşuluyla birlikte oluşacak başlangıç değer problemlerinin çözümleri araştırılacaktır.

2.1 Lineer Homojen Olmayan Model (Sabit Büyüme Modeli)

Bu modelde (2.1) denkleminin sağ tarafındaki $g(x, E)$ fonksiyonu;

$$g(x, E) = k_1 - E_1 x$$

şeklindedir. Bu durum için başlangıç değer problemi aşağıdaki gibi olur.

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = k_1 - E_1 x_1, & t \geq 0 \\ x_1(0) = x_0, \end{cases} \quad (2.3)$$

Denklem (2.2) ile verilen ilaç etkisi dikkate alındığında (2.3) ile verilen başlangıç değer probleminin açık çözümü;

$$x_1(t) = \begin{cases} x_0 + k_1 t, & 0 \leq t < 1 \\ \frac{k_1}{E_1} (1 + e^{-E_1(t-1)})(x_0 + k_1), & t \geq 1 \end{cases} \quad (2.4)$$

olarak bulunur (Ek A).

Tedavi edilemeyen durumda tümör büyüklüğünün zamanla lineer olarak büyüyeceği tahmin edilir. İlaç ilave edildiğinde, tümörün büyüme oranı ilaç dozunun

oranına göre yavaşlar. Yavaşlama durumu $E_1 < \frac{k_1}{x_1}$ olduğunda ilaç dozu düşüktür,

$E_1 > \frac{k_1}{x_1}$ olduğunda ise ilaç dozu yükselir. Her iki durumda da sonlu büyüklükte

denge durumuna ulaşan tümörün kararlılığı aşağıdaki ifade ile verilir.

$$x_1^* = \frac{k_1}{E_1}$$

2.2 Biçimsel Büyüme Modeli (Lojistik Model)

Biçimsel büyüme modeli olarak adlandırılan ikinci modelde (2.1) ifadesi ile verilen denklemin sağ tarafı;

$$g(x, E) = x(k_2 - E_2x)$$

şeklinde ele alınır.

Buna göre başlangıç değer problemi aşağıdaki gibi olur.

$$\begin{cases} \frac{dx_2}{dt} = x_2(k_2 - E_2x_2) \\ x_2(0) = x_0 \end{cases} \quad (2.5)$$

Biçimsel büyüme modeli olarak adlandırılan bu problemin genel çözümü aşağıdaki gibidir (Ek A).

$$x_2(t) = \begin{cases} x_0 e^{k_2 t}, & 0 \leq t < 1 \\ \frac{k_2 x_0}{E_2 x_0 (1 - e^{-k_2(t-1)}) + k_2 e^{-k_2 t}}, & t \geq 1 \end{cases} \quad (2.6)$$

2.3 Lineer Ayrılabilir Büyüme Modeli (Lineer Büyüme Modeli)

Bu modelde (2.1) ile verilen denklemin sağ tarafı $g(x, E) = (k_3 - E_3)x$ şeklindedir. Böylece başlangıç değer problemi aşağıdaki gibi olur.

$$\begin{cases} \frac{dx_3}{dt} = (k_3 - E_3)x_3 \\ x_3(0) = x_0 \end{cases} \quad (2.7)$$

Bu problem (2.2) ifadesi ile verilen ilaç dozunu modelleyen parçalı fonksiyon kullanılarak çözümlerse, genel çözüm aşağıdaki gibi olur (Ek A).

$$x_3(t) = \begin{cases} x_0 e^{k_3 t}, & 0 \leq t < 1 \\ x_0 e^{k_3 + (k_3 - E_3)(t-1)}, & t \geq 1 \end{cases} \quad (2.8)$$

Bu modelde tedavi edilemeyen durumda tümör üstel büyüme gösterir. İlaç etkisinin modelde dikkate alındığı durumda büyüme veya küçülme üstel olarak değerlendirilir. Ayrıca bu durumda ilaç etkisi doğrudan büyüme katsayısı ile ilgilidir. $E_3 > k_3$ durumunda tümör bir süre sonra yok olacaktır. Bu durum ise $t \rightarrow \infty$, $x_3 \rightarrow 0$ şeklinde ifade edilir.

Her üç modelde de ilk olarak tedavi başlatılır, tümörün monoton büyümesi veya küçülmesi tahmin edilir (DeWoskin ve diğ. 2011).

3. EĞRİ UYDURMA VE BİYOLOJİK MODELLEME

Bu bölümde ilk olarak eğri uydurma ve biyolojik modelleme konusundan bahsedilerek eğri uydurmanın önemi ve matematiksel alt yapısı hakkında bilgi verilecektir. Sonrasında ise bölüm 2’de verilen modellere eğri uydurulacaktır. Anlatımlarda çoğunlukla Allman ve diğ. (2003) kitabından yararlanılarak bir gerçek akciğer kanseri hastasının verilerine farklı formlarda eğriler uydurulacaktır.

Biyolojik modeller için eğri uydurma konusunda matematiksel alt yapısı olan birçok teorik varsayım geliştirilmiştir. Ancak, ele alınan bir modelin geçerliliği ile ilgili yapılan son testler, kullanılan testin geçerli veriler ile uyumu tarafından belirlenir. Biyolojik sistemin matematiksel bir modelinin sadeleştirilmesi (örneğin verilerin çok dikkatli toplanması ve daha iyi modeller inşa edilmesi) halinde bile bazı farklılıklar olabilir.

Ardışık zaman aralıklarında popülasyon büyüklüğü üzerinde toplanmış veriler olduğunu farz edelim. Zaman fonksiyonu ile popülasyon değerlerine eğri uydurma üstel şekilde yaklaşık büyümeyi gösteren eğriyi verebilir. Bu nedenle basit Malthusian modeli düşünülür ($P_{t+1} = \lambda P_t$) (Allman ve diğ.,2003). Bu modelde veri noktaları yaklaşık olarak $P_t = \lambda^t P_0 = P_0 e^{(\ln \lambda)t}$ eğrisi üzerinde yer alır. Burada λ ’nın alabileceği değerler ve veri noktalarını eğriye yaklaştıracak olan en iyi yaklaşımdan bahsedilir. Malthusian modelinde, verilmiş olan model ve gerçek veriler arasındaki uyum ile ilgili birçok soru eğri uydurma ile ilgili sorular olarak düşünülür.

Bir biyolojik model, formüller ile ifade edilemediği zaman bile eğri uydurma veri kümelerinin ana özelliklerini çıkarmanın bir yoludur. Deneyler ile sayısal veriler toplandıktan sonra bu veriler için eğriler çizilebilir ve yaklaşık olarak doğrusal bir model gibi belirtilebilir. Bu ana eğilimi gösteren eğri için denklem verinin en önemli özelliğinin ne olabileceğini kısa ve öz bir şekilde özetleyebilir ve eğri uydurma daha ayrıntılı modeller üretmek için çok sınırlı olsa da bazı modeller için kullanışlı olabilir.

3.1 Verilere Eğri Uydurma

Kanser teşhisi konulmuş bir hastanın tedavisi başlatılırken ilk olarak oluşan tümörün ölçümü yapılır. Sonraki süreçlerde çeşitli tedavi yöntemleri kullanılarak tümörün gelişimi düzenli zaman aralıkları ile gözlenir.

Bu çalışmada kullanılan verilerde akciğer kanseri bir hastada oluşmuş olan ana tümör ve tedavi sonrası değerleri üçer aylık arayla ölçülmüş ve Tablo 3.1 oluşturulmuştur.

Tablo 3.1: t zaman aralığında tedavisi yapılan akciğer tümörü büyüklükleri

t (3 ay)	0	1	2	3
y (mmxmm)	74x57	54x74	-	28.8x25.3

Tablo 3.1’de üçer aylık zaman aralıkları ile yapılan ölçümler verilmiştir. Bu ölçümlerden t nin 2 değeri için verilen değerler çeşitli sebeplerden dolayı yapılamadığı düşünülür. Bu sebepler hastanın randevusunu kaçırmaması veya laboratuvar çalışmalarının aksaması gibi olabilir. Üçüncü ölçümde kaybolan verinin nasıl hesaplanması gerektiği işlemi gözlem ile başlar. Zaman ilerledikçe tümörün büyüklüğünün küçülmesi ikinci zamanda verilmiş olan verinin birinci ve üçüncü ölçümlerin arasında olduğunu gösterir.

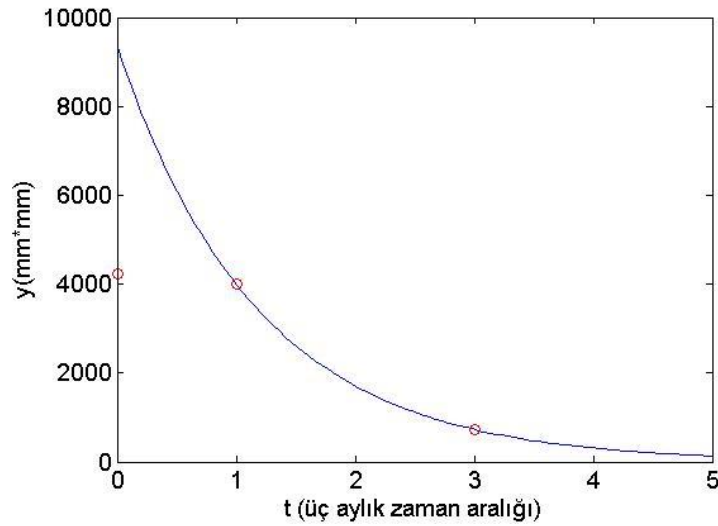
İkinci ölçüm kabaca hesaplanırsa, sonuç;

$$(54 \times 74 + 28.8 \times 25.3) / 2 = 2362.32$$

şeklinde olur. Bu ölçüm $54 \text{ mm} \times 74 \text{ mm}$ den daha küçüktür. Gerçek değer $43 \text{ mm} \times 53 \text{ mm}$ olduğu bilindiğinden hatanın -857.32 mm^2 olduğu görülür. Bu yaklaşım daha detaylı işlemler gerektiğinde yetersizdir. İkinci zamandaki yaklaşımın en iyi seviyesinin ne olduğu sorulabilir. Bu soru tablodaki veriler arasındaki yaklaşık değerler için ara değer bulma (interpolasyon) sorusudur. Eğer dördüncü zaman için

yaklaşık değer istenseydi ekstrapolasyona ihtiyaç duyulurdu. Çünkü o zaman için sadece tek taraflı girdiler bilinir.

Tablo 3.1 de verilen veriler Şekil 3.2’de (o) sembolü ile gösterilmiştir. Veri noktaları üstel bozulma eğrisi boyunca toplanmayı belirtir. Üstel bozulma eğrisi için bulunan eğri veya daha iyi eğri uydurulan benzer olanı verilerin her ikisini de tanımlamayı kolaylaştırır ve bilinmeyen değerler kolayca tahmin edilebilir. İnterpolasyon ve ekstrapolasyon sadece eğri için formül içinde belirtilen zaman değerleri tarafından uygulanır. Veriyi daha detaylı açıklayan eğri, (tüm detayları ile olmasa da) veriler için model gibi düşünülür. Çünkü üstel bozulma eğrileri $k < 0$ sabiti ile birlikte $f(t) = ae^{kt}$ şeklinde tanımlanır. Burada amaç en uygun eğriyi bulan a ve k parametrelerinin en iyi seçimidir.



Şekil 3.2: Üstel bozulma eğilimi ile Tablo 3.1 ile verilmiş olan verilerin grafiği

Daha uzun sürelerde daha fazla veri toplanabilir. Böyle bir durumda verilere eğri uydurmak daha iyi sonuçlar verir. Eğer daha fazla veri toplanırsa daha kullanışlı olan bir eğri bulunabilir.

Veriler için basit bir eğri uydurma birçok modelde olduğu gibi ana özellikler üzerine dikkatle odaklanma ve çok önemli olmayan detayları ihmal etmeye dayalıdır. a ve k katsayılarını bulan ilk yaklaşım basittir. $f(t) = ae^{kt}$ denklemindeki noktalarla ilgili olan parametrelerin arasındaki ilişkiyi elde etmek için veri noktaları kullanılabilir.

Örneğin;

$$t = 1 \text{ ve } f_1(t) = 54 \times 74 \text{ değerleri için; } 54 \times 74 = ae^k$$

$$t = 3 \text{ ve } f_1(t) = 28.8 \times 25.3 \text{ değerleri için; } 28.8 \times 25.3 = ae^{3k}$$

Bu durumda iki bilinmeyenli iki denklem elde edilir. Yerine koyma yöntemi kullanılarak bilinmeyen parametreler hesaplanırsa sırasıyla a ve k katsayıları aşağıdaki gibi olur.

$$a = 9357.9724345757 \approx 9357.972$$

$$k = \frac{1}{2} \ln(0.1823423423) = -0.8509346786$$

Böylece veriye uyum sağlayan üstel eğri uydurmada ilk adım aşağıdaki şekildedir.

$$f_1(t) = 9357.9724 \times e^{-0.850t}$$

Bu eğri Şekil 3.2’de verilmiştir. Şekil 3.2’de $y = f_1(t)$ grafiği kesin olarak bir veri noktasından geçer, diğer noktanın ise yanından geçer. Bu durum kabul edilebilirdir. Çünkü a ve k değerlerini bulmak için sadece iki veri noktası kullanılır. Alınmış olan 4 ölçümün ikisi tamamen göz ardı edilir. Ancak yaklaşımın hassasiyeti azalır. Başlangıçta $y = f_1(t)$ ve veri arasında ölçülen uyum derecesi, verinin t koordinatı ve $f_1(t)$ nin t koordinatı arasında farklı görünür. Bu farklılık hata vektörü e içinde bir araya getirilebilir. Veri ve $f_1(t)$ eğrisi için hata;

$$e_1 \approx (74 \times 57, 54 \times 74, 43 \times 35, 28.8 \times 25.3) - (93580, 39997, 17095, 0.7307)$$

$$= (-5.14, -0.0037, -0.2045, -0.0020) \approx (-5, 0, 0, 0)$$

şeklinde bulunur. Veri noktalarının altında kalan eğri negatif hataları üstte kalanlar ise pozitif hataları belirtir. Eğri uydurmada kullanılan iki noktada da hatanın sıfır veya yuvarlama sayesinde sıfıra çok yakın olduğu gözlemlenir.

Eğri içinde daha fazla parametre kullanma düşüncesi başlangıçta iyi görünmesine rağmen hatalı olabilir. Örneğin; teorik bir model $f(t) = ae^{kt}$ şeklindeki bir fonksiyon ile tümör büyümesini modelleyebilir. Böyle bir teorinin sağlandığı durumlarda bile basit formülleri kullanmak karmaşık olanlarına eğri uydurmaktan daha iyidir.

Tüm bu açıklamalardan sonra verilerdeki detaylardan bazıları deneysel ve rastgele varyasyonlardan dolayı olabilir. Tüm veri noktalarına yakın olan basit eğri tam olarak tüm noktalara ulaşan iyi bir eğri olabilir.

Yarı Logaritmik ve Logaritmik Grafikler

Verinin üzerine $f(t) = ae^{kt}$ eğrisi uyduran ikinci denemede tüm veri noktaları kullanılırsa, iki bilinmeyen olan a ve k parametreleri için, k parametresi sönüm hızından dolayı daha önemlidir. Bu durum, veri noktalarının tamamını kullanan sönüm parametresi k yi bulmanın tekniğine odaklanmayı gerektirir.

