

ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KANSER DİNAMİĞİ İÇİN KESİRLİ MODELLER

İrem ÖZGÖKKURT

MATEMATİK ANABİLİM DALI

ANKARA  
2022

Her hakkı saklıdır

# ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

## KANSER DİNAMİĞİ İÇİN KESİRLİ MODELLER

İrem ÖZGÖKKURT

Ankara Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Matematik Anabilim Dalı

Danışman: Prof.Dr. Nuri ÖZALP

Bu tez beş bölümden oluşmaktadır.

Birinci bölüm giriş kısmına ayrılmıştır. Bu bölümde kanserle ilgili temel bilgiler verilmiştir.

İkinci bölümde, farklı türden kanser modellerinde kullanılan temel matematiksel araçlar tanımlanmış ve birbirleri arasındaki ilişkiler incelenmiştir.

Üçüncü bölümde, temel tümör modelleri verilerek, bu verilen modeller deneysel verilerle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, çözümlerin kararlılığı ile ilgili bazı tanım ve teoremler hatırlanmış ve çözümlerin kararlılığının belirlenmesinde kullanılan yöntemlere değinilmiştir.

Dördüncü bölümde, kesirli basamaktan türev ve integral operatörleri ile, hafızaya bağlı türev kavramı için temel tanımlar verilmiştir. Kesirli basamaktan diferensiyel denklemler için varlık ve teklik teoremleri hatırlanmıştır.

Beşinci bölümde, birinci basamaktan olan denklemler için tek-adımlı Adams-Bashforth-Moulton algoritması incelenmiştir. Kanser modellemesinde kullanılan genelleştirilmiş denklem kesirli basamağa genişletilmiş ve kestirici-düzeltilici yaklaşımı ile nümerik çözüm yapılarak, tümörün davranışı yorumlanmıştır. Ayrıca bu algoritmanın temel özelliklerinden bahsedilmiştir.

Son bölüm çalışmanın analizine ve tartışmaya ayrılmıştır.

**Ocak 2022, 54 sayfa**

**Anahtar Kelimeler:** Kesirli diferensiyel denklem, model, tamsayı olmayan basamak, kesirli hesap.

# ABSTRACT

Master Thesis

## FRACTIONAL MODELS FOR CANCER DYNAMICS

İrem ÖZGÖKKURT

Ankara University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Mathematics

Supervisor: Prof. Dr. Nuri ÖZALP

This thesis consists of five chapters.

First chapter is devoted to the introduction. Some fundamental concepts about the cancer are given.

In the second chapter, basic mathematical tools which are used in various cancer types are defined and relations between them are investigated.

In the third chapter, basic tumour models are given and are applied to the experimental data. In addition, some definitions and theorems are remarked on the existence and stability of the solutions.

In the fourth chapter, fundamentals of the fractional derivative and integral and the memory effect are explained. Some existence and uniqueness results are also given.

In the fifth chapter, The behaviour of the tumour growth are investigated numerically by using the Adams-Bashforth-Moulton algorithm with predictor-corrector approach.

The final chapter is introduced to the discussion and conclusion.

**January 2022, 54 pages**

**Key Words:** Fractional differential equation, model, noninteger order, fractional calculus.

## TEŞEKKÜR

Çalışmam süresince bana görüşlerini sunarak çalışmalarımda bana yön veren sayın hocam, Prof.Dr. Nuri ÖZALP (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesine)'e, ilk günden beri desteğini esirgemeyen sayın hocam, Arş.Gör. Esra ÖZTÜRK (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesine)'e, projelerinde bulunma şansı tanıdıkları ve bu yolda hem tezi-me hem bana kattıkları bilgiler için sayın hocam, Doç.Dr. Elif DEMİRCİ (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesine) ve sayın hocam, Doç.Dr. Arzu ÖĞÜN ÜNAL (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesine)'a, bu süreçte birlikte yüksek lisans yaparak birbirimize destek olduğumuz sevgili arkadaşlarım, Hatip Çağatay IŞIKDOĞAN'a ve İrem ZENGİN'e, "1001-Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı" ve "2210-A Genel Yurt İçi Yüksek Lisans Burs Programı" kapsamında verdiği burs ile beni destekleyen TÜBİTAK'a ve benden destek ve anlayışlarımı esirgemeyen sevgili aileme en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İrem ÖZGÖKKURT  
Ankara, Ocak 2022

## İÇİNDEKİLER

### TEZ ONAY SAYFASI

ETİK .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
SİMGELER DİZİNİ .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
1. GİRİŞ .....	1
1.1 Kanser Nedir?.....	1
1.2 Temel Kanser Genetiği.....	2
1.3 Çok Aşamalı Karsinogenez ve Kolon Kanseri.....	3
1.4 Genetik Kararsızlık.....	5
1.5 Kanser İlerlemesinin Önündeki Engeller: Mikro-çevrenin Önemi	7
1.6 Kanserdeki Hücrel Hiyerarşiler.....	8
1.7 Genetik ve Epigenetik Değişiklikler.....	9
1.8 Evrim Teorisi ve Darwinsel Seçilim.....	10
2. TÜMÖR OLUŞUMUNUN MATEMATİKSEL MODELLENMESİ	
.....	12
2.1 Adi Diferensiyel Denklemler (ADD) .....	12
2.2 ADD Modellemesinin Uzantıları .....	15
2.2.1 Optimal kontrol.....	15
2.2.2 ADD ve kanser epidemiyolojisi.....	16
2.3 Kısmi Diferensiyel Denklemler (KDD) .....	16
2.4 Stokastik Modelleme.....	18
2.5 Hücrel Otomat Modelleri .....	21
2.6 Hibrit ve Çok Ölçekli Modelleme .....	23
3. TEK TÜR BÜYÜME .....	25
3.1 Üstel Büyüme .....	26
3.2 Yüzey Büyümesi .....	28
3.3 S Kıvrımlı Büyüme.....	29
3.3.1 Lojistik büyüme.....	30
3.3.2 Diğer S kıvrımlı yasalar .....	34
4. KESİRLİ BASAMAKTAN DİFERENSİYEL DENKLEMLER .	37
4.1 Kesirli Basamaktan İntegral ve Diferensiyel Operatörler.....	37
4.2 Kesirli Basamaktan Diferensiyel Denklemler .....	41
4.3 Varlık ve Teklik.....	42

<b>5. KESTİRİCİ-DÜZELTİCİ YAKLAŞIMI İLE NÜMERİK ÇÖZÜM</b>	
.....	45
<b>5.1 Kestirici-Düzeltici Metodu</b> .....	45
<b>5.2 Algoritmanın Temel Özellikleri</b> .....	50
<b>5.2.1 Kararlılık</b> .....	50
<b>5.2.2 Yakınsama</b> .....	50
<b>5.2.3 Aritmetik karmaşıklık</b> .....	51
<b>6. TARTIŞMA VE SONUÇ</b> .....	52
<b>KAYNAKLAR</b> .....	53
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	54



## SİMGELER DİZİNİ

$\sum$	Toplam
$\Gamma$	Gamma fonksiyonu
$\int$	İntegral
$I_a^\alpha$	$\alpha$ . basamaktan Riemann-Liouville kesirli integrali
$\mathbf{D}_a^\alpha$	$\alpha$ . basamaktan Riemann-Liouville kesirli türevi
$D_a^\alpha$	$\alpha$ . basamaktan Caputo kesirli türevi

### Kısaltmalar

ADD	Adi diferensiyel denklemler
B.D.P.	Başlangıç değer problemi
KDD	Kısmi diferensiyel denklemler



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1	Malthusyan büyüme modeli $V = V_0e^{at}$ . . . . .	27
Şekil 3.2	S kıvrımlı büyüme . . . . .	29
Şekil 3.3	Lojistik denklemin faz düzlemi . . . . .	31
Şekil 5.1	(a) $a = b = 1, \beta = 1/3$ ve $\gamma = 2/3$ olarak alınıp, $V(0) = 0.5$ başlangıç koşulu uygulandığında $\alpha = 0.8$ olması durumu (kırmızı) ile $\alpha = 0.9$ olması durumu (mavi) karşılaştırılmıştır. (b) $a = b = 1, \beta = 1/3$ ve $\gamma = 2/3$ olarak alınıp, $V(0) = 1$ başlangıç koşulu uygulandığında $\alpha = 0.9$ değeri için olan durum verilmiştir. (c) $a = b = 1, \beta = 1/3$ ve $\gamma = 2/3$ olarak alınıp, $V(0) = 2$ başlangıç koşulu uygulandığında $\alpha = 0.8$ olması durumu (kırmızı) ile $\alpha = 0.9$ olması durumu (mavi) karşılaştırılmıştır. . . . .	49



# 1. GİRİŞ

## 1.1 Kanser Nedir?

İnsanın gelişimi ve sağlıklı yaşamı, organizmanın iyiliği açısından on milyondan fazla hücrenin işbirliğini gerektirir. Bu işbirliği, hücrelerin bölünmesini, ölmesini veya farklılaşmasını belirleyen sinyaller ve hücrel kontrol noktaları tarafından sağlanır. Kanseri fenomeni çeşitli düzeylerde tanımlanabilir. En temel düzeyde, kanser bu işbirliğinin çöküşünü temsil eder. Bu, vücutta bencil, kontrolsüz hücrelerin büyümesiyle sonuçlanır ki neticede organizmanın ölümüne yol açar. Bu bölüm kanser biyolojisinin çeşitli yönlerini tartışmakta ve burada sunulan matematiksel modellerin arka planını oluşturmaktadır. Elbette, kanser biyolojisi çok karmaşık bir konudur ve burada bahsedilmeyen birçok bileşeni içerir. (Wodarz ve Komarova 2014) gibi standart ders kitaplarında kanser biyolojisinin kapsamlı bir incelemesi verilmektedir.

Çoğunlukla kanserin DNA'nın bir hastalığı olduğu düşünülmektedir. Yani hücrelerin kontrolsüz büyümesi, genetik materyaldeki değişikliklerin veya mutasyonların bir sonucudur. Daha kesin olarak kanserin ortaya çıkması, hücrelerin işbirliğini sağlayan düzenleyici ağlardan kopmasına izin veren çoklu mutasyonların birikmesine neden olur. Bu durum *çok aşamalı karsinogenez* olarak adlandırılır. Kanseri bir hücre oluştuktan sonra *klonal genişleme* olarak bilinen bir süreç geçirebilir. Yani, hücre bölünmesi ile gelecek nesillere yol açar ve hücrelerin popülasyonu daha yüksek sayılara çıkar. Bu süreç sırasında, hücreler daha gelişmiş ilerlemeye yol açan çeşitli yeni mutasyonlar elde edebilir. Kanseri tipik olarak farklı genotiplerin çeşitlerinden oluşur ve hücre soylarının bir "mozağını" temsil eder. Tek veya birincil bir kanserin büyümesi genellikle organizmanın ölümüne yol açmaz. Bununla birlikte, bazı kanser hücreleri kan dolaşımına girme, farklı bir bölgeye seyahat etme ve farklı bir organda büyümeye başlama yeteneğini kazanabilir. Bu süreç *metastaz* olarak adlandırılır. Organizmayı öldüren genellikle bu metastatik büyümedir.

## 1.2 Temel Kanser Genetiği

Spesifik genler, hücrelerin bütünlüğünün korunmasını ve kontrolsüz büyümenin önlenmesini sağlar. Bu genler mutasyona uğradığında, hücreler kanserli bir fenotip geliştirmeye eğilimli hale gelir (*transformasyon* olarak da adlandırılır). Bu genler genel olarak üç temel kategoriye ayrılabilir (Wodarz ve Komarova 2014): onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve onarım genleri.

Sağlıklı hücrelerdeki onkogenler, uygun büyüme sinyallerinin varlığında hücreleri düzenli çoğalmaya teşvik eder. Bunun en iyi örneği, cilt veya gastrointestinal sistemin zarı gibi epitel dokunun yenilenmesidir. Onkogenler mutasyona uğradıklarında, büyüme sinyallerinin varlığına veya yokluğuna bakmaksızın hücrenin sürekli olarak bölünmesine neden olurlar. Bu istenmeyen büyümeye ve kansere neden olabilir. Onkogenlerin örnekleri, kolon kanserindeki Ras veya lenfoid kanserlerindeki BCL-2 yi içerir. Bir onkogeni aktive etmek için sadece tek bir mutasyon gereklidir, çünkü bir "*işlev kazancına*" neden olur. Normal hücrelerin her gen ve kromozomdan iki kopyası vardır; biri anne kökenli, diğeri baba kökenlidir. Bu kopyalardan herhangi biri aktif hale gelirse, hücre yeni davranışa erişir.

Öte yandan tümör baskılayıcı genler, normal hücrelerdeki büyümeyi durdurmaktan sorumludur. Bir hücre hasar görürse veya mutasyona uğrarsa veya normal doku homeostazisi için hücre ölümü gerekiyorsa hücre büyümesi durdurulmalıdır. Bu, ya hücrenin hücre döngüsünü tamamlamasını engelleyerek (*hücre döngüsü durması* veya *yaşlanması*) ya da hücre ölümüyle sonuçlanan bir hücre program başlatılarak yapılır (*apoptoz*). Bu şekilde, değişmiş hücreler daha yüksek seviyelere çıkmayı başaramaz ve patolojiyi indükleyemez. Tümör baskılayıcı genler inaktive hale geldiğinde, değişmiş hücrelerin büyümesi artık engellenemez ve bu kanser gelişimini teşvik eder. Bu tip bir genin aktive edilmesi yerine inaktive edilmesi gerektiğinden (diğer bir deyişle *işlev kaybı olayı*), genin hem baba hem de anne kopyaları mutasyona uğramalıdır. Bu nedenle, tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu için iki mutasyon olayı gereklidir. Birçok kanser, bir tümör baskılayıcı genin inaktivasyonu ile başladığı için, kanser başlangıcının genellikle çift vuruş gerektirdiği düşünülmektedir. Bu fikir ilk olarak Alfred Knudson tarafından formüle edildi ve "çift vuruş

hipotezi" olarak adlandırıldı (Wodarz ve Komarova 2014). Tümör baskılayıcı genlerin örnekleri, retinoblastoma proteinini kodlayan ve retinoblastomalarda inaktive olan gen, kolon kanserinde inaktive olan APC ve tüm insan kanserlerinin %50'sinden fazlasında inaktive olan p53 tür.

Son olarak, onarım genleri genomların bütünlüğünü korumaktan sorumludur. DNA hasar gördüğünde, örneğin UV radyasyonuna veya gıdalarda bulunan kanserojenlere maruz kaldığında, bu genler hasarın giderildiğinden ve hücrenin sağlıklı kaldığından emin olur. Onarım genleri mutasyona uğrarsa, hücreler daha hızlı bir oranda yeni genetik değişiklikler elde edebilir ve bu karsinogenez sürecini teşvik eder. Örneğin, onkogenler veya tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar daha hızlı ortaya çıkar. Mutasyona uğramış onarım genlerine sahip hücreler bazen "mutatör fenotipleri" veya "genetik olarak kararsız hücreler" olarak adlandırılır (Wodarz ve Komarova 2014). Onarım genlerinin örnekleri, hatalı eşleşme onarım genleri ve nükleotid eksizyon onarım genleridir. Bunların inaktivasyonu çeşitli kanserleri teşvik eder. Onarım işlevi kaybı genellikle çift vuruş gerektirmesine rağmen, tek bir mutasyon belirli onarım genleri bağlamında işlevinin azalmasıyla sonuçlanabilir.

### **1.3 Çok Aşamalı Karsinogenez ve Kolon Kanseri**

Kanser başlangıcı ve ilerlemesi, en önemlisi tümör baskılayıcı genlerde ve onkogenlerde olan mutasyonların sıralı birikimini gerektirir. Şimdiye kadar bunun ayrıntılı olarak anlaşıldığı vaka çalışması kolorektal kanserdir (Wodarz ve Komarova 2014). Kolon, *kriptler* olarak adlandırılan bir tabakadan oluşur.

Kriptler kolon epitelinin içe kıvrık kısımlarıdır. Kök hücrelerin kriptlerin tabanında bulunduğu düşünülmektedir. Bunlar bölünmeye devam edebilen ve farklılaşmış epitel hücrelerine yol açan farklılaşmamış hücrelerdir. Doku kök hücrelerinin bölünme şekilleri tartışılmıştır. Meyve sineklerinde, doku kök hücre bölünmesi asimetric olma eğilimindedir, yani kök hücre bölünmesi yeni bir kök hücre ve farklılaşma yolculuğuna başlayan bir hücre oluşturur (Wodarz ve Komarova 2014). Bu şekilde kök hücre popülasyonu korunurken aynı zamanda farklılaşmış hücrelere yol açar. Bu bölünme biçiminin insanlarda da meydana geldiği düşünülmektedir, diğer

hücre bölünme modellerinin burada daha önemli olabileceği giderek artan bir oranda kabul edilmiştir (Wodarz ve Komarova 2014). Doku kök hücre bölünmesinden kaynaklanan yavru hücre türünün olasılıksal olarak belirlendiği düşünülmektedir. Örneğin, bölünmelerin %50'si iki yavru kök hücreye yol açarken, kök hücre bölünmelerinin diğer %50'si farklılaşma yolunda olan iki hücreye yol açar. Ortalama olarak, farklılaşmış tümör hücrelerinin havuzunu yenilerken aynı zamanda sabit bir kök hücre popülasyonunu korur. Farklılaşan hücreler kripten yukarı doğru hareket eder, işlevlerini yerine getirir ve yaklaşık bir hafta sonra apoptoz ile ölür. Epitel hücreleri nispeten kısa ömürlü olduğundan kök hücre bölünmesi dokuyu yenilemek için sürekli olarak yeni farklılaşmış hücrelere yol açmalıdır. Bu sürecin sağlıklı bir şekilde işlemesi için farklılaşmış hücrelerin apoptoz ile ölmesi çok önemlidir. Bu hücre ölümü başarısız olursa kriptlerin etrafında döndürülmüş hücrelerin biriktiğini gözlemleriz ve bu, *displastik kript* (veya *polip*) adı verilen bir hücre kitlesine yol açar. Bu kolon kanserinin ilk aşamasıdır (Wodarz ve Komarova 2014).

