KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ * FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TÜMÖR ANJİYOGENEZİNDE BİR BOYUTLU MATEMATİKSEL MODELİN SAYISAL ÇÖZÜMLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İrem ATAÇ

Anabilim Dalı: Matematik

Danışman: Prof. Dr. Serdal PAMUK

KOCAELİ, 2012

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ * FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TÜMÖR ANJİYOGENEZİNDE BİR BOYUTLU MATEMATİKSEL MODELİN SAYISAL ÇÖZÜMLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İrem ATAÇ

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 12 ARALIK 2011

Tezin Savunulduğu Tarih: 04 OCAK 2012

Tez Danışmanı
Prof.Dr. Serdal PAMUK

(.....)

Üye
Prof .Dr. Zahir MURADOĞLU

(.....)

Üye
Prof.Dr. Ahmet DERNEK

(.....)

KOCAELİ, 2012

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Matematiksel biyoloji, matematiğin son yıllarda özellikle üzerinde çalışılan bir alanı olmuştur. Biyolojinin hemen her konusu için matematiksel model elde edilebilir ve elde edilen model çözülerek sayısal sonuçların biyolojik verilerle örtüştüğü gözlemlenebilir. Biz bu çalışmada tümör oluşumunda rol alan hücrelerin davranışlarını inceledik.

Yapılan bu çalışmanın matematiksel biyoloji ile ilgili ileriki çalışmalara yardımcı olmasını dilerim.

Beni bu konuya yönlendiren ve çalışmaların yürütülmesi sürecinde yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Serdal PAMUK' a bana göstermiş olduğu ilgi, sabır ve desteğinden dolayı teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Yine, üzerimde emeği olan Kocaeli Üniversitesi Fen - Edebiyat Fakültesi Matematik Bölümünün değerli hocalarına, Yüksek Lisans çalışmalarım boyunca beni maddi olarak destekleyen TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı' na ve benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan beni bu yaşa getiren, benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen AİLEME teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
ŞEKİLLER DİZİNİ iii
SİMGELER iv
ÖZET v
İNGİLİZCE ÖZET vi
1. GİRİŞ 1
2. TÜMÖR OLUŞUMUNUN MATEMATİKSEL MODELLENMESİ 5
2.1. Reaksiyon Kinetikleri 5
2.2. Hücre Hareket Denklemleri 14
3. DOĞRULAR YÖNTEMİ İLE MODELİN ÇÖZÜMÜ 16
4. HÜCRE HAREKET DENKLEMLERİNİN ANALİZİ 27
4.1.Endotel Hücre Hareketinin Matematiksel Analizi 27
4.2.Hücre Hareket Denklemlerinin Zamandan Bağımsız Çözümlerinin Kararlılık Analizi 31
SONUÇLAR VE ÖNERİLER 36
KAYNAKLAR 37
EKLER 39
ÖZGEÇMİŞ 42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1: Sağlıklı damar kesiti 2
Şekil 1.2: Anjiyogenez başlangıç safhası 3
Şekil 1.3: Yeni damar oluşumu 3
Şekil 1.4: Anjiyogenezin başlangıcı 4
Şekil 3.1: İlaç verilmeden önce endotel hücre sayısındaki artışın sayısal sonucu 19
Şekil 3.2: İlaç verilmeden önce perisit hücre sayısındaki azalmanın sayısal sonucu. 19
Şekil 3.3: İlaç verilmeden önce makrofaj hücre sayısındaki artışın sayısal sonucu... 20
Şekil 3.4: İlaç verilmeden önce fibronektinin azalmasının sayısal sonucu 20
Şekil 3.5: t=0.1 deki endotel hücre yoğunluğu 21
Şekil 3.6: t=0.1 deki perisit hücre yoğunluğu 21
Şekil 3.7: t=0.1 deki makrofaj hücre yoğunluğu 22
Şekil 3.8: t=0.1 deki fibronektin yoğunluğu 22
Şekil 3.9: $D_\eta = 0.036\eta$ için endotel hücre yoğunluğu 24
Şekil 3.10: $D_\sigma = 0.036\sigma$ için perisit hücre yoğunluğu 24
Şekil 3.11: $D_m = 0.036m$ için makrofaj hücre yoğunluğu 25
Şekil 3.12: $D_\eta = 0.036\eta^2$ için endotel hücre yoğunluğu 25
Şekil 3.13: $D_\sigma = 0.036\sigma^2$ için perisit hücre yoğunluğu 26
Şekil 3.14: $D_m = 0.036m^2$ için makrofaj hücre yoğunluğu 26
Şekil 4.1: Kararlılık Diyagramı 33

SİMGELER

$\rightarrow$: İleri tepkime
$\leftrightarrow$: Tersinebilir tepkime

TÜMÖR ANJİYOGENEZİNDE BİR BOYUTLU MATEMATİKSEL MODELİN SAYISAL ÇÖZÜMLERİ

İrem ATAÇ

Anahtar Kelimeler: tümör anjiyogenezi, endotel hücre, perisit hücre, makrofaj hücre, doğrular yöntemi

Özet: Bu çalışmada tümör oluşumu için gerekli olan endotel hücre, perisit hücre, makrofaj hücrelerinin davranışlarının bir boyutlu matematiksel modeli elde edilmiştir. Bunun için enzim kinetiği kavramı kullanılmıştır ve elde edilen modelin sayısal çözümü doğrular yöntemi ile elde edilmiştir. Ayrıca sonuçlar, yapılan matematik analizler ile karşılaştırılmıştır ve biyolojide belirtilen gerçeklerle örtüştüğü matematiksel olarak gösterilmiştir.

THE NUMERICAL SOLUTIONS OF ONE DIMENSIONAL MATHEMATICAL MODEL IN TUMOR ANGIOGENESIS

İrem ATAÇ

Keywords: tumor angiogenesis, endothelial cell, pericyte cell, macrophage cell, method of lines

Abstract: In this study, we will obtain the one dimensional mathematical model for the behavior of endothelial, pericyte and macrophage cells needed for tumor growth. To achieve this, we will use the concept of enzyme kinetics, and obtain the numerical solution of this model by the method of lines. Also, we will compare the outcome with the mathematical analysis and, mathematically show that the results coincide with the biological facts.

1. GİRİŞ

Bu bölümde tezde yer alan biyolojik kavramlar ile ilgili ön bilgiler verilecek ve tezle ilgili biyolojik altyapı oluşturulacaktır.

Kanser vücuttaki bir hücre grubunun farklılaşarak aşırı ve kontrolsüz şekilde çoğalması sonucu meydana gelmektedir. Normalde hücrelerin büyümesi ve çoğalması bir kontrol içerisinde olmaktadır. Ancak bu hücreler anormal şekil ve hızda çoğalmaya başlarsa tümör adı verilen kitle oluşumuna yol açarlar.

Anjiyogenez daha önceden mevcut olan kan damarlarından yeni damarların oluşmasıdır (Folkman, 2003). Anjiyogenez, insan vücudunda fizyolojik bir olay olabildiği gibi patolojik bir olay da olabilir (Özuysal, 2001). Örneğin, anjiyogenez yara iyileşmesinde fizyolojik iken, tümör oluşumunda patolojiktir. 1971 yılında ünlü tıp doktoru Judah Folkman " Tümörün gelişimi anjiyogeneze bağımlıdır. " diyerek anjiyogenezi anlama konusunda bir başlangıç yapmıştır. Daha sonra bir araya getirilen bulgular tümörün anjiyogenezi uyardığını kanıtlamıştır. Yapılan çalışmalarda avasküler (damarlanmamış) tümör hücrelerinin 0,5 mm^3 hacme kadar büyüyebildikleri gösterilmiştir. Avasküler tümör hücreleri bu büyüklüğe kadar difüzyon yolu ile beslenebilirken bu büyüklükten sonra kan damarları ile beslenmeye ihtiyaç duymaktadır (Konukoğlu ve Turhan, 2004). Bu nedenle anjiyogenez tümörün büyümesi için önemlidir (Folkman, 2003), (Folkman, 2006).

Patolojik ve fizyolojik anjiyogenez sonucu oluşan damarlarda farklılıklar vardır. Patolojik anjiyogenez sonucu oluşan damarlar radyoterapiye duyarlı iken normal damarlar buna dirençlidir (Özuysal, 2001). Anjiyogenezi tetikleyen ve önleyen faktörler arasındaki denge kimin tarafına bozulduysa buna göre anjiyogenezde eksiklik veya fazlalık görülebilir.

Ekstrasellüler matriks (ECM), hücreler arası boşlukları dolduran, hücreleri birbirine bağlayan ve destekleyen kompleks bir yapıdır.

Fibronektin, hücrelerin matrikse bağlanmasına yardım eden, bütün omurgalılarda bulunan hücre dışı büyük bir glikoproteindir. Hücre çoğalması, farklılaşması ve hücre göçü için spesifik yol olarak görev yapar.

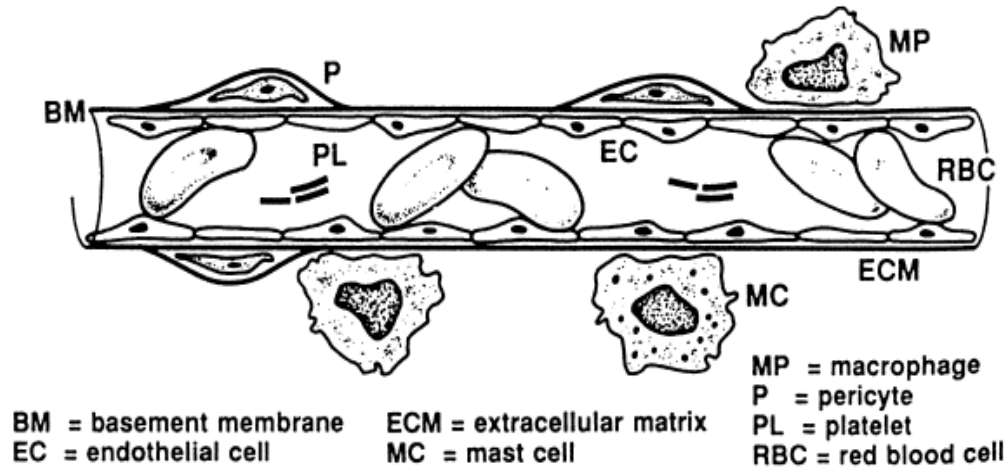
Endotel hücreler, kılcal damar duvarında bulunan hücrelerdir. Endotel hücreleri kan damarlarının kaynağıdır. Önemli bir çoğalabilme ve göç edebilme yeteneğine sahiptirler. Endotel hücre sayısıyla anjiyogenez arasında bir doğru orantı olduğu görülmüştür.

Perisit hücreler, endotel hücreler ile birlikte kılcal damar duvarını oluştururlar. Damar perisit kaybettiği zaman tümör oluşumunu tetikleyici kanama olur (Berger ve Song, 2005).

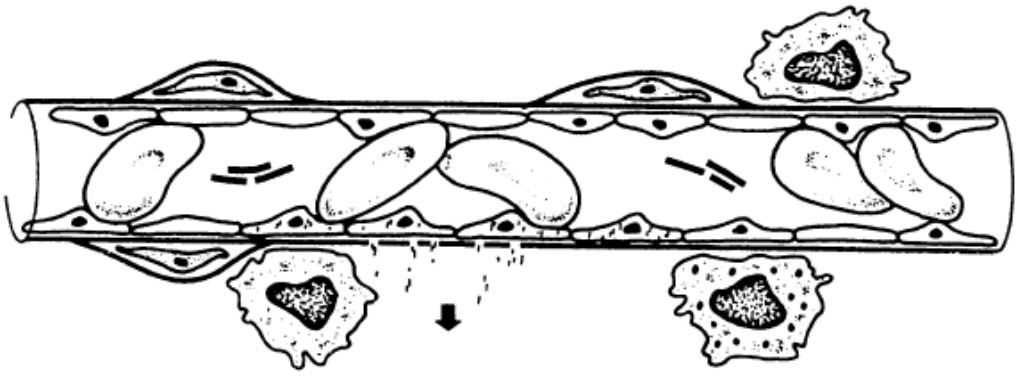
Makrofaj hücreler, doğuştan bağışıklık sisteminin bir parçasıdırlar. Dokularda bulunan patojenlerin, ölü hücrelerin yok edilmesinden sorumludurlar.

Tümöral anjiyogenez fizyolojik anjiyogenezden farklıdır. Fizyolojik anjiyogenez stabil bir olay olup kendi kendisini sınırlandırır fakat tümöral anjiyogenez stabil değildir. Fizyolojik anjiyogenezle oluşmuş bir damarda bir lümen (hücre boşluğu) başına 1-2 endotel hücre bulunurken, beyin tümörleri damarlarında lümen başına 5-10 endotel hücresi bulunmaktadır.

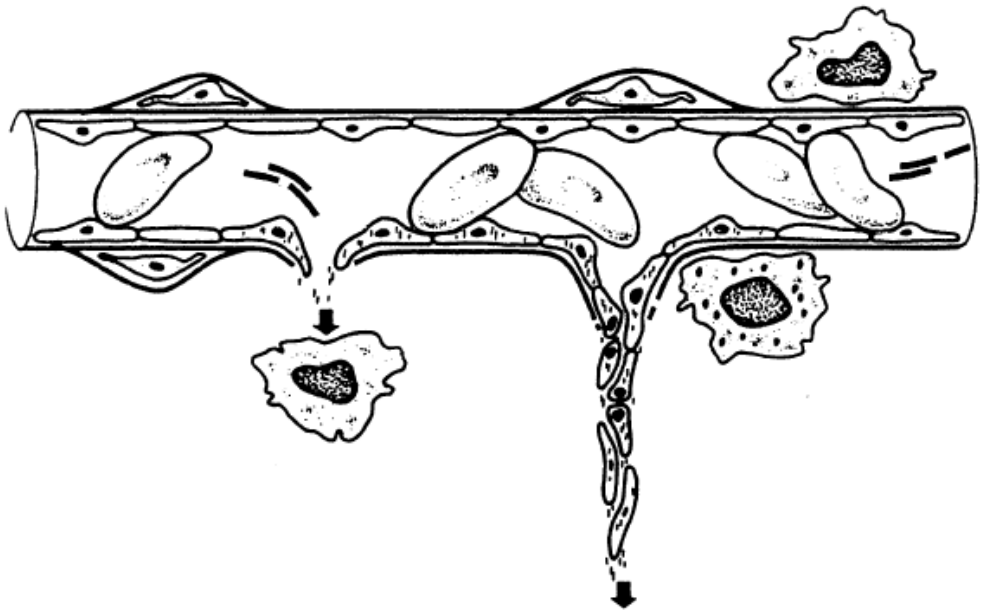
Şekil 1.1' de normal sağlıklı bir damar kesitini, Şekil 1.2' de anjiyogenezin başlangıç anını, Şekil 1.3' de ise yeni damar oluşumunu (anjiyogenez) görmekteyiz.