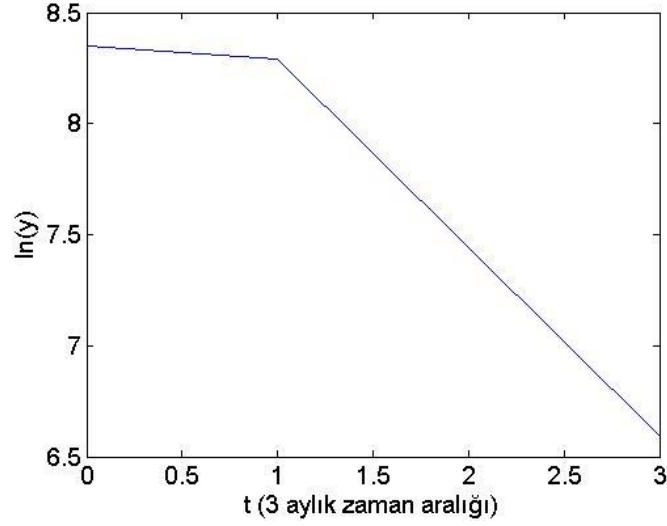
k yaklaşımı için en uygun yol yarı logaritmik eğri kullanmaktır. Şimdilik, $(t, y) = (t, ae^{kt})$ sıralı çiftine dört veri noktasının yaklaşımı incelenecektir. y koordinatının logaritması alınarak veri dönüştürülürse, $(t, \ln y) = (t, kt + \ln|a|)$ formunun sıralı ikilisi elde edilir. Bu noktaların yeni ikinci koordinatları daha basit bir modele sahiptir. Bu durumda parametreler t nin lineer fonksiyonunu verir. Çünkü k ve $\ln|a|$ sabit olduğundan, $kt + \ln|a|$ formundadırlar. Eğer veri noktalarının dönüşümü ile ilişkili eğrinin eğimi bulunabilseydi k bozulma oranı için iyi bir yaklaşım olurdu.

Yarı logaritmik eğri için dönüşen $(t, \ln y)$ verileri Tablo 3.2 ile verilir.

Tablo 3.2: Tablo 3.1'deki verilerin yarı logaritmik dönüşümleri

t	0	1	2	3
$\ln y$	8.347116561	8.2930491398	-	6.5911797829

Ayrıca $(\ln t, y)$ yarı logaritmik eğrinin farklı tiplerden formları olmasına rağmen, amaç k değeri için en iyi yaklaşımı bulmak olduğundan, bu durum yardımcı olmaz. Tablo 3.1'in verilerinin yarı logaritmik dönüşümü Tablo 3.2 ve Şekil 3.3'ü verir. Şekil 3.3 hemen hemen lineer veri şeklindeki verilerin yarı logaritmik dönüşümünün hemen hemen üstel veriye nasıl dönüştüğünü gösterir.



Şekil 3.3: Tablo 3.2 deki verilerin yarı logaritmik eğrisi $(t, \ln(y))$

Şekil 3.3 $k \approx -0.586$ olması için yol gösterir. Bu yol gösterme tahmini eğim için bütün veri noktaları kullanılarak hesaplanan en iyi uygulamadır. Burada düşünce ilk olarak veri noktalarına dönüşen yakın değerlerin eğiminin bulunmasıdır. Sonra k için tahmini bu üç değerlerin ortalaması kullanılır.

İlk olarak dönüştürülmüş iki veri noktası arasındaki değer aşağıdaki gibidir.

$$m_1 \approx (8.2930491398 - 8.347116561)/(1 - 0) = -0.0540674212$$

Benzer şekilde diğer ardışık nokta çiftlerinin arasındaki değerler bulunabilir.

$$m_2 \approx (7.3165481772 - 8.2930491398)/(2 - 1) = -0.9765009626$$

$$m_3 \approx (6.5911797829 - 7.3165481772)/(3 - 2) = -0.7253683943$$

Son olarak bu değerlerin ortalaması alınarak;

$$k = (-0.5853122593) \approx -0.586$$

şeklinde k değeri tahmin edilir.

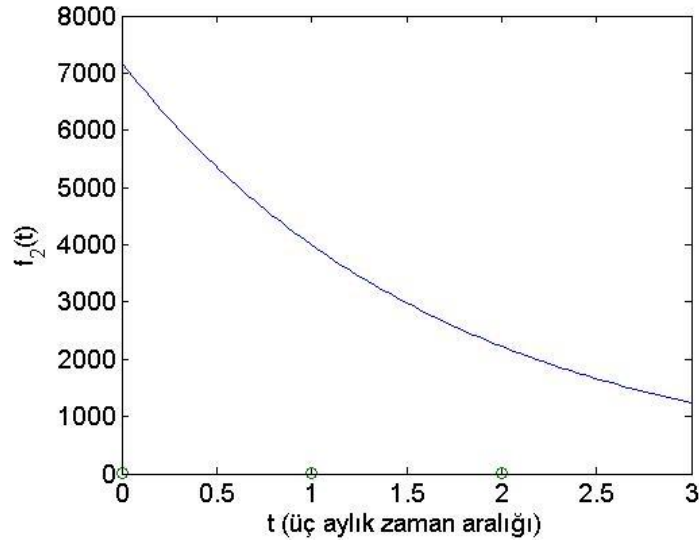
Büyüme oranı k nin yaklaşımı ilk denemede bulunan sadece iki veri noktası kullanılan eğri uydurmadan çok az farklıdır. Hala k nin yaklaşımının iyi olduğu bilinmediği halde, bütün veriler kullanılarak bulunan tahmini değer sayesinde yaklaşımın iyi olduğu farzedilebilir. Veriyi modelleyen;

$$f_2(t) = ae^{-0.586t}$$

denklemini tamamlamak için a parametresine bir değer bulunmalıdır. Kolay yol a değerini bulmak için veri noktalarından birini kullanmaktır. Bunu yapmak için ortadaki veri noktalarından biri seçilir ($1, 54 \times 74$) ve veri kümesinin merkezinde yer alan bu noktaların $f_2(t)$ eğrisi için en iyi uydurulmuş olan eğri olması beklenir. $t = 1$ ve $f_2(t) = 54 \times 74$ olarak alınıp çözüldüğünde, $a \approx 7179.960$ elde edilir ve

$$f_2(t) = 7179.960 \times e^{-0.586t}$$

olur. Bu fonksiyonun grafiği Şekil 3.4 te verilmiştir.



Şekil 3.4: Fonksiyon $f_2(t)$ nin grafiği

Yapılan işlemler bütün verilerin kullanıldığı bir yolla daha iyi bir a katsayısına nasıl yaklaşılabılır şeklinde bir soru akla getirebilir. Logaritma ile veri dönüştürme düşüncesi bu durumda kullanışlıdır. Çünkü üstel bozulma lineer bir davranış şekline dönüştürülür. $y = ax^n$ kuvvet fonksiyonunun veriye uydurulması tarafından verilen eğriye benzer bir yaklaşım kullanılır. Bu durumda belirli olan eğri için x ve y nin her ikisinde logaritmasının alınması kullanışlıdır. Çünkü $y = ax^n$ ifadesi $\ln y = n \ln x + \ln a$ ifadesine eşittir. Bunun anlamı $(\ln x, \ln y) = (\ln x, \ln a + n \ln x)$ noktalarının grafiğinin n eğimi ile birlikte eğri oluşturmasıdır. Bu şekildeki bir eğri logaritmik eğri olarak adlandırılır. Eğer verilerin logaritmik eğrileri lineere yakın ise eğrinin eğiminin iyi yaklaşımı uygun olan kuvvet fonksiyonunun derecesi için iyi bir yaklaşımdır. Gerçekten $\ln x$ ve $\ln y$ ile ilişkili eğrilerin denklemi için iyi bir yaklaşım bulunursa bazı m ve b değerleri için $\ln y \approx m \ln x + b$ olabilir. Bu denklemi üstelleştirme $y \approx e^b x^m$ ifadesini verir. Burada uydurulan eğri kuvvet fonksiyonudur.

Sonuç olarak yarı logaritmik ve logaritmik dönüşümler uydurulan eğrileri verilere üstel veya kuvvet fonksiyonları şeklinde yaklaşan bir probleme dönüştürür.

Hataların Ölçümleri

Şimdiye kadar dört veri noktasına üstel eğri uydurmak için iki yöntem kullanıldı.

$$f_1(t) = 9357.4 \times e^{-0.850t} \text{ ve } f_2(t) = 7179.960 \times e^{-0.586t}$$

Her iki yöntemde de verilere uydurulan üstel eğriler mantıklıdır. Burada akla bu eğrilerin hangisi daha iyidir sorusu gelmelidir.

Fonksiyon $f_2(t)$ ile verilen ikinci eğrinin $f_1(t)$ ile verilen birinci eğriden daha iyi olduğu düşünülmesine rağmen, $f_2(t)$ eğrisinden elde edilmiş veriler en az sayıda kullanıldığı için hangisinin daha iyi olduğuna dair daha kesin bilgiye ihtiyaç vardır. Hangi grafiğin daha iyi olduğunu seçmek için grafiksel bir algı kullanmak fazla öznelidir. Bunun için hata değerlendirmesi incelenecektir.

Daha önce;

$$e_1 \approx (-5, 0, 0, 0)$$

tarafından verilmiş $f_1(t)$ için hata vektörü hesaplandı. Burada verilen sayıların her biri aynı t değeri ile $f_1(t)$ nin grafiği üzerinde $(t_i, f_1(t_i))$ noktası ve (t_i, y_i) veri noktaları arasındaki fark ölçülerek elde edildi. Girilen verilere göre $f_2(t)$ için uydurulan eğrinin e_2 hata vektörü hesaplanırsa e_2 nin değerlerinden sadece birinin 0 olduğu görülür;

$$e_2 = \begin{pmatrix} 74 \times 57 \\ 54 \times 74 \\ 43 \times 35 \\ 28.8 \times 25.3 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} 7179.960 \times e^{-0.586 \times 0} \\ 7179.960 \times e^{-0.586 \times 1} \\ 7179.960 \times e^{-0.586 \times 2} \\ 7179.960 \times e^{-0.586 \times 3} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -2.9620 \\ 0.0000 \\ -0.719 \\ -0.5091 \end{pmatrix}$$

Burada iki noktada mükemmel eğri uydurma diğer noktalarda daha kötü eğri üretir.

Hata ölçümünü hesaplamak için kullanılacak olan ilk yol her bir hatanın kesin değerlerini toplamaktır. Bu durumda verilere uydurulan eğriler için toplam hata “toplam sapma (TS)” olarak adlandırılır. $f_1(t)$ eğrisi ve veri arasındaki hata için;

$$TS(f_1) \approx |-5.140| + |-0.003| + |-0.204| + |-0.002| = 5.349$$

olur. Hâlbuki $f_2(t)$ için toplam sapma aşağıdaki gibi olur.

$$TS(f_2) \approx |-2.962| + |0.000| + |-0.719| + |0.509| = 4.190$$

Burada toplam sapma $f_2(t)$ eğrisinin $f_1(t)$ eğrisinden daha iyi eğriler uydurduğunu söyler.

Sadeleşen problem için hata ölçümü yapmada kullanılan bir diğer yol ise hata vektörlerinin her birinin karesini alıp toplamaktır. Bu hesaplama “hataların karelerinin toplamı (HKT)” olarak adlandırılır.

$$HKT(f_1) = (-5.140)^2 + (0.003)^2 + (-0.204)^2 + (-0.002)^2 = 26.461229$$

$$HKT(f_2) = (-2.962)^2 + (0.000)^2 + (-0.719)^2 + (0.509)^2 = 9.549486$$

Toplam hatayı ölçmek için *HKT*'nin kullanılması $f_2(t)$ 'nin $f_1(t)$ 'den daha iyi olduğunu gösterir.

Yukarıdaki örnekte görüldüğü gibi *HKT* ve *TS* hangi eğrinin daha iyi olduğunu hesaplamak için farklı kriterlere sahiptir. Veriye eğri uydurmak için toplam hatanın ölçümü her ikisinde de mantıklı olmasına rağmen karşılaştırmanın standart yolu bilinmediğinden bir tanesi seçilmelidir. *TS* hata hesaplama yönteminin daha zayıf özellikleri vardır. *HKT*'yi kullanmak ise hataların istatistiksel modelleri için uygun olabilir.

Bu konu başlığı içerisinde iki belirli eğri bulundu ve bunlar akla gelmiş olan iki yaklaşıma dayalıydı. Hala daha iyi eğriler olabilir. En iyi eğrinin nasıl bulunabileceği bir sonraki başlık için bir sorudur.

3.2 En Küçük Kareler Yöntemi

Bir önceki bölümde veriler için uygun olan eğrilerin yöntemlerine yer verildi. Veriler için uydurulan üstel bir eğri, uydurulacak olan düz bir eğri problemi olarak yeniden oluşturulabilir. Gerçekten en yaygın eğri uydurma problemlerinin deneysel yüzü genellikle düz çizgi şeklindeki eğriler ile ifade edilir. Bunun için deneysel veriler toplanır, gerekliyse bir dönüşüm kullanılarak çizim yapılır ve veri noktalarının sıklıkla kabaca bir lineer hareket dizisi şeklinde olduğu görülür. Bu durumda verileri tanımlamak için en uygun eğri seçilmelidir. En uygun eğriyi bulmak için yaygın olarak kullanılan yöntem en küçük kareler metodudur. En küçük kareler metodunun felsefesi hataları ölçmek için kullanılan, hata ölçümlerinin karelerinin toplamını hesaplayan yöntemde kullanılan verileri minimize eden eğrilerin en uygun olanının kullanılmasıdır. Bu durum verilerin eğimi olarak tanımlanabilir. Bu yöntem geometrik olarak en iyi yöntemlerden biri olarak düşünülür. Bu yöntemin bir özelliği bütün veri noktalarını kullanan bir ölçü yardımıyla en iyi eğrinin seçilmesidir.

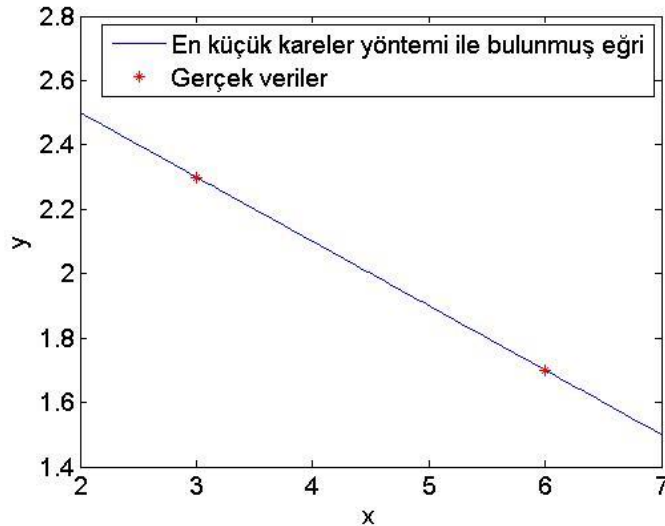
Eğer sadece iki veri noktası varsa en küçük kareler yöntemini kullanarak eğri uydurmak kolaydır. Herhangi iki nokta boyunca tam olarak giden eğri bir doğrudur ve bu doğrunun hatalarını hesaplamak için karelerinin toplamı kullanılarak yapılan ölçümde hata değeri 0 olur. Böylece minimum değer mümkündür. İki nokta boyunca doğru oluşturmak için farklı cebirsel yollar bulunmasına rağmen burada bir matris formu ile çalışılacaktır. Varsayalım ki; veri noktaları (3,2.3) ve (6,1.7) olsun. O zaman eğri $y = mx + b$ denklemine sahip olduğundan;

$$\begin{aligned} 2.3 &= 3m + b \\ 1.7 &= 6m + b \end{aligned} \quad \text{veya} \quad \begin{pmatrix} 3 & 1 \\ 6 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} m \\ b \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 2.3 \\ 1.7 \end{pmatrix} \quad (3.1)$$

olmak üzere m ve b değerlerini bulmaya ihtiyaç vardır. Matris denklemi çözüldürse sonuç aşağıda verilen gibidir.

$$\begin{pmatrix} m \\ b \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 3 & 1 \\ 6 & 1 \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} 2.3 \\ 1.7 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -0.2 \\ 2.9 \end{pmatrix}$$

Böylece uydurulan eğri $y = -0.2x + 2.9$ olur. Bu eğrinin grafiği şekil 3.5'te verilir. Matris denklemi kesin olarak çözüldüğü için, eğri kesinlikle iki veri noktası boyunca uzanır.