Moleküler açıdan, farklılaşmış hücrelerin ölümü APC geni tarafından indüklenir. APC bir tümör baskılayıcı gendir. Veriler, kolon kanserlerinin çoğunluğunun APC geninin inaktivasyonu ile başladığını göstermektedir. Bir sonraki adım olarak birçok kolon kanseri, çevreleyen hücrelerin aşırı büyümesine ve tümörün boyutunda artışa izin veren onkogen K-ras'ı aktive eder. Bu evreye erken adenom evresi denir. Vakaların %70'inden fazlasında bunu DDC, DPC4 ve JV18-1 / MADR2 dahil olmak üzere birçok tümör baskılayıcı geni içeren 18q kromozomu kaybı takip eder. Bu, ileri adenomların oluşmasıyla sonuçlanır. İleride, ileri adenomdan karsinom evresine geçişte, p53 tipik olarak vakaların %80'inden fazlasında kaybolur. Daha sonra kolon kanseri hücrelerinin dolaşım sistemine girmesine ve metastaz yapmasına izin veren başka mutasyonların meydana geldiği varsayılmaktadır. Bu olay dizisinin inkar edilemez bir gerçek olmadığını, daha ziyade bir karikatürleştirme olduğunu unutmamalıyız. Kesin ayrıntılar durumdan duruma değişebilir ve yeni ayrıntılar daha fazla genetik ve epigenetik araştırma yapıldıkça ortaya çıkar. Hücrelerin malignite yolunda ilerlerken çok aşamalı bir süreçte sıralı mutasyonlar elde etmesi bunun iyi bir örneğidir. Bu önemli bir soruya yol açar. Çok aşamalı süreç birçok mutasyon gerektirir. Her bir tümör baskılayıcı genin inaktivasyonu iki mutasyon gerektirir

ve her bir onkogenin aktivasyonu bir mutasyon gerektirir. Fizyolojik mutasyon oranının her bir hücre bölünmesinde gen başına  $10^{-7}$  olduğu hesaplanmıştır. Bu oran, bir insanın yaşam süresi boyunca hücrelerin çok aşamalı karsinogenez yoluyla ilerlemesine izin verecek kadar yeterince yüksek midir? Bazı araştırmacılar, klonal genişleme sürecinin tüm mutasyonların birikimini hesaba katmak için yeterli sayıda hücre bölünmesini içerdiğini iddia etmektedir (Wodarz ve Komarova 2014). Rakip bir argüman ise onkojenik mutasyon birikmesinin, onarım işlevi kaybını ve mutator fenotiplerin üretilmesini gerektirdiğini söylemektedir (yani genetik olarak kararsız hücreler) (Wodarz ve Komarova 2014). Genetik kararsızlık, birçok kanserin belirleyici bir özelliğidir. Bu aşağıdaki bölümde gözden geçirilmiştir.

#### 1.4 Genetik Kararsızlık

Birçok kanser hücresi, küçük ölçekli mutasyonlardan büyük kromozom bozukluklarına kadar değişen çok çeşitli genetik değişiklikler gösterir. Bu ilgi çekici bir gözlem olduğu halde, hücrelerin genetik olarak kararsız olduğunu kanıtlamaz. Değişiklikler, herhangi bir zaman içinde geniş çaplı hasara maruz kalma veya belirli seçici koşullar gibi çeşitli faktörlerle ortaya çıkabilir. Genetik kararsızlık, hücrelerin genetik anormallikler kazanma oranının artması ile tanımlanır. Yani, hücrelerin belirli onarım genlerinde daha yüksek değişkenliğe yol açan bir kusuru vardır. Gerçekten de, çalışmalar genetik değişikliklerin biriktiği ve tamamen genetik olarak kararsız birçok kanser hücresinin artan bir oran ile karakterize olduğunu göstermiştir. Genetik kararsızlıkların farklı türleri ayırt edilebilir. Bunlar genel olarak iki kategoriye ayrılabilirler. Küçük dizisel kararsızlıklar ve bütün kromozomal kararsızlıklar. (Wodarz ve Komarova 2014)

Küçük dizisel kararsızlıklar, kanserin ilerleme sürecini önemli ölçüde hızlandırabilen inceleli genetik değişiklikleri içerir. Hatalı eşleşme onarım mekanizmalarındaki bozukluklar mikrosatellit kararsızlığına (MSI) neden olur. Bu, tekralama dizilişlerindeki kopyalama hatalarını içerir. MSI, kolon kanserinde en yaygın olanıdır. Sporodik vakaların yaklaşık olarak %13'ünde görülür ve kalıtsal polipozis olmayan kolorektal kanserdeki (HNPCC) kanser başlatma mekanizmasıdır. Bir başka küçük ölçekli kararsızlık türü, nükleotid eksizyon onarım genlerindeki kusurlarla ortaya çıkar.

Bunlar, en önemlisi ultraviyole ışık olan eksojen mutajenlerin yol açtığı DNA hasarının onarımından sorumludur. Bu nedenle cilt kanserlerinin gelişiminde en önemli olandır. Bu tür onarım mekanizmalarındaki kusur, güneşe maruz kalan bölgelerdeki birçok cilt tümörünün gelişimi ile karakterize olan *xeroderma pigmentosum* adı verilen bir hastalıkta bulunmuştur (Wodarz ve Komarova 2014).

Bütün kromozomal değişiklikleri içeren dengesizliklere kromozomal kararsız veya CIN denir. CIN ile karakterize olan hücreler çeşitli kromozomal anormallikler gösterir. Tüm kromozomların kayıplarını ve kazançlarını içeren kromozom sayılarında değişiklikler olabilir. Bu anöploidide sonuçlanır. Alternatif olarak, kromozom parçaları kaybolabilir veya kromozom translokasyonlarını, gen amplifikasyonlarını ve mitotik rekombinasyonları gözlemleyebiliriz. Birçok kanser kromozomal kararsızlık kanıtı gösterir. Örneğin, sporadik kolon kanserlerinin %87'si CIN göstermektedir. CIN'in birçok kanserde görülmesinin nedeni belirsizdir. CIN avantajlı olabilir çünkü her iki işlevsel kopyanın kaybolması gereken tümör baskılayıcı genleri inaktive etmeye yardımcı olur. Bir tümör baskılayıcı genin bir kopyasının her bir hücre bölünmesinde  $10^{-7}$  oranında oluşan bir nokta mutasyonu ile inaktive edildiğini varsayalım. İkinci kopya daha sonra bir CIN olayı tarafından çok daha hızlı kaybolabilir. Örneğin, CIN kolondaki APC eksikliği olan bir hücrenin oluşumunu hızlandırabilir. Öte yandan, CIN genom için çok yıkıcıdır. Bu nedenle, inaktive tümör baskılayıcı bir geni olan hücre daha hızlı bir oranda oluşturulsa bile, bu hücrenin klonal genişlemesi kromozom kaybının bir sonucu olarak artmış hücre ölümü nedeniyle tehlikeye girebilir (Wodarz ve Komarova 2014). CIN'in zararları ve faydalarının yanı sıra CIN'in kanser ilerlemesindeki rolü de burada kapsamlı olarak tartışılacaktır.

Onkogenik mutasyonların daha hızlı birikmesine neden olduğu için genetik kararsızlıkların avantajlı olabileceği sezgisel olarak görülmekle birlikte, bu tüm hikaye değildir. Genetik kararsızlık, tamamen farklı bir nedenden dolayı avantajlı olabilir. Hücreler sıkça hasar görürse, hasarı onarmak için nispeten daha sık hücre döngüsü durdurmasına gireceklerdir. Bu nedenle yüksek hasar varlığında onarım, hücrelerin büyümesini tehlikeye atabilir. Öte yandan kararsız olan hücreler, hasar karşısında hücre döngüsünün durmasını önler ve genetik değişiklikler biriktirirken çoğalmaya

devam eder. Bu, kararlı hücrelere kıyasla genel olarak daha yüksek bir kararsız büyüme hızına yol açabilir (Wodarz ve Komarova 2014). Genetik kararsızlığın seçiminde DNA hasarının rolü daha sonra burada tartışılacaktır.

## 1.5 Kanser İlerlemesinin Önündeki Engeller: Mikro-çevrenin Önemi

Şimdiye kadar çok aşamalı karsinogenez sürecinin bazı detaylarını tartıştık. Böylece, hücrelerin büyüme kontrolünden kaçmasına ve kanserli hale gelmesine izin veren genetik olayların etrafında odaklanan bir yaklaşıma yoğunlaştık. Bununla birlikte deneyler, tümör hücreleriyle doku mikro-çevrelerinin arasındaki etkileşimlerin karsinogenez sürecinde eşit derecede önemli olabileceğini ortaya çıkarmıştır. Tümörleri çevreleyen stroma, gen ekspresyonu modellerinde, hücresel bileşimde ve hücre dışı matriste birçok durumda değişiklikler gösterir. Bu tür değişiklikler (diğerleri arasında) kanserin başlamasını ve ilerlemesini teşvik edebilir. Bu nedenle kanser gelişimi, tümör hücreleri ile kontrolsüz büyümeye izin veren değişmiş çevreleri arasında bir komplo olarak görülebilir (Wodarz ve Komarova 2014). Patojenik olmayan koşullar altında, doku çevresi tümör hücrelerinin kayda değer seviyelere büyümesini önleyebilir.

İlginçtir ki otopsiler, kanser gelişimi olmadan ölen insanların *in situ* tümör olarak adlandırılan kanser hücrelerinin mikroskopik kolonilerini gösterdiğini meydana çıkarmıştır. Veriler, yaşam süresince kanser geliştirmeyen 40 ila 50 yaş aralığındaki kadınların > %30'sının meme kanseri hücrelerinin küçük kolonileri ile karakterize olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bu yaş aralığındaki kadınların sadece %1'inde klinik olarak meme kanseri gelişimi görülür. Benzer modeller tiroit veya prostat kanserleri durumunda da gözlenmiştir. Kanser hücrelerinin daha yüksek sayılara ulaşamamasının ve patolojiye yol açamamasının nedenini anlamak önemlidir. Kanser büyümeye çalıştığı doku mikro çevrenin savunmacı rolü anahtar bir faktör olabilir. Örneğin, kanser hücreleri oksijen ve besin maddeleri elde etmek, ve nispeten küçük bir boyutun ötesinde büyümek için yeni kan akışının oluşumuna ihtiyaç duyar. Yeni kan akışının oluşumu anjiyogenez olarak adlandırılır.

Kanser gelişiminde anjiyogenezin rolü hakkındaki anlayışımız, Judah Folkman'ın

laboratuvarında yapılan çeşitli çalışmalarla önemli ölçüde gelişmiştir. Yeni kan akışının oluşup oluşmayacağı anjiyogenez inhibitörleri ile anjiyogenez promotörleri arasındaki denge ile belirlenmektedir. Sağlıklı doku anjiyogenez inhibitörleri üretir. İnhibitörlerin örnekleri trombospondin, tumstatin, canstatin, endostatin, angiostatin ve interferonlardır. Kansere başlangıcında, inhibitörler ve promotörler arasındaki denge ağırlıklı olarak inhibisyon lehinedir. Veriler, kanser hücrelerinin kendilerinin bile başlangıçta anormal genlerin yayılmasına karşı organizmanın savunmasını güçlendiren anjiyogenez inhibitörleri ürettiğini göstermektedir. Küçük bir boyutun ötesinde büyümenin olması için anjiyogenik tümörler ortaya çıkmalıdır. Bunlar, dengeyi inhibisyondan uzaklaştırabilen ve promotörlerin lehine değiştirebilen tümör hücreleridir. Bu, anjiyogenez inhibitörlerinin inaktivasyonu veya anjiyogenez promotörlerinin üretilmesine neden olan mutasyonlar ile meydana getirilebilir. Promotörlerin örnekleri, FGF, VEGF, IL-8 veya PDGF gibi büyüme faktörleridir. İnhibitörler ve promotörler arasındaki denge promotörler lehine yeterince değiştirilmişse, kanser hücreleri daha yüksek sayılara çıkabilir ve maligniteye doğru ilerleyebilir. Tümöre kan akışının temin edildiği mekanizma ile inhibitörlerin ve promotörlerin kanser hücrelerini etkileme yolları hala araştırılmaktadır. Yeni kan akışı var olan lokal endotel hücrelerden inşa edilebilir. Öte yandan anjiyogenez promotörleri, kan akışının inşa edilmesi gereken lokal bölgeye alınacak dolaşımdaki endotel progenitor hücrelerin bir popülasyonunu indükleyebilir. Kan akışı kanser hücrelerini farklı şekillerde etkileyebilir. Bu, hücre ölüm oranını etkisi altına alabilir. Yani, hücreler kan akışının yokluğunda hipoksinin bir sonucu olarak apoptoz ile daha sık ölür ve bu yeterli kan akışı mevcut olduğunda rahatlar. Öte yandan, kan akışının yetersizliği kanser hücrelerinin bölünmesini önleyebilir. Bu durumda uyku halinde kalırlar, yani bölünmezler ve ölmezler. (Wodarz ve Komarova 2014)

## 1.6 Kanserdeki Hücresel Hiyerarşiler

Kanser gelişimini tartışırken, değişiklikleri biriktiren ve akabinde klonal genişlemeye uğrayan hücreler hakkında konuşarak basitleştirilmiş senaryolarını sunduk. Elbette, bu genel olarak doğru bir tasvirdir ancak bundan daha fazla karmaşıktır. Kanselerin, sağlıklı dokuya benzer hiyerarşik bir yapı tarafından karakterize edildiği düşü-



nülmektedir. Kanserlerin toplam tümör hücresi popülasyonunun nispeten küçük bir bölümünü oluşturan, sözde kanser kök hücreleri tarafından sürdürüldüğü yaygın bir kavramdır. Tümör kök hücreleri, daha farklılaşmış ve tümörün büyük bir kısmını oluşturan ve büyümeyi sürdüremeyen hücrelere yol açar. Bunun çeşitli bakış açıları için önemli sonuçları vardır. Daha da önemlisi, genetik çeşitlilik ve tedaviye verilen yanıtlar göz önüne alındığında tümörün boyutu genellikle anahtar bir değişkendir. Tümör hücresi popülasyonunun nispeten büyük bir bölümü büyümeyi sürdüremezse, tümörün "etkili popülasyon boyutu" çok daha küçük olabilir. Bu da, tümörün hastalığı teşvik eden veya hücreleri ilaçlara dirençli hale getiren belirli mutasyonları biriktirme şansının daha düşük olduğu anlamına gelebilir. Popülasyon boyutu, kanserin evrimsel dinamiklerini araştırırken çok önemli bir kriterdir ve tümör hücresi popülasyonunun etkili popülasyon boyutuna ilişkin belirsizlik bu hususlar bağlamında akılda tutulmalıdır.

## 1.7 Genetik ve Epigenetik Değişiklikler

Şimdiye kadar hücrelerde biriken, sonrasında hücrelerin doku homeostazisinden kaçmasına ve kontrolsüz büyümesine izin veren genetik değişiklikler üzerinde yoğunlaştık. Bununla birlikte, epigenetik değişiklikler aynı zamanda kanserli fenotiplerin oluşumuna, özellikle de genom boyunca olan metilasyon modellerindeki değişikliklere katkıda bulunabilir. Tümör hücresi genomları genellikle global hipometilasyon tarafından karakterize edilmektedir. Bunun, hem karyotipik kararsızlıkların ortaya çıkmasına hem de onkogenlerin inaktivasyonuna katkı sağladığı ileri sürülmüştür. Öte yandan, CpG adacıkları hipermetilasyona duyarlıdır ve bu promotörde meydana geldiğinde gen susturma ile ilişkilidir ve tümör baskılayıcı genlerin deaktivasyonunu indükleyebilir. "Metilatör fenotip" kavramı mutator fenotip kavramına benzer olarak, belirli hücre dizilerindeki hipermetilasyon gözlenen modellerin eğilimini açıklamak için ortaya çıkmıştır. Nispeten yüksek seviyelerde olan CpG ada metilasyonu ile karakterize edilen tümör hücresi dizileri, onları daha düşük seviyelerde CpG ada metilasyonu ile karakterize edilen fakat CIMP olmayan hücrelerden ayıran, CpG ada metilatör fenotipleri (CIMP hücreleri) olarak adlandırılır. Genetik ve epigenetik değişikliklerin her ikisi de büyük bir olasılıkla karsinogeneze katkıda

bulunan bir süreçte yer alır ve bunlar birbirleriyle bağlantılı olabilir. Bunun ilginç bir örneği kolon kanseridir. Yukarıda belirtildiği gibi, mikrosatellit kararsızlığı (MSI) ve kromozomal kararsızlık (CIN) kolon kanserinin gelişimine katkıda bulunabilir. Sporadik MSI kolon kanseri vakalarının çoğunluğu, genellikle CIMP fenotiplerinin meydana getirdiği hatalı eşleşme onarım genleri *MLH1*'in epigenetik susturulmasına atfedilmiştir. Buna ek olarak, kolon kanserindeki CIN ve CIMP fenotiplerinin arasında negatif bir korelasyon bulunmuş olup, bu örtüşmeyen tümör başlangıcını sürdürmek için iki ayrı mekanizma olduğunu göstermektedir. Bu tasvir, kolon kanserinin gelişimine katkıda bulunabilecek genetik olayların iyi belgelenmiş olmasına rağmen, hastalık sürecinin bu bölümde yukarıda özetlenmiş olan çeşitli mutasyonların basit birikiminden çok daha karmaşık olduğunu göstermektedir. Diğerlerine göre iyi anlaşıldığı düşünülen kanserlerde bile, karsinogenezin altında yatan ve onu yönlendiren bazı moleküler karmaşıklıkları açığa kavuşturmaya yeni başlıyoruz (Wodarz ve Komarova 2014).

## 1.8 Evrim Teorisi ve Darwinsel Seçim

Stephen J. Gould'a göre çağımızın en büyük evrimsel genetikçisi olan Theodosius Dobzhansky, "evrimin ışığı olmaksızın, biyolojide hiçbir şeyin anlamı yoktur" demiştir. Bu aynı zamanda kanser anlayışımız için de geçerlidir. Karsinogenez süreci, evrim teorisinin bütün ana bileşenlerini içerir: üreme, mutasyon ve seçim. Matematiksel modeller, bu tür evrimsel süreçleri analiz etmede çok önemli bir rol oynar.