Şekil 1.1: Sağlıklı damar kesiti (Rakusan, 1995).

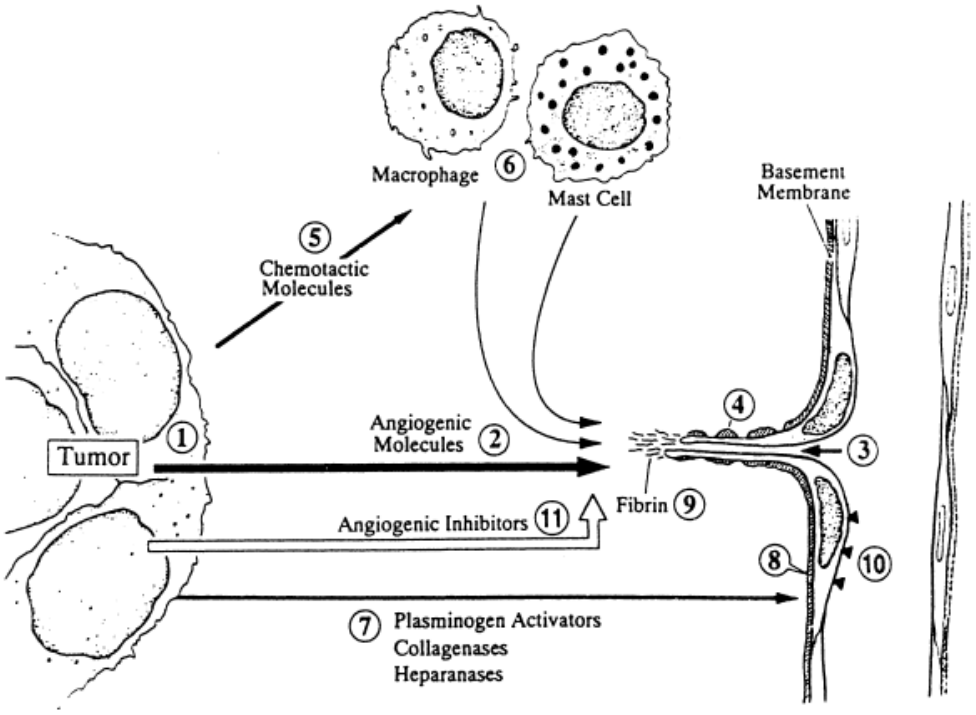


Şekil 1.2: Anjiyogenez başlangıç safhası (Rakusan, 1995).



Şekil 1.3: Yeni damar oluşumu (Rakusan, 1995).

Anjiyogenez, büyüme faktörleri, sitokinler ve bunların reseptörlerinin rol oynadığı karmaşık bir olaydır. Anjiyogenez bazı anjiyogenik ve kemotaktik faktörlerin tümör tarafından salgılanmasıyla başlar. Endotel hücreler bu olayda temel rol oynamaktadır. Bu süreçte en etkili anjiyogenik faktör vasküler (damarlaşmış) endotel büyüme faktörüdür. Şekil 1.4' de anjiyogenik faktörler tarafından uyarılan makrofaj hücrelerin temel zarı parçalayarak endotel hücreleri ECM içinde göç etmek ve çoğalmak için uyardığını görmekteyiz (Folkman, 1992).



Şekil 1.4: Anjiyogenezin başlangıcı (Rakusan, 1995).

Bu çalışmada Şekil 1.4' de gösterilen olayın sadece sağlıklı damar üzerinde gelişen bozulması (Şekil 1.3) ele alınmıştır ve bu bir boyutlu model olarak adlandırılmıştır. Daha sonraki çalışmalarda Şekil 1.4' deki olayın tamamının modellenmesi hedeflenmektedir. Bu yapılırken enzim kinetikleri ve Michealis -Menten kinetikleri kullanılmıştır. Daha sonra elde edilen diferansiyel denklemlerdeki değişkenler boyutsuz hale getirilmiştir. Bu diferansiyel denklem sistemi "doğrular yöntemi " ile çözülmüştür. Daha sonra elde edilen hücre hareketleri, modele tümörü tedavi amaçlı katılan yeni bir değişken ile (buna tedavi edici ilaç da denebilir) de gözlemlenmiştir.

Tümör Anjiyogenez Faktör yapımını ya da kan damarlarındaki endotel hücrelerini hedef alarak tümöral anjiyogenezi ve tümör büyümesini durdurmak mümkün olabilir (Özuysal, 2001). Bu tip tedavi yaklaşımları başarılı olursa, tümör hücrelerini yok etmeyebilir fakat tümör hücrelerinin daha da çoğalmasını engelleyebilir ya da belki tümörün kan desteği olmaksızın yaşamını sürdürebileceği 1-2 mm lik boyutlarda kalması sağlanabilir.

2. TÜMÖR OLUŞUMUNUN MATEMATİKSEL MODELLENMESİ

2.1. Reaksiyon Kinetikleri

Biyokimyasal reaksiyonlar daima yaşayan organizmalar içerisinde yer alırlar. Bunların birçoğu "enzim" adı verilen, etkili bir biçimde hareket eden, proteinler içerir. Enzimler "substrat" adı verilen birleşik maddelerle tepkimeye girerler. Enzimler biyolojik süreçleri düzenlemede önemlidirler. Bir reaksiyonda aktive edici veya inhibe edici olarak rol oynarlar (Altuntaç, 2009).

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

$$X \xrightarrow{k_1} Y \xrightarrow{k_2} Z\,. \tag{2.1}$$

Bu reaksiyon Michaelis-Menten kinetikleri ile ifade edilecek olursa,

$$\begin{aligned} \frac{d[X]}{dt} &= -k_1[X], \\ \frac{d[Y]}{dt} &= k_1[X] - k_2[Y], \\ \frac{d[Z]}{dt} &= k_2[Y]. \end{aligned} \tag{2.2}$$

Burada yatan temel fikir, reaksiyona giren ve çıkan maddelerin kütlelerinde veya yoğunluklarında oluşan anlık değişimin hesaplanmasıdır. Bu ise matematiksel anlamda türevin hesaplanmasıdır. Elde edilen diferansiyel denklem sisteminin çözülmesi de bu reaksiyona giren ve çıkan maddelerin reaksiyon boyunca kütlelerindeki anlık değişimlerinin belirlenmesi demektir (Altuntaç, 2009).

Şimdi bu bilgilerden yola çıkarak kimyasal kinetiklerden matematiksel model elde edilecektir.

V_T tümör anjiyogenez faktörün bir molekülünü, V_M makrofajlar tarafından üretilen molekülü ve R_E endotel hücre duvarındaki reseptörü göstersin. Bunlar C_T enzimini üretmek için $[R_E V_T]$ kompleks yapısını üretirler ve bunun için tepkimeye girerler (Levine ve diğ., 2000):

$$V_T + R_E \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\leftrightarrow}} [R_E V_T] \xrightarrow{k_2} C_T + R_E \,. \tag{2.3}$$

K makrofajları toplayan reseptörü, R_{Ma} makrofaj hücre duvarındaki reseptörü göstersin (Levine ve diğ., 2000):

$$K + R_{Ma} \underset{k_{-3}}{\overset{k_3}{\leftrightarrow}} [R_{Ma} K] \xrightarrow{k_4} V_M + R_{Ma} \,. \tag{2.4}$$

C_M enzimini üretmek için de (2.3) deki mekanizma geçerlidir (Levine ve diğ., 2000):

$$V_M + R_E^{'} \underset{k_{-1}^{'}}{\overset{k_1^{'}}{\leftrightarrow}} [R_E^{'} V_M] \xrightarrow{k_2^{'}} C_M + R_E^{'} \,. \tag{2.3a}$$

Fibronektinin bozulması için aşağıdaki Michealis-Menten katalitik reaksiyonu verilmiştir (Levine ve diğ., 2000):

$$C_A + F \xrightarrow{k_7} [FC_A] \xrightarrow{k_8} F^{'} + C_A \,. \tag{2.5}$$

C_A aktif enzim, C_I inaktif enzim olmak üzere anjiyostatin enzim inhibitörü olarak düşünülürse (Levine ve diğ., 2000):

$$A + C_A \leftrightarrow C_I \,. \tag{2.6}$$

(2.6) denkleminin dengede olduğu varsayılırsa $[C_I] = v_e [A] [C_A]$ eşitliği elde edilir. Burada v_e denge katsayısıdır. Genelde, (2.6) denklemi tamdır. Bu ise $v_e >> 1$ olması anlamına gelir (Levine ve diğ., 2000).

I inhibitörünün üretimi için aşağıdaki mekanizma gerçekleşir:

$$A + R_{EA} \underset{k_{-5}}{\overset{k_5}{\leftrightarrow}} [AR_{EA}] \xrightarrow{k_6} I + R_{EA}. \tag{2.7}$$

Burada R_{EA} endotel hücre duvarındaki protein reseptörü gösterir.

$C_A + I \leftrightarrow C_I$ (2.8)

ise $[C_I] = v_e [I] [C_A]$.

Aktif enzimin konsantrasyonu aşağıdaki denklemle ifade edilir (Levine ve diğ., 2000):

$$[C_A] = \frac{[C]}{1 + v_e [I]}$$

Burada, anjiyostatin inhibitör ise I=A dır.

$k_i = k_i^{'}$, $R_E = R_E^{'}$, $V_T = V_M = V$, $C_M = C_T = C$ olarak alınırsa aşağıdaki basitleştirilmiş denklem sistemi elde edilir :

$$\begin{cases} V + R_E \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\leftrightarrow}} [R_E V] \xrightarrow{k_2} C + R_E \\ K + R_{Ma} \underset{k_{-3}}{\overset{k_3}{\leftrightarrow}} [R_{Ma} K] \xrightarrow{k_4} V + R_{Ma} \\ A + R_{EA} \underset{k_{-5}}{\overset{k_5}{\leftrightarrow}} [AR_{EA}] \xrightarrow{k_6} I + R_{EA} \\ C_A + I \leftrightarrow C_I \end{cases} \quad (2.9)$$

Anjiyostatinin inhibitör olduğu durumda (2.8) denklemi:

$C_A + A \leftrightarrow C_I$ olur.

$u =$ K nın konsantrasyonu

$v =$ V anjiyogenik faktörün konsantrasyonu

$c =$ C proteolytic enzimin konsantrasyonu

$r =$ Endotel hücredeki R_E reseptörlerinin yoğunluğu

$r_a =$ Endotel hücredeki R_{EA} reseptörlerinin yoğunluğu

r_m = Makrofaj hücredeki reseptörlerin yoğunluğu

$l = [R_E V]$ ara kompleksinin konsantrasyonu

$l_m = [R_{Ma} K]$ ara kompleksinin konsantrasyonu

f = Fibronektinin yoğunluğu

a = Anti-anjiyogenik faktörün konsantrasyonu

η = Endotel hücre yoğunluğu

σ = Perisit hücre yoğunluğu

m = Makrofaj hücre yoğunluğu

ι_a = Protease inhibitörünün yoğunluğu

c_a = Aktif proteolytic enzimin yoğunluğu

c_i = İnhibe edilen proteolytic enzimin yoğunluğu

olarak alınsın.

Anjiyostatinin inhibitör olduğu durumda;

$$\left.\begin{aligned} c &= c_a + c_i \\ c_i &= \nu_e a c_a \end{aligned}\right\}$$

$c_a = \dfrac{c}{1+\nu_e a}$ olur.

Eğer anjiyostatin bir inhibitör substratı ise;

$$\left.\begin{aligned} c &= c_a + c_i \\ c_i &= \nu_e \iota_a c_a \end{aligned}\right\}$$

$c_a = \dfrac{c}{1+\nu_e \iota_a}$ olur.

(2.9) denklem sistemine kütle korunum yasasını uygulanırsa aşağıdaki denklem sistemi elde edilir:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -k_3 r_m u + k_{-3} l_m$$

$$\frac{\partial r_m}{\partial t} = -k_3 r_m u + (k_{-3} + k_4) l_m$$

$$\frac{\partial l_m}{\partial t} = k_3 r_m u - (k_{-3} + k_4) l_m$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = k_4 l_m - k_1 r v + k_{-1} l$$

$$\frac{\partial r}{\partial t} = -k_1 r v + (k_{-1} + k_2) l$$

$$\frac{\partial l}{\partial t} = k_1 r v - (k_{-1} + k_2) l \qquad (2.9a)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = k_2 l$$

$$\frac{\partial \mathrm{a}}{\partial \mathrm{t}} = k_{-5} l_a - k_5 a r_a$$

$$\frac{\partial \mathrm{r_a}}{\partial \mathrm{t}} = -k_5 a r_a + (k_{-5} + k_6) l_a$$

$$\frac{\partial \mathrm{l_a}}{\partial \mathrm{t}} = k_5 a r_a - (k_{-5} + k_6) l_a$$

$$\frac{\partial \mathrm{l_a}}{\partial \mathrm{t}} = k_6 l_a$$

(2.5) denklemi için standart Michealis - Menten kinetikleri uygulanırsa;

$$\frac{\partial f}{\partial t} = -\frac{\lambda_4 c_a f}{1 + \nu_4 f} \qquad (2.10)$$

burada $\lambda_4 = k_8$ ve $\nu_4 = k_8 / k_7$ dir.

(2.9a) denklem sistemindeki 7. denklemde enzimin bozunma miktarı göz önüne alınırsa,

$$\frac{\partial \mathrm{c}}{\partial \mathrm{t}} = k_2 l - \mu c,$$

burada μ bozunma katsayısıdır.

Endotel hücrelerin fibronektin üretebildiği biliniyor. Buna göre (2.10) denklemi aşağıdaki forma dönüştürülebilir:

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \beta(f_M - f) f - \frac{\lambda_4 c_a f}{1+\nu_4 f} \qquad (2.10a)$$

Burada f_M , fibronektinin maksimal değeridir. f, f_M değerine ulaşırsa endotel hücreler fibronektin üretimlerini durdururlar.

Başlangıçta l_M, l ve l_a ara kompleksleri bulunmadığından,

$l_m(x,0) = l(x,0) = l_a(x,0) = 0$ dır.

(2.9a) denklem sisteminden,

$$\frac{\partial r_m}{\partial t} + \frac{\partial l_m}{\partial t} = 0 \Rightarrow r_m(x,t) + l_m(x,t) = r_m(x,0),$$

$$\frac{\partial r}{\partial t} + \frac{\partial l}{\partial t} = 0 \Rightarrow r(x,t) + l(x,t) = r(x,0),$$

$$\frac{\partial r_a}{\partial t} + \frac{\partial l_a}{\partial t} = 0 \Rightarrow r_a(x,t) + l_a(x,t) = r_a(x,0),$$

elde edilir.