Şekil 3.5: $y = -0.2x + 2.9$ fonksiyonunun grafiği

Varsayalım (3,2.3),(6,1.7) ve (9,1.3) şeklinde üç veri noktası olsun. İlk ikisi yukarıdaki örnekte kullanılmış verilerdir ve böylece eğri üzerinde bir nokta daha bulunur. Ayrıca, 3. veri noktası eğri üzerinde değildir, fakat üzerine doğru uzanır. Eğer hala bu verilere eğri uydurmak için $y = mx + b$ şeklinde bir denklem oluşturmayı denersek;

$$\begin{aligned} 2.3 &= 3m + b \\ 1.7 &= 6m + b \\ 1.3 &= 9m + b \end{aligned} \quad \text{veya} \quad \begin{pmatrix} 3 & 1 \\ 6 & 1 \\ 9 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} m \\ b \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 2.3 \\ 1.7 \\ 1.3 \end{pmatrix} \quad (3.2)$$

denklem sistemi için bir çözüm bulunması gerekir.

Sadece kare matrislerin tersi bulunabildiğinden bu denklemin çözümü mevcut değildir. Eğer olsaydı 3 veri noktası kesinlikle aynı düz çizgi üzerine uzanırdı. Daha genel olarak, varsayalım $(x_1, y_1), (x_2, y_2), (x_3, y_3), \dots, (x_n, y_n)$ şeklinde verilen en uygun veri noktaları için bütün eğrilerin $\hat{y} = \hat{m}x + \hat{b}$ şeklindeki bir denklemi bulunmak istensin. Bunu yapmak için aşağıdaki denklem sisteminde (\hat{m}, \hat{b}) katsayılarının bulunması istenir.

$$\begin{aligned} y_1 &= mx_1 + b \\ y_2 &= mx_2 + b \\ y_3 &= mx_3 + b \\ \cdot & \\ \cdot & \\ \cdot & \\ y_n &= mx_n + b \end{aligned} \quad \text{veya} \quad \begin{pmatrix} x_1 & 1 \\ x_2 & 1 \\ x_3 & 1 \\ \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot \\ x_n & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} m \\ b \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ y_3 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ y_n \end{pmatrix} \quad (3.3)$$

Ancak bu denklemin (\hat{m}, \hat{b}) için bir çözümü yoktur. Çünkü orijinal veri noktaları mümkün olmayan bir eğri üzerinde uzanır. Kesin olarak, bu çözümün yerine \hat{m} ve \hat{b} nin değerleri bulunmak istenir. Bu durum ise en küçük kareler yöntemi hassasiyetinde sağlanır. \hat{m} ve \hat{b} henüz bilinmemesine rağmen, her bir eğri için $y = mx + b$ şeklinde bir fonksiyon düşünülebilir.

$$\tilde{y}_i = mx_i + b, \quad i = 1, 2, \dots, n$$

Hataların Hesaplanması

Bu aday eğride ele alınan noktaların y koordinatları belirlensin. x_i ile de x koordinatları belirlensin. Bu durumda aday eğri için hata vektörü aşağıdaki gibidir;

$$\begin{aligned} e(m, b) &= (y_1 - \tilde{y}_1, y_2 - \tilde{y}_2, \dots, y_n - \tilde{y}_n) \\ &= (y_1 - mx_1 - b, y_2 - mx_2 - b, \dots, y_n - mx_n - b) \end{aligned}$$

Toplam hata, her bir hatanın karelerinin toplamı kullanılarak aşağıdaki gibi bulunur.

$$\begin{aligned} HKT(m, b) &= (y_1 - mx_1 - b)^2 + (y_2 - mx_2 - b)^2 + \dots + (y_n - mx_n - b)^2 \\ &= \sum_{i=1}^n (y_i - mx_i - b)^2 \end{aligned}$$

Burada dikkat edilmesi gereken durum, hata vektörü ve toplam hatanın düşünülen eğri için m ve b nin seçimlerine dayanmasıdır. Amaç \hat{m} ve \hat{b} değerlerini bulmaktır. m ve b nin mümkün olan bütün seçimleri arasında bu sayılar en küçük hale getirilir. İlk olarak \hat{m} katsayısına odaklanılır. Eğer $HKT(\hat{m}, \hat{b})$ en küçük değeri alırsa m sayısının herhangi bir seçimi, $HKT(m, \hat{b})$ 'nin değerine eşit veya daha büyük olmalıdır. Yani aşağıdaki gibi olur.

$$HKT(m, \hat{b}) \geq HKT(\hat{m}, \hat{b})$$

$$\sum_{i=1}^n (y_i - mx_i - \hat{b})^2 \geq \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{m}x_i - \hat{b})^2$$

İfade $m = \hat{m} + \varepsilon$ kullanılarak \hat{m} değerinin en uygun değerinden m nin karşılığını bulmak için bazı ε değerleri için düşünülür. Bu eşitsizlikte m değeri yerine yazılarak aşağıdaki ifadeye ulaşılır;

$$\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{m}x_i - \varepsilon x_i - \hat{b})^2 \geq \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{m}x_i - \hat{b})^2$$

veya

$$\sum_{i=1}^n ((y_i - \hat{m}x_i - \hat{b} - \varepsilon x_i)^2 - (y_i - \hat{m}x_i - \hat{b})^2) \geq 0$$

Bu ifade düzenlenirse;

$$\sum_{i=1}^n (-2\varepsilon x_i (y_i - \hat{m}x_i - \hat{b}) + (\varepsilon x_i)^2) \geq 0$$

veya

$$-2\varepsilon \left(\sum_{i=1}^n x_i (y_i - \hat{m}x_i - \hat{b}) \right) + \varepsilon^2 \left(\sum_{i=1}^n x_i^2 \right) \geq 0$$

şeklinde olur. Bu eşitsizlikte ε değerinin 0 a yeterince yakın olduğu dikkate alınmalıdır. Eşitsizliğin sol tarafındaki ikinci terim birinci terimle karşılaştırıldığında ε^2 nedeniyle önemsizdir. Böylece ε un bütün küçük değerleri için eşitsizlik sağlanmalıdır. Yine de ε pozitif veya negatif olabileceğinden tek uygun yol birinci terimin daima negatif olmasıdır.

Eğer;

$$\sum_{i=1}^n x_i (y_i - \hat{m}x_i - \hat{b}) = 0 \quad (3.4)$$

sağlanırsa, bu durumda *HKT* kullanılarak değerleri en küçük hale getirmek için \hat{m} ve \hat{b} değerlerinin sağlanması gerektiği görülür. Çünkü sadece iki bilinmeyenli bir denklemdir. Burada tüm x_i ve y_i ler veri değerleridir. Bu durum aşağıdaki gibi daha basit ifade edilir.

$$\left(\sum_{i=1}^n x_i^2 \right) \hat{m} + \left(\sum_{i=1}^n x_i \right) \hat{b} = \sum_{i=1}^n x_i y_i \quad (3.5)$$

Birçok çalışmadan sonra \hat{m} ve \hat{b} ile ilişkili olan bir denklem bulunabilir. \hat{m} ve \hat{b} ile ilişkili iki denklemi bulmak için, \hat{b} ye odaklanarak benzerleri bulabilir. Buradan;

$$\left(\sum_{i=1}^n x_i \right) \hat{m} + n\hat{b} = \sum_{i=1}^n y_i \quad (3.6)$$

sağlanır. Şimdi (3.5) ve (3.6) ifadeleri ile verilen \hat{m} ve \hat{b} ile ilişkili iki denklem ele alınsın. İki bilinmeyenli iki denklem \hat{m} ve \hat{b} için çözülebilir ve en küçük kareler eğrisi;

$$y = \hat{m}x + \hat{b}$$

şeklinde bulunur. Eğri uydurmak için kullanılan veriler ve bu veriler ile oluşturulan matris örneği tekrar incelenirse;

$$A = \begin{pmatrix} 3 & 1 \\ 6 & 1 \\ 9 & 1 \end{pmatrix} \text{ ise } A^T = \begin{pmatrix} 3 & 6 & 9 \\ 1 & 1 & 1 \end{pmatrix}$$

olur. Denklem (3.3) 'deki orijinal matris göz önüne alınırsa, bu matrisin veri noktaları boyunca eğri bulmak için çözülmeyi beklediği bilinmektedir. Denklemin her iki tarafı da soldan matrisin transpozunu ile çarpılırsa aşağıdaki ifade elde edilir.

$$\begin{pmatrix} x_1 & x_2 & x_3 & \dots & x_n \\ 1 & 1 & 1 & \dots & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 & 1 \\ x_2 & 1 \\ \cdot & 1 \\ \cdot & 1 \\ x_n & 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_1 & x_2 & x_3 & \dots & x_n \\ 1 & 1 & 1 & \dots & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \cdot \\ \cdot \\ y_n \end{pmatrix}$$

Matrislerle işlem yapılırsa;

$$\begin{pmatrix} x_1^2 + x_2^2 + \dots + x_n^2 & x_1 + x_2 + \dots + x_n \\ x_1 + x_2 + \dots + x_n & 1 + 1 + \dots + 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} m \\ b \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_1 y_1 + x_2 y_2 + \dots + x_n y_n \\ y_1 + y_2 + \dots + y_n \end{pmatrix}$$

Bu ifade toplam sembolü kullanılarak;

$$\begin{pmatrix} \sum_{i=1}^n x_i^2 & \sum_{i=1}^n x_i \\ \sum_{i=1}^n x_i & n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} m \\ b \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^n x_i y_i \\ \sum_{i=1}^n y_i \end{pmatrix} \quad (3.7)$$

şeklinde ifade edilir. Yukarıdaki ifade, (3.5) ve (3.6) ifadeleri ile karşılaştırılırsa bu denklemlerin aynı olduğu görülür. Denklem (3.6), (3.7) numaralı denklemin alt

satırında, (3.5) numaralı denklem ise (3.7) denkleminin üst satırında yer alır. Bu gözlem en küçük kareler eğri uydurma metodunu uygulamak için hızlı bir yol sağlar. Denklem (3.3) 'ün en küçük kareler yöntemi ile çözümünü bulmak için denklemin her iki tarafı da matrisin transpozu ile çarpılır ve \hat{m} ve \hat{b} için oluşan sistem çözülür. Bulunan sisteme en küçük kareleri uygulamak için; (3,2.3),(6,1.7),(9,1.3) şeklinde verilmiş olan üç veri noktasına en uygun eğriyi bulmak için ilk olarak (3.2) numaralı denklemden aşağıdaki normal denklemi elde edilir.

$$\begin{pmatrix} 3 & 6 & 9 \\ 1 & 1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 3 & 1 \\ 6 & 1 \\ 9 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} m \\ b \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 3 & 6 & 9 \\ 1 & 1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 2.3 \\ 1.7 \\ 1.3 \end{pmatrix} \quad \text{veya} \quad \begin{pmatrix} 126 & 18 \\ 18 & 3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} m \\ b \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 28.8 \\ 5.3 \end{pmatrix}$$

Buradan son denklemin her iki tarafı eşitliğin sol tarafındaki matrisin tersi ile çarpılırsa \hat{m} ve \hat{b} değerleri aşağıdaki gibi elde edilir;

$$\begin{pmatrix} \hat{m} \\ \hat{b} \end{pmatrix} = \frac{1}{126*3-18*18} \begin{pmatrix} 3 & -18 \\ -18 & 126 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 28.8 \\ 5.3 \end{pmatrix} \approx \begin{pmatrix} -0.1667 \\ 2.7667 \end{pmatrix}$$

Üç veri noktası kullanılarak en küçük kareler yöntemi ile en uygun eğri;

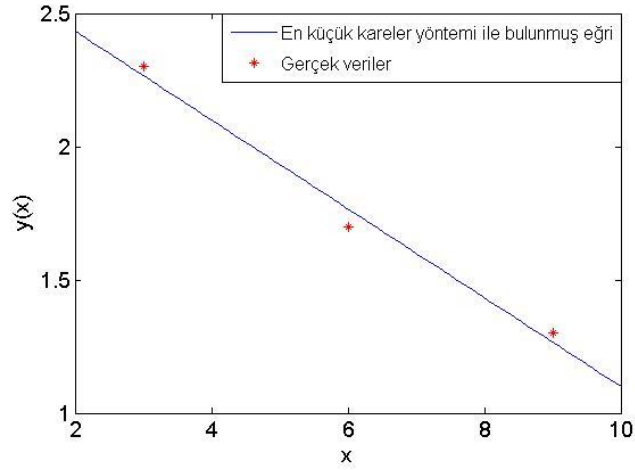
$$y = -0.1667x + 2.7667$$

şeklinde bulunur. Şekil 3.6'da bu eğrinin grafiği ve Şekil 3.7'de de eğrinin en küçük kareler yaklaşımı, gerçek veriler ve bulunmuş olan eğrinin karşılaştırılması verilmektedir.

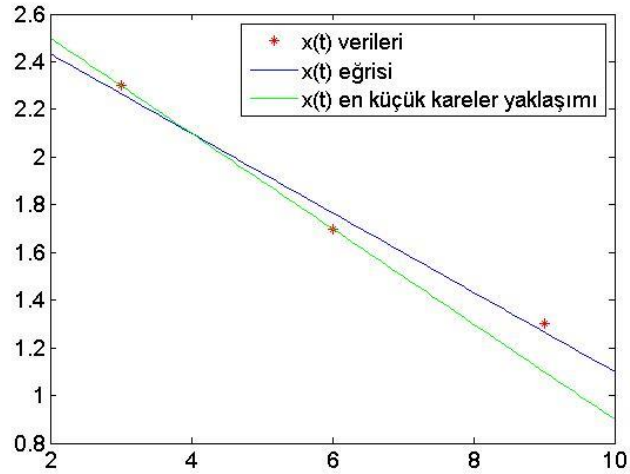
Verilere uygun eğri uydurmada en küçük kareler yaklaşımını kullanmak için en önemli aşama en iyi eğriyi en küçük HKT ile seçmek için kullanılan kriteri anlamaktır. İkinci durum gerçekten o eğriyi elde etmek için yapılan hesaplamadır.

Bu hesaplamalar için adımlar aşağıdaki gibidir.

1. Denklem içindeki her bir noktayı sağlayan $y = mx + b$ eğrisi üzerinde olan bütün veri noktalarına m ve b yi sağlayan denklemler yazılır. n veri noktası için iki bilinmeyenli n tane denklem olur. m ve b daima kesin olarak çözülemeyebilir.



Şekil 3.6: $y = -0.1667x + 2.7667$ fonksiyonunun grafiği



Şekil 3.7: En küçük kareler yaklaşımı, gerçek veriler ve eğrinin karşılaştırılması

2. Denklem aşağıdaki gibi matris formunda ifade edilir.

$$A \begin{pmatrix} m \\ b \end{pmatrix} = \mathbf{b}$$

Burada A ve b sırasıyla sayısal verilerden oluşan bir matris ve bir vektördür.

3. Denklem her iki tarafında soldan A^T matrisi ile çarpılarak “normal denklemi” oluşturulur.

$$A^T A \begin{pmatrix} m \\ b \end{pmatrix} = A^T b$$

4. Hesaplanan $A^T A$, $A^T b$ ve $(A^T A)^{-1}$ kullanılarak denklem çözülür. Çözüm;

$$\begin{pmatrix} \hat{m} \\ \hat{b} \end{pmatrix} = (A^T A)^{-1} A^T b$$

şeklinde bulunur.

Yukarıdaki örnekte üç veri noktası için A matrisi tersi olan bir matris olmamasına rağmen $A^T A$ matris çarpımının tersi vardır. En küçük kareler yönteminde kullanılan herhangi bir A matrisinin sütunlarının belirli formu sayesinde, $A^T A$ çarpımının neredeyse her zaman tersi vardır. En küçük kareler çözümü matris cebiri kullanılarak bulunabilir. Bu olay lineer cebirden ek teori getirmesine rağmen farklı x koordinatlarında en az iki noktaya sahip verileri sağlayan $A^T A$ nın tersini alacaktır. Dahası $A^T A$ nın tersi olduğu zaman normal denklemin sadece bir çözümü vardır. Veri kümeleri için en uygun eğri, HKT için verilen en küçük değerlerin hepsinden daha iyi sonuç verir. Bu ise en küçük kareler yöntemi hakkındaki iddiayı doğrular.