Yukarıda ayrıntılı olarak özetlendiği gibi, kanserin başlama ve ilerleme süreci hücrelerin normal düzenleyici mekanizmalarından kopmasına izin veren genetik ve epigenetik değişikliklerin birikimi ile ilgilidir. Bu tür hücreler sağlıklı hücrelere göre daha iyi büyür ve avantajlıdır. Evrimsel açıdan, bunların daha yüksek bir *seçilim değerine* sahip oldukları söylenir. Hücreler ne kadar çok onkojenik değişiklikler elde ederse, çevrelerindeki büyümeye o kadar iyi adapte olurlar ve seçim değerleri o kadar yüksek olur. En iyi büyüyen kanser hücreleri, bu yüzden seçilebilir ve daha az uygun türleri dışlayabilir. Kanser hücreleri "evrimleşebilirliklerini" bile adapte edebilirler: genetik olarak kararsız hücreler daha hızlı evrimleşebilir ve kararlı hücrelerden daha iyi adapte olabilirler. Bu, birçok seçici engeller ve değişen çevreleri

karşısında çok önemli olabilir. Engeller, doku mikro çevreleri tarafından uygulanan inhibitör etkilerini veya çeşitli tümör proteinlerini özellikle tanıyabilen ve tümör evrimleştikçe yeni yanıtlar oluşturabilen uyarlanabilir bağışıklık sistemini içerebilir. Vücudumuzdaki ortam zamanla değişebilir ve farklı aşamalarda farklı genotipleri avantajlı hale getirebilir. Bunun bir örneği, metabolizmanın bir yan ürünü olarak üretilen reaktif oksijen türlerinin bir sonucu olarak DNA hasarı oranındaki sürekli artışı içeren yaşlanmadır.



## 2. TÜMÖR OLUŞUMUNUN MATEMATİKSEL MODELLENMESİ

Genellikle, teorinin kanser araştırmalarına en fazla katkıda bulunduğu üç ana alan vardır;

### (i) Epidemiyoloji ve diğer istatistiksel veriler bağlamında modelleme.

Teorik kanser araştırmalarındaki en eski ve en başarılı yöntemlerden biri, mevcut olay istatistiklerini kullanmak ve gözlemleri açıklamak için modeller oluşturma'dır. Bu alan Armitage ve Doll tarafından oluşturulmuş ve daha sonra Moolgavkar ve meslektaşları tarafından bir sonraki seviyeye getirilmiştir (Wodarz ve Komarova 2014).

(ii) Çok ölçekli modelleme dahil olmak üzere tümör büyümesinin mekanik modellenmesi. Kanser modellemesine tamamen farklı bir yaklaşım, tümör materyalinin mekanik yönlerine bakmak ve tümör büyümesini tanımlamak için biyolojik dokunun fiziksel özelliklerini kullanmaktır.

### (iii) Kanser başlangıcı ve ilerlemesinin somatik evrim olarak modellenmesi.

Bu araştırma alanında, kanseri incelemek için nüfus dinamikleri ve evrimsel oyun teorisi yöntemleri uygulanmaktadır. İlk olarak ekolojist ve evrimsel biyologlar tarafından geliştirilen bu yöntemler, kanser hücrelerinin popülasyonunun toplu davranışını anlamak için kullanılmıştır (Wodarz ve Komarova 2014).

Bu bölümde farklı türlerdeki kanser modellerini üstlenebilmek için gereken matematiksel araçları gözden geçiriyoruz. Bunlar: Adi diferensiyel denklemler, kısmi diferensiyel denklemler, stokastik süreçler, hücresel otomat ve ajan tabanlı modelleme.

### 2.1 Adi Diferensiyel Denklemler (ADD)

Tümörlerdeki hücrelerin büyümesinin, farklılaşmasının ve mutasyonlarının matematiksel modellenmesi, biyomatematikteki en eski ve en gelişmiş konulardan biridir. Kanseri deterministik olarak gelişen ve bir miktar büyüme potansiyeli olan bir hücre popülasyonu olarak görelim. İlk örnekte, hücresel büyüme ve ardından doğgunluğu aşağıdaki lojistik adi diferensiyel denklem ile modelleyebiliriz (Wodarz ve Komarova 2014):

$$\dot{x} = rx(1 - x/K), \quad x(0) = 1,$$

burada nokta zamana göre türev,  $x = x(t)$   $t$  zamanındaki kanser hücrelerinin sayısı,  $r$  büyüme oranı ve  $K$  taşıma kapasitesidir, yani besin kaynağı, mekansal kısıtlamalar ve benzeri gibiler ile tanımlanan hücre popülasyonunun ulaşabileceği maksimal boyuttur. Yukarıdaki adi diferensiyel denklemin çözümü yaygın görünümlü bir S kıvrımlı eğridir.

Daha sonra, hücre popülasyonunun heterojen olduğunu ve tüm hücrelerin besin, oksijen ve boş yer için birbirleriyle ve çevredeki sağlıklı hücrelerle rekabet ettiğini varsayalım. Ardından, uygun sayıda başlangıç koşuluyla donatılmış aşağıdaki sistemi hayal edebiliriz:

$$\dot{x}_i = r_i x_i - \phi x_i, \quad 0 \leq i \leq n, \quad x_i(0) = \hat{x}_i,$$

burada  $x_i$ , büyüme oranı  $r_i$  ile uyumlu olan  $i$  tipindeki hücrelerin sayısıdır. Toplam  $n$  tane türe sahibiz ve rekabeti  $\phi$  terimine göre çeşitli şekillerde modelleyebiliriz, örneğin ayarlayarak

$$\phi = \frac{\sum_{i=0}^n r_i x_i}{N},$$

burada  $N = \sum_{i=0}^n \hat{x}_i$ , bu modelde sabit olduğu varsayılan sistemdeki toplam hücre sayısıdır.

Bir sonraki adım olarak, sistemde mutasyonlara izin verebiliriz. Başka bir deyişle, her hücre bölünmesinin (her bir tür için  $r_i$  oranı ile olmaktadır) farklı bir türün üretimiyle sonuçlanma şansı vardır. Aşağıdaki yalın şemaya göre, basitleştirmek için  $i$  türünün yalnızca  $(i + 1)$  olarak mutasyona uğrayabileceğini varsayalım:

$$x_0 \longrightarrow x_1 \longrightarrow \dots \longrightarrow x_{n-1} \longrightarrow x_n$$

Daha sonra denklemler;

$$\begin{aligned} \dot{x}_0 &= r_0(1 - u_0)x_0 - \phi x_0, \\ \dot{x}_i &= u_{i-1}r_{i-1}x_{i-1} + r_i(1 - u_i)x_i - \phi x_i, \quad 1 \leq i \leq n-1, \\ \dot{x}_n &= r_{n-1}u_{n-1}x_{n-1} + r_n x_n - \phi x_n, \\ x_i(0) &= \hat{x}_i, \quad 0 \leq i \leq n \end{aligned}$$

haline gelir, burada  $\phi$  önceki gibi tanımlanır ve  $u_i$ ,  $i$  türündeki bir hücrenin bölünmesi sonucu  $(i + 1)$  türünde bir hücrenin oluşturulma olasılığıdır. Yukarıdaki bu denklemlere quasispecies denklemleri denir. Bunlar, deneysel evrim çalışmalarındaki tek sarmallı RNA moleküllerinin evrimsel dinamiklerini modellemenin bir yolu olarak 1971'de Manfred Eigen tarafından tanıtıldı (Wodarz ve Komarova 2014). Eigen'in orjinal makalesinden bu yana, quasispecies modeli virüslere, bakterilere ve hatta basit bağışıklık sistemi modellerine genişletildi. Quasispecies denklemleri, kanser modellemesindeki çoğu diferensiyel denklemler gibi doğrusal değildir. Daha genel bir durumda, mutasyon ağı her türden başka herhangi bir türe olan mutasyonlara izin vererek daha karmaşık olabilir. Bu  $i$  türünden  $j$  türe olan mutasyon oranları için  $u_{ij}$  girdili bir mutasyon matrisi tanımlanarak yapılır.

Kanserli hücrelerin dinamiklerini incelemek için kullanılan diğer adi diferensiyel denklemler, ekolojideki av-avcı sistemlerine benzer.

Örneğin, (Wodarz ve Komarova 2014)'de aşağıdaki rekabet modeli kullanılmıştır,

$$\dot{x} = r_x \left( 1 - \frac{x + \alpha_{xy}y}{k} \right) x, \quad \dot{y} = r_y \left( 1 - \frac{y + \alpha_{yx}x}{k} \right) y,$$

burada  $x$  ve  $y$  sırasıyla kanserli ve sağlıklı hücrelerin popülasyonunu ifade eder.

Yukarıda gösterilen denklemler, gerçek biyolojik olayları incelemek için olan asıl araçlardan ziyade genel ilkeleri tasvir eden oyuncak modellerdir. Bununla birlikte, bu denklemleri değiştirerek ve söz konusu olan biyolojik sistemin belli özelliklerini dahil ederek, kanser dinamiklerinin belirli yönlerini tanımlayabiliriz. Herhangi bir yöntem gibi, ADD yönteminin de avantajları ve dezavantajları vardır. Basitlik, avantajları arasındadır. Dezavantajları detayların bulunmamasını içerir. Örneğin, ADD ler tarafından mekansal etkileşimler tanımlanamaz, bu nedenle "kitle eylemi" türü etkileşimlerin varsayımını dayatır. Stokastik etkiler dahil değildir, bu da "yok olma" etkisi olmayan büyük sistemlere uygulanabilirliği kısıtlar.

Son olarak, bu tür modellemenin ampirik doğası nedeniyle, bu yöntem (diğer birçok ampirik yöntemler gibi) denklemlerdeki katsayıları ölçmenin yollarını bulmaya çalışırken bir problem sunmaktadır. Sağlık analizinin çeşitli yöntemleri geliştirilmiştir. Ana fikir aşağıdaki gibidir. Denklemlerin sayısı onlarca ve katsayıların sayısı yüzlerce

ise, parametreleri doğru şekilde ayarlarsak neredeyse her türlü davranışın yeniden üretilebileceğini iddia edebiliriz. Bu nedenle, bilinmeyen parametrelerin sayısını azaltmak ve ayrıca sistemin bir tür güvenilirlik ölçüsünü tasarlamak cazip görünmektedir. Bunun için, parametrelerinde büyük belirsizliklere sahip sistemler için bir yöntem olan, geniş bir parametre aralığındaki latin hiperküp örnekleme kullanılmıştır. Bu, bir aralıktan rastgale parametrelerin seçilmesini ve ortaya çıkan sistemin sayısal olarak çözülerek, davranışın en hassas olduğu parametreleri belirlemeye çalışmayı içerir. Model çıktılarının bilinmeyen bütün parametrelerini benzersiz bir şekilde belirleyip belirlemediğini saptayan "yapısal tanımlanabilirlik analizi" tartışılmıştır (Wodarz ve Komarova 2014). Bu, deneysel verilerden parametre değerini görüntülediğimiz güvenilirlik ile ilgilidir (ancak aynı değildir). Genel olarak, sağlamlık ve güvenilirlik soruları matematiksel kontrol teorisinde incelenir.

## **2.2 ADD Modellemesinin Uzantıları**

### **2.2.1 Optimal kontrol**

ADD lerle ilgili olarak bahsetmek istediğimiz belirli bir araştırma dalı, optimal kontrol teorisidir. Optimal kontrolün matematiksel teorisi, biyolojik bilimlerin çeşitli alanlarında kullanılmıştır. Onkoloji bağlamında, optimizasyon yöntemleri ile tedavi stratejilerini tasarlamak için optimal kontrol teorisi kullanılmıştır.

Uygulamaların belirli bir alanı, kanser ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimlerle ilgilidir. Tipik olarak problem, doğum-ölüm dinamiğine uyan kolonideki hücre sayısı için bir ADD sistemi olarak formüle edilir. Büyüme ve/veya ölüm parametreleri, değerleri uygulanan ilacın miktarını yansıtan zamanın bilinmeyen bir fonksiyonu olarak tanımlanan tedaviden etkilenir. Amaç, bazı durumlarda örneğin belirli bir zamanda kanser hücresi sayısını en aza indirmeye eşdeğer olabilecek bir "amaç fonksiyonu" nu optimize eden tedavi fonksiyonu bulmaktır. Optimal stratejiyi bulmak için matematiksel teori literatürde geliştirilmiştir ve Pontryagin Maksimum Prensibi gibi analitik yöntemlerin kullanılmasına izin verir. (Wodarz ve Komarova 2014)

### 2.2.2 ADD ve kanser epidemiyolojisi

Fikir şu şekildedir. Çok aşamalı bir karsinogenez modeli, bir dizi mutasyon olayı ve klonal genişleme içeren stokastik bir süreç olarak formüle edilir. Mutasyon oranları, her aşama için ortalama klonal genişleme oranları ve hatta aşama sayısı modelin değişkenleridir. Daha sonra, belirli bir yaşa göre kanser gelişme olasılığı (genellikle sayısal simülasyonlar yoluyla) bilinmeyen tüm parametrelerin bir fonksiyonu olarak hesaplanır. Her bir parametre kümesi için bu tür hesaplamaların sonucu, kanser görülme sıklığı ile ilgili mevcut verilerle karşılaştırılır ve en iyi uyumu sağlayan parametreler kümesi tanımlanır. Bazı yazarlar, Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar (SEER) kayıtlarındaki kolorektal kanserin görülme sıklığı ile ilgili verileri kullanmışlardır ve istatistiğin, en çok iki nadir olayı olan bir modelle tutarlı olduğunu, bunu takiben normal bir kök hücrenin klonal olarak genişlemeye başlamış bir hücreye dönüştürülmesinde yüksek frekanslı bir olay olduğunu ki bunu bir tane daha nadir olayın izlediği sonucuna varmışlardır (Wodarz ve Komarova 2014). Başlangıçta yer alan iki nadir olay, APC geninin homozigot kaybını temsil edecek şekilde yorumlanır.

Yaş sıklığı eğrileri ve ölüm istatistikleri analiz edilmiştir. Her yıl kanser ölümlerindeki dalgalanmaların istatistikleri ilginç bir keşfe yol açmıştır: genç yaştaki kanserler ile 40 yaşından sonraki kanserler arasında büyük bir fark vardır (Wodarz ve Komarova 2014). Bunun sonucunda, yaşlı insanlara saldıran kanserlerin fizikteki "kritik sistemler" gibi davrandığı ve tüm organizmada "arızaların" bir çığı olarak düşünülebileceği öne sürülmüştür.

### 2.3 Kısmi Diferensiyel Denklemler (KDD)

Burada bahsedeceğimiz bir sonraki yöntem kısmi diferensiyel denklemlerdir. Birçok durumda bu, tümör büyümesini ve çevredeki dokuya invazyonu incelerken tercih edilen araçtır. Birçok modelde, tümör dokusu mekanik bir sistem olarak, örneğin bir sıvı olarak, veya katı (tümör) ve sıvı (besinli ekstrasellüler sıvı) fazlarının bir karışımı olarak tanımlanır. Örnek olarak, (Wodarz ve Komarova 2014)'de kullanılan sistemi yineliyim. Avasküler tümör, davranışı viskoz bir sıvıya benzeyen tutarlı



bir kitle olarak görülmektedir.  $n(x, t)$ ,  $m(x, t)$  ve  $p(x, t)$  değişkenleri sırasıyla tümör hücrelerinin, ölü hücrelerin ve çevreleyen materyalin konsantrasyonunu tanımlar. Besin konsantrasyonu  $c(x, t)$  ve hücrelerin hızı  $v(x, t)$  ile gösterilir. Farklı madde türlerine kütle denge prensibini uygulayarak, aşağıdaki sisteme ulaşırız:

$$\begin{aligned}\dot{n} + \nabla \cdot (nv) &= (k_m(c) - k_d(c))n, \\ \dot{m} + \nabla \cdot (mv) &= k_d(c)n, \\ \dot{p} + \nabla \cdot (pv) &= 0.\end{aligned}$$

Burada, her ikisinde besin konsantrasyonunun ampirik fonksiyonları olan mitoz,  $k_m(c)$  ve hücre ölümü,  $k_d(c)$  oranıyla verilen üretim terimlerine sahibiz. Besin maddeleri benzer bir kütle taşıma denklemi tarafından yönetilir,

$$\dot{c} + \nabla \cdot (cv) = D\nabla^2 c - \gamma k_m(c)n,$$

burada  $D$  difüzyon katsayısı ve  $\gamma k_m(c)n$  besin tüketim oranını temsil eder. Sistemi tam olarak tanımlamak için sıkıştırılmaz, sürekli sıvı,  $n + m + p = 1$  olarak modellenen hücreler için kütle korunumu yasasını da kullanmamız gerekir. Son olarak, konsantrasyon (stres) ve hız arasındaki ilişkiyi tanımlamak amacıyla madde deformasyonu için temel bir yasa eklenmelidir. Ayrıca, sistemin iyi tanımlanmış olması için bütün sınır koşulları kümesi uygulanmalıdır.

Avasküler büyüme sadece çok küçük lezyonlar veya yapay ortamda büyüyen tümör sferoidleri üzerinde çalışırken amacına uygundur. Daha sonraki aşamalarda tümör oluşumunu gerçekçi bir şekilde tanımlamak için, vasküler aşamaya bakmalı ve anjiyogenezden sorumlu mekanizmalar göz önünde bulundurulmalıdır. Geliştirilen bir diğer model, endotelial hücre yoğunluğunun dinamiklerini, bir tümöre doğru göç etmeyi ve spesifik kimyasal sinyallere, tümör anjiyojenik faktörlere (TAF) cevap veren yeni kan damarlarının oluşumunu tanımlar (Wodarz ve Komarova 2014). Endotelial hücre yoğunluğunu  $n(x, t)$  ile gösterirsek bu durumda göçleri şu şekilde tanımlanabilir:

$$\dot{n} = D\nabla^2 n - \nabla \cdot (\chi(c)n\nabla c) + g(n, f, c),$$

burada  $D$  ve  $\chi(c)$  sırasıyla difüzyon ve kemotaktik parametre,  $c(x, t)$  kemotaksiden sorumlu spesifik bir kimyasal (TAF) ve  $g(n, c)$  çoğalma fonksiyonudur. En basit

durumda kimyasalların, kararlı durumda (yani,  $t$  bağımsız) oldukları veya  $v(n, f)$  in belirli bir üretim/alım fonksiyonu olduğu,

$$\dot{c} = D_c \nabla^2 n + v(c, n),$$

KDD'yi sağladıkları varsayılabilir.