Michealis - Menten hipotezinden l_m, l, l_a ara komplekslerinin sabit olduğu varsayılırsa,

$\frac{\partial r_m}{\partial t} = \frac{\partial r}{\partial t} = \frac{\partial r_a}{\partial t} = 0$ olur. Bu değerler (2.9a) denklem sistemindeki yerlerine konulursa;

$$\frac{\partial r_m}{\partial t} = 0 = -k_3 u\left(r_m(x,0) - l_m(x,t)\right) + \left(k_{-3} + k_4\right) l_m(x,t)$$

$$\Rightarrow \left(k_3 u(x,t) + k_{-3} + k_4\right) l_m(x,t) = k_3 u(x,t) r_m(x,0)$$

$$\Rightarrow l_m(x,t) = \frac{k_3 u(x,t) r_m(x,0)}{k_{-3} + k_4 + k_3 u(x,t)} = \frac{\frac{k_3}{k_{-3} + k_4} u(x,t) r_m(x,0)}{1 + \frac{k_3}{k_{-3} + k_4} u(x,t)}$$

$\nu_2 = \frac{k_3}{k_{-3} + k_4}$ denirse,

$l_m(x,t) = \frac{\nu_2 u(x,t) r_m(x,0)}{1 + \nu_2 u(x,t)}$ elde edilir.

Bu durumda,

$$r_m(x,t) = r_m(x,0) - l_m(x,t) = r_m(x,0) - \frac{\nu_2 r_m(x,0) u(x,t)}{1 + \nu_2 u(x,t)}$$

$\Rightarrow r_m(x,t) = \frac{r_m(x,0)}{1 + \nu_2 u(x,t)}$ olur.

Aşağıdaki eşitlikler de aynı şekilde elde edilir :

$$r(x,t) = \frac{r(x,0)}{1 + \nu_1 v(x,t)}, \quad l(x,t) = \frac{\nu_1 r(x,0) v(x,t)}{1 + \nu_1 v(x,t)},$$

$$r_a(x,t) = \frac{r_a(x,0)}{1 + \nu_3 a(x,t)}, \quad l_a(x,t) = \frac{\nu_3 r_a(x,0) a(x,t)}{1 + \nu_3 a(x,t)}.$$

Burada $\nu_i = \frac{k_{2i-1}}{k_{-(2i-1)} + k_{2i}}$ (i=1,2,3) , Michaelis - Menten sabitleridir.

Bulunan eşitlikler (2.9a) da kullanılırsa $t >> \varepsilon > 0$ için aşağıdaki denklemler elde edilir:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -\frac{\nu_2 k_4 u r_m(x,0)}{1 + \nu_2 u}$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \frac{\nu_2 k_4 u r_m(x,0)}{1+\nu_2 u} - \frac{\nu_1 k_2 v r(x,0)}{1+\nu_1 v}$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\nu_1 k_2 v r(x,0)}{1+\nu_1 v} \qquad (2.11)$$

$$\frac{\partial a}{\partial t} = -\frac{\nu_3 k_6 a r_a(x,0)}{1+\nu_3 a}$$

$$\frac{\partial \imath_a}{\partial t} = \frac{\nu_3 k_6 a r_a(x,0)}{1+\nu_3 a}$$

(2.11) denklem sisteminde $r_m(x,0), r(x,0)$ ve $r_a(x,0)$ yerine sırasıyla $r_m(x,t), r(x,t)$ ve $r_a(x,t)$ yazılabilir. Ayrıca burada $u_r(x,t), v_r(x,t)$ kaynak fonksiyonları ve $a_r(x,t)$ anjiyostatin (ilaç) miktarı belirtilmelidir.

Bu durumda son denklem sistemi aşağıdaki gibi olur :

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -\frac{\lambda_2 u m}{1+\nu_2 u} + u_r(x,t)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \frac{\lambda_2 u m}{1+\nu_2 u} - \frac{\lambda_1 v \eta}{1+\nu_1 v} + v_r(x,t)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\lambda_1 v \eta}{1+\nu_1 v}$$

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \beta\left(f_M - f\right) f \eta - \frac{\lambda_4 c_a f}{1+\nu_4 f} \qquad (2.12)$$

$$\frac{\partial a}{\partial t} = -\frac{\lambda_3 a \eta}{1+\nu_3 a} + a_r(x,t)$$

$$\frac{\partial \imath_a}{\partial t} = \frac{\lambda_3 a \eta}{1+\nu_3 a}$$

$$c_a = \frac{c}{1+\nu_e \imath_a}$$

Şimdi elde edilen diferansiyel denklemlerdeki değişkenler boyutsuz hale getirilecektir. Aşağıdaki ifadeler (2.12) denklem sisteminde yerine yazılırsa denklem sistemindeki değişkenler boyutsuz hale gelecektir. Böylece birim açısından bir problem kalmayacaktır (Chaplain ve diğ., 1995), (Orme ve Chaplain, 1997).

$$\eta^* = \frac{\eta}{\eta_e}, \sigma^* = \frac{\sigma}{\sigma_e}, m^* = \frac{m}{m_e}, f^* = \frac{f}{f_M}, u^* = \frac{u}{u_0}, v^* = \frac{v}{v_0}, c^* = \frac{c}{c_0}, a^* = \frac{a}{a_0}, \iota_a{}^* = \frac{\iota_a}{\iota_{a0}},$$

$$D_i{}^* = \frac{D_i \tau}{L^2} (i = 1,2,3),\ \lambda_1{}^* = \lambda_1 \tau \eta_e,\ \lambda_2{}^* = \lambda_2 \tau m_e,\ \lambda_3{}^* = \lambda_3 \tau \eta_e,\ \lambda_4{}^* = \lambda_4 \tau,\ \nu_1{}^* = \nu_0 \nu_1,$$

$$\nu_2{}^* = u_0 \nu_2,\ \ \nu_3{}^* = a_0 \nu_3\ \ ,\ \ \nu_4{}^* = f_M \nu_4\ \ ,\ \ \beta = \tau \eta_e \beta, u_r{}^*(x,t) = \frac{\tau u_r(x,t)}{u_0}, \tau_1{}^* = \frac{\tau_1}{\eta_e},$$

$$\tau_2{}^* = \frac{\tau_2}{\sigma_e},\ \ \tau_3{}^* = \frac{\tau_3}{m_e}, c_{a_0}^* = \frac{c_a}{c_{a_0}}, t^* = \frac{t}{\tau}, v_r{}^*(x,t) = \frac{\tau v_r(x,t)}{v_0},\ a_r{}^*(x,t) = \frac{\tau a_r(x,t)}{a_0}$$

diyelim. Bu durumda (2.12) denklem sistemi aşağıdaki şekle dönüşür :

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -\frac{\lambda_2 u m}{1+\nu_2 u} + u_r(x,t)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \frac{\lambda_2 u m}{1+\nu_2 u} - \frac{\lambda_1 v \eta}{1+\nu_1 v} + v_r(x,t)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\lambda_1 v \eta}{1+\nu_1 v}$$

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \beta f_M (1-f) f \eta - \frac{\lambda_4 c_a f c_{a_0}}{1+\nu_4 f} \qquad (2.13)$$

$$\frac{\partial a}{\partial t} = -\frac{\lambda_3 a \eta}{1+\nu_3 a} + a_r(x,t)$$

$$\frac{\partial \iota_a}{\partial t} = \frac{\lambda_3 a \eta}{1+\nu_3 a}$$

$$c_a = \frac{c}{1+\nu_e \iota_a}$$

2.2. Hücre Hareket Denklemleri

Endotel hücre hareketini veren denklem aşağıdaki şekildedir (Levine ve diğ., 2000):

$$\frac{\partial \eta}{\partial t} = D_1 \frac{\partial}{\partial x}\left(\eta \frac{\partial}{\partial x}\left(\ln \frac{\eta}{\tau_1} \right) \right) \tag{2.14}$$

Burada D_1 endotel hücre difüzyon katsayısı, τ_1 ihtimal yoğunluk fonksiyonu (Levine ve diğ., 2000):

$$\tau_1(c_a, f) = \left(\frac{c_a + \alpha_1}{c_a + \alpha_2} \right)^{\gamma_1} \left(\frac{f + \beta_1}{f + \beta_2} \right)^{\gamma_2} \tag{2.15}$$

olarak alınmıştır. Ayrıca $\alpha_i, \beta_i (i = 1,2)$ sabitleri için $0 < \alpha_1 << 1 < \alpha_2$, $\beta_1 > 1 >> \beta_2 > 0$ dır.

Perisit hücre hareketini veren denklem aşağıdaki şekildedir (Levine ve diğ., 2000):

$$\frac{\partial \sigma}{\partial t} = D_2 \frac{\partial}{\partial x}\left(\sigma \frac{\partial}{\partial x}\left(\ln \frac{\sigma}{\tau_2} \right) \right) \tag{2.16}$$

Burada D_2 perisit hücre difüzyon katsayısı, τ_2 ihtimal yoğunluk fonksiyonu (Levine ve diğ., 2000):

$$\tau_2(f) = \left(\frac{f + \alpha_3}{f + \alpha_4} \right)^{\gamma_3} \tag{2.17}$$

olarak alınmıştır. Ayrıca burada $0 < \alpha_3 << 1 << \alpha_4$ dir.

Makrofaj hücre denklemini veren denklem ise aşağıdaki şekildedir (Levine ve diğ., 2000):

$$\frac{\partial m}{\partial t} = D_3 \frac{\partial}{\partial x}\left(m \frac{\partial}{\partial x}\left(\ln \frac{m}{\tau_3} \right) \right) \tag{2.18}$$

Burada D_3 makrofaj hücre difüzyon katsayısı, τ_3 ihtimal yoğunluk fonksiyonu (Levine ve diğ., 2000):

$$\tau_3(u) = \left(\frac{u + \beta_3}{u + \beta_4} \right)^{\gamma_4} \tag{2.19}$$

olarak alınmıştır. Ayrıca $0 < \beta_3 << 1 << \beta_4$ dir.

(2.14),(2.16),(2.18) denklemleri için sınır koşulları;

$$\eta \frac{\partial}{\partial x}\left(\frac{\eta}{\tau_1} \right) = \sigma \frac{\partial}{\partial x}\left(\frac{\sigma}{\tau_2} \right) = m \frac{\partial}{\partial x}\left(\frac{m}{\tau_3} \right) = 0, \text{ x=0,1} \tag{2.20}$$

Ayrıca (2.13), (2.14),(2.16),(2.18) denklemleri için başlangıç koşulları;

$$\eta(x,0) = 1, \sigma(x,0) = 1, m(x,0) = 1,$$

$$u(x,0) = 0, v(x,0) = 0, c(x,0) = 0, \qquad 0 < x < 1, \tag{2.21}$$

$$f(x,0) = 1, a(x,0) = 0, \imath_a(x,0) = 0,$$

şeklindedir.

3. DOĞRULAR YÖNTEMİ İLE MODELİN ÇÖZÜMÜ

Doğrular yöntemi (method of lines), mevcut kısmi türevli denklemlerin sadece sağ yanındaki uzay değişkenlerine göre türevleri diskritize edip adi türevli bir diferansiyel denklem sistemi elde etmektir (Pamuk & Erdem, 2007), (Ahmad & Berzins, 2001), (Korn, 1999), (Mikhail, 1987), (Sharaf & Bakodah, 2005). Bu yöntemin en önemli avantajı sadece açık (explicit) yöntemlerin basitliğine sahip olması değil, ayrıca kapalı (implicit) yöntemlerin kararlılığına da sahip olmasıdır (Denghan, 2006). Bu yöntem, kısmi türevli denklemlerle modellenen fiziksel, kimyasal ve biyolojik sistemler için geniş bir uygulama alanına sahiptir (Shakeri ve Denghan, 2008). Fakat bu yöntemin bir dezavantajı eliptik denklemlere uygulandığında kararlı olmamasıdır.

Şimdi bu yöntem (2.13), (2.14)-(2.21) denklemlerine uygulanacaktır. Elde edilen adi türevli diferansiyel denklem sistemi ise Matlab' de kurulu olan hazır adi türevli diferansiyel denklem çözücülerinden 'ode45' kullanılarak çözülecektir. Bunun için öncelikle aşağıdaki kafes tanımlanır:

$$W = \{(x_i, t_j) : x_i = (i-1)h, t_j = (j-1)k, i = 1:M,\ j = 1:N\}.$$

Tanımlanan kafeste M ve N sayıları sırasıyla x ekseni ve t zaman ekseni üzerindeki nokta sayılarını belirtmektedir. Modelin değişkenleri olan $\eta(x,t), \sigma(x,t), m(x,t), u(x,t), v(x,t), c(x,t), f(x,t), a(x,t), i_a(x,t)$ lere sırasıyla $\eta(x_i,t), \sigma(x_i,t), m(x_i,t), u(x_i,t), v(x_i,t), c(x_i,t), f(x_i,t), a(x_i,t), i_a(x_i,t)$ lerle yaklaşılabileceği varsayılsın. Bu durumda diskritize edilmiş problem başlangıç ve sınır koşulları ile birlikte aşağıdaki biçimde yazılabilir:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial \eta_i}{\partial t} = D_1\left(\dfrac{\eta_{i+1}-2\eta_i+\eta_{i-1}}{h^2} - \dfrac{\eta_{i+1}F_{i+1}-\eta_{i-1}F_{i-1}}{2h}\right), i=\overline{2,M-1} \\ \dfrac{\eta_{i+1}-\eta_{i-1}}{2h} - \eta_i F_i\Big|_{i=1,M} = 0, \forall t \in (0, t_{son}) \\ \eta\big((i-1)h,0\big)=1, i=\overline{2,M-1} \end{cases}$$

$$\begin{cases} \dfrac{\partial \sigma_i}{\partial t} = D_2\left(\dfrac{\sigma_{i+1}-2\sigma_i+\sigma_{i-1}}{h^2} - \dfrac{\sigma_{i+1}G_{i+1}-\sigma_{i-1}G_{i-1}}{2h}\right), i=\overline{2,M-1} \\ \dfrac{\sigma_{i+1}-\sigma_{i-1}}{2h} - \sigma_i G_i\Big|_{i=1,M} = 0, \forall t \in (0, t_{son}) \\ \sigma\big((i-1)h,0\big)=1, i=\overline{2,M-1} \end{cases}$$