3.3 Tek Tümör Büyümesinin Adi Diferansiyel Denklem Modelleri için Eğri Uydurma

Bu başlık altında tek tümör büyümesinde ele alınmış olan modellerin çözümleri kullanılarak, bu çözümlere eğriler uydurulacaktır (DeWoskin ve diğ., 2011).

Elimizde yeterli sayıda gerçek tümör verileri bulunmadığından dolayı, bu veriler Matlab programlama dili yardımıyla elde edilir. Sonrasında elde edilen bu veriler kullanılarak eğriler uydurulur. Bu çalışmada en küçük kareler yönteminden Matlab'ın "lsqcurvefit" komutu kullanılarak faydalanılacaktır.

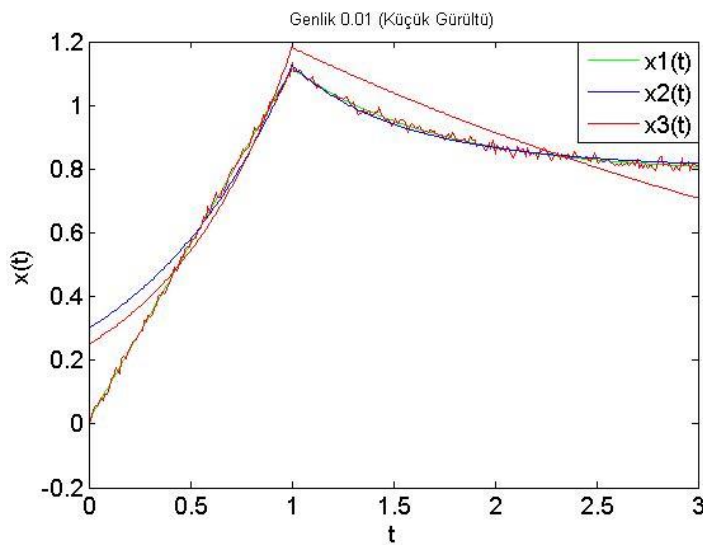
Tek tümör büyümesi modelleri sezgiseldir ve büyümeyi yöneten karmaşık süreçlerle açıklanmaya çalışılmamalıdır. Sonuç olarak hiçbir modelin gerçek tümör verileri ile mükemmel eşleştirilmesi beklenemez. Fakat bazı modeller diğerlerine göre daha iyi yaklaşımda bulunabilirler. Bu modelleri değerlendirmek için en temel yaklaşım tümör verilerinin zaman serileri alınarak yapılandırılmasıdır. $\{t_i, x_i\}$, $i = 0, 1, 2, \dots, n$ için (2.4), (2.6) ve (2.8) numaralı denklemlerin çözüm formlarından biri, yaklaşımın model parametrelerini hesaplamak için uygun olabilir. Veri ve en uygun çözüm arasındaki artık hata büyüklüğü modelin uygun olan en iyi çözümünü verir. Gerçek tümör verisini çalışmalar için elde etmek kolay değildir. Bu yüzden üç modele karşı taklit veriler uydurulur. Bu bahsedilen (2.4), (2.6) ve (2.8) adi diferansiyel denklem modelleri için 3 farklı genlik değeri (*genlik*) kullanılarak veriler üretilir. Bu veriler üretilirken Matlab'ın randn komutu kullanılır. Genlik değeri 0.01 olduğunda yani (2.4) ile bulunmuş olan çözüme küçük seviyede gürültü eklendiğinde üç denklem için bulunan katsayı değerleri sırasıyla;

Lineer olmayan tümör büyümesi modeli için; $k_1 = 1.1001$, $E_1 = 1.4020$

Lojistik büyüme modeli için; $k_2 = 1.3161$, $E_2 = 1.6533$

Lineer ayrılabilir (lineer büyüme) modeli için; $k_3 = 1.5461$, $E_3 = 1.8006$

şeklinde elde edilir. Şekil 3.8 ile bu parametre değerlerine karşılık gelen eğriler verilir.



Şekil 3.8: *genlik* = 0.01 durumunda uydurulmuş olan eğrilerin grafiği

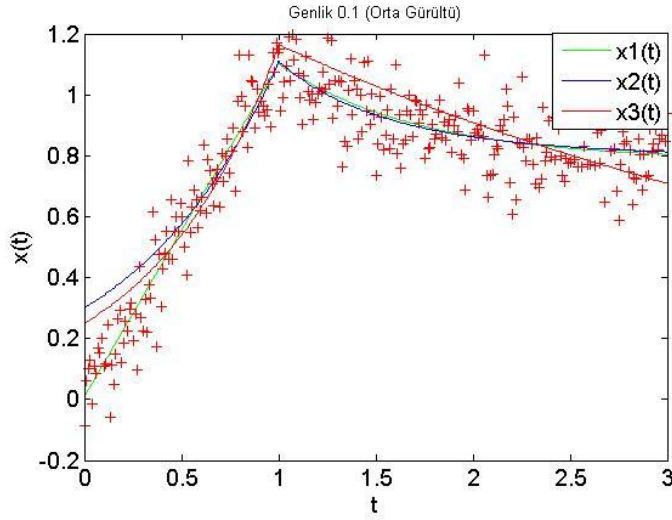
Genlik değeri 0.1 olarak alındığında yani (2.4) ile bulunmuş olan çözüme orta seviyede gürültü eklendiğinde üç denklem için bulunan katsayı değerleri sırasıyla;

Lineer olmayan tümör büyümesi modeli için; $k_1 = 1.0887$, $E_1 = 1.4369$

Lojistik büyüme modeli için; $k_2 = 1.3081$, $E_2 = 1.7060$

Lineer ayrılabilir (lineer büyüme) modeli için; $k_3 = 1.5390$, $E_3 = 1.8137$

şeklinde elde edilir. Şekil 3.9 ile bu parametre değerlerine karşılık gelen eğriler verilir.



Şekil 3.9: $genlik = 0.1$ durumunda uydurulmuş olan eğrilerin grafiği

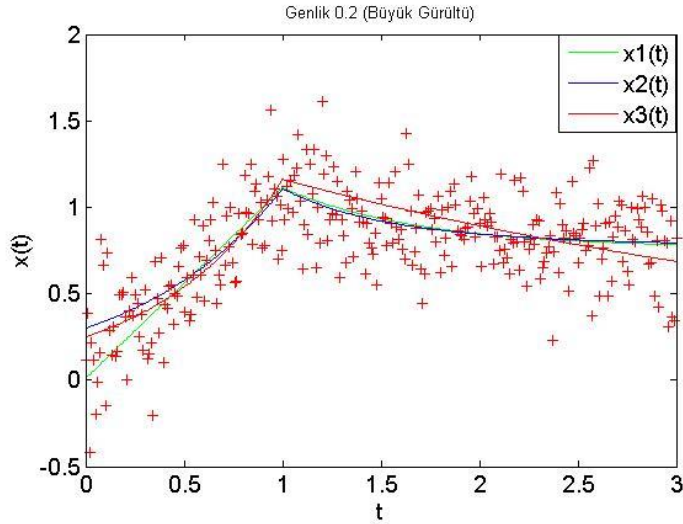
Genlik değeri 0.2 olarak alındığında yani (2.4) ile bulunmuş olan çözüme büyük seviyede gürültü eklendiğinde üç denklem için bulunan katsayı değerleri sırasıyla;

Lineer olmayan tümör büyümesi modeli için; $k_1 = 1.1535$, $E_1 = 1.3789$

Lojistik büyüme modeli için; $k_2 = 1.3703$, $E_2 = 1.6095$

Lineer ayrılabilir (lineer büyüme) modeli için; $k_3 = 1.5977$, $E_3 = 1.8472$

şeklinde elde edilir. Şekil 3.10 ile bu parametre değerlerine karşılık gelen eğriler verilir.



Şekil 3.10: $genlik = 0.2$ durumunda uydurulmuş eğrilerin grafiği

Verilerdeki hata seviyesi çok küçük olduğu zaman, en uygun model belirlenmiştir. Hatalı veri ölçümü için üç model arasındaki farkın hata seviyesi için bir model çıkarılabilir ve sonra iki farklı model (bu durumda $x_1(t)$ ve $x_2(t)$ 'nin doğru çözümleri) karşılaştırılabilir. Yeterince büyük hata dizileri için uygun olan en iyi sonuçlar bulunur. Çok seyrek veriler için parametre yaklaşımı ve modelin seçimi daha az güvenilir olabilir.

3.4 Hataların Hesaplanması

Bu başlık altında 3.2 bölümünde üretilen veriler ve bunlara uydurulan eğrilerin hata seviyesinden bahsedilecektir. Hataların hesaplanması için üretilmiş olan veriler ile eğrilerin farkının standart sapması alınarak her üç gürültü değeri için ortalama değerler hesaplanır. Standart sapma alınırken Matlab programlama dilinin std komutu kullanılır. Bu bilgilerden sonra elde edilen verilen aşağıdaki gibi olur;

Küçük gürültü: $genlik = 0.01$ durumu;

$$x_1(t) \text{ hata} = 0.01005; x_2(t) \text{ hata} = 0.05490; x_3(t) \text{ hata} = 0.43745$$

Orta gürültü: $genlik = 0.1$ durumu;

$$x_1(t) \text{ hata} = 0.09970; x_2(t) \text{ hata} = 0.11875; x_3(t) \text{ hata} = 0.11915$$

Büyük gürültü: *genlik* = 0.2 durumu;

$$x_1(t) \text{ hata} = 0.19955; x_2(t) \text{ hata} = 0.20655; x_3(t) \text{ hata} = 0.20710$$

Buradan elde edilen sonuçlardan anlaşılacağı gibi veri değerlerinin birbirine yakın olması diğer durumlardan daha iyi sonuç verir.

4. POPULASYON DİNAMİK MODELLERİ

Bu bölümde metastazların yayılmasının matematiksel modellemelerinden bahsedilecek ve çoklu metastatik tümörlerin koloni büyüklük dağılımları için dinamik modeller incelenecektir. Ayrıca anlatımlarda çoğunlukla Iwata ve diğ. (2000) ve Stein ve diğ. (2011) makalelerinden faydalanılacaktır.

Metastazlar, birbirinden uzak olan organlarda bir ya da birden fazla oluşan tümörlerin yayılması sonucu oluşur. Kanser terapilerinde en iyi tedaviye karar vermek için metastatik tümörlerin bir kolonideki büyüklüğünün yaklaşık değerleri ile kolonilerin gelecekteki yayılma hızı tahminlerine ihtiyaç duyulur.

Popülasyon dinamikleri, metastazlar ve kolonilerin büyümesi ile oluşan kolonizasyonlar ile açıklanır. Kolonizasyon büyümesi Gompertz fonksiyonuna bağlı olduğunda U şeklindeki modeller elde edilir (Iwata ve diğ. 2000).

Dördüncü bölüm matematiksel popülasyon dinamik modellerinin iki farklı formundan ilkinin anlatacağıdır. Diğer model ise beşinci bölümde incelenecektir.

Ele alınan denklemlerde tümör sayıları n ile verilen dağılım fonksiyonunun gelişimini tanımlar. n değeri t zamanında x ile verilen büyüklüğün sayısıdır. Eğer büyüklük sürekli bir değişken olarak düşünülürse model “Mc Kendrick-Von Foerster” modeli olarak adlandırılan bir denklemdir.

İkinci bir durumda ise büyüklük, hücrelerin sayısının sayılması gibi ayrıklaştırılmış olarak ele alınır ve adi diferansiyel denklem çiftleri oluşturulur. Bu model “Becker-Doering” denklemleri olarak adlandırılır (Stein ve diğ. 2011). Bu model beşinci bölümün konusu olacaktır.

4.1 Mc Kendrick-Von Foerster Matematiksel Modeli

Metastazlar birden fazla ana tümörün etkileşimi ile gerçekleşir. Metastazların büyüme ve yayılma sürecini matematiksel olarak ifade etmek için $t = 0$ zamanındaki

tek bir tümör hücresinin, birim zamandaki $g(x)$ oranında büyümesinden oluşan ilk tümörün ideal durumu göz önüne alınır. Burada x değişkeni tümörün içindeki hücre sayıları ile ifade edilen tümör büyüklüğüdür. Büyüyen tümör $\beta(x)$ oranıyla bir tek metastatik hücreyi yayar. Her metastatik hücre $g(x)$ oranında büyüyen ve ilk tümörde olduğu gibi metastazların yeni oluşan çekirdeklerini yayan yeni tümör hücreleri içinde gelişir (Iwata ve diğ. 2000).

Zaman değişkeni t ye ve hücre sayısı x e bağlı olarak alınan $\rho(x,t)$ ifadesi ile metastatik tümörlerin koloni büyüklük dağılımı gösterilecektir. Bu durumda $\rho(x,t)dx$ ifadesi ise x ten $x+dxe$, t zamanında gerçekleşen metastatik tümörlerin büyüklük oranının sayısını verecektir. Burada kolonizasyonlar birbirinden yeterince uzak olmalıdır. Çünkü yeterince uzun zamanlı periyotlarda alanlar üst üste gelmezler. Ayrıca oluşan tümörlerin tedavi veya hastanın ölümü ile yok olmadığı kabul edilecektir.

Bu açıklamalardan sonra koloni büyüklük dağılımının dinamikleri modeli Von Foerster denklemi başlangıç ve sınır koşulları ile birlikte aşağıdaki model aşağıdaki ile verilir (Iwata ve diğ. 2000).

$$\frac{\partial \rho(x,t)}{\partial t} + \frac{\partial (g(x)\rho(x,t))}{\partial x} = 0 \quad (4.1)$$

$$\rho(x,0) = 0 \quad (4.2)$$

$$g(1)\rho(1,t) = \int_1^{\infty} \beta(x)\rho(x,t)dx + \beta(x) \quad (4.3)$$

Başlangıç koşulu olarak alınan (4.2) denklemi başlangıçta tümör olmadığı anlamına gelir. Denklem (4.3) 'ün sağ tarafında integral ile verilen ifade t anında birim zamanda oluşan yeni metastatik hücrelerin sayısını belirtirken ikinci fonksiyon ilk tümörden yayılan daha önce oluşmuş olan metastazların toplamını verir.

Zaman değişkeni olan t anındaki ilk tümör hücrelerinin sayısı $x_p(t)$ ile verilir. Önceki bölümden bilindiği gibi ilk tümörün modeli aşağıdaki gibidir.

$$\begin{cases} \frac{dx_p}{dt} = g(x_p) \\ x_p(0) = 1 \end{cases} \quad (4.4)$$

Yukarıdaki denklemin sağ tarafındaki $g(x_p)$ Gompertzian büyüme oranı aşağıdaki gibi seçilir:

$$g(x) = ax \log \frac{b}{x} \quad (4.5)$$

Denklem (4.5)'in sağ tarafında bulunan a sayısı büyüme oranı sabitidir, b sayısı ise tümörün doyumluk seviyesindeki büyüklüğünü verir. Denklem (4.4)'ün sağ tarafı, denklem (4.5) ile verilen Gompertzian büyüme oranı ile ele alındığında çözüm aşağıdaki gibi olur.

$$x_p(t) = b^{1-e^{-at}} \quad (4.6)$$

Denklem (4.6) ile verilen çözüm ana tümördeki hücrelerin sayısından elde edilir.

Başka bir büyüme oranı:

$$\beta(x) = mx^\alpha \quad (4.7)$$

ifadesi ile verilir (Iwata ve diğ., 2000). İfade (4.7)'de m kolonizasyon katsayısını, α ise kan damarlarından geçen tümörün fraktal (oransal kırılma) büyüklüğünü gösterir. Denklem (4.7) mekanik olarak x in büyüklüğü ile orantılı, kan damarları ile teması olan tüm hücrelerin sayısının metastazlara oranını açıklar. Burada kan damarları metastaz hücrelerinin dağılımı için kanalları sağlar. Fraktal büyüklük (oransal kırılma büyüklüğü) olarak adlandırılan α sayısı ise kan damarlarının dağılımının içinde veya üzerindeki tümörü ifade eder. Örneğin; tümörün yol açtığı damarlanma yüzeysel olduğunda yani kan damarları tümörün yüzeyi üzerine yayıldığında α fraktal büyüklüğü $\frac{2}{3} \approx 0.663$ olarak belirlenir. Çünkü tümörün yüzey alanı $x^{\frac{2}{3}}$ ile orantılıdır. Öte yandan kan damarları tümörün tamamının içine yayıldığında α 'nın değeri 1 olur.