Lineer olmayan KDD lerin herhangi bir sisteminde olduğu gibi, problemin iyi konumlanmış olmasına dikkat edilmelidir. Problemin boyutuna ve geometrisine bağlı olarak uygun sınır koşulları konulmalıdır. Daha sonra, ya sayısal çözümler araştırılabilir ya da basit bir çözümün kararlılık analizi yapılabilir. Basit bir çözümün örneği ise, küresel olarak simetrik veya düzlemsel bir tümör olabilir.

Tümör büyümesinin mekanik modellemesine uygulanan kısmi diferensiyel denklemler yöntemini özetlersek, sistemdeki mekansal değişikliklerin dinamik bir tanımını yapmamıza olanak sağladığı için ADD lerden önemli ölçüde daha kuvvetli olduğunu söyleyebiliriz. Biyolojik dokuyu bir "materyal" olarak modellediğimiz sürece ise, bizim için çalışan büyük, köklü bir matematiksel fizik, akışkanlar mekaniği ve malzeme bilimi ekipmanlarına sahibiz. Buradaki potansiyel bir problem, bir tümörün ne ölçüde sıkıştırılmaz bir sıvı (ya homogen gözenekli ortam ya da başka bir fiziksel idealleştirme) olarak davrandığını ve davranışının ne kadar karmaşık mekanizmalarla yönetildiğini tam olarak bilmememizdir. Daha gerçekçi bir şekilde belirterek, diferensiyel denklemlerin doğasından kaynaklanan KDD lerin bariz bir sınırlaması vardır: sürekli fonksiyonları tanımlarlar. Bir organın hücresel yapısı önemliyse, o zaman farklı bir yöntem kullanmamız gerekir ve bundan sonraki göz önünde bulundurduğumuz şey budur.

## 2.4 Stokastik Modelleme

Sırada, biyolojik modellemede en önemli araçlardan biri olan stokastik süreçleri gözden geçiriyoruz. Stokastik modellemeye duyulan ihtiyaç, biyolojideki birçok fenomenin rastgele değişkenlerin özelliklerine sahip olması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Yani süreç geliştikçe, herhangi bir zamanda sistemin durumunu tam olarak tahmin edemeyiz, ancak çıkarılabilecek belirli eğilimler vardır ve tekrarlanırsa

deney benzer (fakat aynı değil) bir sonuca yol açacaktır. Bu bölümde stokastik sürece kapsamlı bir giriş yapmayı hedeflemiyoruz. Daha ziyade, tümör oluşumunu tanımlamak için çeşitli stokastik yöntemlerin kullanıldığı birkaç örnek vereceğiz (Wodarz ve Komarova 2014).

Olayların stokastik doğasının çok net bir şekilde görülebildiği süreç, mutasyonların birikmesidir. Bu süreç kanser ilerlemesinin merkezidir ve bu nedenle bunu tanımlamak için araçlar geliştirmek modelleme için hayati öneme sahiptir. En basit durumda hücre bölünmesini, zamanın normal örneklerinde, her bir hücrenin  $1 - u$  olasılığı ile iki özdeş hücreye bölünen ve  $u$  olasılığı ile bir mutant ve bir vahşi tip hücre oluşmasına neden olan ikili (veya dallanma) bir süreç olarak gözümüzde canlandırabiliriz. Bu basitleştirilmiş modelin açıklamasını tamamlamak için, bir mutant hücrenin sadece iki mutant ana hücreye yol açabileceğini varsayıyoruz. Bir vahşi tip hücreden yola çıkalım ve  $n$  zamanındaki mutasyonlarının sayısını  $z_n$  olarak göstereyim. Rastgele değişken olan  $z_n$  negatif olmayan tamsayı değerleri alabilir; bunu söylemenin bir başka yolu da durum uzayının  $\{0\} \cup I$  olmasıdır. Bu, ayrık bir durum uzayı, ayrık zaman süreci olan basit bir dallanma sürecidir. Şu soruyu sorabiliriz:  $z_n$  değişkeninin olasılık dağılımı nedir? Bu sürecin olası modifikasyonları, birkaç ardışık mutasyonun varlığından, hücre bölünmesinin bir sonucu olarak bir veya her iki yavru hücrenin mutasyona uğraması olasılığından, hücre ölümüne izin vermesinden veya farklı mutasyon türleri arasında ayırım yapmasından kaynaklanabilir. Dallanma süreci tipindeki modelin bir örneği olarak, hücrelerin dallanma sürecine benzer şekilde ikili bir biçimde bölündüğü embriyonik (gelişimsel) aşama sırasındaki somatik mutasyon birikimini verebiliriz (Wodarz ve Komarova 2014). Tümörleri başlatmak için retinoblastoma loküsüne iki çekinik mutasyon gereklidir. Burada, iki çekinik mutasyonun kansere neden olduğu somatik yapılanma için matematiksel bir sistem geliştirilmiştir. Bunu takiben şu soru sorulur: iki mutasyonlu hücrelerin gözlemlenen sıklıkları verildiğinde, bir mutasyon taşıyan hücrelerin koşullu sıklık dağılımı nedir (böylece onları ikinci bir mutasyonla dönüşüme karşı duyarlı hale çevirir)? Luria-Delbruck tipi analiz, tek somatik mutasyonların koşullu dağılımını hesaplamak için kullanılır.

Daha sonra, bir başka önemli süreç olan doğum ve ölüm sürecini ele alıyoruz. Aşağıdaki kurallara göre, sayısı  $t$  zamanından  $t + \Delta t$  zamanına kadar değişen,  $\Delta t$  nin kısa bir zaman aralığı olduğu bir hücre popülasyonumuz olduğunu varsayalım:

- $L\Delta t$  olasılığı ile hücre çoğalır, kendisinin özdeş bir kopyasını yaratır,
- $D\Delta t$  olasılığı ile hücre ölür.

Diğer tüm olayların gözden kaybolan küçük bir olasılığı vardır. Hücre sayısı olan  $x(t)$ , pozitif tamsayı değerleri alabilir ve sürekli zaman değişkenine bağlıdır. Yani, sadece öngörülen aralıklarda değil, herhangi bir zamanda değişebilir. Bu nedenle, bu sürekli zamanlı, ayrık durum uzay sürecidir. Yukarıdaki kuralların bariz bir modifikasyonu mutasyonları içermektedir. Diyelim ki,  $L\Delta t$  yerine orjinaline sadık kalacak biçimde çoğalmak için  $L(1-u)\Delta t$  olasılığına ve mutant yaratmak için  $Lu\Delta t$  olasılığına sahip olabilirdik. Dahası, bir mutasyon zincirini göz önüne alabilir ve her türdeki hücre sayısının evrimini tanımlayabilirdik. Bu Moolgavkar'ın çok aşamalı karsinogenez tanımına benzemektedir (Wodarz ve Komarova 2014).

Doğum-ölüm tipi süreçlerde, hücre popülasyonunun soyu tükenebilir veya süresiz olarak büyüyebilir. Tümör modellemesinde çok yaygın olan bir başka süreç türü, sabit popülasyon boyutuna karşılık gelir. Bunun bir örneği Moran sürecidir. Bir hücre çoğaldığında (hücrenin seçilimi ile ağırlıklandırılan olasılıkla), popülasyon boyutunu sabit tutmak için ölmek üzere başka bir hücre seçilir. Hücrelerde seçim değişikliğine yol açan bir mutasyon (veya mutasyon dizileri) olasılığını dahil edersek, köttücl hücrelerin ortaya çıkmasını ve istilasını modelleyebiliriz. Bu tür modeller, hücresel bölümlerin veya yetişkin organizmaların organlarının tanımı ile ilgilidir. Bir dizi stokastik modelde, yenilenen epital dokuların mimarisinin mutasyon birikimini nasıl etkileyebileceği tartışılmış ve kök hücre hiyerarşisinin, stokastik temizleme olarak adlandırılan mekanizma ile mutasyon birikimini azaltabileceği gösterilmiştir (Wodarz ve Komarova 2014). Her bölmenin, neredeyse hareketsiz proto-kök hücrelerden oluşan bir havuzu devam ettirdiği varsayılmıştır. Burada doku yenilenmesi kök hücre bölünmeleri tarafından olağan şekilde gerçekleşir ve bir kök hücre ölürse, proto-kök hücrelerin havuzundan yenisiyle değiştirilir.

Kök hücre dinamiklerinin stokastik modelleri, özellikle hematopoietik (kan yeni-

leyici) sistem bağlamında birkaç yazar tarafından önerilmiş ve bazı yazarlar, doku yenilenmesinin dinamiklerini taklit etmek için somatik evrimin doğrusal sürecini kullanmıştır (Wodarz ve Komarova 2014). Burada, sabit bir popülasyondaki hücrelerin düz bir çizgiye konduğu düşünülmektedir. Birincisi, yavrularını kendi yanına yerleştiren ve diğer hücreleri tek bir konuma taşıyan, simetrik olarak bölünen kök hücredir. Son hücre sistemden çıkarılır. Bu süreç, hücreler arasındaki seçici farklılıkları iptal etmesine rağmen apoptozun koruyucu fonksiyonunu destekleme özelliğine sahiptir. Bu tasarımın somatik evrim oranını yavaşlatabileceği ve bu nedenle kanserin başlangıcını geciktirebileceği gösterilmiştir. Bir başka modelde ise, kolon kök hücre bölmelerindeki (nişler) prekanseröz mutasyonların çalışıldığı farklı bir sabit popülasyon modeli kullanılmıştır (Wodarz ve Komarova 2014). Bu modelde her niş, birden çok kök hücre içerir ve kök hücre nişi yenileme ile rastgele kaybolur. Her kök hücrenin ya asimetric olarak bölünebileceği, ya da iki kök hücreye veya iki farklılaşmış hücreye yol açabileceği varsayılmaktadır. Bu kaybetme ve yenileme dinamikleri neticede biri dışında tüm kök hücre soylarının kaybolmasına neden olur. Ortalama kanser süresi, beş ardışık mutasyon aşaması kullanılarak bu model ile hesaplanır. Sonuçlar, mevcut yaş sıklığı istatistikleri ile karşılaştırılmaktadır.

Şimdiye kadar tartışılan bütün modeller stokastik etkileri tanımlar ancak popülasyonun mekansal yapılarını içermez. Bir sonraki model her ikisini de yapabilir.

## 2.5 Hücresel Otomat Modelleri

Karakteristik olarak hücresel otomat modelleri, dinamiklerin komşu düğüm noktaları arasındaki bazı yerel etkileşim kuralları ile tanımlandığı uzaysal bir ızgaraya dayanır. Etkileşim kuralları deterministik veya stokastik (yani, maruz kalınan olasılıklar ile rastgele bir süreç tarafından belirlenir) olabilir. Her ızgara noktası bireysel bir hücreyi veya hücrelerin bir kümesini temsil edebilir; basitlik için bunlardan "hücreler" olarak bahsedilmiştir. Başlangıçta, yöntemi tanımlayan çok basit bir tümör büyümesi modelini ele alalım. Dikdörtgensel, iki boyutlu bir ızgaradan başlayalım. Bir ızgara noktasına  $x_{ij}$  diyelim, burada  $i$  ve  $j$  noktanın yatay ve dikey koordinatlarıdır. Her bir düğüm noktası,  $x_{ij}$ , sağlıklı bir hücre, bir kanser hücresi ya da ölü bir hücre olabilir. Tümör hücrelerinin, sağlıklı hücrelerin ve

ölü hücrelerin başlangıç dağılımından başlayalım. Her bir zaman adımı için, ızgara değerleri bazı yerel etkileşim kurallarına göre yenilensin. Burada, ayrık zaman değişkeni  $n = 1, 2, \dots$  olarak belirtilir. Her bir zaman adımında, bir konum rastgele bir sırayla yenilensin;  $x_{ij}(n + 1)$  aşağıdaki şekilde verilir:

- $x_{ij}$ , tümör hücrelerinin  $\delta$  kalınlığındaki bir tabakası ile çevriliyse, ölür.
- $x_{ij}$ , tümör hücrelerinin bir  $\delta$  tabakasıyla çevrili olmayan bir tümör hücresiye, çoğalır. Bu,  $x_{ij}$  konumunun bir tümör hücresi olarak kaldığı ve buna ek olarak komşularından birinin (rastgele seçilen) bir tümör hücresine dönüştüğü anlamına gelir. Sonuç olarak,  $x_{ij}$  tarafındaki ile  $x_{ij}$  arasındaki tüm ölü olmayan hücreler ve en yakın ölü hücre bir konum kadar  $x_{ij}$  den uzaklaşır.
- $x_{ij}$  ölü bir hücreyse, ölü bir hücre olarak kalır.
- $x_{ij}$  sağlıklı bir hücreyse, sağlıklı bir hücre olarak kalır.

Elbette bu sadece oyuncak bir modeldir. Gerçekçi durumları tanımlamak için kullanılan hücresel otomat modelleri, tümör biyolojisinin birçok yönünü kavramak zorunda olduğundan daha karmaşıktır. Örneğin, beyin tümörü büyümesi çok karmaşık olan üç boyutlu bir hücresel otomat modelinde kullanılmıştır (Wodarz ve Komarova 2014). Bu model, hem proliferatif hem de proliferatif olmayan hücreleri, bir izotropik kafesi ve uygulanabilir bir ızgara kafesi içermektedir.

Hücresel otomat çeşitli soruları incelemek için kullanılmıştır. Homojen olmayan ortamların tümör büyümesini nasıl etkileyebileceği incelenmiştir. Normal sağlıklı kan damarlarının bir ağı düşünülmesi ve bu sabit ağ yoluyla kan akışı dinamiklerini modellemek için bir yaklaşım kullanılmıştır (tabiattaki mühendislik) (Wodarz ve Komarova 2014). Modelin bu bölümünün sonucunda, ağ boyunca oksijen (kırmızı kan hücreleri) yayılımı olmuştur. Daha sonra yukarıdaki oyuncak modelde olduğu gibi, ayrık uzaysal ızgaranın her bir elemanının şu üç değerden birini alabildiği bir hücresel otomat modeli çalıştırılmıştır: "boş", "normal bir hücreye sahip" ya da "kanserli bir hücreye sahip". Burada, oksijen konsantrasyonu yerel etkileşim kurallarına dahil edilmiştir.

Asit-aracılı tümör istilası hipotezi üzerinde çalışılmıştır (Wodarz ve Komarova 2014). Bu hipotez ise, tümörlerin çoğalmaları amacıyla çevreyi en uygun şekilde bozduk-

larını ve boşluk ile substrat için rekabet ettikleri normal hücrelere karşı zehirleyici oldukları için istilacı olduklarını belirtir. Burada, KDD lerin ve hücresele otomatın kullanıldığı, uzaysal bir tümör istilası modeli dikkate alınmıştır. Model, tümör hücreleri tarafından asit üretimine, asitin geri emilimine, tamponlamaya ve asit ile hücrelerin uzaysal difüzyonu unsurlarıyla beraber, sağlıklı ve tümör hücrelerinin rekabetine dayanmaktadır. Bu modelde, ilişkili glikolitik fenotipinin çevresel seçim parametrelerine başarılı bir adaptasyonu temsil ettiği çünkü tümörün istila etme kabiliyetini sağladığı öne sürülmüştür.

Tümör anjiyogenezin hücresele otomat modeli Anderson ve Chaplain tarafından tasarlanmıştır (Wodarz ve Komarova 2014). Ayrık modellerinde, durumlar arasındaki hareket kuralları doğrudan bir önceki bölümde ele alınan sürekli modelin ayrıklaştırılmış bir formuna dayanmaktadır. Ayrıklaştırma, KDD lere Euler sonlu fark yaklaşımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Daha sonra sayısal simülasyonlar, TAF lara yanıt olarak kan damarlarını oluştururken bireysel endotelial hücrelerin dinamiklerinin takibine izin vermiştir. Bu modelin niteliksel olarak özgün bir özelliği, bazı yerel basit kuralları empoze ederek yeni damarların dallanmasını tanımlama kabiliyetidir. Özellikle, (i) TAF ların yoğunluğu kritik değerin üzerindeyse, (ii) dallanma için yeterli alan varsa ve (iii) mevcut filiz yeterince "eski" ise o zaman, damarların dallanması ve yeni bir filiz oluşturması için sonlu bir olasılığın olduğu varsayılır. Bu davranış, KDD tabanlı sürekli modeller tarafından anlaşılabilir.

Hücresele otomat yaklaşımı, KDD tabanlı sürekli modellerde güçlükle görülebilen yeni bir davranış sınıfına yol açar. Bireysel hücrelerin izlenmesine ve tümör vaskülatörü gibi ortaya çıkan yapıların dinamiklerinin yeniden üretilmesine izin verir. Bu yaklaşımın bir dezavantajı, neredeyse evrensel olarak sayısal olmasıdır. Araştırmacıyı davranışsal eğilimleri genelleme becerisinden mahrum bırakan bu tür modellerin analizini yapmak zordur.

## 2.6 Hibrit ve Çok Ölçekli Modelleme

Tümör modellemesine yönelik bu modern yaklaşımlar, sürekli olarak birçok grup tarafından geliştirilmekte ve yukarıda açıklanan farklı metodolojilerin unsurlarını

birleştirmektedir (Wodarz ve Komarova 2014).

İlk örnek olarak, katı tümör büyümesini ve istilasını hibrit, ayırık-sürekli olarak tanımlayan, modelden bahsedelim (Wodarz ve Komarova 2014). Bu model dört değişken üzerine odaklanmaktadır: tümör hücreleri, hücre dışı matriks, matriks yıkımında görev alan enzimler ve oksijen. Tümör hücreleri ayırık nesnelere iken, son üç değişkenin konsantrasyon olduğu ve bu nedenle sürekli olduklarından dolayı bu model hibrit olarak kabul edilir.

Hibrit modeller, tümör vaskülatörünün modellenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hibrit modellerine duyulan ihtiyaç, filizlenme sürecinin birkaç difüzyon tipi süreçle birlikte tanımlanması gereksiniminden kaynaklanmaktadır. Ayırık, sürekli ve hibrit anjiyogenez modellerinin bir incelemesi (Wodarz ve Komarova 2014)'de verilmiştir. Gelişmiş anjiyogenez modellemesi, farklı gruplar tarafından çeşitli hibrit modellerin ileri sürüldüğü, (Wodarz ve Komarova 2014)'de sunulmuştur.