$$\begin{cases} \dfrac{\partial m_i}{\partial t} = D_3\left(\dfrac{m_{i+1}-2m_i+m_{i-1}}{h^2} - \dfrac{m_{i+1}H_{i+1}-m_{i-1}H_{i-1}}{2h}\right), i=\overline{2,M-1} \\ \dfrac{m_{i+1}-m_{i-1}}{2h} - m_i H_i\Big|_{i=1,M} = 0, \forall t \in (0, t_{son}) \\ m\big((i-1)h,0\big)=1, i=\overline{2,M-1} \end{cases}$$

$$\begin{cases} \dfrac{\partial u_i}{\partial t} = -\dfrac{\lambda_2 u_i m_i}{1+\nu_2 u_i} + u_r\big((i-1)h,t\big), i=\overline{1,M} \\ u\big((i-1)h,0\big)=0, i=\overline{1,M} \end{cases}$$

$$\begin{cases} \dfrac{\partial \nu_i}{\partial t} = \dfrac{\lambda_2 u_i m_i}{1+\nu_2 u_i} - \dfrac{\lambda_1 \nu_i \eta_i}{1+\nu_1 \nu_i} + \nu_r\big((i-1)h,t\big), i=\overline{1,M} \\ \nu\big((i-1)h,0\big)=0, i=\overline{1,M} \end{cases}$$

$$\begin{cases} \dfrac{\partial c_i}{\partial t} = -\dfrac{\lambda_1 \nu_i \eta_i}{1+\nu_1 \nu_i}, i=\overline{1,M} \\ c\big((i-1)h,0\big)=0, i=\overline{1,M} \end{cases}$$

$$\begin{cases} \dfrac{\partial f_i}{\partial t} = \beta f_M (1-f_i) f_i \eta_i - \dfrac{\lambda_4 c a_i f_i}{1+\nu_4 f_i}, i=\overline{1,M} \\ f\big((i-1)h,0\big)=1, i=\overline{1,M} \end{cases}$$

$$\begin{cases} \dfrac{\partial a_i}{\partial t} = -\dfrac{\lambda_3 a_i \eta_i}{1+\nu_3 a_i} + a_r((i-1)h,t), i = \overline{1,M} \\ a((i-1)h,0) = 0, i = \overline{1,M} \end{cases}$$

$$\begin{cases} \dfrac{\partial \iota_{a_i}}{\partial t} = \dfrac{\lambda_3 a_i \eta_i}{1+\nu_3 a_i}, i = \overline{1,M} \\ \iota_a((i-1)h,0) = 0, i = \overline{1,M} \end{cases}$$

Sayısal çözüm için aşağıdaki sabitlerin çoğu Levine ve diğ. (2000) den alınmıştır. $D_1 = D_2 = D_3 = 0.036, \lambda_1 = 73, \lambda_2 = 75, \lambda_3 = 100, \lambda_4 = 19, \alpha_1 = 0.001, \alpha_2 = 1,$ $\alpha_3 = 0.0015, \alpha_4 = 1, \beta = 0.22, \beta_1 = 1, \beta_2 = 0.001, \beta_3 = 0.5, \beta_4 = 1, \gamma_1 = \gamma_2 = 1.2,$ $\gamma_3 = \gamma_4 = 2, f_M = 0.1, u_0 = 15, m = 40, \theta = 0, \nu_1 = 0.007, \nu_2 = 0.01, \nu_3 = 0.002,$ $\nu_4 = 1.205, \nu_e = 1000.$

Kaynak fonksiyonları ise aşağıdaki gibi alınmıştır (Levine ve diğ., 2000) :

$$u_r(x,t) = u_0 k_m [1-\cos(2\pi x)]^m e^{-\theta t}, v_r(x,t) = 0.$$

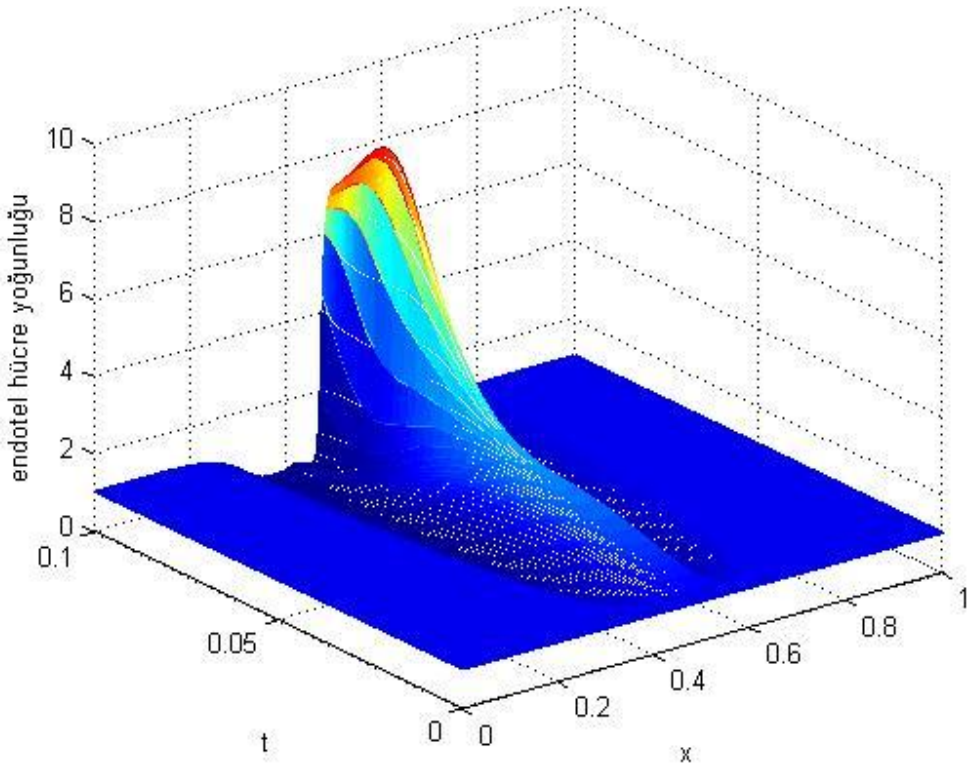
Burada k_m katsayısı;

$\int_0^1 u_r(x,t)dx = u_0 e^{-\theta t}$ sağlayacak şekilde seçilmiştir (Levine ve diğ., 2000).

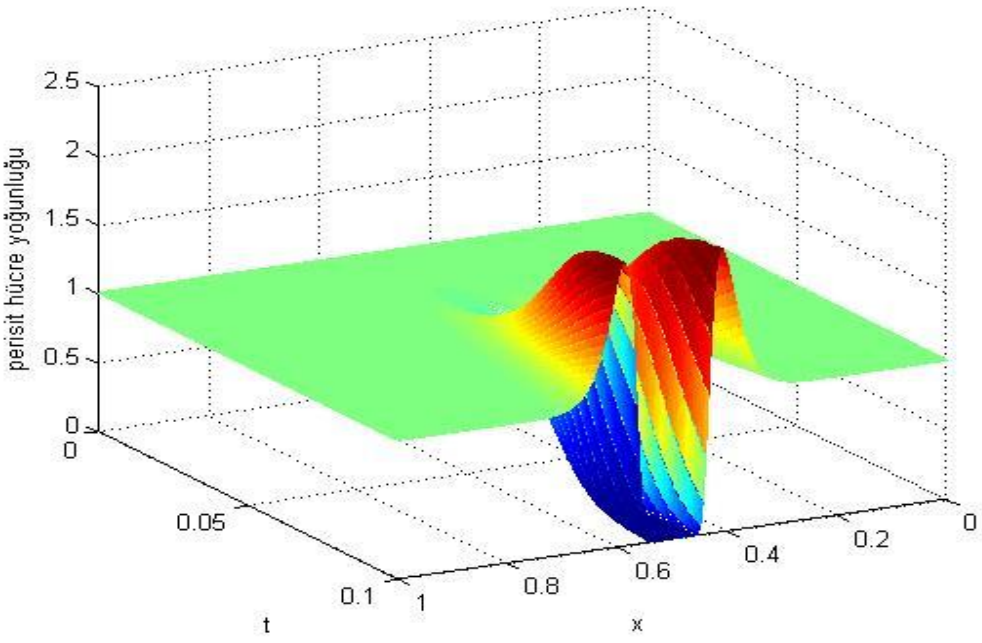
İlk olarak sistemde anjiyostatin olmadığı durum ele alınmıştır. Bunun için $a_r(x,t) = 0$ alınmalıdır.

Buradan hareketle doğrular yönteminden yararlanılarak yazılan algoritma Matlab programında tanıtılmıştır ve bu problem $t_{son} = 0.1$ zamanına kadar çözülmüştür. Bu problemin çözümü için gerekli Matlab programları EK de verilmiştir.

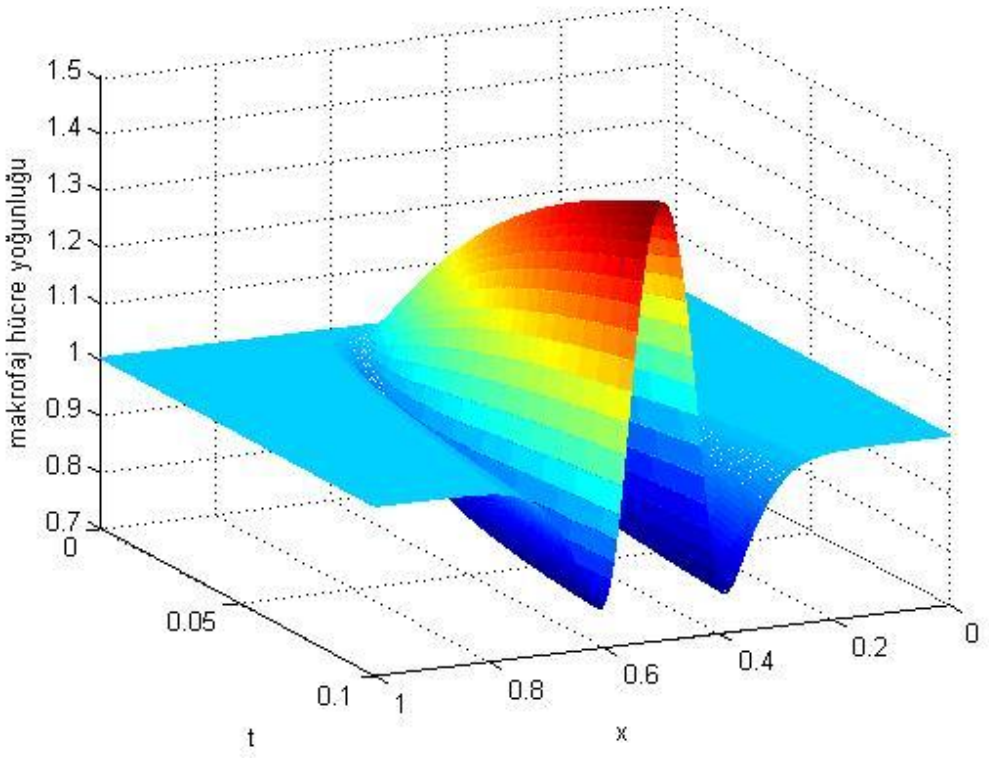
Sistemde anjiyostatin bulunması durumunda ise $a_r(x,t) = 25$ alınmıştır. Yine problem $t_{son} = 0.1$ zamanına kadar çözülmüştür ve $t_{son} = 0.1$ için bu iki durumdaki hücre sayıları karşılaştırılmıştır.



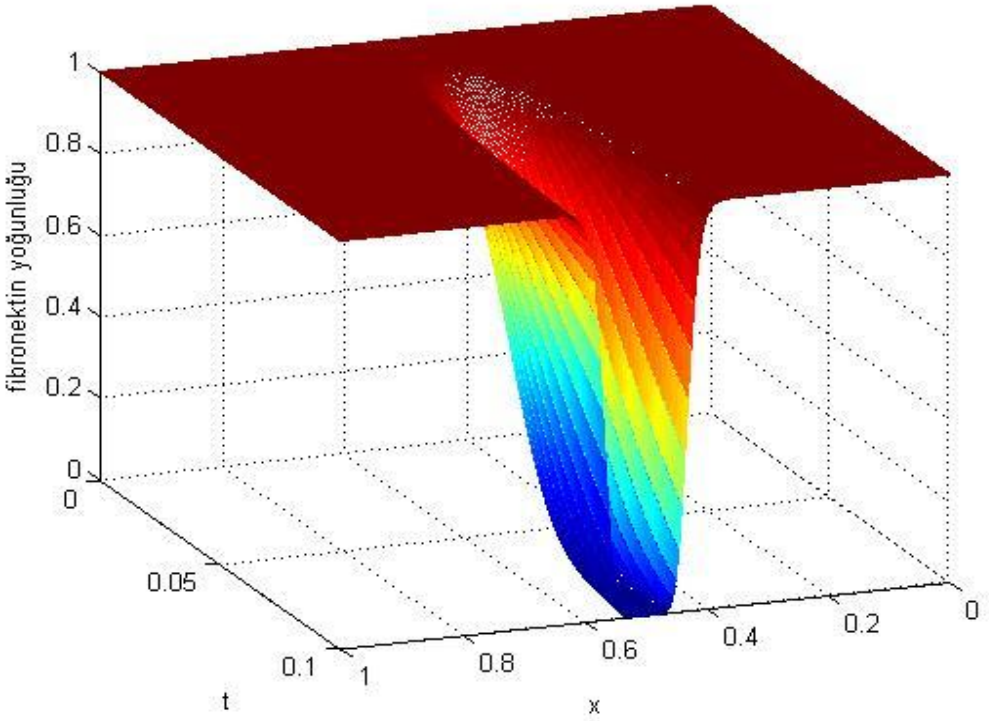
Şekil 3.1: İlaç verilmeden önce endotel hücre sayısındaki artışın sayısal sonucu.