Denklem (4.1) 'de (4.2) ve (4.3) koşulları ile verilen problem (4.5) ve (4.6) ifadeleri dikkate alınarak çözümlür. Bu çözüml için Laplace dönüşümünden faydalanılır. Yapılan işlemler sonucunda $\rho(x,t)$ çözümlü aşağıdaki gibi bulunur (Iwata ve diğ. 2000).

$$\rho(x,t) = \frac{1}{a \log b} \frac{1}{x} \left(1 - \frac{\log x}{\log b}\right)^{-1} \sum_{k=1}^{\infty} \operatorname{Re} s[f(s), a\lambda_k] \quad (4.8)$$

Denklem (4.8)'da toplam ifadesinde yer alan $f(s)$ fonksiyonu aşağıdaki gibidir.

$$f(s) = e^{(s/a) \log[1 - \log x / \log b] + st} \left\{ -1 + \frac{s/m}{s/m - F(1, s/a + 1; \alpha \log b)} \right\}$$

$f(s)$ 'nin kutupları $a\lambda_k$ ($k = 1, 2, \dots$) ifadesi;

$$\frac{a}{m} \lambda_k = F(1, \lambda_k + 1; \alpha \log b) \quad (4.9)$$

ifadesinin kökleridir. Bu kutuplarda rezüdi hesaplandığında;

$$\rho(x,t) = \frac{a}{mb^\alpha \log b} \frac{1}{x} \sum_{k=1}^{\infty} e^{a\lambda_k t} \left(1 - \frac{\log x}{\log b}\right)^{\lambda_k - 1} \frac{1}{c(\lambda_k)}, 1 \leq x < x_p(t) \quad (4.10)$$

$$c(\lambda_k) = \sum_{n=0}^{\infty} [(-\alpha \log b)^n] / [n!(\lambda_k + n)^2]$$

olur (Iwata ve diğ., 2000).

Denklem (4.1) ile verilen büyüme modeli aşağıdaki gibi açıklanacaktır (Iwata ve diğ. 2000):

Hastalık veya doğal ölüm ile tümörün yok olma durumu göz ardı edildiğinden x büyüklüklü tümör dt periyod sonrasında $x + \frac{g(x)}{dt}$ büyüklüğünde büyüme gösterir. Böylece $\rho(x,t)\Delta x$ ifadesi;

$$\rho(x,t)\Delta x = \rho(x+g(x)\Delta t, t+\Delta t)\{\Delta x + g(x+\Delta x)\Delta t - g(x)\Delta t\}$$

şeklinde olur. Yukarıdaki ifadede sağ tarafı Δx ve Δt 'ye göre tekrar yazarsak;

$$\rho(x,t)\Delta x = \{\rho(x,t) + \rho_x(x,t)g(x)\Delta t + \rho_t(x,t)\Delta t + \dots\}\{\Delta x + (g(x) + g_x(x)\Delta x + \dots)\Delta t - g(x)\Delta t\}$$

$\Delta t \rightarrow 0$, $\Delta x \rightarrow 0$ durumunda denklem tekrar düzenlenirse;

$$\frac{\partial \rho(x,t)}{\partial t} + \frac{\partial g(x)\rho(x,t)}{\partial x} = 0$$

şeklinde (4.1) denklemi elde edilir. Çözüm tekrar incelendiğinde elde edilen F ifadesi Kummer hipergeometrik bileşen fonksiyonudur (Ek C). Denklem (4.9), λ_1 ile verilen bir ana köke sahiptir. Bunun anlamı (4.8) denkleminin sağ tarafındaki toplam ifadesinin içinde λ_1 ile ilişkili olan terim;

$$\left\{ \left(1 - \frac{\log x}{\log b} \right)^{\lambda_1 - 1} \frac{1}{x} \right\}$$

ifadesi ile orantılı olduğundan yeterince uzun sürede tümör büyüklük dağılımı asimptotik davranış gösterir. Eğer $\lambda_1 < 1$ ise asimptotik dağılım U şeklinde olur.

$\lambda_1 > 1$ durumunda $m > a\alpha \frac{\log b}{(b^\alpha - 1)}$ veya tam tersi verilir. Çünkü (4.9) ifadesi $\lambda_1 = 1$

için;

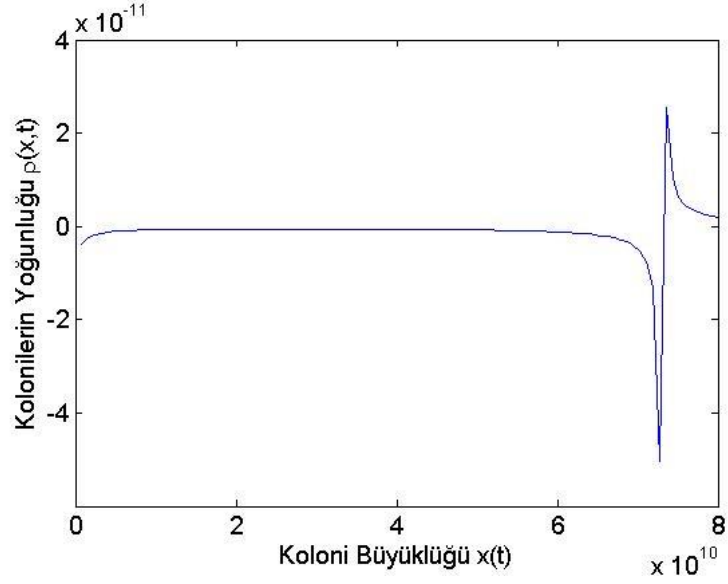
$$\frac{a}{m} = \frac{b^\alpha - 1}{\alpha \log b}$$

şeklindedir. Şekil(4.11), Şekil (4.12), Şekil (4.13), Şekil (4.14) ve Şekil (4.15) ile bu parametre değerleri ile koloni büyüklük dağılım fonksiyonunun nasıl olduğu gösterilir.

Denklem (4.10) 'deki çözümün;

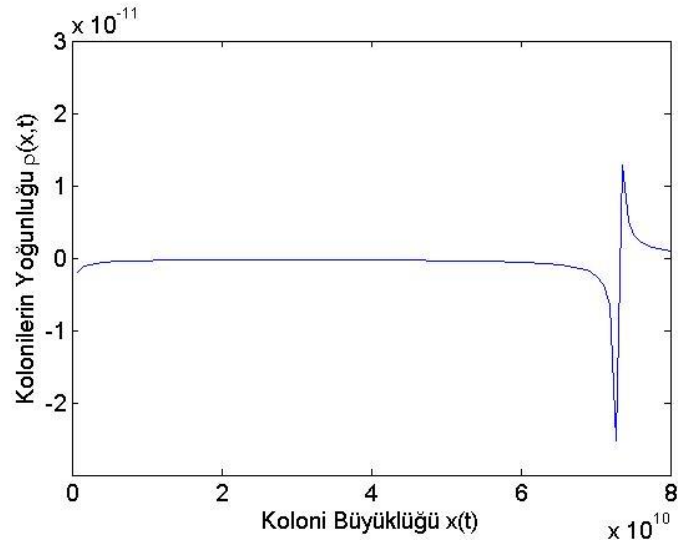
$a = 0.00286$, $b = 7.3 \times 10^{10}$, $m = 5.3 \times 10^{-8}$, $\alpha = 0.663$ (Iwata ve diğ., 2000) ve

$\lambda_1 = 5.8057 \times 10^{-3}$ (Devys ve diğ.,2009) parametreleri kullanılarak elde edilen grafik, Şekil 4.11 ile verilmiştir.



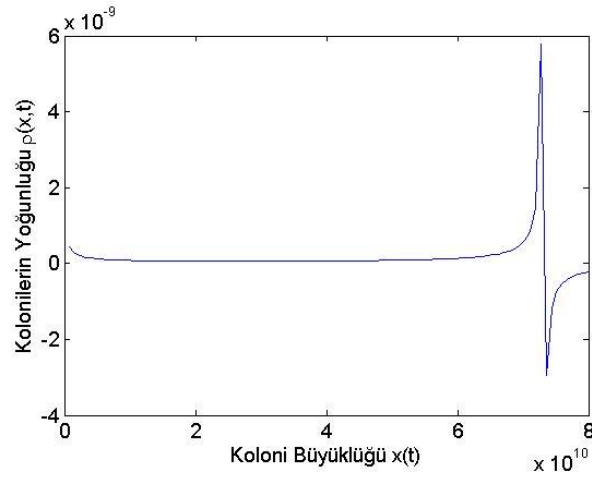
Şekil 4.11: $a = 0.00286$ durumunda Gompertz Büyüme Oranı ile Asimptotik Koloni Büyüklük Dağılımı

Şekil 4.12’de $a = 0.0143$ alınmış diğer parametreler aynı kalmıştır.



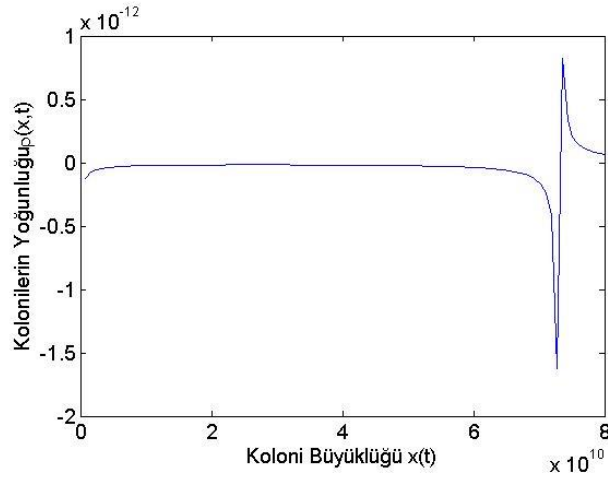
Şekil 4.12: $a = 0.0143$ durumunda Gompertz Büyüme Oranı ile Asimptotik Koloni Büyüklük Dağılımı

Şekil 4.13 ' te $\alpha=0.4$ alınmıştır. Diğer değerler ise Şekil (4.11)'de verilenler gibidir.



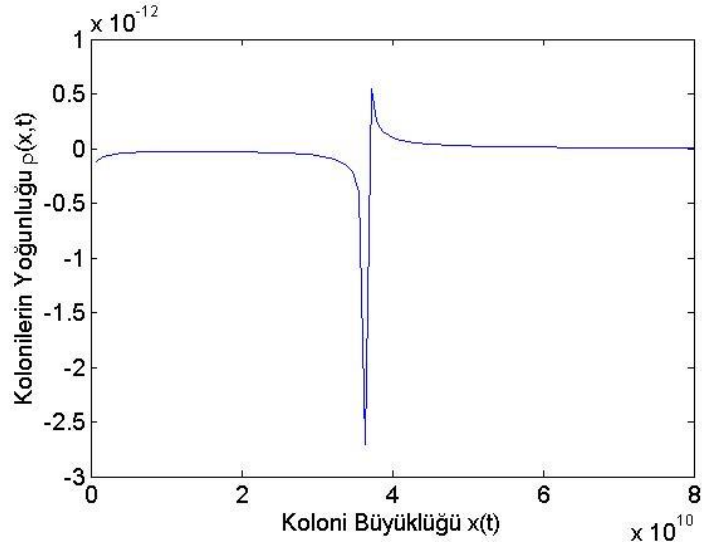
Şekil 4.13: $\alpha = 0.4$ durumunda Gompertz Büyüme Oranı ile Asimptotik Koloni Büyüklük Dağılımı

Şekil 4.14'te $\alpha = 0.8$ alınmıştır. Diğer değerler ise Şekil (4.1)'de verilenler gibidir.



Şekil 4.14: $\alpha = 0.8$ durumunda Gompertz Büyüme Oranı ile Asimptotik Koloni Büyüklük Dağılımı

Şekil 4.15'te $b = 3.65 \times 10^{10}$ alınmıştır. Diğer değerler ise Şekil (4.1)'de verilen parametre değerleridir.



Şekil 4.15: $b = 3.65 \times 10^{10}$ durumunda Gompertz Büyüme Oranı ile Asimptotik Koloni Büyüklük Dağılımı

4.2 Mc-Kendrick Von-Foerster Modeli İçin Sonuçlar

Denklem (4.1) tekrar düzenlenerek aşağıdaki gibi yazılabilir.

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + g(x) \frac{\partial \rho}{\partial x} = -\frac{dg}{dx} \rho \quad (4.11)$$

Bu formda modelin çözümü karakteristikler metodu kullanılarak elde edilir. $\rho(x,t) = \tilde{\rho}(\tilde{x}(t),t)$ ile $\tilde{\rho}$ ve \tilde{x} fonksiyonları adi diferansiyel denklemi sağlar.

$$\frac{\partial \tilde{\rho}}{\partial t} = -\left(\frac{dg}{dx} \Big|_{\tilde{x}} \right) \tilde{\rho}, \quad \frac{d\tilde{x}}{dt} = g(\tilde{x}) \quad (4.12)$$

Yukarıda verilen (4.12) ifadesi hesaplanmış olan çözümün gösterimi için göz önüne alınır.

Fonksiyon $g(x)$ ile modellemenin bazıları için önemli sonuçları (lineer homojen olmayan ve lojistik model) aşağıdaki gibi açıklanır:

Eğer $g(x)$ fonksiyonu sonlu kararlı denge büyüklüğünü veren x^* da işaret değiştirirse x^* sayısında başlayan karakteristikler yine x^* a yakınsar. Fakat bu durum $t = \infty$ durumunda geçerli olur.

Lineer ayrılabilir büyüme modeli (2.8) ifadesi ile tümör büyüklüğünün ve tümör büyümesinin veya tedavi edilemeyen tümör büyümesi oranı ile karşılaştırılan ilaç etkisinin direncine bağlı bozulma ortaya çıkmaz.

$$\rho = \begin{cases} \rho(x,t), & 1 \leq x \leq x_p(t) \\ 0, & x_p(t) \leq x < \infty \end{cases} \quad (4.13)$$

Sonuç olarak (4.1) ifadesi ile verilen sınır koşulu aşağıdaki gibidir.

$$g(1)\rho(1,t) = \int_1^{x_p(t)} \beta(x)\rho(x,t)dx + \beta(x_p(t)) \quad (4.14)$$

Bu ifade $\rho(x,t)$ ile kontrol edilen zamana bağlı integral denklemdir ve bundan dolayı doğum oranı $\beta(x)$ tümör büyüklüğünün hesaplanmasında önemli rol oynar.

4.3 Von-Foerster Modelinde İlaç Etkisinin İncelenmesi

Burada Von-Foerster modeli büyüme oranı ve doğum oranı fonksiyonlarının belirli formları ile (4.1)-(4.2)-(4.3)-(4.4) ifadeleri düşünüldü (Stein ve diğ 2011).

$$g(x) = kx, \quad \beta(x) = mx^\alpha \quad (4.15)$$

Büyüme oranı herhangi bir ilaç etkisi ile açıklanacaktır. Bu seçimin açık çözümü:

$$\rho(x,t) = \frac{m}{k} x^{-\alpha-m/k-1} e^{(k\alpha+m)t}, \quad 1 \leq x \leq (x_p(t) = e^{kt}) \quad (4.16)$$

şeklindedir.