### 3. TEK TÜR BÜYÜME

Giriş kısmında belirttiğimiz gibi kanser, hücrelerin homeostatik kontrolden kaçmasına ve sınırsız büyümesine izin veren, bir dizi hücresel ve mikro-çevresel kusurlarla karakterize olan inanılmaz derecede karmaşık bir hastalıktır. Moleküler biyoloji bu kusurları çözmeyi, böylece kanser gelişimine yol açan yollar hakkındaki anlayışımızı geliştirmeyi ve tedaviler için olası ilaç hedeflerini tanımlamayı amaçlar. Bununla birlikte, tümör hücresi popülasyonlarının büyüdüğü yasaları ve ilkeleri anlamak da eşit derecede önemlidir. Kanser araştırmalarının bu temel yönleri, mevcut bölümün odak noktasıdır. Yıllar boyunca farklı tümör büyüme modelleri deneysel ve klinik olarak tanımlanmıştır. Bu gözlenmiş modelleri tanımlamak için matematiksel modeller inşa edilmiştir. Tümör büyüme modelleri kısmen, tek tür popülasyonların büyüme dinamiklerini inceleyen ekolojik modellere dayanmaktadır. En basit büyüme yasası, hücrelerin kontrolsüz çoğalmasından kaynaklanan üstel büyümedir. Daha gerçekçi modeller, yoğunluk bağımlılığını çeşitli şekillerde tanıtmış ve belirli gözlemleri hesaba katmak için belirli biyolojik detayları dahil etmiştir. Bu bölümde, tanımlanan temel tümör büyüme modelleri gözden geçirilmiş ve her bir büyüme modeli deneysel verilerle ilişkilendirilmiştir.

Modellere girmeden önce aşağıdaki temel kavramları hatırlayalım.

#### Tanım 3.1

$$\frac{dx}{dt} = f(x)$$

diferensiyel denkleminin (sisteminin) bir **denge noktası** (sabit noktası, kritik noktası)  $f(x_e) = 0$  denklemini sağlayan  $x_e$  noktasıdır (Allen 2007).

#### Tanım 3.2 Eğer

$$\frac{dx}{dt} = f(x)$$

denkleminin denge noktasına yakın bütün başlangıç koşulları için çözümünü de denge noktasına yakın kalıyorsa, denge çözümünü **kararlıdır** denir. Diğer bir deyişle, her  $x(t_0) = x_0$  başlangıç noktalı  $x(t)$  çözümü ve her  $\varepsilon > 0$  için, eğer  $|x_e - x_0| < \delta$  iken

$|x(t) - x_e| < \varepsilon$  (her  $t \geq t_0$ ) oluyorsa,  $x_e$  çözümü kararlıdır denir. ( $t \rightarrow \infty$  için eşitsizlik sağlamıyorsa  $x_e$  çözümüne **asimptotik kararlıdır** denir.) (Allen 2007)

**Teorem 3.1** Eğer  $f'$  türevi  $x_e$  yi içeren bir aralıkta sürekli ve  $f'(x_e) < 0$  ise  $x_e$  denge noktası asimptotik kararlıdır.  $f'(x_e) > 0$  ise  $x_e$  denge noktası kararsızdır (Allen 2007).

### 3.1 Üstel Büyüme

Üstel yasa muhtemelen tümör büyümesini tanımlamak için kullanılan en basit modeldir. 1956'da Collins, bir hücrenin iki hücreye yol açtığını, bu iki hücrenin dört hücreye ve benzeri ile tümörlerin üssel olarak büyüdüğünü öne sürmüştür (Wodarz ve Komarova 2014). Bu büyüme şeması,  $V$  nin belirli bir zamandaki tümör hücrelerinin sayısı ve  $\dot{V}$  nin zamana göre türev olduğu,

$$\dot{V} = aV$$

denkleminde yol açmıştır. Daha iyi anlaşılması adına bu denklemin nasıl elde edildiğini inceleyelim.

Öncelikle  $y (> 0)$  da tümörün sabit çoğalma oranı olsun. Bu çoğalma olayı, tümörlerin tıpatıp benzer organizmalardan oluştuğunu, ve ölüm olmaksızın  $y$  oranında çoğaldığını kabul eder. Bu matematiksel olarak,

$$y = \frac{1}{V} \frac{dV}{dt} \text{ yani } \frac{dV}{dt} = yV$$

demektir. Buna benzer olarak, çoğalma olmaksızın yalnız bir ölüm olayı da, her tümörün aynı pozitif  $z$  ölüm oranına sahip olduğunu kabul eder. Bu,

$$z = \frac{1}{V} \left( -\frac{dV}{dt} \right) \text{ yani } \frac{dV}{dt} = -zV$$

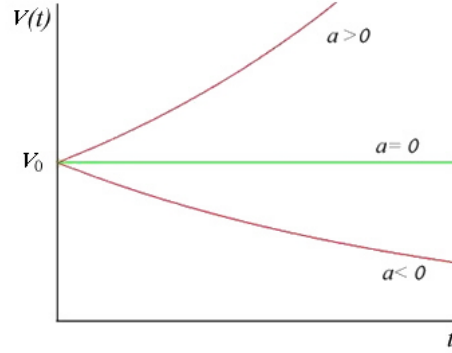
demektir. O halde sabit ölüm ve çoğalma oranlı bu tümörün modeli

$$\frac{dV}{dt} = (y - z)V$$

şeklinde yazılabilir. Buradan,  $a = y - z$  ( $a$  sabit) ve başlangıçtaki tümör hücrelerinin sayısı  $V_0$  olmak üzere

$$\frac{dV}{dt} = aV \tag{3.1}$$

$$V(0) = V_0$$



Şekil 3.1. Malthusyan büyüme modeli  $V = V_0 e^{at}$

BDP bulunur. (3.1) denkleminin çözülmüş şekli,

$$\begin{aligned} \ln |V| &= at + k \quad (k \text{ integral sabiti}) \\ \implies V &= \exp(at + k) \end{aligned}$$

olup, başlangıç koşulunu uygularsak,

$$V(t) = V_0 \exp(at) = \begin{cases} \rightarrow \infty, & (t \rightarrow \infty); \text{ eğer } a > 0 \text{ ise,} \\ V_0 & ; \text{ eğer } a = 0 \text{ ise,} \\ \rightarrow 0, & (t \rightarrow \infty); \text{ eğer } a < 0 \text{ ise} \end{cases}$$

bulunur.

Dikkat edilirse  $a > 0$  için üstel büyüme ve  $a < 0$  için üstel küçülme (nüfus yok olması) vardır. Denge noktası  $V_e = 0$  olup,  $a < 0$  için asimptotik kararlı,  $a > 0$  için ise kararsızdır. Tümör hücrelerinin sayısının ikiye katlandığı  $t$  zamanı ( $a > 0$ ) için  $V(t) = 2V_0$  yani  $t = \ln 2/a$  ve tümör hücrelerinin sayısının yarılandığı  $t$  zamanı ( $a < 0$ ) için  $V(t) = V_0/2$  yani  $t = -\ln 2/a$  dır. Buradan anlaşılacağı üzere, ikiye katlama veya yarılanma-zamanı büyüme oranı  $a$  ya bağlıdır (Özalp 2006).

Collins'in çalışması, tümör büyümesini karakterize etmek için yukarıda açıklanan  $DT = \ln 2/a$  olan ikiye katlanma süresi kavramını tanıttı (Wodarz ve Komarova 2014). Bu analizden önce, tümör büyümesi genellikle "yavaş" veya "hızlı" gibi nicelemsel olmayan terimlerle tanımlanmaktaydı. Sonraki on yıllarda, birçok tümörün ikiye katlanma süresi hesaplanmıştır.

Üstel yasa, bir tümörün varlığının klinik olarak gözlemlenen bölümünü hesaplamak için kullanıldı ve bu kemoterapi alanında önemli bir rol oynadı. Bir dizi löseminin

ve lenfomanın üstel büyüme sergilediğinin keşfi -en önemlisi L1210 lösemi-, Skipper, Schabel ve Wilcox'u log-kill modelini geliştirmeye yöneltti (Wodarz ve Komarova 2014). Bu, belli bir kemoterapi ilaç dozunun çok farklı büyüklükteki lösemik hücre popülasyonlarının aynı sayısını değil, aynı yüzdesini öldüreceğini ileri sürdü. Üstel büyüme aynı zamanda katı tümörlerde de belgelenmiştir. Bununla birlikte, bu yasanın uzun vadeli dönemler boyunca çoğu katı tümöre uygulanamayabileceği ve bunun yerine yalnızca belirli katı olmayan kanser türlerinin büyüme dinamiklerini tanımlamak için uygun olabileceği öne sürülmüştür.

### 3.2 Yüzey Büyümesi

Tümör büyümesinin diğer ölçümleri, katı bir tümörün çapının aslında zamanın doğrusal bir fonksiyonu olarak büyüdüğünü, tümörün hacmi için kübik bir yasa ile sonuçlandığını göstermektedir. 1932'de Jensen sıçan sarkomunu çalışırken, Mayneord katı bir tümörün aktif büyümesinin hücrelerin ince bir yüzey katmanıyla sınırlı olması durumunda, bu büyüme modelinin matematiksel terimlerle açıklanabileceğini göstermiştir (Wodarz ve Komarova 2014). Birkaç yeni model ise, büyüme aktivitesinin çoğunun tümörün sınırında yoğunlaştığı aynı temel fikri kullanmaktadır. Anjiyogenezin, mevcut tümörün yüzeyinin yakınında yeni kan damarlarını oluşturduğunu varsayarak kübik büyümeyi açıklayabileceği, yüzeye yakın hücrelerin çekirdekten daha sık bölünmesini sağladığı öne sürülmüştür (Wodarz ve Komarova 2014). Bir başka çalışmada ise, çoğu mitotik aktivitenin tümörün sınırında meydana geldiği, deneysel hücre kolonilerinde benzer bir model gözlemlenmiştir. Bunun sonucunda, tümörün fraktal yapısının bir sonucu olarak büyüme kinetiklerini açıklayan bir model geliştirilmiştir (Wodarz ve Komarova 2014). Bazı diğer çalışmalar, çok hücreli tümör sferoidlerinin büyümesini tanımlayan biyofiziksel model gibi kübik büyüme dinamiklerini açıklamak için temas inhibisyonunu kullanır (Wodarz ve Komarova 2014). Bu modelde, temas inhibisyonunun bir biyomekanik sonucu olarak sonrasında kübik büyümenin takip ettiği üstel bir evreyle başlar. Aynı zamanda, zaman ve tümörün çapı arasında doğrusal bir ilişki olduğunu ileri süren, tedavi edilmemiş 27 düşük gradeli gliomlar üzerinde yapılan çalışmadan yüzey büyümesinin kanıtı da vardır. 2003'de Swanson ve meslektaşları, bu fenomeni hücre proliferasyonu

nu ve difüzyonunun bir türünü olarak kopyalan bir model geliştirmiştir (Wodarz ve Komarova 2014). Yüzey büyümesinin temel modeli aşağıdaki gibi sunulabilir. İki boyutta yüzey, hacmin karekökü ile ölçeklendirilen

$$\dot{V} = r\sqrt{V}$$

denklemini ifade edilir ve

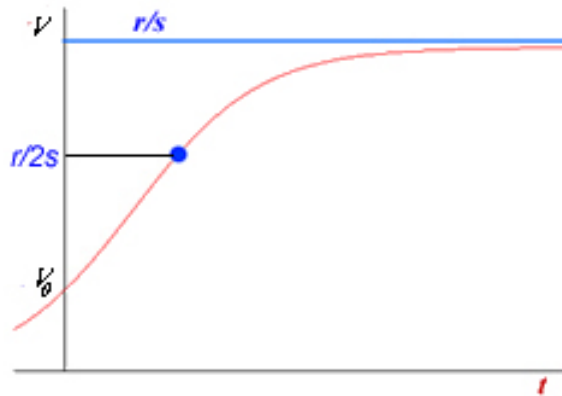
$$V(t) = (V_0^{1/2} + rt/2)^2$$

çözümü ile verilir, burada başlangıç tümör yükü  $V(0) = V_0$  olarak kabul edilmektedir. Büyüme, zaman içinde karaseldir. Üç boyutta ise yüzey, hacmin  $2/3$  kuvveti ile ölçeklendirilir ve

$$\begin{aligned}\dot{V} &= rV^{2/3} \\ V(t) &= (V_0^{1/3} + rt/3)^3\end{aligned}$$

olarak elde edilir, yani hacim (ve hücre sayısı) zamanın kübik bir kuvveti olarak büyür. Bu modellerde büyüme, temel üstel modelde olduğundan daha yavaştır ancak yine de zaman ilerledikçe hacim sonsuza gider. Bir sonraki bölümde,  $V(t)$  nin arttığı ve daha sonra yatay bir asimptota ulaştığı kendini sınırlayan çeşitli büyüme türlerini gözden geçireceğiz.

### 3.3 S Kıvrımlı Büyüme



Şekil 3.2. S kıvrımlı büyüme

Çok sayıda model, tümör büyümesini yukarıdaki gibi S kıvrımlı bir eğri olarak tanımlar. Burada, bazı kayda değer temsilci örnekleri ele alıyoruz.

### 3.3.1 Lojistik büyüme

Temelde, eğer tümör nüfusu yeterli miktarda artarsa, tümörün diğer türlerle ve çevresiyle olan ilişkileri burada devreye girecektir. Bu durumda besin kıtlığı, tümör nüfusunun artmasını önler. Sonrasında besin kaynaklarında artış olsa bile, nüfusun yoğunluğu giderek arttıkça büyümenin oranı azalacaktır. Böylece, yoğunluk (kalabalıklık) besin kaynaklarının kısıtlanması ile aynı etkiyi doğurur (Özalp 2006).

Şimdi  $a$  büyüme oranının nüfus büyüklüğüne bağlı olduğunu düşünelim.  $a(V) = (1/V)(dV/dt)$  yani,

$$\frac{dV}{dt} = a(V)V$$

olsun. Burada, tümör nüfusunun yeteri kadar büyük olduğunu, ayrıca zamanın sürekli olan bir fonksiyonu olduğunu kabul edelim. Bu durumda, çok küçük  $V$  değerli  $a(V)$  ile ilgilenmemekteyiz. Normal seviyedeki nüfuslarda, büyüme tümörün tüm çevresinden yalnızca çok küçük kısıtlamalarla oluşmaktadır;  $V$  azalırken  $a(V)$  çevrenin etkisi bulunmaksızın büyüme oranına doğru yaklaşacaktır.  $V$  artmakta iken  $a(V)$  azalacaktır. Daha büyük olan nüfuslarda ise  $a(V)$  negatiftir, yani üremeden ziyade daha çok ölüm olacaktır. Şimdi  $a(V)$  nin sürekli olduğunu kabul edelim. Bu koşulda ise, büyüme oranının sıfır olduğu tümör nüfusu varolmalıdır.

1838 yılında Belçikalı matematikçi Pierre F. Verhulst tarafından nüfus problemine bir doğrusal yaklaşım, insan nüfusu için  $a(V) = (r - sV)$  olarak önerdiği, ve **lojistik denklem** olarak adlandırdığı **Verhulst-Pearl denklemidir** (Özalp 2006).

Lojistik denklem, muhtemelen ilk olarak tümör dinamiklerinin modellenmesinde kullanılmıştır (Wodarz ve Komarova 2014):

$$\frac{dV}{dt} = (r - sV)V$$

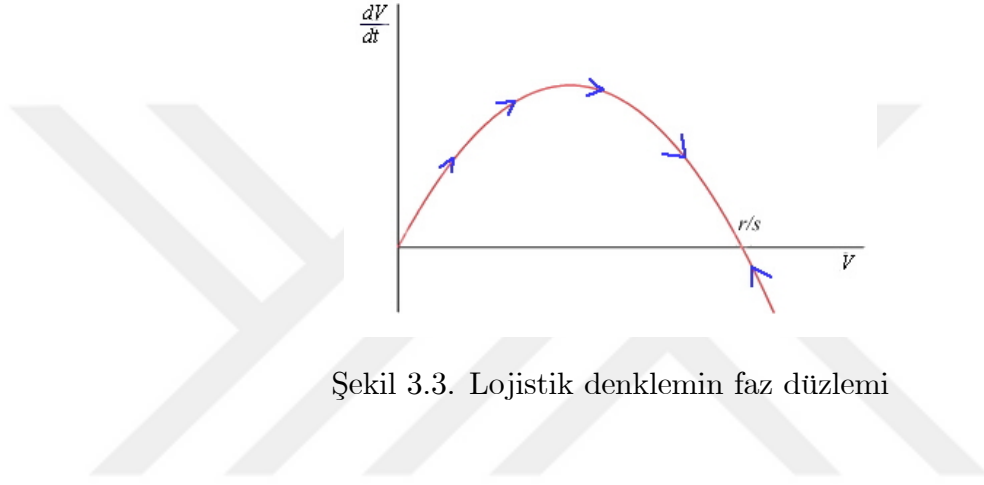
veya  $K = r/s$  olmak üzere

$$\frac{dV}{dt} = rV \left(1 - \frac{V}{K}\right)$$

denklemidir. Bu model, 1930'da Pearl tarafından meyve sineklerinin nüfusuna ve 1935 yılında G.F. Gause tarafından hamam böceklerinin nüfusuna uygulanmıştır (Wodarz ve Komarova 2014). Modelde bulunan  $s$  ile  $r$  sırasıyla artan nüfus yoğunluğu etkisi ve çevre etkisiz büyüme oranını ifade eden pozitif sabitlerdir.

Tümör nüfusunda büyüme oranının sıfır olduğu noktaya **denge nüfusu** denir. Lojistik denklemde bu,  $V_e = 0$  ya da  $1 - V/K = 0$  bir başka deyişle  $V_e = K = r/s$  olduğunda oluşmaktadır. Sıradaki durum, burada tümörün çevresinin taşıyabileceği maksimum nüfus durumudur ve bu, **çevre taşıma kapasitesi** olarak ifade edilir.

Lojistik denklemler *otonomdur*. Bir başka deyişle, zamana açık olarak bağlı değildir.  $dV/dt$  yi  $V$  nin fonksiyonu olarak çizelim. O halde,  $V$  eksenini  $r/s$  ve 0 da kesmekte olan bir parabol elde edildiğini aşağıdaki grafikte görebiliriz.



Şekil 3.3. Lojistik denklemin faz düzlemi

Grafikte bulunan oklar, zamanla çözümün nasıl değişmekte olduğunu gösterir.  $r/s$  den daha az tümör nüfusunda  $dV/dt > 0$  dır, bu durumda  $V$  artandır.  $r/s$  den daha büyük olan tümör nüfusu için  $dV/dt < 0$  dır, bu durumda  $V$  azalandır. Bahsedilen her iki durum için de,  $V$  nin hiçbir zaman taşıma kapasitesine ulaşamayacağını söyleyebiliriz. Taşıma kapasitesi alternatif olarak *doğgunluk düzeyi* şeklinde de ifade edilebilir.

Şimdi,  $V_e = K = r/s$  denge nüfusunun kararlı olduğunu gösteren üç farklı yöntem verelim (Özalp 2006):

**Yöntem 1.** Teorem 3.1 den  $f'(V) = \frac{d}{dV}[(r - sV)V] = r - 2sV$  olup,  $f'(V) |_{V=r/s} = -r < 0$  olduğundan  $V_e = K = r/s$  denge noktası (asimptotik) kararlıdır.

**Yöntem 2.** Tümör denge nüfusunun komşuluğunda faz düzlem eğrisine

$$\frac{dV}{dt} = m \left( V - \frac{r}{s} \right)$$

doğrusuyla yaklaşmaya çalışalım. Burada  $m$  eğimi  $V = r/s$  noktasında negatif

olacaktır. Verdiğimiz bu lineer diferensiyel denklemin integral çarpanı klasik yöntemlerle  $e^{-mt}$  bulunur. O halde,

$$e^{-mt}V = -\frac{rm}{s} \int e^{-mt} dt + c$$

ve buradan da

$$V(t) = \frac{r}{s} + ce^{mt}$$

olur.  $V(0) = V_0$  ( $r/s$  ye yakın) olarak alalım. O halde,

$$V_0 = c + \frac{r}{s}$$

olup, buradan

$$V(t) = \frac{r}{s} + \left(V_0 - \frac{r}{s}\right) e^{mt}$$

bulunur.  $m$  negatif olduğundan,  $t \rightarrow \infty$  için  $V \rightarrow r/s$  olacaktır. O halde açıkça görülmektedir ki,  $V$  sonlu zamanda  $r/s$  ye hiçbir zaman ulaşamayacaktır. Başlangıç koşulu olan  $V_0$  denge noktasına yakın aldığımız için dengeden sapma sifira yaklaşıacaktır. Buda denge nüfusunun kararlı olduğunu göstermektedir.

**Yöntem 3.** Pertürbasyon yöntemini kullanalım.

$$V = \frac{r}{s} + \varepsilon V_1$$

diyelim. Denklemden yer alan  $\varepsilon V_1$  dengeden sapmayı göstermektedir.  $\varepsilon$  küçük bir parametre ve  $|\varepsilon V_1| \ll r/s$  (yani  $\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\varepsilon V_1}{r/s} = 0$ ) dir. Lojistik denklemden

$$\varepsilon \frac{dV_1}{dt} = \left(\frac{r}{s} + \varepsilon V_1\right) (r - r - \varepsilon s V_1)$$

yani

$$\frac{dV_1}{dt} = -s V_1 \left(\frac{r}{s} + \varepsilon V_1\right)$$

olup,  $\varepsilon V_1$  fazla küçük olduğundan, burada lineer olmayan terim ihmal edilebilir. O halde,

$$\frac{dV_1}{dt} = -r V_1$$

ifadesini elde etmiş oluruz. Elde ettiğimiz bu denklemin değişkenlerine ayrılabilir olduğu açıkça görülebilir. Bu denklemin çözümü,

$$V_1(t) = C e^{-rt} \quad ( < V_1(0))$$



olarak elde edilir.  $C$  sabit olduğundan ( $\lim_{t \rightarrow \infty} V_1(t) \rightarrow 0$  olup), bu denge nüfusunun kararlı olması demektir.

Yöntem 1 de bulunan azalma sabiti olan  $m$ ,  $V = r/s$  de faz düzleminin eğimidir. Bu demektir ki,

$$m = \frac{d}{dV} (V(r - sV)) \Big|_{V=r/s} = r - 2sV \Big|_{V=r/s} = -r$$

olacaktır. Bunun Yöntem 2'de bulunanın aynısı olduğu kolayca görülebilir.

$V(0) = V_0$  başlangıç koşulu altında aldığımız lojistik denklemini çözelim.

$$\frac{dV}{V(r - sV)} = dt$$

burada çevre taşıma kapasitesi sabiti  $K = r/s$  olmak üzere

$$\frac{dV}{V(1 - V/K)} = r dt, \quad (3.2)$$

dir, her iki tarafı integre edersek;

$$\int \frac{dV}{V(1 - V/K)} = \int r dt.$$

Sol taraf kısmi kesirler ile değerlendirilebilir,

$$\int \left( \frac{1}{V} + \frac{1}{K(1 - V/K)} \right) dV = rt + c,$$

burada  $c$  integrasyon sabitidir. Sol tarafı integre ederek

$$\ln \frac{V}{K - V} = rt + c \iff V = \frac{KCe^{rt}}{1 + Ce^{rt}}, \quad C = e^c$$

elde ederiz.  $V(0) = V_0$  başlangıç koşulunu kullanırsak,

$$C = \frac{V_0}{K - V_0}$$

sabiti bulunur ve çözüm

$$V(t) = \frac{KV_0e^{rt}}{K + V_0(e^{rt} - 1)}$$

ya da  $K = r/s$  olmak üzere

$$V(t) = \frac{rV_0e^{rt}}{r - sV_0 + sV_0e^{rt}}$$

şeklinde yazılabilir.

### 3.3.2 Diğer S kıvrımlı yasalar

Tüm S kıvrımlı eğrilerin alt ve üst asimptotları (üst asimptot, maksimum tümör boyutudur) vardır. Lojistik denklemlerde eğri her iki asimptota da simetrik olarak yaklaşır. Bu, maksimum tümör boyutuna düşük değerli asimptottan daha yavaş yaklaşıldığı Gompertz eğrisinden (aşağıda açıklanmıştır) farklıdır. Önerilen bir genelleştirilmiş versiyonu (Wodarz ve Komarova 2014):

$$\dot{V} = aV - bV^{N+1}.$$

Büyüme hızı üstel olarak azalırsa, Gompertz yasasını alıyoruz:

$$\dot{V} = aV - bV \ln(V).$$

1934'te Casey, bunu ilk olarak tümör verilerine uyarlamak için kullandı (Wodarz ve Komarova 2014). 1964'te Laird, Gompertz denklemini kullanarak 19 tümör dizisinin (on fare, sekiz sıçan ve bir tavşan) büyümesine başarıyla uyarladı (Wodarz ve Komarova 2014). O zamandan beri bu bağlamda yaygın olarak kullanılmaktadır. Başlangıçta deneysel bir temelde geliştirilen fizyolojik tabanlı modeller, o tarihten beri bunu açıklamak için geliştirilmiştir. Örneğin, 1966'da Burton, difüzyonun ve tümör yüzeyinde besin tüketiminin sınırlandırılmasının Gompertzian kinetiğini açıklayabileceğini öne sürdü (Wodarz ve Komarova 2014). Yakın zamanlarda, 2006'da Norton ve Massagué ise, tümör hücrelerinin "kendi kendine tohumlanmasının", kan dolaşımındaki tümör hücrelerinin kitleye dışarıdan yaklaşması ve tümör çekirdeğinden dışarıya doğru göç eden hücreler nedeniyle tümör çoğalmasının tümörün çevresinde yoğunlaşmasına neden olacağını öne sürdü (Wodarz ve Komarova 2014).

Gompertz yasası, özellikle Norton ve Simon'un 1976'da başlayan çalışmaları sayesinde kemoterapide de önemli bir rol oynadı (Wodarz ve Komarova 2014). Log-kill hipotezinin yalnızca belirli lösemiler için uygulanabilir olduğunu ve Gompertz büyümesinin katı tümörler ile ilgilenen kemoterapi rejimleri için daha uygun olduğunu savundular. Kemoterapi, kanser hücreleri hızla bölünürken en etkili olduğu için, Gompertz büyüme kinetiği, kanser hücrelerine büyümenin en erken aşamalarında saldırmanın daha etkili olduğunu ifade eder. Bu nedenle, tedavi döngüleri (yoğun-doza olarak

bilinen bir programlama planı) arasındaki aralıkları azaltarak tümörlere tedaviler arasında yeniden büyümeleri için daha az zaman vermeyi önerdiler.

Diğer S kıvrımlı büyüme modelleri, allometrik ilkelere dayanmaktadır. 1960'da Bertalanffy tümör büyümesi ve bozulması oranlarının, tümör boyutunun kuvvetiyle orantılı olduğunu ileri sürmüştür (Wodarz ve Komarova 2014). Model, (i) her tümör hücresinin ölebileceğini, fakat (ii) sadece sınırın yakınındaki hücrelerin besin maddelerine erişebileceğini ve bölünebildiğini varsayar (bir ölüm oranının eklenmesi onu yüzey büyümesinden ayırır). Tümörü küre şekline benzetirsek, model aşağıdaki gibidir:

$$\dot{V} = aV^{2/3} - bV. \quad (3.3)$$

2003 yılında Guiot ve meslektaşları, yapı olarak çok benzer bir büyüme yasası önerdi (Wodarz ve Komarova 2014):

$$\dot{V} = aV^{3/4} - bV. \quad (3.4)$$

2001 yılında West ve meslektaşları bu yasayı enerji tasarrufu ve allometrik ölçeklendirme gibi fiziksel ilkelerden türetilen (3.4) ontogenetik büyüme için bir model olarak önerdi (Wodarz ve Komarova 2014). Özellikle, 3/4 üssü enerji dağıtım ağının fraktal benzeri yapısından türetilmiştir. Bu yapı sonuçta ağdaki terminal beslenme birimlerinin (kılcal damarlar) toplam sayısı için ölçeklendirme yasasını belirler. Lojistik büyüme haricinde, tartışılan tüm S kıvrımlı modeller aynı prensibe dayanmaktadır: çoğalma, hücre ölümünün meydana geldiği bölgeden daha düşük bir fraktal boyuta sahip olan bir tümör bölgesinde meydana gelir.

Birkaç yazar, S kıvrımlı modellerin ürettiği uyumları karşılaştırmıştır, fakat tüm verilere uyacak tek bir optimal model üzerinde fikir birliği yoktur. Bu, kısmen bu modellerde bulunan çok yönlülüğe ve işlevsel benzerliklere yorulabilir. Marušić, matematiksel açıdan iyi bir karşılaştırma sağlamıştır (Wodarz ve Komarova 2014). Gompertz denklemini genelleştirilmiş lojistiğin özel bir sınırlayıcı durumu olarak düşünürsek, burada dikkate alınan S kıvrımlı modeller "genelleştirilmiş iki parametrelilik" ile tanımlanır (Wodarz ve Komarova 2014):

$$\dot{V} = aV^\alpha - bV^\beta. \quad (3.5)$$

Son olarak, S kıvrımlı eğriler üç farklı aşamayı takip eder: ilk üstel aşama, doğrusal aşama ve durağan bir noktaya gelme. Bu, doygunluğun gelecekte bir noktada oluştuğunu ve deneylerde gözlemlenmediğini savunarak, büyüme hızında hiçbir düşüş göstermeyen verilerin S kıvrımlı eğrilere uydurulmasını mümkün kılar. Bu uygulama genellikle eğrilerin teorik üst sınırının gözlemlenen maksimum tümör boyutundan birkaç kat daha büyük olduğu durumlarda veri uyumu ile sonuçlanır. Daha basit modellerin (yani doygunluğu tahmin etmeyen daha az parametre ile) de bu tip verilere iyi uyabileceği düşünüldüğünde, tümör verisine uydurmada S kıvrımlı eğrilerin yaygınlığı kısmen aşırı parametrizasyonun sonuçları olabilir.



## 4. KESİRLİ BASAMAKTAN DİFERENSİYEL DENKLEMLER

### 4.1 Kesirli Basamaktan İntegral ve Diferensiyel Operatörler

Kesirli basamaktan integraller, tamsayı basamaktan n-katlı integrallerin genelleştirilmesi yardımıyla tanımlanmıştır.  $f$  fonksiyonu  $(a, t)$  sonlu aralığında sürekli ve integrallenebilir bir fonksiyon olsun ( $f$  fonksiyonu,  $t = a$  noktasında  $r < 1$  basamaktan singülerliğe sahip olabilir). Bu durumda

$$I_a f(t) = D_a^{-1} f(t) = \int_a^t f(\tau) d\tau$$

integrali sonludur ve  $t \rightarrow a$  için değeri sıfıra eşittir (Podlubny 1999).

Gerçekten,  $\tau = a + y(t - a)$  dönüşümü yapılırsa ve  $\varepsilon = t - a$  alınırsa

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow a} \int_a^t f(\tau) d\tau &= \lim_{t \rightarrow a} (t - a) \int_0^1 f(a + y(t - a)) dy \\ &= \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \varepsilon^{1-r} \int_0^1 (\varepsilon y)^r f(a + y\varepsilon) y^{-r} dy \\ &\equiv 0 \quad (r < 1) \end{aligned}$$

olur.

$$\int_a^t dt_{n-1} \int_a^{t_{n-1}} \dots \int_a^{t_1} f(\tau) d\tau$$

n-katlı integraline,  $f$  sürekli fonksiyonu için, bilinen

$$\int_a^t dt_1 \int_a^{t_1} f(\tau) d\tau = \int_a^t d\tau \int_\tau^t f(\tau) dt_1$$

eşitliği ardışık olarak uygulanırsa,

$$I_a^n f(t) = \frac{1}{(n+1)!} \int_a^t (t - \tau)^{n-1} f(\tau) d\tau \quad (4.1)$$

eşitiği elde edilir. (4.1) eşitliğinin sağ tarafındaki  $(n+1)!$  yerine  $\Gamma(n)$  yazılabilir.

**Tanım 4.1**  $f : (a, \infty) \rightarrow R$  sürekli ve integrallenebilir bir fonksiyon olmak üzere,  $f$  fonksiyonunun  $\alpha > 0$  basamaktan Riemann-Liouville kesirli integrali

$$I_a^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_a^t (t - \tau)^{\alpha-1} f(\tau) d\tau, \quad t > a \quad (4.2)$$

şeklinde tanımlanır.

Kesirli basamaktan türev operatörü ile ilgili çok fazla tanım bulunmaktadır. Bunlardan en yaygın kullanılan Riemann-Liouville ve Caputo tanımları aşağıda verilmiştir (Miller ve Ross 1993, Kilbas vd. 2006).

**Tanım 4.2**  $f : (a, \infty) \rightarrow R$  sürekli ve integrallenebilir bir fonksiyon olmak üzere  $f$  fonksiyonunun  $\alpha > 0$  ( $\alpha$  reel) basamaktan Riemann-Liouville kesirli türevi

$$\begin{aligned} D_a^\alpha f(t) &= D^n I_a^{n-\alpha} f(t) \\ &= \frac{1}{\Gamma(n-\alpha)} \frac{d^n}{dt^n} \int_a^t (t-\tau)^{n-\alpha-1} f(\tau) d\tau \end{aligned} \quad (4.3)$$

şeklinde tanımlanır. Burada  $n-1$ ,  $\alpha$  nın tam kısmı olmak üzere  $\alpha \in (n-1, n)$  ve  $D = \frac{d}{dt}$  dir.

**Tanım 4.3**  $f : (a, \infty) \rightarrow R$  sürekli ve integrallenebilir bir fonksiyon olmak üzere,  $f$  fonksiyonunun  $\alpha > 0$  basamaktan Caputo kesirli türevi

$$\begin{aligned} D_a^\alpha f(t) &= I_a^{n-\alpha} D^n f(t) \\ &= \frac{1}{\Gamma(n-\alpha)} \int_a^t (t-\tau)^{n-\alpha-1} f^{(n)}(\tau) d\tau \end{aligned}$$

şeklinde tanımlanır. Burada  $n-1$ ,  $\alpha$  nın tam kısmı olmak üzere  $\alpha \in (n-1, n)$  ve  $D = \frac{d}{dt}$  dir.

Gösterimde basitlik açısından,  $I_a^\alpha$ ,  $D_a^\alpha$  ve  $D_a^\alpha$  ifadelerinde alt indis olan  $a$  nın yazılmaması durumunda  $a = 0$  olduğu kabul edilecektir.

Riemann-Liouville anlamındaki kesirli integralin ve türevin önemli bazı özellikleri aşağıda verilmiştir (Podlubny 1999).

(i)  $f \in C[0, \infty)$  ve  $\alpha > 0$ ,  $\beta > 0$  olsun. Riemann-Liouville kesirli integrali

$$I^\alpha(I^\beta f(t)) = I^{\alpha+\beta} f(t)$$

özelliğine sahiptir.

(ii)  $f \in C[0, \infty)$ ,  $\alpha > 0$ , ve  $t > 0$  için

$$D^\alpha(I^\alpha f(t)) = f(t)$$

dir. Yani Riemann-Liouville kesirli türevi aynı basamaktan kesirli integralin sol tersidir.

(iii) Eğer  $f$  fonksiyonunun  $\alpha$ . basamaktan kesirli türevi integrallenebilir ise

$$I^\alpha(\mathbf{D}^\alpha f(t)) = f(t) - \sum_{j=1}^n [\mathbf{D}^{\alpha-j} f(t)]_{t=0} \frac{t^{\alpha-j}}{\Gamma(\alpha-j+1)}$$

dır. Burada  $n = \lfloor \alpha \rfloor + 1$  dir.

(iv) Bir  $c$  reel sabitinin Riemann-Liouville kesirli türevi

$$\mathbf{D}^\alpha(c) = \frac{ct^{-\alpha}}{\Gamma(1-\alpha)}$$

dır.

Yukarıda tanımını verdiğimiz Caputo kesirli türevi denkleminde,  $t$  zamanındaki  $\alpha$ -mertebeli kesirli türevi lokal olarak tanımlanmamış olup,  $[a, t]$  aralığında kullanılan alışlagelmiş  $n$ -mertebeli tamsayı türevin toplam etkisine dayanmaktadır. Bu bilgiler ışığında, **hafıza etkisi** kavramı anlık değişim oranının geçmiş duruma bağlı olduğu bir sistemin varyasyonunu tanımlamak için kullanılmıştır (Wang ve Li 2011).