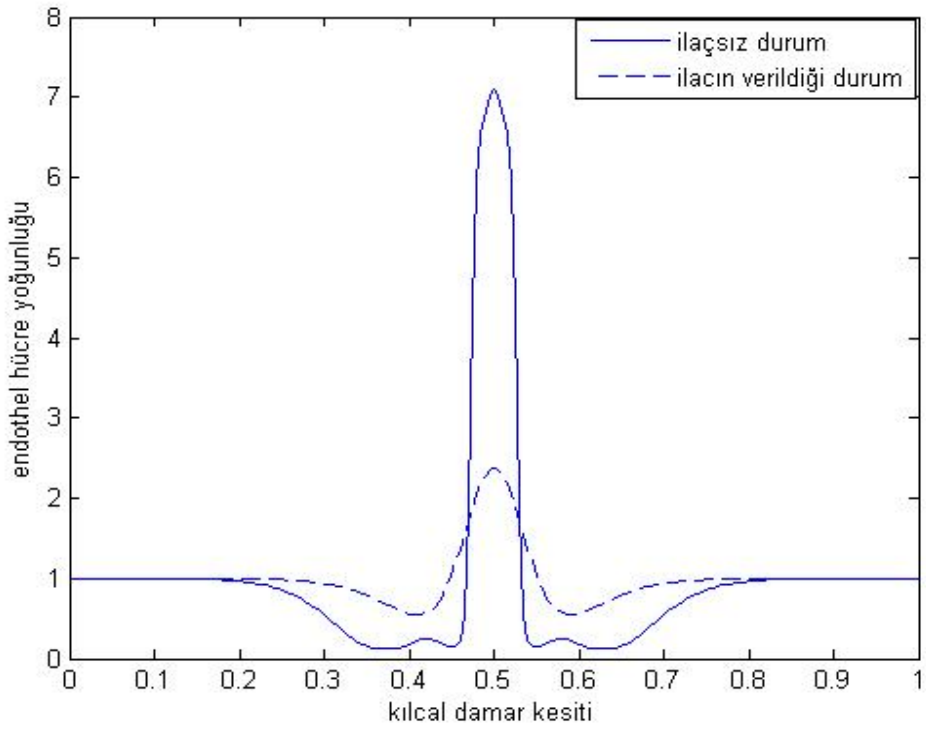
Şekil 3.2: İlaç verilmeden önce perisit hücre sayısındaki azalmanın sayısal sonucu.



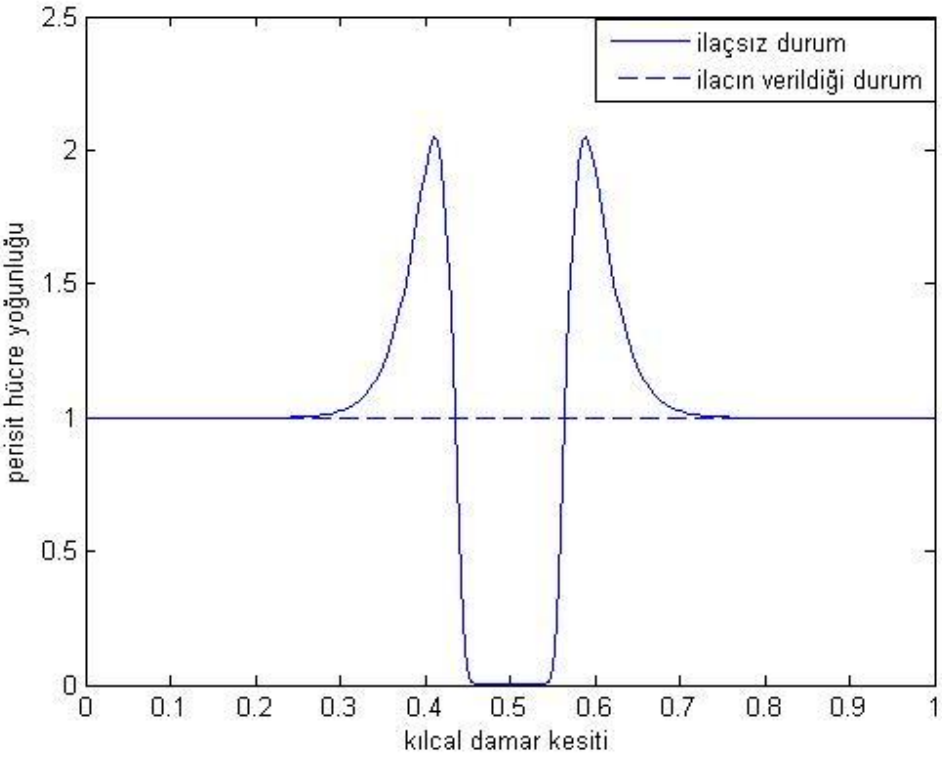
Şekil 3.3: İlaç verilmeden önce makrofaj hücre sayısındaki artışın sayısal sonucu.



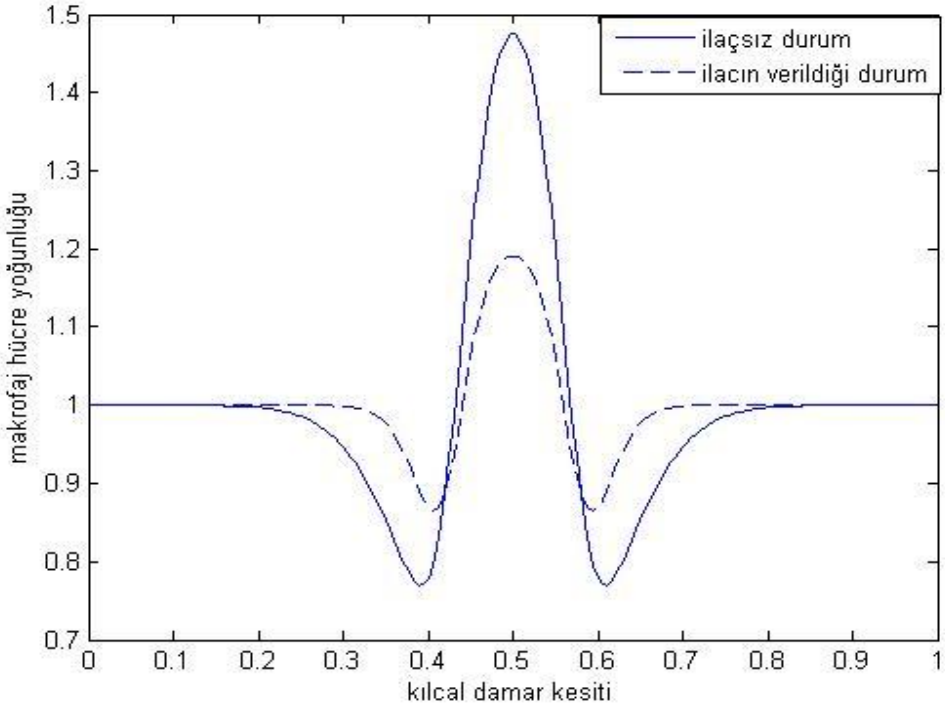
Şekil 3.4: İlaç verilmeden önce fibronektinin azalmasının sayısal sonucu.



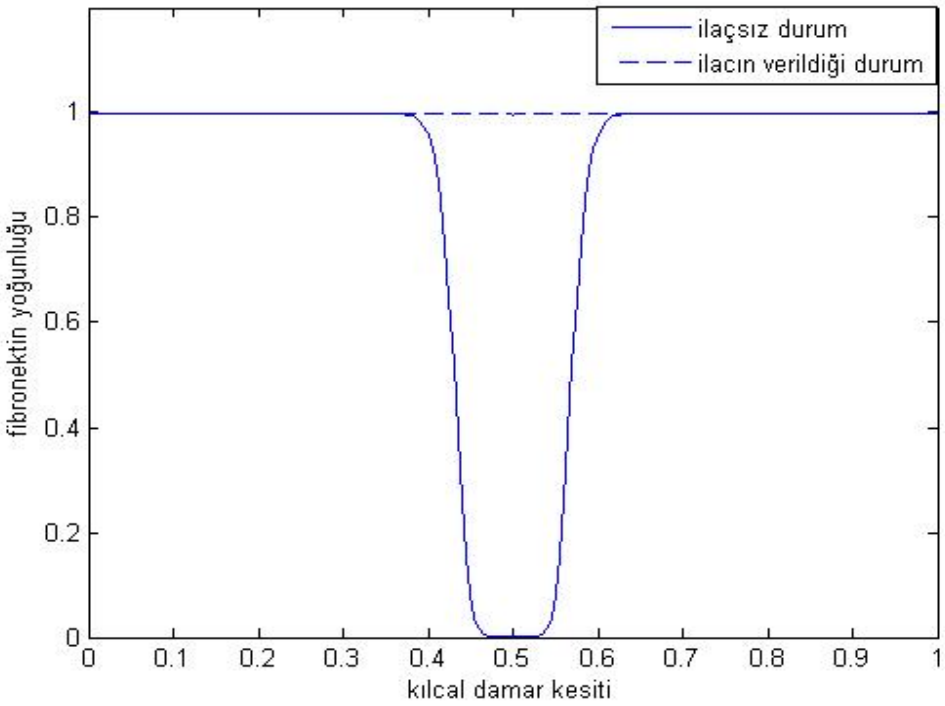
Şekil 3.5:t=0.1 deki endotel hücre yoğunluğu



Şekil 3.6:t=0.1 deki perisit hücre yoğunluğu



Şekil 3.7:t=0.1 deki makrofaj hücre yoğunluğu



Şekil 3.8:t=0.1 deki fibronektin yoğunluğu

Problemde endotel hücre, perisit hücre ve makrofaj hücrelerinin difüzyon katsayılarının her biri sabit olarak alınmıştı. Şimdi bu difüzyon katsayıları yerine difüzyon fonksiyonları alınacak ve hücre hareketleri bu durumda gözlemlenecektir.

Endotel hücre, perisit hücre ve makrofaj hücreleri için difüzyon fonksiyonları sırasıyla D_η, D_σ, D_m olsun. Bu durumda hücre hareket denklemleri aşağıdaki şekilde olur:

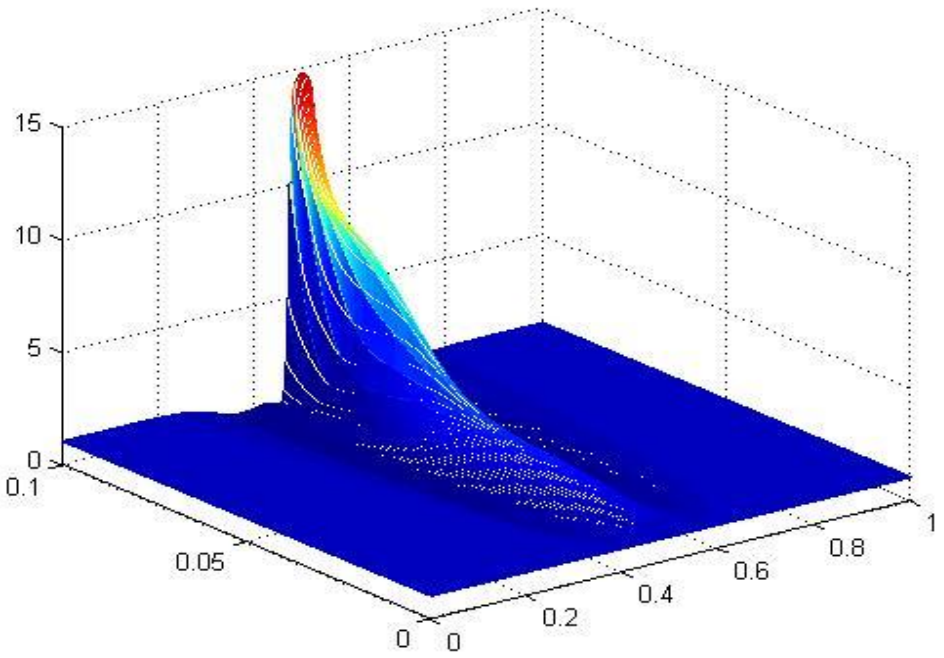
$$\frac{\partial \eta}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x}\left(D_\eta \eta \frac{\partial}{\partial x}\left(\ln \frac{\eta}{\tau_1} \right) \right) \tag{3.1}$$

$$\frac{\partial \sigma}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x}\left(D_\sigma \sigma \frac{\partial}{\partial x}\left(\ln \frac{\sigma}{\tau_2} \right) \right) \tag{3.2}$$

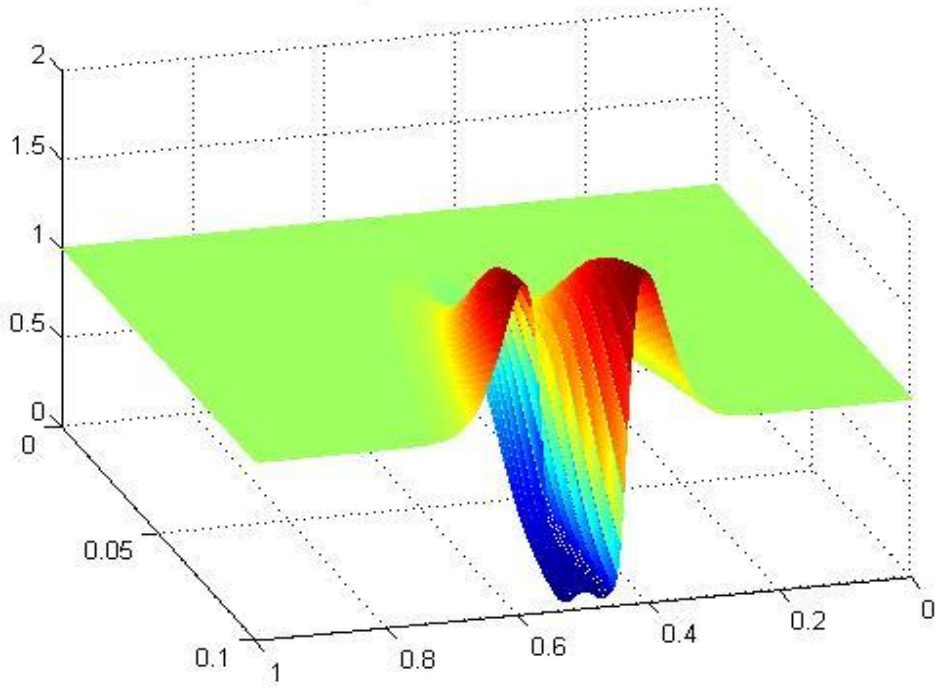
$$\frac{\partial m}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x}\left(D_m m \frac{\partial}{\partial x}\left(\ln \frac{m}{\tau_3} \right) \right) \tag{3.3}$$

Burada $m, n, k, \eta_0, \sigma_0, m_0$ pozitif sabitler olmak üzere $D_\eta = \left(\frac{\eta}{\eta_0} \right)^m$, $D_\sigma = \left(\frac{\sigma}{\sigma_0} \right)^n$, $D_m = \left(\frac{m}{m_0} \right)^k$ şeklinde alınabilir (Murray, 2002).