Büyüme Fonksiyonu İçin Modifiye Problem: $g(x) = k - Ex$

İlaç etkilerini Von-Foerster probleminde çözmek için tek tümör büyüme modeli (2.4) ifadesindeki yayılma ile incelendi (Stein ve diğ. 2011):

$$\frac{dx}{dt} = k - Ex \quad (4.17)$$

Yukarıdaki (4.17) ifadesi (4.18) karakteristik denklemini verir.

$$\frac{dx}{dt} = k - Ex, \quad \frac{d\rho}{dt} = E\rho \quad (4.18)$$

Karakteristikler üzerinde parametrik çözümler aşağıdaki gibidir.

$$x_p(t) = e^{-Et} + \frac{k}{E}(1 - e^{-Et}), \quad x(t) = x_0 e^{-Et} + \frac{k}{E}(1 - e^{-Et}) \quad (4.19)$$

$$\rho(x, t) = \rho_0(x_0) e^{Et} \quad (4.20)$$

Doğum oranı için $\beta(x) = mx^\alpha$ fonksiyonu kullanılır. Burada sadece ilk tümörün değişimini içeren basit bir değişim tümör oluşum koşulunu basitleştirir.

$$g(1)\rho(1, t) = \beta(x_p(t)) \quad (4.21)$$

Karakteristik çözümlerin yeri; $x_0 = xe^{Et} + k/E(1 - e^{Et})$ ve $x=1$ de değerlendirilir.

$$(k - E)_{\rho_0} \left(e^{Et} + \frac{k}{E}(1 - e^{Et}) \right) e^{Et} = m \left(e^{-Et} + \frac{k}{E}(1 - e^{-Et}) \right)^\alpha \quad (4.22)$$

Bu ifade t zamanında x hücre sayısı ile metastatik tümörlerin koloni büyüklük dağılımını verir. Bu ise denklem (4.23) ile açıklanır.

$$\rho(x, t) = \frac{mE^\alpha}{k - Ex} \left(k + \frac{e^{-Et}(E - k)^2}{Ex - k} \right)^\alpha \quad (4.23)$$

Genelleştirilmiş Tümör Büyüme Oranı İçin Çözüm: $g(x, t) = [k - E(t)]x$

Benzer şekilde (2.8) ifadesi için lineer ayrılabilir model aşağıdaki gibidir.

$$\frac{dx}{dt} = [k - E(t)]x \quad (4.24)$$

Burada ilacın etkisi zamanla değişebilir. Sonra karakteristikler metodu metastazların dağılımını üretir. Bu denklem (4.25) ile ifade edilir.

$$\rho(x, t) = \left(\frac{m}{k - E(t)} \right) x^{-\alpha-1-\frac{m}{k(Et)}} e^{\left(\alpha+\frac{m}{k-E(t)}\right)\left(\int_0^t k-E(s)ds\right)} \quad (4.25)$$

Lojistik Büyüme Oranı İçin Çözüm: $g(x) = (k - Ex)x$

Son olarak (2.6) ifadesinin lojistik modelinin genelleştirilmesi; $g(x) = (k - Ex)x$ ifadesi (4.26) karakteristik denklemlerini sağlar.

$$\frac{dx}{dt} = (k - Ex)x, \quad \frac{d\rho}{dt} = -(k - 2Ex)\rho \quad (4.26)$$

Pratik çözümler ile;

$$x(t) = \frac{kx_0}{Ex_0(1 - e^{-kt}) + ke^{-kt}}, \quad \rho(t) = \frac{\rho_0(x_0)e^{kt}}{k^2} (Ex_0(1 - e^{-kt}) + ke^{-kt})^2 \quad (4.27)$$

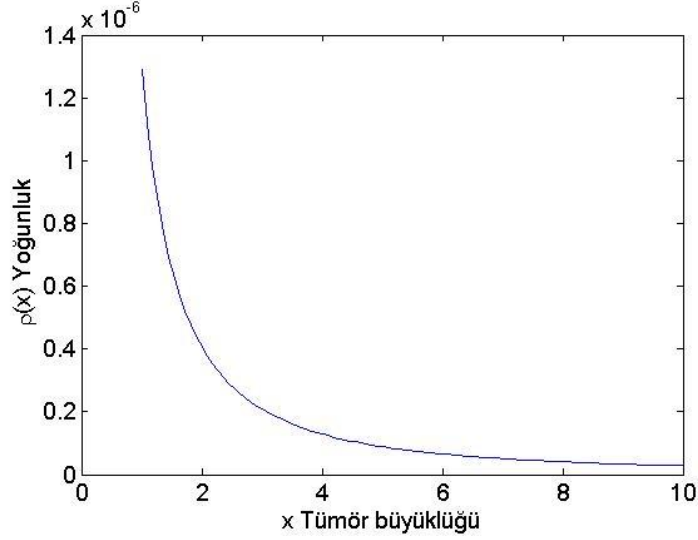
şeklinde bulunur.

Yukarıda verilmiş olan (4.27) numaralı denklem bütün dağılımları hesaplamak için (4.21) ile kullanılmıştır.

4.4 Von-Foerster Modelinin Sayısal Olarak Hesaplanmış Çözümleri

Sayısal sonuçların genel bakışından elde edilenler;

1. Büyüme fonksiyonu $g(x) = kx$ için ilk tümörün büyümesi $x_p = e^{kt}$ ile verilir. Metastatik tümörler için yoğunluk fonksiyonu bölüm 4.1 de verilmiş olan çözüm gibi monoton azalma gösterir (Şekil 4.16'da görülür).



Şekil 4.16: Hesaplanmış dağılım fonksiyonu $t = 10$ için $g(x) = kx$ durumu

$$(m = 5.3 \times 10^{-8}, \alpha = 0.663, k = 0.3)$$

Şekil (4.16) ayrıca doğum oranındaki α üstel artışın $1 \leq x \leq x_p$ aralığı üzerinde eşit dağılıma yakın olan tümörlerin dağılımının sağlanabileceğini gösterir.

2. Büyüme fonksiyonu $g(x) = k - Ex$ ile model için dağılım fonksiyonu verilir.

Burada ilk tümörün büyümesi $x_p = \left(x_0 - \frac{k}{E}\right)e^{-kt} + \frac{k}{E}$ fonksiyonu ile açıklanır.

Geçmişteki tümör büyüklüğü ise $x_{\max} = \frac{k}{E}$ olduğundan artmaz. x_{\max} ifadesi

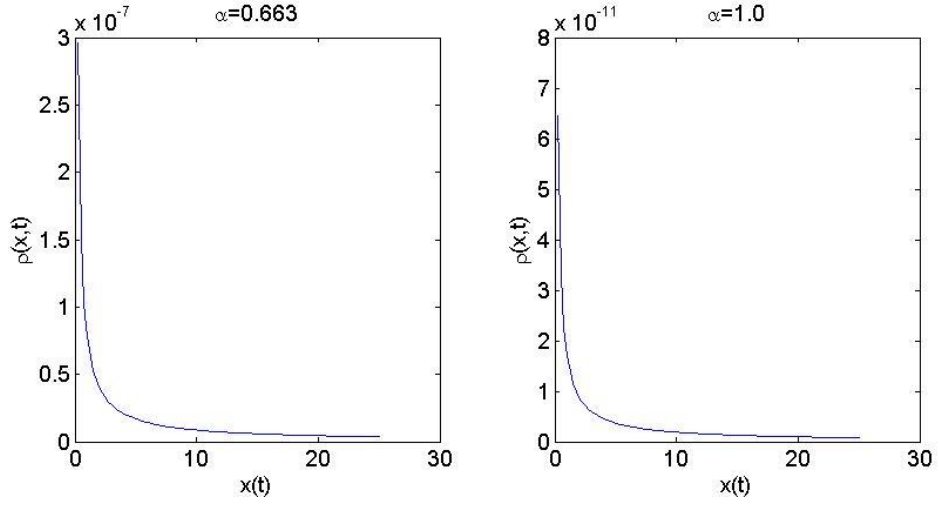
büyüklüğünün en fazla olabileceği yaklaşımdır ve ilk tümör ile aynı büyüklükteki tümörlerin birleşiminin sonucudur. Dinamiklerin bu formu $g(x)$ fonksiyonunun pozitif kararlı tümör büyüklüğü olan x^* sayısının sıfır olması durumunda sonuçlanır.

Burada $x^* = \frac{k}{E}$ şeklindedir.

3. Büyüme oranı fonksiyonu olan $g(x) = ax \ln\left(\frac{b}{x}\right)$, 4.1 bölümünde verilmiş

olan modelde açıklanan bir modeldir. Bu model Gompertzian büyüme modeli olarak

adlandırılır. Verilmiş olan Gompertzian modelinde ilk tümör büyüklüğü $x_p < b$ ile sınırlıdır. Parametre değerleri α 'nın iki farklı değeri ile ele alınır (Şekil 4.17).



Şekil 4.17: Hesaplanmış dağılım fonksiyonu için $t = 10$ durumu

$$(a = 0.00286, \alpha = 0.663, b = 7.3 \times 10^{10}, m = 5.3 \times 10^{-8}, \lambda = 5.8057 \times 10^{-3})$$

5. BECKER-DOERING TİPİ POPULASYON DENGİ MODELİ

Bu bölümdeki anlatımlarda çoğunlukla Stein ve diğ. (2011) metastatik tümör büyümesinin dinamik modelleri çalışmasından faydalanılacaktır.

Tümör büyümesi ve küçülmesi ile ilgili süreçlerle ilgili bir başka yaklaşım Becker-Doering tipi populasyon denge modelidir. Bu modelde tümör büyüklükleri ayrıklaştırılmış olarak değerlendirilir ve bu değerlendirme mevcut hücrelerin sayılması ile oluşur. Bu sayı $j=1,2,3\dots$ şeklinde ifade edilir. n_j ifadesi ise $j=1,2,3\dots$ şeklinde verilen hücre sayısı ile birlikte tümörlerin sayısını verir. Bu şekilde oluşturulacak olan model (4.1) ifadesi ile ilişkilendirilir. x in hücre sayısını temsil etmesi durumunda ;

$$n_j(t) \approx \int_j^{j+1} \rho(x,t) dx$$

ifadesi x için yapılan ölçümlerin daha büyük olmasıdır. Bu durum;

$$n_j(t) \sim \rho(x_i,t) \Delta x$$

şeklinde değerlendirilebilir.

İfade (2.7) ile verilen lineer ayrılabilir büyüme modeli n_j populasyon modeline uydurulmak için $(j-1)$ hücre sayısı ve tümörlü hücreleri açıklayan k_1 büyüme oranı sabiti ile birlikte;

$$\frac{dn_j}{dt} = k_1(n_{j-1} - n_j) + f(t)(n_{j+1} - n_j), \quad j=1,2,3\dots \quad (5.1)$$

şeklinde verilir. Yukarıdaki (5.1) ifadesinde eşitliğin sağ tarafındaki toplama işleminin ikinci terimi $f(t)$ oranı ile n_j populasyonu içine eklenmiş olan ilaç veya diğer etkiler sebebiyle küçülmüş olan $(j+1)$ hücreleri ile birlikte oluşmuş tümörü

açıklar. Denklem (5.1) birden fazla hücre ile tüm tümörlere eklenir, $j = 1$ için daha büyük tümörlerin tamamı tarafından yayılan ve yeni oluşan tek hücreli metastatik tümör hücrelerini içeren özel form olarak kabul edilir.

$$\frac{dn_1}{dt} = -k_1 n_1 + f(t)(n_2 - n_1) + k_0 \left(\sum_{j=1}^{\infty} j n_j \right) \quad (5.2)$$

Denklem (5.2)'de eşitliğin sağ tarafında yer alan toplam ifadesi yeni tümörler üzerindeki sınır koşulları ile ilişkilendirilir.

Denklem (5.1)'deki terimler düzenlenerek ($k_1 - f$ oranına bağlı) sistem daha anlaşılır bir formda yazılabilir.

$$\frac{dn_j}{dt} + [k_1 - f(t)](n_{j+1} - n_j) = k_1 [(n_{j+1} - n_j) - (n_j - n_{j-1})], \quad j > 1 \quad (5.3)$$

Bu durumda denklem (5.1) ile verilmiş olan etkiler ihmal edilir. Adi diferansiyel denklem sistemi daha büyük sistemler içinde kullanılabilir.

$$\frac{dn_j}{dt} = k_1 n_{j-1} - f(t) n_j \quad (5.4)$$

En büyük tümörün büyüklüğü J olarak alınır ve zamanla artar. Buradan (5.4) ifadesine benzeyen büyüme denklemi elde edilebilir.

5.1 Becker-Doering Modelinin Sayısal Sonuçları

Ayrık populasyon modelinde herhangi bir tedavinin başarısı (burada kanser hücrelerinin ölüm oranındaki artıştan bahsedilir) kanser hücrelerinin doğumuna ve büyüme oranına bağlı olur.

Başlangıç olarak $\frac{1}{f}$ fonksiyonu tarafından k_0, f, k_1 ve t nin normalleştirilmesi gözönüne alınır. Yani tüm yorumlamalar $f = 1$ 'de k_1, t ve k_0 a göre yapılır.

İlk olarak;

$$n_j(0) = \delta_{1,j} \quad (5.5)$$

tarafından ayarlanılarak başlanır. Yeterli tümör sayıları görülene kadar $f = 0$ ile n_j 'nin gelişmesine izin verilir. Ortaya çıkan j_D tümörlerinin büyüklüğü ile alt sınırlar kurulur ve ;

$$C_D = \sum_{j \geq j_D} n_j(t) \quad (5.6)$$

ifadesi ile ortaya çıkan tümörlerin sayısı hesaplanır (DeWoskin ve Diğ., 2011).

Zaman başlangıcı t_0 dır ve $C_D \geq J_C$ de $t_0 = 0$ ise tedavi başlangıç noktasıdır. Doğma ve büyüme oranlarının belirli bir zaman diliminde başlamak için yeterli olmadığı durumlarda bu ifade kullanılır.

Ölüm oranını birime ayarlamak ile devam eden gelişim bir sonraki aşamadır. Verilmiş olan t zamanı için C_D önceden hesaplanır ve ayrıca algılanabilir tümör kütlesi aşağıdaki gibi verilir.

$$M_D = \sum_{j \geq j_D} j n_j(t) \quad (5.7)$$

Bu noktada tedavinin başarı veya başarısızlığı aşağıdaki gibi gösterilir (Dewoskin ve diğ, 2011).

Tam cevap: $C_D < 1$ ve $M_D(t) < 0.9 j_D$

Cevap: $C_D < 1 + C_D(0)$ ve $M_D(t) \leq 0.7 M_D(0)$

Gelişme: $C_D \geq 1 + C_D(0)$ veya $M_D(t) \geq 1.2 M_D(0)$

Kararlılık: Diğer durumlar

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tezde, metastatik tümör büyümesinin literatürde yer alan matematiksel modellerine yer verilmiştir.

Etkin olarak çoklu metastazlardan meydana gelen tümörler her tedavi sürecine olumlu yanıt vermeyebilirler. X-ışınları, CT, MRI, ve US gibi görüntüleme teknikleri kanser tanılarında kullanılmak için geliştirilmeye devam edilmelidir. Kanser hücresi kolonilerinin kesin olarak verilen büyüklükleri üç boyutlu yüksek çözünüme ve görüntüleme teknikleri ile ölçülebilir. Ancak en güncel görüntüleme teknikleri bile birkaç mm'den daha küçük büyüklükte olan kolonileri keşfetmek için yeterli değildir. Algılanamayacak kadar küçük metastazların bulunması ve tedavi edilmesi zor olacağından kliniksel çalışmalar daha yoğun olmalıdır.

Burada sunulmuş olan dinamik modeller görüntülenen keşfedilebilirlik sınırının altındaki kolonilerin sayısını tahmin etmek ve metastazların gelecekteki davranışlarını öngörmek için kullanılabilir.

Bu çalışmada varsayımlar ana tümör hücrelerinin birbirlerinden etkileşimlerinin mekânsal olarak türdeş olmadığı durumlar için geliştirilmiştir. Böylelikle fazla parametrelerden kaçınılmıştır. Ayrıca birbirinden iyi ayrılmış koloniler arasında türdeşlik yoktur.