Caputo kesirli türevi denkleminde, verilen bir  $\alpha$  gerçek sayısı için çekirdek,  $K_\alpha(t-s)$ , sabit bir fonksiyondur. Fakat uygulamalar açısından farklı süreçler hafıza etkilerini yansıtmak için farklı çekirdeklere ihtiyaç duyar, bu nedenle çekirdek bağımsız olarak seçilmelidir. Buna ek olarak kesirli türev, sabit bir  $a$  gerçek sayısı ile  $[a, t]$  aralığında tanımlandığından, geniş  $t$  zamanı için hafıza etkisinin tanımlanmasında geçersiz olabilir. Aslında, gerçek bir sürecin hafıza etkisi temelde bir zaman diliminde, yani gecikmeli  $[t-\tau, t]$  ( $\tau > 0$  zaman gecikmesi) aralığında meydana gelir. Bu bilgiler ışığında, yeni bir versiyon getirerek türev kavramı genişletilmiş ve hafıza etkisini farklı bir şekilde yansıtmak için buna **hafızaya bağlı türev** adı verilmiştir (Wang ve Li 2011).

**Tanım 4.4**  $m$  pozitif bir tam sayı olsun. O halde  $m$ -kez türevlenebilir  $f(t)$  fonksiyonu için,

$$D_\tau^m f(t) = \frac{1}{\tau} \int_{t-\tau}^t K(t-s) f^{(m)}(s) ds$$

zaman gecikmesi  $\tau(> 0)$  ya göre  $t$  de  $f$  nin  $m$ -inci mertebeden "hafızaya bağlı türevi" olarak adlandırılır. Burada  $K(t-s)$ ,  $t$  ve  $s$  civarında  $m$ -kez türevlenebilirdir. (Wang ve Li 2011)

Hafızaya bağlı türevin temel özellikleri aşağıdaki gibidir (Wang ve Li 2021):

- (i)  $K \equiv 1$  için  $\tau \rightarrow 0$  iken  $D_\tau^m f(t) \rightarrow f^{(m)}(t)$  dir.
- (ii)  $D_\tau^m [af(t) + bg(t)] = aD_\tau^m f(t) + bD_\tau^m g(t)$  eşitliği keyfi gerçekte sayılar  $a, b$  ve türevlenebilir  $f(t), g(t)$  fonksiyonları için sağlanır.
- (iii) Birinci mertebeden ve  $m$ -inci mertebeden olan hafızaya bağlı türevler aşağıdaki eşitliği sağlar:

$$D_\tau^m = \overbrace{D \dots D}^{m-1} D_\tau, \quad m \in \mathbb{N}.$$

Yukarıda verdiğimiz (iii). özellik aşağıda ispatı ile birlikte verdiğimiz teoremin tekrarlanması sonucunda elde edilmektedir. (Wang ve Li 2011)

**Teorem 4.1** 1-inci ve 2-inci mertebeden hafızaya bağlı türevler aşağıda verilen bağıntıyı sağlar:

$$D_\tau^2 = DD_\tau$$

**İspat.**  $D = d/dt$  olduğunu ve hafızaya bağlı türev tanımını kullanırsak;

$$\begin{aligned} DD_\tau f(t) &= \frac{d}{dt} \left[ \frac{1}{\tau} \int_{t-\tau}^t K(t-s) f'(s) ds \right] \\ &= \frac{1}{\tau} \left[ \int_{t-\tau}^t \frac{\partial K}{\partial t} f'(s) ds + K(t-s) f'(s) \Big|_{s=t} - K(t-s) f'(s) \Big|_{s=t-\tau} \right] \end{aligned}$$

elde edilir ve  $\frac{\partial K}{\partial t} = -\frac{\partial K}{\partial s}$  eşitliğininde kullanılmasıyla,

$$\begin{aligned} &= \frac{1}{\tau} \left[ - \int_{t-\tau}^t \frac{\partial K}{\partial s} f'(s) ds + K(t-s) f'(s) \Big|_{s=t-\tau}^t \right] \\ &= \frac{1}{\tau} \left[ -K(t-s) f'(s) \Big|_{t-\tau}^t + \int_{t-\tau}^t K(t-s) f''(s) ds + K(t-s) f'(s) \Big|_{t-\tau}^t \right] \\ &= \frac{1}{\tau} \int_{t-\tau}^t K(t-s) f''(s) ds \\ &= D_\tau^2 f(t) \end{aligned}$$

bulunup, teoremin ispatı tamamlanır. ■



## 4.2 Kesirli Basamaktan Diferensiyel Denklemler

Diferensiyel denklemler, yukarıda (4.3) olarak verdiğimiz,

$$\mathbf{D}_a^\alpha f(t) := \frac{1}{\Gamma(n-\alpha)} \frac{d^n}{dt^n} \int_a^t (t-\tau)^{n-\alpha-1} f(\tau) d\tau$$

Riemann-Liouville diferensiyel operatörünü içerebilirler. Bu operatörü içeren diferensiyel denklemler aynı zamanda birçok fiziksel olayın modellenmesinde kullanılmıştır.

$\mathbf{D}^\alpha$  Riemann-Liouville türevini içeren

$$\mathbf{D}^\alpha x(t) = f(t, x(t)) \quad (4.4)$$

kesirli diferensiyel denkleminin tek çözüme sahip olması için,

$$\frac{d^{\alpha-k}}{dt^{\alpha-k}} x(t)|_{t=0^+} = b_k, \quad k = 1, 2, \dots, n \quad (4.5)$$

olarak verilen n-tane başlangıç koşuluna ihtiyaç duyulmaktadır. (4.5) formunda olan başlangıç koşulları elde edilirken  $x(t)$  fonksiyonunun kesirli basamaktan türevlerine ihtiyacımız vardır. Fakat, bu kesirli türevlerin değerlerinin elde edilmesi her zaman mümkün değildir. Aynı zamanda, bu başlangıç koşullarının fiziksel yorumuda yapılamamaktadır. Bu zorluklardan kurtulmak için Caputo tarafından 1967 yılında bir fikir ortaya atılmıştır (Caputo 1967).

Yukarıda (4.4) ile verilen diferensiyel denklemi yerine,  $T_{n-1}[x]$  in  $x(t)$  fonksiyonunun  $t = 0$  noktası komşuluğunda,  $(n-1)$ . basamaktan Taylor polinomu olduğu,

$$\mathbf{D}^\alpha [x - T_{n-1}[x]](t) = f(t, x(t))$$

denkleminin ele alınmasıyla tam sayı basamaktan diferensiyel denklemler için kullanılan teoriye benzer bir yaklaşım kullanılabilir. O halde, başlangıç koşullarında tam sayı diferensiyel denklemlerde olduğu gibi,

$$x^{(k)}(0) = x_0^k, \quad k = 1, 2, \dots, n-1$$

olarak ele alınabilir.

### 4.3 Varlık ve Teklik

$f \in C([0, T] \times R, R)$  ve  $0 < \alpha < 1$  olmak üzere,

$$\begin{aligned} \mathbf{D}^\alpha (x(t) - x_0) &= f(t, x(t)) \\ x(0) &= x_0 \end{aligned} \quad (4.6)$$

ile verilen Riemann-Liouville kesirli türevi içeren başlangıç değer problemi,

$$x(t) = x_0 + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_a^t (t - \tau)^{\alpha-1} f(\tau, x(\tau)) d\tau, \quad 0 \leq t < T$$

Volterra kesirli integraline denktir. Yani  $f$  fonksiyonu sürekli olarak kabul edildiği için (4.6) ile verilen B.D.P. nin her çözümü aynı zamanda Volterra integral denkleminin de bir çözümü olacaktır (Lakshmikantham ve Vatsala 2007).

(4.6) ile tanımlanan başlangıç değer probleminin çözümünün varlığı ve tekliği ile ilgili teoremleri vermeden önce bu teoremlerin ispatında kullanılacak bir tanım ve bir lemma verelim (Lakshmikantham ve Vatsala 2007).

**Tanım 4.5**  $x$ -ekseninin bir  $I$  alt aralığında tanımlı sürekli fonksiyonlardan oluşan bir fonksiyon ailesi  $\{f_n(x)\}$  olsun. Eğer her  $\varepsilon > 0$  için

$$|f_n(x) - f_n(x_0)| < \varepsilon, \quad (\forall n \in N)$$

olduğunda

$$|x - x_0| < \delta$$

olacak biçimde bir  $\delta = \delta(x_0) > 0$  bulunabiliyorsa,  $\{f_n(x)\}$  fonksiyon ailesine eş-sürekli denir.

**Lemma 4.1**  $\forall \varepsilon > 0$  için  $[0, T]$  üzerinde tanımlı sürekli  $x_\varepsilon(t)$ ,

$$\begin{aligned} \mathbf{D}^\alpha (x_\varepsilon(t) - x_\varepsilon(0)) &= f(t, x_\varepsilon(t)), \quad 0 < \alpha < 1 \\ x_\varepsilon(0) &= x_0 \end{aligned}$$

başlangıç değer probleminin çözümü olmak üzere,  $0 \leq t \leq T$  için  $|f(t, x_\varepsilon(t))| \leq M$  koşulu sağlanıyorsa,  $\{x_\varepsilon(t)\}$  fonksiyon ailesi  $0 \leq t \leq T$  üzerinde eş-sürekli dir.

**Teorem 4.2**  $R_0 = [(t, x) : 0 \leq t \leq a, |x - x_0| \leq b]$  için  $f \in C[R_0, R]$  ve  $R_0$  üzerinde  $|f(t, x)| \leq M$  olacak şekilde  $M \geq 0$  olsun. Bu durumda,  $0 \leq t \leq \gamma$  üzerinde (4.6) B.D.P. nin en az bir çözümü vardır. Burada  $\gamma = \min\left(a, \left[\frac{b}{M}\Gamma(\alpha + 1)\right]^{\frac{1}{\alpha}}\right)$ ,  $0 < \alpha < 1$  dir.

**İspat.**  $\delta > 0$  olmak üzere  $x_0(\varepsilon)$ ,  $[-\delta, 0]$  üzerinde sürekli,  $x_0(0) = 0$ ,  $|x_0(t) - x_0| \leq b$  ve  $|D^\alpha x_0(t)| \leq M$  koşullarını sağlayan bir fonksiyon olsun.

$\gamma_1 = \min(\gamma, \varepsilon)$  olmak üzere,  $0 < \varepsilon \leq \delta$  için  $[-\delta, 0]$  üzerinde  $x_\varepsilon(t) = x_0(t)$  ve  $[0, \gamma_1]$  üzerinde

$$x_\varepsilon(t) = x_0 + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-s)^{\alpha-1} f(s, x_\varepsilon(s-\varepsilon)) ds \quad (4.7)$$

olacak şekilde bir  $x_\varepsilon(t)$  fonksiyonu tanımlayalım. Bu durumda  $D^\alpha x_\varepsilon(t)$  mevcuttur ve  $\gamma_1$  in seçiminden dolayı

$$\begin{aligned} |x_\varepsilon(t) - x_0| &\leq \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-s)^{\alpha-1} f(s, x_\varepsilon(s-\varepsilon)) ds \\ &\leq \frac{M}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-s)^{\alpha-1} ds = \frac{M\gamma^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \leq b \end{aligned}$$

dir.  $\gamma_1 < \gamma$  olması durumunda da (4.7) denklemini kullanılarak  $x_\varepsilon(t)$  fonksiyonu  $\gamma_2 = \min(\gamma, 2\varepsilon)$  olmak üzere  $[-\delta, \gamma_2]$  üzerinde kesirli basamaktan sürekli türevlenebilir ve  $|x_\varepsilon(t) - x_0| \leq b$  koşulunu sağlayacak şekilde genişletilebilir. Bu şekilde devam edilirse,  $|x_\varepsilon(t) - x_0| \leq b$  koşulunu sağlayan,  $[-\delta, \gamma]$  üzerinde tanımlı bir  $x_\varepsilon(t)$  fonksiyonu tanımlanabilir. Bu fonksiyon, kesirli basamaktan sürekli türeve sahip ve aynı aralıkta (4.7) denklemini sağlayan bir fonksiyondur. Aynı zamanda  $R_0$  üzerinde  $|f(t, x_\varepsilon(t-\varepsilon))| \leq M$  olduğundan  $|D^\alpha x_0(t)| \leq M$  dir. Bu durumda,  $\{x_\varepsilon(t)\}$  ailesinin eş-sürekli ve düzgün sınırlı fonksiyonların bir ailesi olduğu söylenebilir. Ascoli-Arzela teoremi gereğince,  $n \rightarrow \infty$  halinde  $\varepsilon_1 > \varepsilon_2 > \dots > \varepsilon_n$  ve  $[-\delta, 0]$  üzerinde  $x(t) = \lim_{n \rightarrow \infty} x_{\varepsilon_n}(t)$  (düzgün) olacak şekilde bir  $\{\varepsilon_n\}$  dizisi mevcuttur.  $f$  düzgün sürekli olduğundan,  $n \rightarrow \infty$  halinde  $f(t, x_\varepsilon(t-\varepsilon))$ ,  $f(t, x(t))$  ye düzgün olarak yakınsar.  $\varepsilon_n = \varepsilon$  ve  $\gamma_1 = \gamma$  alınmasıyla ve (4.7) nin terim terime integrale edilmesiyle

$$x(t) = x_0 + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-s)^{\alpha-1} f(s, x(s)) ds$$

elde edilir. Bu da (4.6) başlangıç değer probleminin bir  $x(t)$  çözümünün varlığını verir. ■

(4.6) B.D.P. nin çözümünün tekliği ile ilgili aşağıda verilen teoremin ispatı için (Podlubny 1999)'a bakılabilir.

**Teorem 4.3**  $R_0 = [(t, x) : 0 \leq t \leq a, |x - x_0| \leq b]$  için  $f \in C[R_0, R]$ ,  $R_0$  üzerinde  $|f(t, x)| \leq M$  olacak şekilde  $M \geq 0$  olsun ve  $f$ ,  $R_0$  üzerinde ikinci değişkenine göre Lipschitz koşulunu sağlasın, yani,

$$|f(t, x_1) - f(t, x_2)| \leq A|x_1 - x_2|$$

olsun. Bu durumda,  $0 \leq t \leq \gamma$  üzerinde (4.6) başlangıç değer probleminin tek bir çözümlü vardır. Burada  $\gamma = \min\left(a, \left[\frac{b}{M}\Gamma(\alpha + 1)\right]^{\frac{1}{\alpha}}\right)$ ,  $0 < \alpha < 1$  dir.

## 5. KESTİRİCİ-DÜZELTİCİ YAKLAŞIMI İLE NÜMERİK ÇÖZÜM

Bu bölümde, birinci mertebeden olan denklemler için tek-adımlı klasik Adams-Bashforth-Moulton algoritması incelenecek. Daha sonra, Bölüm 3'te verdiğimiz, kanserin modellenmesinde kullanılan genelleştirilmiş iki parametrelilikte kesirli-mertebe olarak kabul edilecek ve kesirli mertebeden diferensiyel denklemleri çözmek için inşa edilen Adams-tipi kestirici-düzeltilici tekrarlı şeması bu denklem için kullanılacaktır. (Diethelm ve Freed 1998, Diethelm vd. 2002)

### 5.1 Kestirici-Düzeltilici Metodu

Bu metodu daha iyi anlamak adına birinci mertebeden denklemler için tek adımlı Adams-Bashforth-Moulton algoritmasını inceleyelim ve burada Adams'ın kestirici-düzeltilici tekniğini kullanalım (Diethelm vd. 2002).

Birinci mertebeden diferensiyel denklem olan,

$$DV(x) = f(x, V(x)), \quad V(0) = V_0 \quad (5.1)$$

başlangıç değer problemini ele alalım.  $f$  fonksiyonunun  $[0, T]$  aralığında tek bir çözümünün olduğunu ve kolaylık sağlama için  $\{t_n = nh : n = 0, 1, \dots, N\}$  olan tek tip bir ızgara üzerinde çalıştığımızı varsayalım. Burada,  $N$  tamsayı olup  $h := T/N$  dir. Buradaki temel fikir,  $V_h(t_j) \approx V(t_j)$  ( $j = 1, 2, \dots, n$ ) yaklaşımlarını hesapladığımızı varsayarak,

$$V(t_{n+1}) = V(t_n) + \int_{t_n}^{t_{n+1}} f(z, V(z)) dz, \quad (5.2)$$

(5.1) denkleminin  $[t_n, t_{n+1}]$  aralığında integralinin alınmasıyla elde edilen (5.2) denklemi yardımıyla  $V_h(t_{n+1})$  yaklaşımını elde etmeye çalışmamızdır. Elbette, denklemin sağ tarafındaki ifadelerin hiçbirini tam olarak bilmiyoruz, fakat  $V(t_n)$  yerine kullanabileceğimiz bir  $V_h(t_n)$  yaklaşımına sahibiz. O halde  $V(t_n)$  yerine  $V_h(t_n)$  yaklaşımı alınıp, daha sonra integral iki-noktalı yamuk tümleme formülü olan

$$\int_a^b g(z) dz \approx \frac{b-a}{2} (g(a) + g(b))$$

yardımıyla değiştirilirse,

$$\int_{t_n}^{t_{n+1}} f(z, V(z)) dz \approx \frac{h}{2} (f(t_n, V(t_n)) + f(t_{n+1}, V(t_{n+1})))$$

elde edilir. Bu da bize bilinmeyen  $V_h(t_{n+1})$  yaklaşımı için

$$V_h(t_{n+1}) = V_h(t_n) + \frac{h}{2} [f(t_n, V(t_n)) + f(t_{n+1}, V(t_{n+1}))]$$

denklemini verir. Burada yine  $V(t_n)$  ve  $V(t_{n+1})$  i sırasıyla  $V_h(t_n)$  ve  $V_h(t_{n+1})$  yaklaşımları ile değiştirmemiz gerekir. Bu da bize, kapalı tek adımlı Adams-Moulton metodu için olan

$$V_h(t_{n+1}) = V_h(t_n) + \frac{h}{2} [f(t_n, V_h(t_n)) + f(t_{n+1}, V_h(t_{n+1}))] \quad (5.3)$$

denklemini verir. Bu denklemdeki sorun bilinmeyen nicelik olan  $V_h(t_{n+1})$  in denklemin her iki tarafında da bulunması ve  $f$  fonksiyonunun doğrusal olmayan doğası nedeniyle,  $V_h(t_{n+1})$  in genel olarak doğrudan çözülememesidir. Bu nedenle, (5.3) denklemini iteratif bir süreçte kullanabilir ve daha sonra kullanabileceğimiz daha iyi bir yaklaşım belirlemek amacıyla sağ tarafa  $V_h(t_{n+1})$  için bir ön yaklaşım ekleyebiliriz. Kestirici olarak adlandırılan gerekli ön yaklaşım  $V_h^p(t_{n+1})$ , çok benzer bir şekilde elde edilir. Sadece yamuk tümleme formülünü,

$$\int_a^b g(z) dz \approx (b-a)g(a)$$

olan dikdörtgen kuralı ile değiştirerek, ileri Euler veya tek adımlı Adams-Bashforth metodu olarak bilinen,

$$V_h^p(t_{n+1}) = V_h(t_n) + hf(t_n, V_h(t_n)) \quad (5.4)$$

açık yöntemini verir. Tek adımlı Adams-Bashforth tekniği olarak bilinen, (5.4) denklemini ve

$$V_h(t_{n+1}) = V_h(t_n) + \frac{h}{2} [f(t_n, V_h(t_n)) + f(t_{n+1}, V_h^p(t_{n+1}))] \quad (5.5)$$

denklemini tarafından tanımlanan sürecin 2. mertebeden yakınsak, yani

$$\max_{n=1,2,\dots,N} |V(t_n) - V_h(t_n)| = O(h^2)$$

olduğu bilinmektedir.