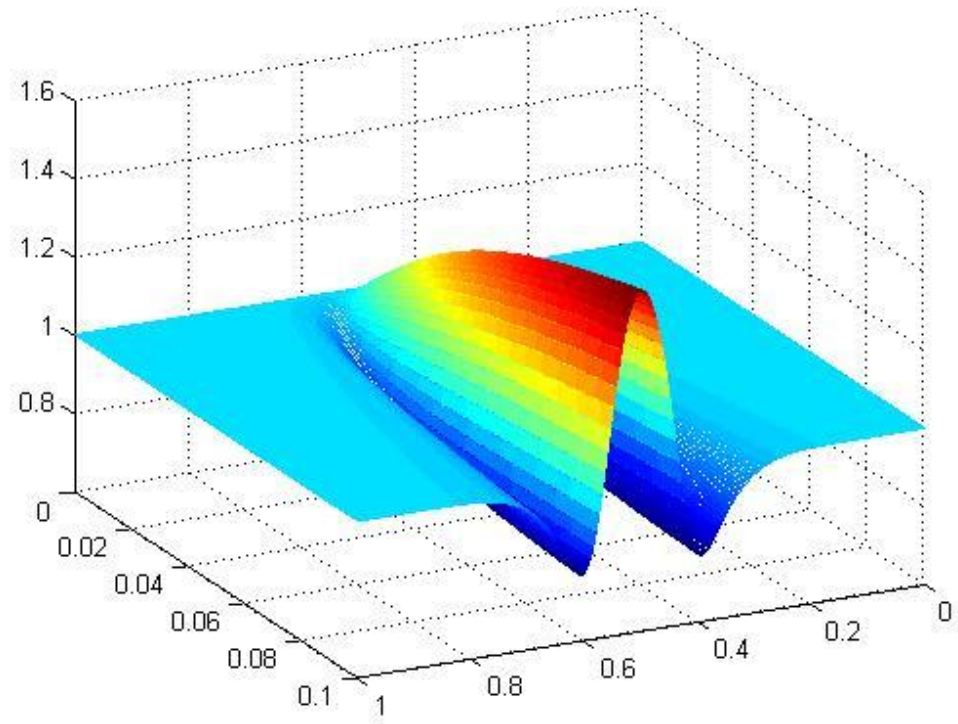
Şimdi problemi (3.1)-(3.3) hücre hareket denklemleriyle göz önüne alalım. İlk önce problemi difüzyon fonksiyonlarını $D_\eta = 0.036\eta$, $D_\sigma = 0.036\sigma$, $D_m = 0.036m$ alarak çözüyoruz (Şekil 3.9-3.11). Daha sonra ise $D_\eta = 0.036\eta^2$, $D_\sigma = 0.036\sigma^2$, $D_m = 0.036m^2$ alarak çözüyoruz (Şekil 3.12-3.14).



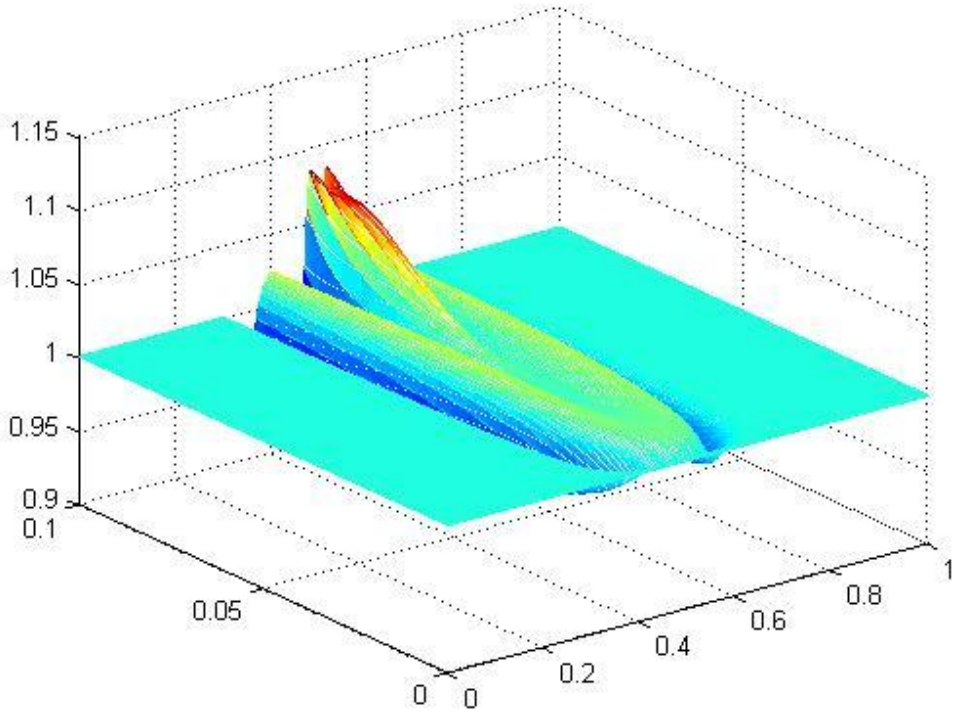
Şekil 3.9: $D_\eta = 0.036\eta$ için endotel hücre yoğunluğu



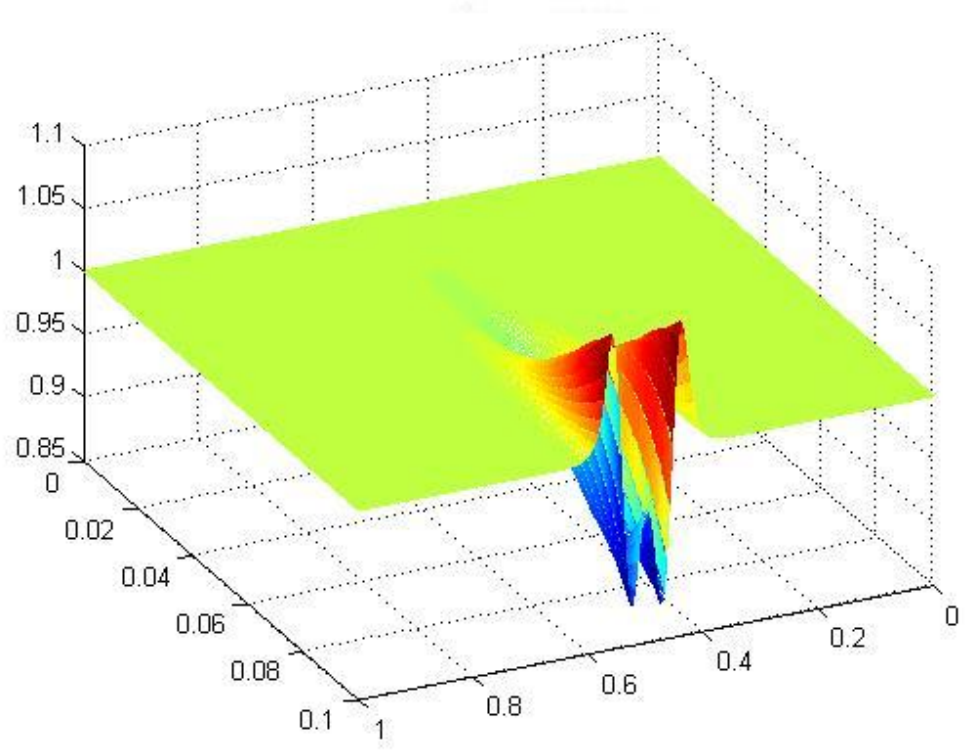
Şekil 3.10: $D_\sigma = 0.036\sigma$ için perisit hücre yoğunluğu



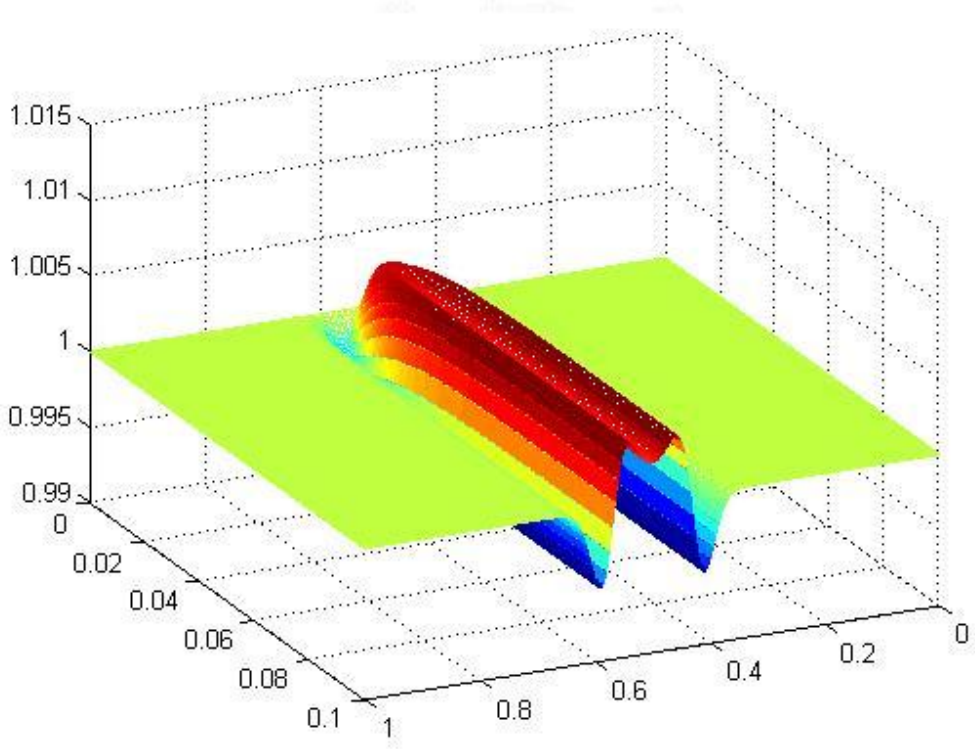
Şekil 3.11: $D_m = 0.036m$ için makrofaj hücre yoğunluğu



Şekil 3.12: $D_\eta = 0.036\eta^2$ için endotel hücre yoğunluğu



Şekil 3.13: $D_\sigma = 0.036\sigma^2$ için perisit hücre yoğunluğu



Şekil 3.14: $D_m = 0.036m^2$ için makrofaj hücre yoğunluğu

4. HÜCRE HAREKET DENKLEMLERİNİN ANALİZİ

4.1. Endotel Hücre Hareketinin Matematiksel Analizi

Hatırlanacağı gibi Endotel hücre hareketini veren model;

$$\frac{\partial \eta}{\partial t} = D_1 \frac{\partial}{\partial x}\left(\eta \frac{\partial}{\partial x}\left(\ln \frac{\eta}{\tau_1(c, f)} \right) \right), \qquad 0 < x < 1, \quad t > 0 \tag{4.1}$$

$$\eta \frac{\partial}{\partial x} \ln\left(\frac{\eta}{\tau_1(c, f)} \right) = 0, \quad x = 0,1 \tag{4.2}$$

$$\eta(x,0) = \eta_0 > 0 \tag{4.3}$$

biçiminde idi. Burada $\tau_1(c, f) = \tau_2(c)\tau_3(f)$ şeklindedir. Dikkat edilirse,

$$\frac{\partial}{\partial x}\left(\ln \frac{\eta}{\tau_1(c, f)} \right) = \frac{\eta_x}{\eta} - \frac{\tau_2'(c)}{\tau_2(c)} c_x - \frac{\tau_3'(f)}{\tau_3(f)} f_x \qquad \text{olup}$$

$$\Omega(c) = \frac{\tau_2'(c)}{\tau_2(c)}, \Psi(f) = \frac{\tau_3'(f)}{\tau_3(f)}$$

denirse (4.1) ile verilen endotel hücre denklemi;

$$\frac{\partial \eta}{\partial t} = D_1 \frac{\partial}{\partial x}\left[\eta_x - \eta S(x) \right] \tag{4.4}$$

şeklini alır. Burada $S(x) = \Omega(c)c_x + \Psi(f) f_x$ dır.

(4.2) deki sınır koşulu ise;

$$\eta_x - \eta S(x) = 0, \quad x = 0,1 \tag{4.5}$$

olarak elde edilir.

Şimdi (4.4) denklemini değişkenlere ayırma yöntemi ile çözelim:

$\eta(x,t) = X(x)T(t)$ şeklinde çözüm aranır. Bu durumda (4.4) denklemi;

$$X(x)\frac{d}{dt}T(t) = D_1\frac{d}{dx}\left(T(t)\frac{d}{dx}X(x) - T(t)X(x)S(x)\right) \tag{4.4a}$$

biçimini alır. (4.4a) denkleminin her iki tarafı $X(x)T(t)$ ile bölünürse λ bir sabit olmak üzere;

$$\frac{\frac{d}{dt}T(t)}{T(t)} = \frac{D_1\frac{d}{dx}\left(\frac{d}{dx}X(x) - X(x)S(x)\right)}{X(x)} = -\lambda \tag{4.6}$$

şeklinde yazılabilir.

Buradan ise aşağıdaki diferansiyel denklemler elde edilir:

$$\frac{d}{dt}T(t) + \lambda T(t) = 0, \tag{4.7}$$

$$D_1\frac{d}{dx}\left(\frac{d}{dx}X(x) - X(x)S(x)\right) + \lambda X(x) = 0. \tag{4.8}$$

(4.5) deki sınır koşulundan ise

$$X' - XS(x) = 0 \quad (x = 0,1) \tag{4.9}$$

bulunur.

(4.7) denkleminin çözümü $T(t) = e^{-\lambda t}$ biçimindedir.

$\sigma = e^{\int_0^x S(w)dw}$ olmak üzere $X = \sigma Z$ diyelim. Bu durumda, Z değişkeni için klasik Sturm-Liouville problemi,

$$L[Z] = -D_1\frac{d}{dx}\left(\sigma\frac{dZ}{dx}\right) = \lambda\sigma Z \tag{4.10}$$

ve $\sigma Z' = 0 \Rightarrow Z' = 0, x = 0,1$ sınır koşullarından oluşur. Burada $0 = \lambda_0 < \lambda_1 \le \lambda_2 \le ...$ olmak üzere λ_i ler yukarıdaki problemin öz değerleridir.

$X_i(x) = \sigma(x) Z_i(x)$ ler ise aynı problemin öz fonksiyonlarıdır.

$\lambda_0 = 0$ için ise, (4.8) ve (4.9) dan;

$$X_0(x) = e^{\int_0^x S(w)dw}$$

bulunur.

(4.10) denklemi aşağıdaki formda yazılabilir:

$$\left(Z, \frac{1}{\sigma} L[Z]\right) = -D_1 \int_0^1 Z(\sigma Z')' dx = D_1 \int_0^1 \sigma (Z')^2 dx \geq 0. \tag{4.11}$$

Böylece;

$$\left(Z, \frac{1}{\sigma} L[Z]\right) = (Z, \lambda Z) = \lambda \|Z\|^2 \geq 0, \qquad \lambda_i > 0 (i = 1,2,3,...)$$

olduğu görülür. Ayrıca, yine (4.8) ve (4.9) dan,

$$\int_0^1 X_i(x) dx = 0\,, \quad i = 1,2,... \tag{4.12}$$

olduğu görülür.