Tümörlerin görselleştirilmesi ile ana organ içindeki kolonilerin tek şekilde geometrik büyümesi doğrulanabilir. Eğer bu koşul sağlanabilirse her tümörün şeklinin küresel olduğu kabul edilir ve her koloni aynı büyüme oranında gelişir. Aynı hasta içindeki çoklu metastatik kolonilerin büyüme oranının oluşumu farklılık gösterse de bu çalışmada benzer sabit oranlardaki büyümeler düşünülmüştür.

İncelenen populasyon dinamikleri matematiksel modellerinde tümör büyüme oranı, tümör hücreleri ile ilişkili kan damarlarının oransal kırılma büyüklüğü ve kolonizasyon oranı ile belirlenmiştir. Bu kliniksel parametreler farklı hastalar üzerinde değişimler gösterebilir. Her hasta için bu parametre değerleri bilinemeyeceğinden istatistiksel çıkarımlar hasta için daha doğru tanı ve terapiye

karar vermede önemli rol oynar. Böylece bireysel merkezli modeller geliştirmek ve tedavi sürecinde bu yöntemleri kullanmak daha kesin çözümler sunabilir.

Metastazların genel tahmini metastatik hastalık için terapinin etkisini tahmin etmekte yeterli değildir. Kemoterapinin etkileri tümör büyüklüğü veya damarlanmaya büyük ölçüde bağlıdır. Kullanılmış olan Von-Foerster populasyon modelinin açık çözümü bireysel hastalar için kanser terapisinde kullanışlı olabilir. Çünkü bireysel hastalarda büyüklük dağılımı kliniksel verilere göre hesaplanabilir.

Ancak metastatik tümörlerin yayılma modeli üzerinde daha fazla ilerlemek için farklı organlardaki metastazlar kullanılarak daha fazla kliniksel çalışma yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

Allman, E. S., Rhodes, J. A., *Mathematical Models in Biology: An Introduction*, New York: Cambridge University Press, (315-344), (2004).

Araujo, R. P., McElwain, D. L. S., “A History of Solid Tumor Growth: The Contribution of Mathematical Modelling”, *Bulletin of Mathematical Biology*, 66 (5), 1039-1091, (2004).

Barbolosi, D., “Mathematical and numerical analysis for a model of growing metastatic tumors”, *Mathematical Biosciences*, 218 (1), 1-14, (2009).

Benzekry, S., Ebos, J., “On the growth and dissemination laws in a mathematical model of metastatic growth”, arXiv preprint, arXiv:1511.01810, (2015).

Byrne, H. M., “Using mathematics to study solid tumour growth”, in *Proceedings of the 9th General Meetings of European Women in Mathematics*, 81-107, (1999a).

Devys, A., Goudon, T., Lafitte, P. “A model describing the growth and the size distribution of multiple metastatic tumors”. *Discrete and Continuous Dynamical Systems*, Series B 12, 731-767, (2009).

Gatenby, R. A. “Mathematical models of tumor-host interactions”. *Cancer J.* 11, 289-293, (1998).

Gatenby, R. A. ve P. K. Maini. “Cancer summed up”. *Nature*, 421-321, (2003).

Imperial Cancer Research Fund, ICRF, (1994).

Iwata, K., K. Kawasaki, and N. Shigesada. “A dynamical model for the growth and size distribution of multiple metastatic tumors”. *Journal of theoretical biology* 203(2), 177-186, (2000).

Kleinerman, J. ve L. A. Liotta. "Release of tumor cells". *In Cancer Invasion and Metastasis: Biologic Mechanisms and Therapy*, S. B. Day ve diğ. (Eds), New York: Raven Press., (1977).

Kunz-Schughart, L. A., M. Kreutz ve R. Knuechel. "Multicellular spheroids: a three-dimensional in vitro culture system to study tumour biology". *Int. J. Exp. Pathol*, 79, 1-23, (1998).

Liotta, L. A., J. Kleinerman ve G. M. Sidel. "The significance of hematogenous tumor cell clumps in the metastatic process". *Cancer Res.* 36, 889-894, (1976a).

Murray, J. D., "Mathematical Biology I: An Introduction". *Berlin: Springer*, (2002).

Olson, J. S., "Bathsheba's Breast: Women, Cancer and History". *Baltimore: Johns Hopkins University Press*, (2002).

Perumpanani, A. J., J. A. Sherratt, J. Norbury and H. M. Byrne. "Biological inferences from a mathematical model for malignant invasion". *Invasion Metastasis* 16, 209-221, (1996).

Pisani, P., F. Bray and D. M. Parkin." Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population". *Int. J. Cancer* 97, 72-81, 2001.

Porter, R., "The Greatest Benefit to Mankind: A Medical History of Humanity from Antiquity to the Present". *London: Harper Collins Publishers*, (1997).

Ruoslahti, E., "How cancer spreads". *Sci. Am.* 42-47, (1996).

Stein, Andrew, et al. "Dynamic models of metastatic tumor growth". *Final Report of the 27th Annual Workshop on Mathematical Problems in Industry*, New Jersey Institute of Technology, (2011).

Ward, J. P., "Mathematical modelling of avascular tumour growth." *PhD thesis*, Nottingham University, (1997).

Watanabe, Y., ve diğ., “A mathematical model of tumor growth and its response to single irradiation.” *Theoretical Biology and Medical Modelling* 13.1 (6),(2016).

Weiss, L., “The morphologic documentation of clinical progression, invasion metastasis-staging”. *Cancer Metastasis Rev.*,19, 303-313, (2000).

Whittaker, E.T., Watson, G.N. ."A course of modern analysis." *Cambridge Univ. Press pp.* Chapt. 6, (1962).

EKLER

8. EKLER

8.1 EK A

Tek Tümör Büyümesi İçin Adi Diferansiyel Denklem Modellerinin Açık Çözümleri

Lineer Homojen Olmayan Model (Sabit Büyüme Modeli)

Bu modelde (2.1) denkleminin sağ tarafındaki $g(x, E)$ fonksiyonu;

$$g(x, E) = k_1 - Ex$$

şeklinde verilir. Bu durum için başlangıç değer problemi aşağıdaki gibidir;

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = k_1 - Ex_1, & t \geq 0 \\ x_1(0) = x_0, \end{cases} \quad (\text{A.1})$$

Bu problemin açık çözümü aşağıdaki gibidir:

$E(t) = 0$, $0 \leq t < 1$ durumunda (A.1) ile verilen model aşağıdaki gibi olur;

$$\frac{dx_1}{dt} = k_1, \quad x_1(0) = x_0$$

Bu adi diferansiyel denklem çözümlürse;

$$E(t) = 0, \quad 0 \leq t < 1$$

$$\frac{dx_1}{dt} = k_1, \quad x_1(0) = x_0$$

$$\int dx_1 = \int k_1 dt$$

$$x_1 = k_1 t + c, \quad x_1(0) = k_1 \cdot 0 + c, \quad c = x_0$$

$$x_1(t) = k_1 t + x_0, \quad 0 \leq t < 1$$

olur.

$E(t)=E_1$ olarak alındığında verilmiş olan model aşağıdaki gibi olur;

$$\frac{dx_1}{dt} = k_1 - E_1 x_1, \quad x_1(0) = x_0$$

$$\frac{dx_1}{dt} + E_1 x_1 = k_1 \quad (\text{Linear homojen olmayan adi diferansiyel denklem})$$

$p(t) = E_1, f(t) = k_1$ şeklindedir.

$$\mu(t) = e^{-\int E_1 dt}, \quad \mu(t) = e^{-E_1 t}$$

$$x_1(t) = e^{-E_1 t} \left\{ k_1 \int e^{E_1 t} dt + c \right\} = e^{-E_1 t} \left\{ \frac{k_1}{E_1} e^{E_1 t} + c \right\} = \frac{k_1}{E_1} + c e^{-E_1 t}$$

c katsayısını belirlemek için $x_1(t)$ ile verilen çözümün $t \rightarrow 1$ durumundaki sürekliliği kullanılır;

$$\lim_{t \rightarrow 1^-} x_1(t) = k_1 + x_0$$

$$\frac{k_1}{E_1} + c e^{-E_1(t-1)} = k_1 + x_0, \quad c = e^{E_1(t-1)} \left(k_1 + x_0 - \frac{k_1}{E_1} \right)$$

c katsayısı bulunan çözümde yerine yazılırsa;

$$x_1(t) = \frac{k_1}{E_1} + e^{-E_1(t-1)} \left(e^{E_1} \left(k_1 + x_0 - \frac{k_1}{E_1} \right) \right) = \frac{k_1}{E_1} (1 + e^{-E_1(t-1)}) + e^{-E_1(t-1)} (x_0 + k_1)$$

şeklinde olur. Buradan lineer homojen olmayan model için genel çözüm;

$$x_1(t) = \begin{cases} x_0 + k_1 t, & 0 \leq t < 1 \\ \frac{k_1}{E_1} \left(1 + e^{-E_1(t-1)}\right) + e^{-E_1(t-1)} (x_0 + k_1), & t \geq 1 \end{cases}$$

olarak bulunur.

Biçimsel Büyüme Modeli (Lojistik Model)

Biçimsel büyüme modeli olarak adlandırılan ikinci modelde (2.1) ifadesi ile verilen denklemin sağ tarafı;

$$g(x, E) = x(k_2 - E_2 x)$$

şeklindedir.

Buna göre başlangıç değer problemi aşağıdaki gibi olur;

$$\begin{cases} \frac{dx_2}{dt} = x_2(k_2 - E_2 x) \\ x_2(0) = x_0 \end{cases} \quad (\text{A.2})$$

Bu problemin açık çözümü aşağıdaki gibidir:

İlk olarak E_2 parçalı fonksiyonu aşağıdaki gibi verilir;

$$E_2 = \begin{cases} 0, & 0 \leq t < 1 \\ E_2, & t \geq 1 \end{cases}$$

Bu durum gözönüne alınıp (A.2) problemi çözümlerse;

$0 \leq t < 1$ durumunda ;

$$\frac{dx_2}{dt} = (k_2 - 0x_2)x_2$$

$$\frac{dx_2}{dt} = k_2 x_2, \quad x_2(0) = x_0$$

$$\int \frac{dx_2}{x_2} = \int k_2 dt$$

$$\ln x_2 = k_2 t, \quad x_2(t) = e^{k_2 t} c$$

Başlangıç koşulu kullanılarak c sabitinin değeri aşağıdaki gibi bulunur;

$$x_2(0) = e^{k_2 \cdot 0} c, \quad c = x_0$$

$t \geq 1$ durumunda E_2 parçalı fonksiyonu (A.2) probleminde kullanılırsa;

$$\begin{cases} \frac{dx_2}{dt} - k_2 x_2 = E_2 x_2^2, & t \geq 1 \text{ (Bernoulli Denklemi)} \\ x_2(0) = 0 \end{cases}$$

Bu denklemin çözümü için ilk olarak $u = x^{1-2}$ yapılarak denklem u 'ya göre lineer hale getirilir. (Burada $u = u(t)$, $x = x(t)$, $x = x_2$ şeklinde alınır.)

$$u = \frac{1}{x}; \quad \frac{du}{dt} = \frac{1}{x^2} \frac{dx}{dt}$$

$$\frac{dx}{dt} = -x^2 \frac{du}{dx}; \quad \frac{dx}{dt} = -\frac{1}{u^2} \frac{du}{dt}$$

olur. Bulunan yeni ifadeler Bernoulli denkleminde yerine yazılırsa;

$$-u^2 / -\frac{1}{u^2} \frac{du}{dt} - k_2 \frac{1}{u} = E_2 \frac{1}{u^2} / -u^2$$

$$\frac{du}{dt} + k_2 u = -E_2$$

$$\mu(t) = e^{\int k_2 dt} = e^{k_2 t}$$

$$u(t) = e^{-k_2 t} \left\{ \int e^{k_2 t} E_2 dt + c \right\}$$

$$u(t) = e^{-k_2 t} \left\{ \frac{E_2}{k_2} e^{k_2 t} + c \right\}$$

$x = \frac{1}{u}$ dönüşümü yapılırsa;

$$x_2(t) = \frac{e^{k_2 t}}{\frac{E_2}{k_2} e^{k_2 t} + c} = \frac{e^{k_2 t} k_2}{E_2 e^{k_2 t} + k_2 c}$$

olarak genel çözüm bulunur. c sabitini belirlemek için $t = 1$ 'de $x_2(t)$ 'nin sürekliliği kullanılırsa;

$$\lim_{t \rightarrow 1^-} x_2(t) = \lim_{t \rightarrow 1^+} x_2(t)$$

$$x_0 e^{k_2} = \frac{e^{k_2} k_2}{E_2 e^{k_2(t-1)} + k_2 c}$$

Yukarıdaki ifadeden c katsayısı aşağıdaki gibi elde edilir;

$$c = \frac{k_2 - x_0 E_2 e^{k_2(t-1)}}{x_0 k_2}$$

c katsayısı bulunan çözümde yerine koyulursa özel çözüm aşağıdaki gibi olur;

$$x_2(t) = \frac{k_2 x_0}{E_2 x_0 (1 - e^{-k_2}) + k_2 e^{-k_2 t}}$$

Verilmiş olan biçimsel büyüme modeli için çözüm aşağıdaki gibidir;

$$x_2(t) = \begin{cases} x_0 e^{k_2 t}, & 0 \leq t < 1 \\ \frac{k_2 x_0}{E_2 x_0 (1 - e^{-k_2(t-1)}) + k_2 e^{-k_2 t}}, & t \geq 1 \end{cases}$$

Lineer Ayrılabilir Büyüme Modeli (Lineer Büyüme Modeli)

Bu modelde (2.1) ile verilen denklemin sağ tarafı $g(x, E) = (k_3 - E)x$ şeklindedir. Böylece başlangıç değer problemi aşağıdaki gibi olur;

$$\begin{cases} \frac{dx_3}{dt} = (k_3 - E_3)x_3 \\ x_3(0) = x_0 \end{cases} \quad (\text{A.3})$$

Bu problem için ilaç dozu fonksiyonu aşağıdaki gibidir;

$$E_3 = \begin{cases} 0, & 0 \leq t < 1 \\ E_3, & t \geq 1 \end{cases}$$

$0 \leq t < 1$ durumunda (A.3) problemi aşağıdaki gibi olur;

$$\frac{dx_3}{dt} = k_3 x_3, \quad x_3(0) = x_0$$

Bu problemin çözümü aşağıdaki gibidir;

$$\int \frac{dx_3}{x_3} = \int k_3 dt$$

$$\ln x_3 = k_3 t + c$$

$$x_3(t) = e^{k_3 t} c$$

$$x_3(0) = e^{k_3 \cdot 0} c = x_0$$

$$c = x_0$$

$$x_3(t) = e^{k_3 t} x_0$$

$t \geq 1$ durumunda ise problemin çözümü aşağıdaki gibidir;

$$\frac{dx}{dt} = (k_3 - E_3)x$$

$$x(t) = e^{(k_3 - E_3)t} c$$

c katsayısını belirlemek için $t = 1$ deki sürekliliği kullanılırsa özel çözüm aşağıdaki gibi olur;

$$\lim_{t \rightarrow 1^-} x_3(t) = \lim_{t \rightarrow 1^+} x_3(t)$$

$$x_0 e^{k_3} = e^{k_3 - E_3} c$$

$$c = x_0 e^{k_3} e^{-(k_3 - E_3)}$$

$$x_3(t) = x_0 e^{(k_3 - E_3)(t-1) + k_3}$$

Buradan genel çözüm aşağıdaki gibidir;

$$x_3(t) = \begin{cases} x_0 e^{k_3 t}, & 0 \leq t < 1 \\ x_0 e^{k_3 + (k_3 - E_3)(t-1)}, & t \geq 1 \end{cases}$$

8.2 EK B

Tek Tümör Büyümesinin Adi Diferansiyel Denklem Modelleri için Uydurulan Eğrilerin Matlab Kodları:

Genlik Değeri $g=0.01$ (Küçük Gürültü Eklenmesi Durumu)

```
clear all;clc;
t1=linspace(0,0.9999,100);
t2=linspace(1,3,201);
x0_1=0.01;
%Linear Homojen Olmayan Tumor Büyümesi Modeli:
%0<=t<1 için
g=0.01; % Küçük genlik değeri
gen= g*randn(size(t1));
x1_1_data = x0_1 + 1.1*t1 + gen;

top1=sum(t1.^2); top2=sum(x1_1_data.*t1); top3=x0_1*sum(t1);
k1=(top2-top3)/top1
x1_1 = k1*t1 + x0_1;
% t>=1 için
E1_1=1.4;
a=x0_1+k1;
gen2=g*randn(size(t2));
t=t2-1;
x1_2_data = (k1/E1_1)*(1-exp(-E1_1*t)) + a*exp(-E1_1*t) + gen2;

F = @(E1,t2) (k1/E1)*(1-exp(-E1*t)) + a*exp(-E1*t);
E1_0=1.4;
[E1,resnorm,~,exitflag,output] = lsqcurvefit(F,E1_0,t2,x1_2_data)

%-----LOJİSTİK BÜYÜME MODELİ-----
x0_2=0.30
F1 = @(k2,t1) (x0_2*exp(k2*t1));
k2_0=1.2036;
[k2,resnorm,~,exitflag,output] = lsqcurvefit(F1,k2_0,t1,x1_1_data)
F2=@(E2,t2) ((k2*x0_2)./(E2*x0_2*(1-exp(-k2.*(t2-1)))+k2.*exp(-
k2*t2)));
E2_0=1.4;
[E2,resnorm,~,exitflag,output] = lsqcurvefit(F2,E1_0,t2,x1_2_data)

%-----LİNEER AYRILABİLİR(LİNEER BÜYÜME) BÜYÜME MODELİ-----
x3_0=0.25;
F3 = @(k3,t1) (x3_0*(exp(k3*t1)))
k3_0=0.0966;
[k3,resnorm,~,exitflag,output] = lsqcurvefit(F3,k3_0,t1,x1_1_data)
F4=@(E3,t2) (x3_0*exp(k3+(k3-E3)*(t2-1)));
E3_0=1.4;
[E3,resnorm,~,exitflag,output] = lsqcurvefit(F4,E3_0,t2,x1_2_data)

plot(t1,x1_1,'g',t1,F1(k2,t1),'b',t1,F3(k3,t1),'r',t2,F(E1,t2),'g',t
1,x1_1_data,'r',t2,x1_2_data,'r',t2,F2(E2,t2),'b',t2,F4(E3,t2),'r')
title('Genlik 0.01 (Küçük Gürültü)')
legend('x1(t)', 'x2(t)', 'x3(t)', 'Location', 'NorthEastOutside')
```

Genlik Değeri $g=0.1$ (Orta Gürültü Eklenmesi Durumu)

```
clear all;clc;
t1=linspace(0,0.9999,100);
t2=linspace(1,3,201);
x0_1=0.01;
%Lineer Homojen Olmayan Tumor Büyümesi Modeli:
% 0<=t<1 için
g=0.1; % orta genlik değeri
gen= g*randn(size(t1));
x1_1_data = x0_1 + 1.1*t1 + gen;
top1=sum(t1.^2); top2=sum(x1_1_data.*t1); top3=x0_1*sum(t1);
k1=(top2-top3)/top1
x1_1 = k1*t1 + x0_1;
% t>=1 için
E1_1=1.4;
a=x0_1+k1;
gen2=g*randn(size(t2));
t=t2-1;
x1_2_data = (k1/E1_1)*(1-exp(-E1_1*t)) + a*exp(-E1_1*t) + gen2;

F = @(E1,t2) (k1/E1)*(1-exp(-E1*t)) + a*exp(-E1*t);
E1_0=1.4;
[E1,resnorm,~,exitflag,output] = lsqcurvefit(F,E1_0,t2,x1_2_data)

%-----LOJİSTİK BÜYÜME MODELİ-----
x0_2=0.30
F1 = @(k2,t1) (x0_2*exp(k2*t1));
k2_0=1.2036;
[k2,resnorm,~,exitflag,output] = lsqcurvefit(F1,k2_0,t1,x1_1_data)
F2=@(E2,t2) ((k2*x0_2)./(E2*x0_2*(1-exp(-k2.*(t2-1))))+k2.*exp(-
k2*t2));
E2_0=1.4;
[E2,resnorm,~,exitflag,output] = lsqcurvefit(F2,E1_0,t2,x1_2_data)

%-----LİNEER AYRILABİLİR(LİNEER BÜYÜME) BÜYÜME MODELİ-----
x3_0=0.25;
F3 = @(k3,t1) (x3_0*(exp(k3*t1)))
k3_0=0.0966;
[k3,resnorm,~,exitflag,output] = lsqcurvefit(F3,k3_0,t1,x1_1_data)
F4=@(E3,t2) (x3_0*exp(k3+(k3-E3)*(t2-1)));
E3_0=1.4;
[E3,resnorm,~,exitflag,output] = lsqcurvefit(F4,E3_0,t2,x1_2_data)

plot(t1,x1_1,'g',t1,F1(k2,t1),'b',t1,F3(k3,t1),'r',t2,F(E1,t2),'g',t
1,x1_1_data,'r+',t2,x1_2_data,'r+',t2,F2(E2,t2),'b',t2,F4(E3,t2),'r'
)
title('Genlik 0.1 (Orta Gürültü)')
legend('x1(t)', 'x2(t)', 'x3(t)', 'Location', 'NorthEastOutside')
```


Genlik Değeri $g=0.2$ (Büyük Gürültü Eklenmesi Durumu)

```
clear all;clc;
t1=linspace(0,0.9999,100);
t2=linspace(1,3,201);
x0_1=0.01;
%Lineer Homojen Olmayan Tumor Büyümesi Modeli:
% 0<=t<1 için
g=0.2; % Büyük genlik değeri
gen= g*randn(size(t1));
x1_1_data = x0_1 + 1.1*t1 + gen;
top1=sum(t1.^2); top2=sum(x1_1_data.*t1); top3=x0_1*sum(t1);
k1=(top2-top3)/top1
x1_1 = k1*t1 + x0_1;
% t>=1 için
E1_1=1.4;
a=x0_1+k1;
gen2=g*randn(size(t2));
t=t2-1;
x1_2_data = (k1/E1_1)*(1-exp(-E1_1*t)) + a*exp(-E1_1*t) + gen2;

F = @(E1,t2) (k1/E1)*(1-exp(-E1*t)) + a*exp(-E1*t);
E1_0=1.4;
[E1,resnorm,~,exitflag,output] = lsqcurvefit(F,E1_0,t2,x1_2_data)

%-----LOJİSTİK BÜYÜME MODELİ-----
x0_2=0.30
F1 = @(k2,t1) (x0_2*exp(k2*t1));
k2_0=1.2036;
[k2,resnorm,~,exitflag,output] = lsqcurvefit(F1,k2_0,t1,x1_1_data)
F2=@(E2,t2) ((k2*x0_2)./(E2*x0_2*(1-exp(-k2.*(t2-1))))+k2.*exp(-
k2*t2));
E2_0=1.4;
[E2,resnorm,~,exitflag,output] = lsqcurvefit(F2,E1_0,t2,x1_2_data)

%-----LİNEER AYRILABİLİR(LİNEER BÜYÜME) BÜYÜME MODELİ-----
x3_0=0.25;
F3 = @(k3,t1) (x3_0*(exp(k3*t1)))
k3_0=0.0966;
[k3,resnorm,~,exitflag,output] = lsqcurvefit(F3,k3_0,t1,x1_1_data)
F4=@(E3,t2) (x3_0*exp(k3+(k3-E3)*(t2-1)));
E3_0=1.4;
[E3,resnorm,~,exitflag,output] = lsqcurvefit(F4,E3_0,t2,x1_2_data)

plot(t1,x1_1,'g',t1,F1(k2,t1),'b',t1,F3(k3,t1),'r',t2,F(E1,t2),'g',t
1,x1_1_data,'r+',t2,x1_2_data,'r+',t2,F2(E2,t2),'b',t2,F4(E3,t2),'r'
)
title('Genlik 0.2 (Büyük Gürültü)')
legend('x1(t)', 'x2(t)', 'x3(t)', 'Location', 'NorthEastOutside')
```

8.3 EK C

Mc Kendrick-Von Foerster Modelinin Matematiksel Alt yapısı-Bileşik Hipergeometrik Fonksiyon

Bu başlık altında Mc Kendrick-Von Foerster modelinde kullanılmış olan Kummer Hipergeometrik fonksiyonundan bahsedilecektir. Bu başlık altındaki anlatımlar Whittaker ve diğ. (1962) kitabından alıntılanmıştır.

Birleşik denklem aşağıdaki şema tarafından tanımlanan denklemde $c \rightarrow \infty$ olması durumunda elde edilir.

$$P \left\{ \begin{matrix} 0 & \infty & c \\ \frac{1}{2} + m & -c & c - k \\ \frac{1}{2} - m & 0 & k \end{matrix} \right. z$$

Denklem içindeki soru kolaylıkla bulunabilir;

$$\frac{d^2u}{dz^2} + \frac{du}{dz} + \left(\frac{k}{z} + \frac{\frac{1}{4} - m^2}{z^2} \right) u = 0 \quad (C.1)$$

Bu denklem $u = e^{-\frac{1}{2}z} W_{k,m}(z)$ yazılarak değiştirilir ve $W_{k,m}(z)$ için elde edilir.

$$\frac{d^2W}{dz^2} + \left\{ -\frac{1}{4} + \frac{k}{z} + \frac{\frac{1}{4} - m^2}{z^2} \right\} W = 0 \quad (C.2)$$

$2m$ tamsayı olmadığı zaman sifıra yakın olan düzenli ve z 'nin tüm sonlu değerleri için geçerli olan (C.1) denkleminin iki integrali aşağıdaki seri tarafından verilir.

$$M_{k,m}(z) = z^{\frac{1}{2}+m} e^{-\frac{1}{2}z} \left\{ 1 + \frac{\frac{1}{2}+m-k}{1!(2m+1)} z + \frac{(\frac{1}{2}+m-k)(\frac{3}{2}+m-k)}{2!(2m+1)(2m+2)} z^2 + \dots \right\}$$

$$M_{k,-m}(z) = z^{\frac{1}{2}-m} e^{-\frac{1}{2}z} \left\{ 1 + \frac{\frac{1}{2}-m-k}{1!(1-2m)} z + \frac{(\frac{1}{2}-m-k)(\frac{3}{2}-m-k)}{2!(1-2m)(2-2m)} z^2 + \dots \right\}$$

Bu seriler açıkça çözümlerin temel sistem formlarıdır.

Kummer Formülü

I. Eğer $2m$ negatif tamsayı değilse;

$$z^{-\frac{1}{2}-m} M_{k,m}(z) = (-z)^{-\frac{1}{2}-m} M_{-k,m}(-z) \quad (C.3)$$

olduğu gösterilecektir. Denklem (C.3) eşitliğinden aşağıdaki ifade söylenebilir;

$$\begin{aligned} e^{-z} & \left\{ 1 + \frac{\frac{1}{2}+m-k}{1!(2m+1)} z + \frac{(\frac{1}{2}+m-k)(\frac{3}{2}+m-k)}{2!(2m+1)(2m+2)} z^2 + \frac{(\frac{1}{2}+m-k)(\frac{1}{2}+m-k)}{3!(2m+1)(2m+2)(2m+3)} z^3 + \dots \right\} \\ & = 1 - \frac{\frac{1}{2}+m+k}{1!(2m+1)} z + \frac{(\frac{1}{2}+m+k)(\frac{3}{2}+m+k)}{2!(2m+1)(2m+2)} z^2 - \frac{(\frac{1}{2}+m-k)(\frac{3}{2}+m-k)(\frac{5}{2}+m-k)}{3!(2m+1)(2m+2)(2m+3)} z^3 + \dots \end{aligned}$$

e^{-z} ifadesinin z 'nin kuvvetlerinin açılımı tarafından değişmesi yüzünden sol taraftaki kesin yakınsak serilerin çarpımında z^n 'nin katsayısı;

$$\frac{(-1)^n}{n!} F\left(\frac{1}{2}+m-k, -n; 2m+1; 1\right) = \frac{(-1)^n \Gamma(2m+1) \Gamma(m+\frac{1}{2}+k+n)}{n! \Gamma(m+\frac{1}{2}+k) \Gamma(2m+1+n)} \quad (C.4)$$

Yukarıdaki ifadenin sağ tarafı z^n 'nin katsayısıdır. Bu ifade "Kummer'in birinci formülü" olarak adlandırılır.

II. Aşağıda verilen denklem;

$$M_{0,m}(z) = z^{\frac{1}{2}+m} \left\{ 1 + \sum_{p=1}^{\infty} \frac{z^{2p}}{2^{4p} p!(m+1)(m+2)\dots(m+p)} \right\} \quad (C.5)$$

Denklem (C.5) $2m$ terimi negatif tamsayı olmadığı zaman geçerlidir ve “Kummer’ın ikinci formülü” olarak adlandırılır. İspatlamak için $2^{n+m+\frac{1}{2}}$ çarpımında katsayılar gözlemlenir.

$$z^{m+\frac{1}{2}} e^{-\frac{1}{2}z} {}_1F_1\left(m+\frac{1}{2}; 2m+1; z\right)$$

Yukarıdaki ifadenin ikinci ve üçüncü elemanları yakınsak açılıma sahiptir.

$$\begin{aligned} & \frac{(\frac{1}{2}+m)(\frac{3}{2}+m)\dots(n-m)}{n!(2m+1)(2m+2)\dots(2m+n)} F\left(-n, -2m-n; -n+\frac{1}{2}-m; \frac{1}{2}\right) \\ &= \frac{(\frac{1}{2}+m)(\frac{3}{2}+m)\dots(n-m+\frac{1}{2})}{n!(2m+1)(2m+2)\dots(2m+n)} F\left(-\frac{1}{2}n, -2m-n; -n+\frac{1}{2}-m; 1\right) \end{aligned}$$

Kummer bağıntısı ile;

$$F(2\alpha, 2\beta; \alpha + \beta + \frac{1}{2}; x) = F(\alpha, \beta; \alpha + \beta + \frac{1}{2}; 4x(x-1))$$

Bu ifade n ’nin tek ve $0 \leq x \leq \frac{1}{2}$ olması durumunda geçerlidir ve $z^{n+m+\frac{1}{2}}$ ’nin katsayıları;

$$\begin{aligned} & \frac{(\frac{1}{2}+m)(\frac{3}{2}+m)\dots(n-m)}{n!(2m+1)(2m+2)\dots(2m+n)} \frac{\Gamma(-n+\frac{1}{2}-m)\Gamma(\frac{1}{2})}{\Gamma(\frac{1}{2}-m-\frac{1}{2}n)\Gamma(\frac{1}{2}-\frac{1}{2}n)} \\ &= \frac{\Gamma(\frac{1}{2}-m)\Gamma(\frac{1}{2})}{n!(2m+1)(2m+2)\dots(2m+n)\Gamma(\frac{1}{2}-m-\frac{1}{2}n)\Gamma(\frac{1}{2}-\frac{1}{2}n)} \end{aligned}$$

şeklinde olur. n ’nin çift değerleri için ($n = 2p$ durumunda);

$$\begin{aligned} & \frac{\Gamma(\frac{1}{2}-m)(-\frac{1}{2})(-\frac{3}{2})\dots(\frac{1}{2}-p)}{2p!2^{2p}(m+\frac{1}{2})(m+\frac{3}{2})\dots(m+p-\frac{1}{2})(m+1)(m+2)\dots(m+p)\Gamma(\frac{1}{2}-m-p)} \\ &= \frac{1.3\dots(2p-1)}{2p!2^{3p}(m+1)(m+2)\dots(m+p)} = \frac{1}{2^{4p} p!(m+1)(m+2)\dots(m+p)} \end{aligned}$$

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Hatice ZOR

Doğum Yeri ve Tarihi : Crapy En Valois Fransa-1983

Lisans Üniversite : İzmir Üniversitesi

Elektronik posta : haticezor@gmail.com

İletişim Adresi : Karaman Mah. 1718/1 Sok. No:10 B
Blok Merkezefendi/DENİZLİ