Bu yöntemi uygularken öncelikle  $V_h^p(t_{n+1})$  olarak verilen (5.4) denklemindeki kestirici hesaplanır, daha sonra  $f(t_{n+1}, V_h^p(t_{n+1}))$  değerlendirilir. Bu değerlendirme

(5.5) denklemindeki düzelticiyi hesaplamak için kullanılır ve  $f(t_{n+1}, V_h(t_{n+1}))$  değerlendirilir. Elde edilen sonuç bir sonraki adımda kullanılmak üzere saklanır.

Bu yöntem,

$$D^\alpha V(x) = f(x, V(x)), \quad V(0) = V_0 \quad (5.6)$$

kesirli diferensiyel denklemi için kullanılmak istenildiğinde bazı değişiklikler olmaktadır. Öncelikle buradaki anahtar faktör (5.2) denklemine benzer bir denklem elde etmektir. Bölüm 4.3'te belirttiğimiz üzere (5.6) denkleminin çözümü aynı zamanda,

$$V(x) = V(0) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^x (x-z)^{\alpha-1} f(z, V(z)) dz \quad (5.7)$$

Volterra integral denkleminin de çözümüdür. Bu denklem,

$$V(t_{n+1}) = V(0) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^{t_{n+1}} (t_{n+1}-z)^{\alpha-1} f(z, V(z)) dz$$

olarak yazıldığında fark edildiği üzere bu denklem ile (5.2) denklemindeki fark integral başlangıç değerinin  $t_n$  yerine 0 ile başlamasıdır. Bu, kesirli mertebeden diferensiyel operatörlerin lokal olmayan yapısının bir sonucudur. Ancak bu, büyük sorunlara yol açmaz. Burada  $t_j$  ( $j = 0, 1, \dots, n+1$ ) düğümlerinin ağırlık fonksiyonu  $(t_{n+1} - \cdot)^{\alpha-1}$  e göre alındığı integrali değiştirmek için yamuk tümleme formülü kullanılır. Bir başka deyişle,

$$\int_0^{t_{n+1}} (t_{n+1}-z)^{\alpha-1} g(z) dz \approx \int_0^{t_{n+1}} (t_{n+1}-z)^{\alpha-1} \tilde{g}_{n+1}(z) dz \quad (5.8)$$

yaklaşımını uyguluyoruz. Burada  $\tilde{g}_{n+1}$ ,  $t_j$  ( $j = 0, 1, \dots, n+1$ ) de seçilen adımlar ve düğümler ile  $g$  için parçalı doğrusal interpolanttır. Tümleme teorisinden standart teknikler kullanılarak (5.8) denkleminin sağ tarafındaki integral,

$$\int_0^{t_{n+1}} (t_{n+1}-z)^{\alpha-1} \tilde{g}_{n+1}(z) dz \approx \frac{h^\alpha}{\alpha(\alpha+1)} \sum_{j=0}^{n+1} a_{j,n+1} g(t_j),$$

olarak yazılabilir ve burada

$$a_{j,n+1} = \begin{cases} n^{\alpha+1} - (n-\alpha)(n+1)^\alpha & ,j = 0 \text{ ise} \\ (n-j+2)^{\alpha+1} + (n-j)^{\alpha+1} - 2(n-j+1)^{\alpha+1}, & 1 \leq j \leq n \text{ ise} \\ 1 & ,j = n+1 \text{ ise} \end{cases}$$

dir. Bu da bize,

$$V_h(t_{n+1}) = V(0) + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha + 2)} f(t_{n+1}, V_h^p(t_{n+1})) + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha + 2)} \sum_{j=0}^n a_{j,n+1} f(t_j, V_h(t_j)) \quad (5.9)$$

olan düzeltici formülünü (yani, tek adımlı Adams-Moulton yönteminin kesirli varyantını) verir. Burada geri kalan problem,  $V_h^p(t_{n+1})$  in değerini hesaplamak için ihtiyaç duyulan kestirici formülünün belirlenmesidir. Tek adımlı Adams-Bashforth yöntemini genelleştirmek için kullanılan fikir, Adams-Moulton tekniği için yukarıda açıklananla aynıdır: Denklem (5.7) nin sağ tarafındaki integrali dikdörtgen kuralıyla değiştiririz, yani,

$$\int_0^{t_{n+1}} (t_{n+1} - z)^{\alpha-1} g(z) dz \approx \sum_{j=0}^n b_{j,n+1} g(t_j)$$

dir ve buradaki

$$b_{j,n+1} = \int_{t_j}^{t_{j+1}} (t_{n+1} - z)^{\alpha-1} dz = \frac{1}{\alpha} ((t_{n+1} - t_j)^\alpha - (t_{n+1} - t_{j+1})^\alpha)$$

eşit aralık olması durumunda

$$b_{j,n+1} = \frac{h^\alpha}{\alpha} ((n+1-j)^\alpha - (n-j)^\alpha)$$

ifadesine dönüştür. Böylelikle, kestirici  $V_h^p(t_{n+1})$  değeri kesirli Adams-Bashforth yöntemiyle,

$$V_h^p(t_{n+1}) = V(0) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \sum_{j=0}^n b_{j,n+1} f(t_j, V_h(t_j))$$

olarak belirlenir. Bu da, tek adımlı Adams-Bashforth-Moulton yönteminin kesirli versiyonu olan temel algoritmanın açıklanmasını tamamlar (Diethelm ve Freed 1998, Diethelm vd. 2002)

Bölüm 3'te bahsettiğimiz kanserin modellenmesinde kullanılan genelleştirilmiş iki parametrelili denklemin kanserin yapısı sebebiyle kesirli mertebeden alınması durumunda kanseri daha iyi yansıtacağını düşündüğümüz için (3.5) denklemini kesirli mertebeye olarak alalım. Bu durumda denkleminiz,

$$D^\alpha V(t) = aV^\beta - bV^\gamma \quad (5.10)$$



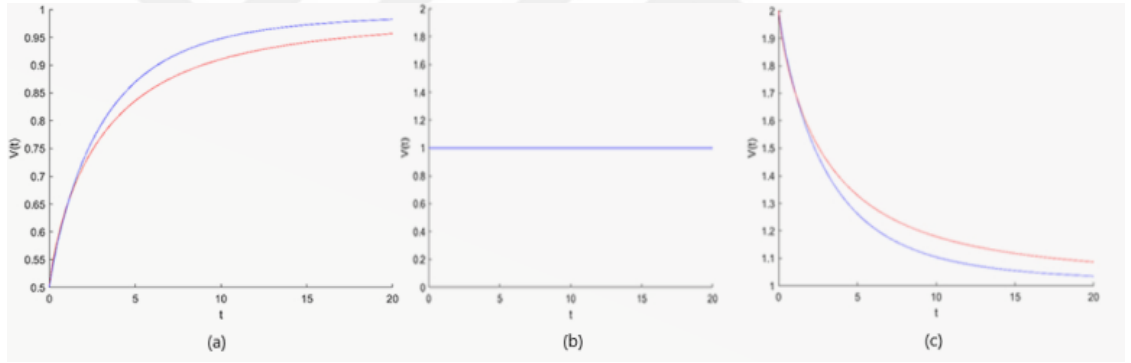
şekline dönüştür. Burada başlangıç koşulumuz  $V(0) = V_0$  dır. O halde yukarıda açıklanan Adams-Bashforth-Moulton yönteminin kesirli versiyonu (5.10) denklemini için uygulanırsa, buradaki kestirici,

$$V_h^p(t_{n+1}) = V_0 + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \sum_{j=0}^n b_{j,n+1} (aV_h^\beta(t_j) - bV_h^\gamma(t_j))$$

iken düzeltici ise,

$$\begin{aligned} V_h(t_{n+1}) = & V_0 + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha + 2)} (aV_h^{p\beta}(t_{n+1}) - bV_h^{p\gamma}(t_{n+1})) \\ & + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha + 2)} \sum_{j=0}^n a_{j,n+1} (aV_h^\beta(t_j) - bV_h^\gamma(t_j)) \end{aligned}$$

olarak elde edilir. Bulunan bu kestirici ve düzeltici formülleri yardımıyla çözümün zamana bağlı farklı değişimleri aşağıdaki grafiklerle ifade edilebilir:



Şekil 5.1. (a)  $a = b = 1, \beta = 1/3$  ve  $\gamma = 2/3$  olarak alınıp,  $V(0) = 0.5$  başlangıç koşulu uygulandığında  $\alpha = 0.8$  olması durumu (kırmızı) ile  $\alpha = 0.9$  olması durumu (mavi) karşılaştırılmıştır. (b)  $a = b = 1, \beta = 1/3$  ve  $\gamma = 2/3$  olarak alınıp,  $V(0) = 1$  başlangıç koşulu uygulandığında  $\alpha = 0.9$  değeri için olan durum verilmiştir. (c)  $a = b = 1, \beta = 1/3$  ve  $\gamma = 2/3$  olarak alınıp,  $V(0) = 2$  başlangıç koşulu uygulandığında  $\alpha = 0.8$  olması durumu (kırmızı) ile  $\alpha = 0.9$  olması durumu (mavi) karşılaştırılmıştır.

(5.10) denkleminde katsayılar belirtildiği şekilde alındığında; (a) ve (c) durumunda  $v(0) = 0.5$  ve  $v(0) = 2$  başlangıç koşulları için  $\alpha$  küçüldükçe çözüme gecikmeli olarak yaklaştığı görülürken, (b) de ise  $v(0) = 1$  için çözümün  $v(t) \equiv 1$  denge noktasında kaldığı görülmektedir.

## 5.2 Algoritmanın Temel Özellikleri

### 5.2.1 Kararlılık

Kararlılık konusu, yöntemi bir sonlu-kesinlikli aritmetikte uygularken çok önemlidir çünkü yuvarlama hatalarının getirdiği etkileride hesaba katmamız gerekir. Klasik Adams-Bashforth-Moulton yöntemi (birinci dereceden denklemler için), kararlılık özelliklerinin, yuvarlama hatalarının gereksiz yere çoğalması olmadan hafif katı denklemlere güvenli bir şekilde uygulanmasına izin vermesinden dolayı makul ve pratik olarak kullanışlı bir uzlaşmadır ve uygulama aşırı zaman alıcı öğeler gerektirmez. Algoritmanın klasik versiyonu yerine kesirli versiyonuna bakıldığında bu özelliklerin değişmeden kaldığını görebiliriz ve bu nedenle davranışın ilgili diferensiyel operatörlerin basamağına bağlı olmadığı da buradan açıktır (Diethelm ve Freed 1998).

### 5.2.2 Yakınsama

Pratikte kararlılık, sayısal çözümün kesin çözüme iyi bir yaklaşım sağladığından emin olmak için tek başına yeterli değildir. Ayrıca hata tahminleri problemini yani, yakınsama sorununu da ele almamız gerekmektedir. Yukarıda verdiğimiz metodun matematiksel analizi,

$$p = \min(2, 1 + \alpha)$$

şeklinde ifade edilirken hatanın,

$$\max_{j=0,1,\dots,N} |v(t_j) - v_h(t_j)| = O(h^p)$$

olacak şekilde davranmasını bekleyebileceğimizi göstermektedir. Burada  $h$  ve  $N$  nicelikleri  $h = T/N$  ile ilişkilidir ve  $T$ , çözümü aradığımız aralığın üst sınırıdır.  $p$  üssünün bu oldukça özel formunun nedeni ise,  $p$  nin düzelticinin mertebesinin minimumu olması (bizim durumumuzda 2) ve kestirici metodunun mertebesi (burada 1) artı diferensiyel operatörün mertebesi (yani,  $\alpha$ ) olması gerektiğinin kanıtlanabilmesidir. Bu, birinci mertebeden denklemler için olan PECE (Tahmin Et, Hesapla, Düzelt, Hesapla) algoritmaları için iyi bilinen bir gerçektir ( $\alpha = 1$  durumu).  $1 < p \leq 2$  olduğu göz önüne alındığında, tatmin edici global olarak geçerli bir hata

sınıma sahibiz. Burada diferensiyel denklemin mertebesi olan  $\alpha$  arttıkça, Adams-Bashforth-Moulton şemasının yakınsama mertebesi olan  $p$  nin arttığına dikkat edelim (Diethelm vd. 2002).

İkinci mertebeden yakınsama biraz yavaş görünebilir, fakat genellikle modelimizdeki parametrelerin çoğunun (buna diferensiyel denklemin mertebesi olan  $\alpha$  da dahil) ve aynı zamanda algoritmamızın girdi değerlerinin, yalnızca çok sınırlı bir doğrulukla bilinen madde sabitleri olduğu akılda tutulmalıdır (genellikle iki veya üç ondalıklı sayılar). Unutmamak gerekir ki, yüksek mertebeden methodlar, düşük mertebeden methodlara kıyasla sıklıkla daha düşük kararlılık özellikleri gösterir, bu nedenle yüksek mertebeden bir method uygulamak mantıklı gözükmemektedir.

### 5.2.3 Aritmetik karmaşıklık

$h$  adım boyu olmak üzere tanımlamış olduğumuz algoritmamızın aritmetik karmaşıklığı (yani, aritmetik işlemlerin sayısı)  $O(h^{-2})$  dir, halbuki tamsayı basamaktan bir başlangıç değer problemi için benzer bir algoritma yalnızca  $O(h^{-1})$  karmaşıklığına yol açacaktır. Elde edilen bu yüksek karmaşıklığın nedeni,  $D^\alpha v(t)$  diferensiyel operatörünün doğasından kaynaklanmaktadır: Tamsayı basamaktan diferensiyel operatörlerin aksine, kesirli türevler lokal operatörler değildir. Yani,  $D^\alpha v(t)$  yi değerlendirmek için,  $t$  nin küçük bir komşuluğunda  $f$  fonksiyonunun değerlerini bilmek yeterli değildir. Bunun yerine,  $[0, t]$  aralığında  $f$  fonksiyonunun tüm "geçmişi" hakkında bilgi sahibi olmamız gerekir. Bu özellik, klasik diferensiyel (tam sayı basamaktan) operatörlerin davranışıyla bir zıtlık içinde olmasına ve daha yüksek karmaşıklığa yol açmasına rağmen, söz konusu süreçlerin geçmişe bağlı olduğu gerçeğini temsil eder. (Diethelm ve Freed 1998, Diethelm vd. 2002)

## 6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kesirli diferensiyel denklem modelleri son yıllarda klasik diferensiyel denklem modelleri yerine sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Bunun temel nedeni, Caputo kesirli türev içeren modellerin hafıza etkisi içermesi nedeniyle, bu tür davranışlara sahip gerçek hayat problemlerinde daha kullanışlı olmalarıdır. Bu tezde klasik diferensiyel denklemlerle modellenmiş kanser dinamiğinin bazı popüler modellerinin kesirli diferensiyel hesaplamalarla yeniden modellemeleri yapılmış olup, anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.



## KAYNAKLAR

- Allen, L. J. S. 2007. An Introduction to Mathematical Biology. Pearson Inc.
- Caputo, M. 1967. Linear models of dissipation whose  $Q$  is almost frequency independent. II. *Geophys. J. Roy. Astronom. Soc.* 13, 529-539.
- Diethelm, K., Ford, N. J., Freed, A. D. 2002. A predictor-corrector approach for the numerical solution of fractional differential equations. *Nonlinear Dynamics*, 29(1), 3-22.
- Diethelm, K., Freed, A. D. 1998. The *FracPECE* subroutine for the numerical solution of differential equations of fractional order. *Forschung und wissenschaftliches Rechnen*, 1999, 57-71.
- Kilbas, A. A., Srivastava, H. M., Trujillo, J. J. 2006. Theory and Applications of Fractional Differential Equations. *Mathematical Studies* 204, Elsevier.
- Lakshmikantham, V., Vatsala, A. S. 2007. Theory of fractional differential inequalities and applications. *Communications in Applied Analysis*, 11(3-4), 395-402.
- Miller, K. S., Ross, B. 1993. An Introduction to the Fractional Calculus and Fractional Differential Equations. John Wiley&Sons Inc., Toronto.
- Özalp, N. 2006. Matematiksel Modelleme. Gazi Kitabevi, Ankara.
- Podlubny, I. 1999. Fractional Differential Equations. *Mathematics in Science and Engineering*, Vol. 198, Academic Press.
- Wang, J. L., Li, H. F. 2011. Surpassing the fractional derivative: Concept of the memory-dependent derivative. *Computers & Mathematics with Applications*, 62(3), 1562-1567.
- Wang, J. L., Li, H. F. 2021. Memory-dependent derivative versus fractional derivative (I): Difference in temporal modeling. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 384, 112923.
- Wodarz, D., Komarova, N. 2014. Dynamics of Cancer: Mathematical Foundations of Oncology. World Scientific.