$\eta(x,t)$ çözümü artık seri formunda aşağıdaki gibi yazılabilir:

$$\eta(x,t) = B_0 X_0(x) + \sum_{i=1}^{\infty} B_i X_i(x) e^{-\lambda_i t}. \tag{4.13}$$

(4.13) denkleminden,

$t \to \infty$ için, $\eta(x,t) \to B_0 X_0(x)$ (4.13a)

olduğu görülür.

Şimdi S(x) fonksiyonunun $[0, x]$ aralığında integrali alınırsa:

$$\int_0^x S(x)dx = \int_0^x \frac{\tau_2'(c)}{\tau_2(c)} c_x dx + \int_0^x \frac{\tau_3'(f)}{\tau_3(f)} f_x dx = \ln\left(\frac{\tau_2(c(x))}{\tau_2(c(0))}\right) + \ln\left(\frac{\tau_3(f(x))}{\tau_3(f(0))}\right).$$

$X_0(x) = e^{\int_0^x S(w)dw}$ olduğundan;

$$X_0(x) = \frac{\tau_2(c(x))\tau_3(f(x))}{\tau_2(c(0))\tau_3(f(0))} = \frac{\tau_1(c(x), f(x))}{\tau_2(c(0))\tau_3(f(0))} \tag{4.14}$$

elde edilir.

Şimdi de (4.13) denkleminde $t = 0$ yazıp her iki tarafın $[0,1]$ de integrali alınırsa;

$$B_0 \int_0^1 X_0(x)dx = \eta_0 - \int_0^1 \sum_{i=1}^{\infty} B_i X_i(x)dx \tag{4.15}$$

elde edilir ve böylece (4.12) yardımıyla,

$B_0 = \frac{\eta_0}{\int_0^1 X_0(x)dx}$ bulunur.

Bulunan B_0 ve $X_0(x)$ değerleri (4.13a) denkleminde yerine yazılırsa;

$t \to \infty$ için, $\alpha_1 = \frac{B_0}{\tau_2(c(0))\tau_3(f(0))} > 0$ olmak üzere

$$\eta(x,t) \to \alpha_1 \tau_1(c(x), f(x)) \tag{4.16}$$

elde edilir (Pamuk, 2003).

Elde edilen (4.16) daki sonuç, endotel hücrelerin $t \to \infty$ için enzim ve fibronektinin fonksiyonu olan bir ihtimal yoğunluk fonksiyonuna yaklaştığını gösterir. Bu ise biyolojik olarak, endotel hücrelerinin enzim yoğunluğunun fazla fibronektin yoğunluğunun az olduğu bölgelere doğru hareket ettiğini gösterir.

Benzer işlemler perisit hücre ve makrofaj hücre denklemleri için yapılırsa;
$t \to \infty$ için $\sigma(x,t) \to \alpha_2 \tau_2(f(x))$

ve

$t \to \infty$ için $m(x,t) \to \alpha_3 \tau_3(u(x))$

bulunur.

4.2.Hücre Hareket Denklemlerinin Zamandan Bağımsız Çözümlerinin Kararlılık Analizi

Bu bölümde hücre hareket denklemlerinin zamandan bağımsız çözümlerinin kararlılık analizi yapılacaktır. Hatırlanacağı gibi hücre hareket denklemleri aşağıdaki biçimde idi:

$$\frac{\partial \eta}{\partial t} = D_1 \frac{\partial}{\partial x}\left(\eta \frac{\partial}{\partial x}\left(\ln \frac{\eta}{\tau_1} \right) \right), \quad 0 < x < 1, \quad t > 0, \tag{4.17}$$

$$\frac{\partial \sigma}{\partial t} = D_2 \frac{\partial}{\partial x}\left(\sigma \frac{\partial}{\partial x}\left(\ln \frac{\sigma}{\tau_2} \right) \right), \quad 0 < x < 1, \quad t > 0, \tag{4.18}$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = D_3 \frac{\partial}{\partial x}\left(m \frac{\partial}{\partial x}\left(\ln \frac{m}{\tau_3} \right) \right), \quad 0 < x < 1, \quad t > 0. \tag{4.19}$$

Burada, $\tau_1(c_a, f), \tau_2(f), \tau_3(u)$ ihtimal yoğunluk fonksiyonları $\tau_1(c, f) = c^{\gamma_1} f^{-\gamma_2}, \tau_2(f) = f^{\gamma_3}, \tau_3(u) = u^{\gamma_4}$ formunda alınabilir. Ayrıca ilaçsız durum göz önüne alındığı için aktif enzim miktarı toplam enzim miktarına eşit olmuştur.

Şimdi ihtimal yoğunluk fonksiyonlarının yaklaşımlarının belirlenmesi için fibronektin (f), enzim (c) ve kemotaktik faktör (u) yoğunlukları aşağıdaki formda alınır (Pamuk, 2003):

$$\begin{cases} f(x) = 1 - (x - x^2)^n, \\ c(x) = (x - x^2)^n, \\ u(x) = (x - x^2)^n, \end{cases} \qquad 0 < x < 1, n \geq 1.$$

Ayrıca kolaylık olması için $\gamma_i = 1, (i = 1:4)$ alınır ve yukarıdaki yaklaşımlar ihtimal yoğunluk fonksiyonlarında göz önüne alınırsa:

$$\begin{cases} \tau_1(x) = \dfrac{c}{f} = \dfrac{\left(x - x^2\right)^n}{1 - \left(x - x^2\right)^n} \sim \left(x - x^2\right)^n, \\ \tau_2(x) = f = 1 - \left(x - x^2\right)^n, \\ \tau_3(x) = u = \left(x - x^2\right)^n, \end{cases} \qquad 0 < x < 1, n \geq 1 \qquad \text{elde edilir.}$$

Hücre denklemlerinin zamandan bağımsız modelleri (4.17)-(4.19) denklemlerinden aşağıdaki şekilde elde edilir:

$$0 = \eta_{xx} - \eta_x F - \eta F_x \ , \tag{4.17a}$$

$$0 = \sigma_{xx} - \sigma_x G - \sigma G_x \, , \tag{4.18a}$$

$$0 = m_{xx} - m_x H - m H_x \, . \tag{4.19a}$$

Burada;

$$F = \frac{\tau_1'}{\tau_1} = n\frac{1-2x}{x-x^2} \ , \ G = \frac{\tau_2'}{\tau_2} = -n(1-2x)\left(x-x^2\right)^{n-1} \ , \ H = \frac{\tau_3'}{\tau_3} = n\frac{1-2x}{x-x^2}$$

olup,

$$F_x = -n\frac{2x^2-2x+1}{\left(x-x^2\right)^2} = H_x \quad , \qquad G_x = -n\left(x-x^2\right)^{n-2}\left((4n-2)x^2-(4n-2)x+n-1\right)$$

olarak elde edilir.

Pamuk ve Gürbüz, (2004) de yapıldığı gibi, $p = \eta_x, q = \sigma_x, r = m_x$ alınırsa (4.17a)-(4.19a) denklemlerinden aşağıdaki adi türevli diferansiyel denklem sistemi elde edilir:

$$\begin{cases} \eta_x = p \, , \\ p_x = pF + \eta F_x \, , \\ \sigma_x = q \, , \\ q_x = qG + \sigma G_x \, , \\ m_x = r \, , \\ r_x = rH + mH_x \, . \end{cases} \tag{4.20}$$

(4.20) diferansiyel denklem sisteminin tek kritik noktası,

$(\eta, p, \sigma, q, m, r) = (0,0,0,0,0,0)$ dır ve Jakobiyen matrisi ise,

$$J(\eta, p, \sigma, q, m, r) = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ F_x & F & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & G_x & G & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & H_x & H \end{pmatrix} \text{ dir.}$$

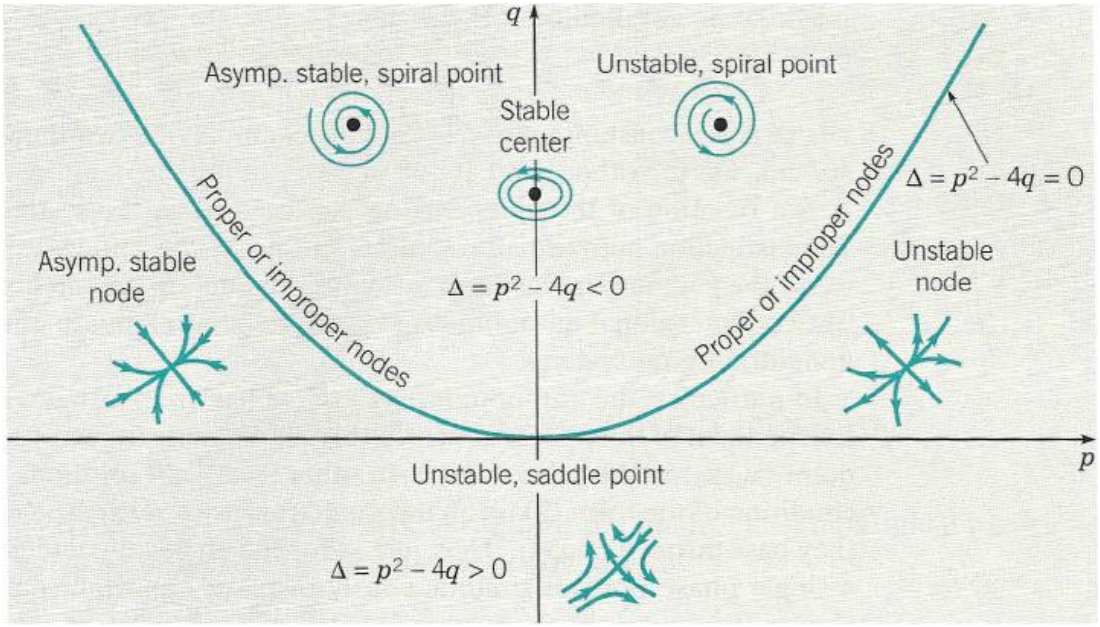
Buradan $TrJ = F + G + H$ ve $DetJ = -F_x G_x H_x$ bulunur. Bu değerler yerine yazılıp düzenlenirse;

$$TrJ = n\frac{(1-2x)\left(2-\left(x-x^2\right)^n\right)}{x-x^2} \tag{4.21}$$

$$DetJ = n^3\left(2x^2-2x+1\right)^2\left((4n-2)x^2-(4n-2)x+n-1\right)\left(x-x^2\right)^{n-6} \tag{4.22}$$

elde edilir.

Şimdi $TrJ = p, DetJ = q$ alalım. Ayrıca $\Delta = p^2 - 4q$ olmak üzere $n = 1,2,3,4$ için kararlılık analizini yapalım. Burada elde edilen sonuçlar aşağıdaki kararlılık diyagramına göre yorumlanmıştır.



Şekil 4.1: Kararlılık Diyagramı (Boyce ve DiPrima, 1992).

$n=1$ için $0<x<1$ aralığında $\Delta>0$ ve $q<0$ dır. Bu durumda $n=1$ için kritik nokta daima kararsız eyer noktasıdır.

$n=2$ için Δ, p, q nun işaretlerini inceleyelim. $0<x<0.2088=x_1$ ve $x_5=0.7912<x<1$ aralığında $\Delta<0$, $x_1<x<x_5$ aralığında ise $\Delta>0$ dır. $0<x<0.2113=x_2$ ve $0.7887=x_4<x<1$ aralığında $q>0$, $x_2<x<x_4$ aralığında ise $q<0$ dır. $0<x<0.5=x_3$ aralığında $p>0$ ve $x_3<x<1$ aralında ise $p<0$ dır. Bu durumda kritik nokta, $(0,x_1)$ aralığında kararsız spiral (unstable spiral), (x_1,x_2) aralığında kararsız düğüm noktası (unstable node), (x_2,x_4) aralığında kararsız eyer noktası (unstable saddle point), (x_4,x_5) aralığında asimptotik olarak kararlı düğüm noktası (asymptotically stable node), $(x_5,1)$ aralığında ise asimptotik olarak kararlı spiral (asymptotically stable spiral) olur (Boyce ve DiPrima, 1992), (Edelstein-Keshet, 1988).

$n=3$ için Δ, p, q nun işaretlerini inceleyelim. $0<x<0.2681=x_1$ ve $x_5=0.7319<x<1$ aralığında $\Delta<0$, $x_1<x<x_5$ aralığında ise $\Delta>0$ dır. $0<x<0.2764=x_2$ ve $0.7236=x_4<x<1$ aralığında $q>0$, $x_2<x<x_4$ aralığında ise $q<0$ dır. $0<x<0.5=x_3$ aralığında $p>0$ ve $x_3<x<1$ aralında ise $p<0$ dır. Bu durumda kritik nokta, $(0,x_1)$ aralığında kararsız spiral (unstable spiral), (x_1,x_2) aralığında kararsız düğüm noktası (unstable node), (x_2,x_4) aralığında kararsız eyer noktası (unstable saddle point), (x_4,x_5) aralığında asimptotik olarak kararlı düğüm noktası (asymptotically stable node), $(x_5,1)$ aralığında ise asimptotik olarak kararlı spiral (asymptotically stable spiral) olur (Boyce ve DiPrima, 1992), (Edelstein-Keshet, 1988).

$n=4$ için Δ, p, q nun işaretlerini inceleyelim. $0<x<0.2881=x_1$ ve $x_5=0.7119<x<1$ aralığında $\Delta<0$, $x_1<x<x_5$ aralığında ise $\Delta>0$ dır. $0<x<0.3110=x_2$ ve $0.6890=x_4<x<1$ aralığında $q>0$, $x_2<x<x_4$ aralığında ise $q<0$ dır. $0<x<0.5=x_3$ aralığında $p>0$ ve $x_3<x<1$ aralında ise $p<0$ dır. Bu durumda kritik nokta, $(0,x_1)$ aralığında kararsız spiral (unstable spiral), (x_1,x_2)

aralığında kararsız düğüm noktası (unstable node), (x_2, x_4) aralığında kararsız eyer noktası (unstable saddle point), (x_4, x_5) aralığında asimptotik olarak kararlı düğüm noktası (asymptotically stable node), $(x_5,1)$ aralığında ise asimptotik olarak kararlı spiral (asymptotically stable spiral) olur (Boyce ve DiPrima, 1992), (Edelstein-Keshet, 1988).

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada tümör hücrelerinin anjiyogenezin gelişiminde nasıl bir rol oynadığı matematiksel olarak ele alınmıştır. Bu amaçla, Levine ve diğ., (2000) de oluşturulan bir boyutlu matematiksel model ele alınmıştır. Bu modelden elde edilen nümerik çözümlerle endotel hücre, perisit hücre ve makrofaj hücre yoğunluğundaki değişim gözlemlenmiştir. İlaçlı ve ilaçsız durumdaki hücre yoğunlukları karşılaştırılmıştır. Örneğin, biyolojide tümör oluşumunu tetiklediği söylenen endotel hücre yoğunluğu anjiyogenez başlangıcında artarken, ilaç (anjiyostatin) verildikten sonra azalmıştır. Böylece tümör hücrelerini hedef alarak geliştirilen tedavi yöntemi için sonuçlar matematiksel olarak elde edilmiştir ve elde edilen sayısal çözümlerin biyolojik gerçeklerle örtüştüğü görülmüştür. Daha sonra bu hücrelerin uzun zaman davranışları incelenmiş ve endotel hücre, perisit hücre ve makrofaj hücrelerinin ihtimal yoğunluk fonksiyonlarına yaklaştığı matematiksel olarak elde edilmiştir. Son olarak da hücre denklemlerinin zamandan bağımsız çözümlerinin kararlılık analizi yapılmıştır.

Burada bir boyutlu model ile sadece kılcal damar üzerindeki hareketlilik ele alınmıştır. İleriki aşamalarda modelin iki boyutlu hali elde edilebilir ve bu çalışmalar iki boyutlu model (Ekstrasellüler matriks) için yapılarak benzer sonuçlar elde edilebilir.

KAYNAKLAR

Ahmad, I., Berzins, M., "MOL solvers for hyperbolic PDEs with source terms", ***Mathematics and Computers in Simulation***, *56* (2), 115-125, (2001).

Altuntaç, E., "Bir boyutlu tümör modelinin matematiksel analizi ve sayısal çözümü", Yüksek Lisans Tezi, ***Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü***, Kocaeli, 43-46, (2009).

Berger, G., Song, S., "The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance", ***Society for Neuro-Oncology***, 7 (4), 452-464, (2005).

Boyce, W., & DiPrima, R." Elemantary Differential Equations and Boundary Value Problems", Eighth edition, ***USA***, 483-558, (1992).

Chaplain, M., Giles, S., Sleeman, B., Jarvis, R., "A mathematical analysis of a model for tumor angiogenesis", ***Journal of Mathematical Biology***, 33, 744-770, (1995).

Denghan, M., "Finite difference procedures for solving a problem arising in modeling and design of certain optoelectronic devices", ***Mathematics and Computers in Simulation***, 71, 16-30, (2006).

Edelstein-Keshet, L. "Mathematical Models in Biology", First Edition, ***New York***, 164-209, (1988).

Folkman, J., "Angiogenesis and apoptosis", ***Seminars in Cancer Biology***, 13, 159-167, (2003).

Folkman, J., "Angiogenesis-Retrospect and Outlook in Angiogenesis: Key Principles-Science-Technology-Medicine", ***Birkhauser*** ,Basel, (1992).

Folkman, J., "Antiangiogenesis in cancer therapy-endostatin and its mechanisms of action", ***Experimental Cell Research***, 312, 594-607, (2006).

Konukoğlu, D., Turhan, M., "Anjiyogenezin temel moleküler mekanizmaları ve tümör anjiyogenezi", ***Cerrahpaşa Tıp Dergisi*** , 36(1), 42-48, (2004).

Korn, G., "Interactive solution of partial differential equations by the Method of lines", ***Mathematics and Computers in Simulation***, 49 (1-2), 129-138, (1999).

Levine, H., Sleeman, B.,Hamilton, M., "A mathematical model for the roles of pericytes and macrophages in the initiation of angiogenesis. The role of protease inhibitors in preventing angiogenesis", ***Mathematical Biosciences***, 168, 77-115, (2000).

Mikhail, M., "On the validity and stability of the method of lines for the solution of partial differential equations", ***Applied Mathematics and Computation***, 22 (2-3), 89-98, (1987).

Murray, J., "Mathematical Biology: I. An Introduction", Third edition, ***USA***, 402-405, (2002).

Orme, M., Chaplain, M., "Two-dimensional models of tumor angiogenesis and anti-angiogenesis strategies", ***IMA J. Math. Appl. Med. Biol.***, 14, 189-205, (1997).

Özuysal, S., "Tümöral anjiyogenezi", ***Türk Patoloji Dergisi***, 17 (3-4), 90-93, (2001).

Pamuk, S., "Qualitative analysis of a mathematical model for capillary formation in tumor angiogenesis", ***Mathematical Models and Methods in Applied Sciences***, 13 (1), 19-33, (2003).

Pamuk, S., Erdem, A., "The method of lines for the numerical solution of a mathematical model for capillary formation: The role of endothelial cells in the capillary", ***Applied Mathematics and Computation***, 186, 831-835, (2007).

Pamuk, S., Gürbüz, A., "Stability analysis of the steady-state solution of a mathematical model in tumor angiogenesis", ***Global Analysis and Applied Mathematics,*** 729, 369-373, (2004).

Rakusan, K., "Coronary angiogenesis. From morphology to molecular biology and back", ***Ann. NY Acad. Sciences***, 752, 257-266, (1995).

Shakeri, F., Denghan, M., "The method of lines for solution of the one-dimensional wave equation subject to an integral conservation condition", ***Computers and Mathematics with Applications***, 56, 2175-2188, (2008).

Sharaf, A., Bakodah, H., "A good spatial discretisation in the method of lines", ***Applied Mathematics and Computation***, 171 (2), 1253-1263, (2005).

EKLER

(2.11), (2.12) - (2.19) PROBLEMİ İÇİN MATLAB KODLARI

(2.11), (2.12) - (2.19) probleminde ilk önce ilaçsız durum düşünüldü ve Şekil (3.1) - (3.4) elde edildi. Bunun için gerekli matlab kodları aşağıdaki şekildedir. Fonksiyon-m dosyası:

```
function z=fonksiyon(t,w);

global h M x alfa1 alfa2 alfa3 alfa4 beta beta1 beta2 beta3 beta4 gama1 gama2
gama3 gama4 D1 D2 D3 lamda1 lamda2 lamda3 lamda4 v1 v2 v3 v4 ve fm...
uk mk Km
alfa1=0.001; alfa2=1; alfa3=1.5*10^-3; alfa4=1; beta=0.22; beta1=1; beta2=0.001;
beta3=0.5; beta4=1; gama1=1.2; gama2=1.2; gama3=2; gama4=2;
D1=3.6*10^-2; D2=3.6*10^-2; D3=3.6*10^-2; lamda1=73; lamda2=75;
lamda3=100; lamda4=19; v1=0.007; v2=0.01; v3=0.002; v4=1.205; ve=10^3;
fm=0.01;
uk=15;mk=40;
a1=gama1*(alfa2-alfa1);a2=gama2*(beta2-beta1);a3=gama3*(alfa4-
alfa3);a4=gama4*(beta4-beta3);
Km=1/(9.7777e+010);
% w çözümünün bileşenleri
eta=w(1:M);
q=w(M+1:2*M);
m=w(2*M+1:3*M);
u=w(3*M+1:4*M);
v=w(4*M+1:5*M);
c=w(5*M+1:6*M);
f=w(6*M+1:7*M);
a=w(7*M+1:8*M);
ia=w(8*M+1:9*M);
% ca fonksiyonu
for i=1:M
ca(i)=c(i)/(1+ve*ia(i));
end
% F1 F2 F3 fonksiyonları
F1(1)=a1*(ca(2)-ca(1))/(h*(ca(1)+alfa1)*(ca(1)+alfa2))+a2*(f(2)-
f(1))/(h*(f(1)+beta1)*(f(1)+beta2));
F2(1)=a3*(f(2)-f(1))/(h*(f(1)+alfa3)*(f(1)+alfa4));
F3(1)=a4*(u(2)-u(1))/(h*(u(1)+beta3)*(u(1)+beta4));
for i=2:M-1
```

```
F1(i)=a1*(ca(i+1)-ca(i-1))/(2*h*(ca(i)+alfa1)*(ca(i)+alfa2))+a2*(f(i+1)-f(i-1))/...
(2*h*(f(i)+beta1)*(f(i)+beta2));
F2(i)=a3*(f(i+1)-f(i-1))/(2*h*(f(i)+alfa3)*(f(i)+alfa4));
F3(i)=a4*(u(i+1)-u(i-1))/(2*h*(u(i)+beta3)*(u(i)+beta4));
end
F1(M)=a1*(ca(M)-ca(M-1))/(h*(ca(M)+alfa1)*(ca(M)+alfa2))+a2*(f(M)-f(M-1))/...
(h*(f(M)+beta1)*(f(M)+beta2));
F2(M)=a3*(f(M)-f(M-1))/(h*(f(M)+alfa3)*(f(M)+alfa4));
F3(M)=a4*(u(M)-u(M-1))/(h*(u(M)+beta3)*(u(M)+beta4));
% eta q m denklemleri için sınır koşulları
eta0=eta(2)-2*h*eta(1)*F1(1);
q0=q(2)-2*h*q(1)*F2(1);
m0=m(2)-2*h*m(1)*F3(1);
eta(M+1)=eta(M-1)+2*h*eta(M)*F1(M);
q(M+1)=q(M-1)+2*h*q(M)*F2(M);
m(M+1)=m(M-1)+2*h*m(M)*F3(M);
% eta,q,m denklemleri
z(1)=D1*((eta(2)-2*eta(1)+eta0)/h^2-(eta(2)*F1(2)-eta(1)*F1(1))/h);
z(M+1)=D2*((q(2)-2*q(1)+q0)/h^2-(q(2)*F2(2)-q(1)*F2(1))/h);
z(2*M+1)=D3*((m(2)-2*m(1)+m0)/h^2-(m(2)*F3(2)-m(1)*F3(1))/h);
for i=2:M-1
z(i)=D1*((eta(i+1)-2*eta(i)+eta(i-1))/h^2-(eta(i+1)*F1(i+1)-eta(i-1)*F1(i-1))/(2*h));
z(i+M)=D2*((q(i+1)-2*q(i)+q(i-1))/h^2-(q(i+1)*F2(i+1)-q(i-1)*F2(i-1))/(2*h));
z(i+2*M)=D3*((m(i+1)-2*m(i)+m(i-1))/h^2-(m(i+1)*F3(i+1)-m(i-1)*F3(i-1))...
/(2*h));
end
z(M)=D1*((eta(M+1)-2*eta(M)+eta(M-1))/h^2-(eta(M)*F1(M)-eta(M-1)*F1(M-
1))/h);
z(2*M)=D2*((q(M+1)-2*q(M)+q(M-1))/h^2-(q(M)*F2(M)-q(M-1)*F2(M-1))/h);
z(3*M)=D3*((m(M+1)-2*m(M)+m(M-1))/h^2-(m(M)*F3(M)-m(M-1)*F3(M-1))/h);
% sırasıyla u,v,c,f,a,ia denklemleri
for i=1:M
z(i+3*M)=-lamda2*u(i)*m(i)/(1+v2*u(i))+uk*Km*(1-cos(2*pi*x(i)))^mk;
z(i+4*M)=lamda2*u(i)*m(i)/(1+v2*u(i))-lamda1*v(i)*eta(i)/(1+v1*v(i));
z(i+5*M)=lamda1*v(i)*eta(i)/(1+v1*v(i));
z(i+6*M)=beta*(fm-f(i))*f(i)*eta(i)-lamda4*ca(i)*f(i)/(1+v4*f(i));
z(i+7*M)=-lamda3*a(i)*eta(i)/(1+v3*a(i))+a_r(x,t);
z(i+8*M)=lamda3*a(i)*eta(i)/(1+v3*a(i));
end
z=z';
**********************************************************************
function z=H(x);
if x>0
z=1;
else
z=0;
end
**********************************************************************
function z=a_r(x,t)
```

```
z=25*H(t-0.1); % biçiminde tanımlanabilir.
```
****

Çözücünün tanıtıldığı düzyazı m-dosyası:

```
clc;clear all
global h M x alfa1 alfa2 alfa3 alfa4 beta beta1 beta2 beta3 beta4 gama1 gama2...
gama3 gama4 D1 D2 D3 lamda1 lamda2 lamda3 lamda4 v1 v2 v3 v4 ve fm...
uk mk Km
M=201;
ts=input('ts bitis zamanını giriniz = ');
h=1/(M-1);
x=linspace(0,1,M);
tspan=linspace(0,ts,M);
for i=1:length(x)
eta0(i)=1;q0(i)=1;m0(i)=1;u0(i)=0;v0(i)=0;c0(i)=0;f0(i)=1;a0(i)=0;ia0(i)=0;
end
init=[eta0 q0 m0 u0 v0 c0 f0 a0 ia0];
init=init';
option=odeset('reltol',10^-4,'abstol',10^-4);
[t,y]=ode45('fonksiyon',tspan,init,option);
eta=y(:,1:M);
q=y(:,M+1:2*M);
m=y(:,2*M+1:3*M);
u=y(:,3*M+1:4*M);
v=y(:,4*M+1:5*M);
c=y(:,5*M+1:6*M);
f=y(:,6*M+1:7*M);
a=y(:,7*M+1:8*M);
ia=y(:,8*M+1:9*M);
ca=c./(1+ve*ia);
[X,T]=meshgrid(x,t);
figure;mesh(X,T,eta); title('\eta grafiği'); xlabel('x'); ylabel('t'); zlabel('\eta çözümü');
view([150,28]); axis([0 1 0 ts 0 10]);
figure;mesh(X,T,q); title('\sigma grafiği'); xlabel('x'); ylabel('t'); zlabel(' \sigma
çözümü'); view([150,28]);
figure;mesh(X,T,m);title('m grafiği'); xlabel('x'); ylabel('t'); zlabel('m çözümü');
view([150,28]);
figure;mesh(X,T,f);view([150,28]);axis([0 1 0 ts 0 1]);
```
****

a_r(x,t) fonksiyonunu ayrı bir m-dosyası olarak tanımladık. Burada a_r(x,t) anjiyostatin miktarını veren fonksiyondur ve t=0.1 e kadar a_r(x,t)=0, t>0.1 durumunda ise a_r(x,t)=25 olarak alınmıştır.

Bu durumda çözücü m-dosyasında ts bitiş zamanını 0.1 alırsak ilaçsız durumdaki şekilleri elde etmiş oluruz. İlacın verildiği durumdaki hücre yoğunluklarını gözlemlemek için ise ts>0.1 alınmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Zonguldak' ta doğdu. İlköğretim ve lise eğitimini Zonguldak' ta tamamladı. 2005 yılında girdiği Kocaeli Üniversitesi Fen - Edebiyat Fakültesi Matematik Bölümünden 2009 yılında mezun oldu. Aynı yıl Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Matematik Anabilim Dalı Programında öğrenimine başladı. 2010 yılından beri Kocaeli Üniversitesi Fen - Edebiyat Fakültesi Matematik Bölümü' nde Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktadır.