KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MATEMATİK ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

TÜMÖR ANJİYOGENEZİNDE İKİ BOYUTLU MATEMATİKSEL MODELİN ANALİZİ VE SAYISAL ÇÖZÜMÜ

İREM ÇAY

KOCAELİ 2018

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MATEMATİK

ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

TÜMÖR ANJİYOGENEZİNDE İKİ BOYUTLU MATEMATİKSEL MODELİN ANALİZİ VE SAYISAL ÇÖZÜMÜ

İREM ÇAY

Prof. Dr. Serdal PAMUK		
Danışman,	**Kocaeli Üniversitesi**	.....
Prof. Dr. Zahir MURADOĞLU		
Jüri Üyesi,	**Kocaeli Üniversitesi**	.....
Prof. Dr. Ali SAZCI		
Jüri Üyesi,	**Kocaeli Üniversitesi**	.....
Prof. Dr. Hüseyin MERDAN		
Jüri Üyesi,	**TOBB Ekonomi ve Teknoloji Ünv.**	.....
Doç. Dr. Murat ŞAT		
Jüri Üyesi,	**Erzincan Binali Yıldırım Ünv.**	.....

Tezin Savunulduğu Tarih: 25.06.2018

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu çalışmada tümör oluşumu için iki boyutlu matematiksel bir model elde edilip incelenmiştir. Yapılan bu çalışmanın matematiksel biyoloji ile ilgili çalışmalara katkısının olmasını dilerim.

Tez çalışmamın planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım danışman hocam Sayın Prof. Dr. Serdal PAMUK' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin yazılmasına tecrübeleriyle katkıda bulunan hocalarım Sayın Prof. Dr. Ali SAZCI ve Sayın Prof. Dr. Zahir MURADOĞLU' na, üzerimde emeği olan Kocaeli Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Matematik Bölümündeki bütün değerli hocalarıma, tez çalışmalarım sırasında benden manevi desteğini esirgemeyen arkadaşım Arş. Gör. Dr. Feda İLHAN ve oda arkadaşım Arş. Gör. Dr. İlim KİŞİ' ye, ve yükseköğrenime başladığım andan itibaren yardım ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam Matematik Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Halis AYGÜN' e teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan aileme, ayrıca çalışmalarım sırasında bana her anlamda destek olan ve moralimi her zaman en üst düzeyde tutmamı sağlayan hayat arkadaşım Mufit ÇAY' a ve bu süreçte bana hayatımın en güzel duygularını tattıran oğlum Ali Çınar ÇAY' a teşekkür ederim.

2211-A Genel Yurt İçi Doktora Burs Programı kapsamında sağladığı destekten ötürü TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı birimine ve ayrıca 3001– Başlangıç Ar-Ge Projeleri Destekleme Programı kapsamında 115F538 nolu proje ile sağladığı destekten ötürü TÜBİTAK Araştırma Destek Programları Başkanlığı birimine teşekkür ederim.

Haziran – 2018 İrem ÇAY

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
ŞEKİLLER DİZİNİ iii
TABLOLAR DİZİNİ vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT ix
GİRİŞ 1
1. GENEL BİLGİLER 3
1.1. Makrofajların Tümör Anjiyogenezindeki Rolü 5
1.2. Perisitlerin Tümör Anjiyogenezindeki Rolü 9
1.3. Tümör Anjiyogenezinin Matematiksel Modellemesi ile İlgili Yapılmış Çalışmalar 9
2. TÜMÖR GELİŞİMİNİN MATEMATİKSEL MODELLENMESİ 11
2.1. Bir Boyuttaki Denklemler 11
2.2. Enzim Kinetikleri 13
2.3. Güçlendirilmiş Rastgele Yürüyüş Teorisi 21
2.4. Başlangıç, Sınır ve Geçiş Koşulları 26
2.5. İki Boyutlu Matematiksel Modelin Boyutsuzlaştırılması 28
3. MATEMATİKSEL ANALİZ 33
3.1. Difüzyon Kaynaklı Kararsızlık Analizi 33
3.2. Bifurkasyon Analizi 39
4. SAYISAL ÇÖZÜM 49
4.1. Doğrular Yöntemi 49
4.2. Sayısal Sonuçlar 58
4.2.1. İki boyuttaki hücre difüzyon katsayılarının sabit olması durumu 58
4.2.2. İki boyuttaki hücre difüzyon katsayılarının sabit olmaması durumu 75
4.2.3. Lineer ve gözenekli ortam durumları 80
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 84
KAYNAKLAR 89
EKLER 96
KİŞİSEL YAYINLAR VE ESERLER 106
ÖZGEÇMİŞ 108

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Tümör mikro çevresi 5
Şekil 1.2. Makrofajların pro-tümör ve anti-tümör aktiviteleri 6
Şekil 1.3. Makrofajlar oksijenin az olduğu bölgelere göç ederler 6
Şekil 1.4. Monositler makfofajların fenotipik ve fonksiyonel olarak farklı iki alt grubuna ayrılır 7
Şekil 1.5. Tümör ilişkili makrofajların pro-tümör aktiviteleri, farklılaşması ve sisteme dahil edilmesini düzenleyen yollar 8
Şekil 2.1. Matematiksel modelimizin şeması.. ……11
Şekil 2.2. $\phi(X)$ fonksiyonu ……....25
Şekil 3.1. $\theta=0,5$, $\mu=0,2$, $\nu=0,014$, $\lambda=1$, $D_N=3,6\times10^{-6}$, $N_0(x,y)=(\sin\pi x\sin\pi y)^{12}$, $A_0(x,y)=(2-\sin\pi x\sin\pi y)^4$, $t=10$, (a), (c): $a_0=2,1$, (b), (d): $a_0=5$ durumlarında EC ve anjiyostatin yoğunlukları……43
Şekil 3.2. $a_0=2,1$, $\mu=0,2$, $\nu=0,014$, $\lambda=1$, $D_N=3,6\times10^{-6}$, $N_0(x,y)=(\sin\pi x\sin\pi y)^{12}$, $A_0(x,y)=(2-\sin\pi x\sin\pi y)^4$, $t=10$, (a), (c): $\theta=0,5$, (b), (d): $\theta=0,2$ durumlarında EC ve anjiyostatin yoğunlukları……44
Şekil 3.3. $\theta=0,2$, $\mu=0,2$, $\nu=0,014$, $\lambda=1$, $a_0=2,1$, $N_0(x,y)=(\sin\pi x\sin\pi y)^{12}$, $A_0(x,y)=(2-\sin\pi x\sin\pi y)^4$, $t=10$, (a), (c): $D_N=3,6\times10^{-6}$, $D_A=6,5\times10^{-5}$, (b), (d): $D_N=0$, $D_A=0$ durumlarında EC ve anjiyostatin yoğunlukları 44
Şekil 3.4. $\theta=0,5$, $\mu=0,2$, $\nu=0,014$, $\lambda=1$, $D_N=3,6\times10^{-6}$, $D_A=6,5\times10^{-5}$, $N_0(x,y)=(\sin\pi x\sin\pi y)^{12}$, $A_0(x,y)=(2-\sin\pi x\sin\pi y)^4$, $t=3$, (a), (c): $a_0=2,1$, (b), (d): $a_0=5$ durumlarında EC ve anjiyostatin yoğunlukları……45
Şekil 3.5. $a_0=2,1$, $\mu=0,2$, $\nu=0,014$, $\lambda=1$, $D_N=3,6\times10^{-6}$, $N_0(x,y)=(\sin\pi x\sin\pi y)^{12}$, $A_0(x,y)=(2-\sin\pi x\sin\pi y)^4$, $t=3$, (a), (c): $\theta=0,5$, (b), (d): $\theta=0,2$ durumlarında EC ve anjiyostatin yoğunlukları……45
Şekil 3.6. $\theta=0,2$, $\mu=0,2$, $\nu=0,014$, $\lambda=1$, $a_0=2,1$, $N_0(x,y)=(\sin\pi x\sin\pi y)^{12}$, $A_0(x,y)=(2-\sin\pi x\sin\pi y)^4$, $t=3$, (a), (c): $D_N=3,6\times10^{-6}$, $D_A=6,5\times10^{-5}$, (b), (d): $D_N=0$, $D_A=0$ durumlarında EC ve anjiyostatin yoğunlukları ……..46
Şekil 3.7. Difüzyonun olmadığı durum için ($D_N=0$, $D_A=0$), $\theta>\frac{\lambda}{a_0}$ iken, (N,A) çözümü (12,0.18) denge noktasına yaklaşır……..46

Şekil 3.8. Difüzyonun olmadığı durum için ($D_N=0$, $D_A=0$), $\theta<\frac{\lambda}{a_0}$ iken, (N,A) çözümü (0.3,7.7) denge noktasından uzaklaşır……47
Şekil 3.9. (a) t=10, (b) t=50, (c) t=100, (d) t=150, (e) t=200, (f) t=300 için EC nin yoğunluğundaki değişim ……..47
Şekil 3.10. (a) t=10, (b) t=50, (c) t=100, (d) t=150, (e) t=200, (f) t=300 için Anjiyostatin (A) in yoğunluğundaki değişim ……..48
Şekil 4.1. m=1 durumunda ilaç verildikten sonra bir boyuttaki EC yoğunluğu..... 58
Şekil 4.2. m=1 durumunda ilaç verildikten sonra bir boyuttaki PC yoğunluğu..... 59
Şekil 4.3. m=1 durumunda ilaç verildikten sonra bir boyuttaki MC yoğunluğu..... 59
Şekil 4.4. m=1 durumunda ilaç verildikten sonra bir boyuttaki Fibronektin yoğunluğu..... 60
Şekil 4.5. m=1 durumunda ilaç verilmeden önceki Fibronektin yoğunluğu..... 61
Şekil 4.6. m=1 durumunda ilaç verildikten sonraki Fibronektin yoğunluğu 61
Şekil 4.7. m=1 durumunda ilaç verilmeden önceki EC yoğunluğu 62
Şekil 4.8. m=1 durumunda ilaç verildikten sonraki EC yoğunluğu..... 62
Şekil 4.9. m=1 durumunda ilaç verilmeden önceki PC yoğunluğu 63
Şekil 4.10. m=1 durumunda ilaç verildikten sonraki PC yoğunluğu 63
Şekil 4.11. m=1 durumunda ilaç verilmeden önceki MC yoğunluğu 64
Şekil 4.12. m=1 durumunda ilaç verildikten sonraki MC yoğunluğu..... 64
Şekil 4.13. m=1 durumunda ilaç verilmeden önceki Kemotaktik faktör yoğunluğu..... 65
Şekil 4.14. m=1 durumunda ilaç verildikten sonraki Kemotaktik faktör yoğunluğu..... 65
Şekil 4.15. m=1 durumunda ilaç verilmeden önceki VEGF yoğunluğu..... 66
Şekil 4.16. m=1 durumunda ilaç verildikten sonraki VEGF yoğunluğu 66
Şekil 4.17. m=1 durumunda Anjiyostatin yoğunluğu..... 67
Şekil 4.18. m=1 durumunda İnhibitör yoğunluğu..... 67
Şekil 4.19. m=1,2 durumunda ilaç verilmeden önceki Fibronektin yoğunluğu..... 68
Şekil 4.20. m=1,2 durumunda ilaç verildikten sonraki Fibronektin yoğunluğu..... 68
Şekil 4.21. m=1,2 durumunda ilaç verilmeden önceki EC yoğunluğu 69
Şekil 4.22. m=1,2 durumunda ilaç verildikten sonraki EC yoğunluğu..... 69
Şekil 4.23. m=1,2 durumunda ilaç verilmeden önceki PC yoğunluğu 70
Şekil 4.24. m=1,2 durumunda ilaç verildikten sonraki PC yoğunluğu..... 70
Şekil 4.25. m=1,2 durumunda ilaç verilmeden önceki MC yoğunluğu 71
Şekil 4.26. m=1,2 durumunda ilaç verildikten sonraki MC yoğunluğu..... 71
Şekil 4.27. m=1,2 durumunda ilaç verilmeden önceki Kemotaktik faktör yoğunluğu..... 72
Şekil 4.28. m=1,2 durumunda ilaç verildikten sonraki Kemotaktik faktör yoğunluğu..... 72
Şekil 4.29. m=1,2 durumunda ilaç verilmeden önceki VEGF yoğunluğu..... 73
Şekil 4.30. m=1,2 durumunda ilaç verildikten sonraki VEGF yoğunluğu 73
Şekil 4.31. m=1,2 durumunda Anjiyostatin yoğunluğu..... 74

Şekil 4.32. m=1,2 durumunda İnhibitör yoğunluğu 74
Şekil 4.33. $D_{N_1}(x,y)=D_{N_2}(x,y)=D_{P_1}(x,y)=D_{P_2}(x,y)=D_{M_1}(x,y)=D_{M_2}(x,y)$ difüzyon katsayıları……..75
Şekil 4.34. İlaçsız durumda EC' nin (a) t=34,27, (b) t=45,88, (c) t=48,09, (d) t=48,64, (e) t=49,47, (f) t=55 zamanlarında ECM üzerindeki (damardan tümöre doğru) hareketi 76
Şekil 4.35. İlaçsız durumda PC' nin (a) t=34,27, (b) t=45,88, (c) t=48,09, (d) t=48,64, (e) t=49,47, (f) t=55 zamanlarında ECM üzerindeki hareketi 77
Şekil 4.36. İlaçsız durumda MC' nin (a) t=34,27, (b) t=45,88, (c) t=48,09, (d) t=48,64, (e) t=49,47, (f) t=55 zamanlarında ECM üzerindeki hareketi ……78
Şekil 4.37. İlaçsız durumda Fibronektinin (a) t=34,27, (b) t=45,88, (c) t=48,09, (d) t=48,64, (e) t=49,47, (f) t=55 zamanlarında ECM üzerindeki hareketi ……..79
Şekil 4.38. Lineer durumda (m=1) Fibronektinin (a) t=8,98, (b) t=10,61, (c) t=11,84, (d) t=12,65 zamanlarındaki yoğunluğu 80
Şekil 4.39. Gözenekli ortamda (m=2) Fibronektinin (a) t=14,69,(b) t=30, (c) t=70, (d) t=150 zamanlarındaki yoğunluğu 80
Şekil 4.40. Lineer durumda (m=1) EC' nin (a) t=8,98, (b) t=10,61, (c) t=11,84, (d) t=12,65 zamanlarındaki yoğunluğu 81
Şekil 4.41. Gözenekli ortamda (m=2) EC' nin (a) t=14,69,(b) t=30, (c) t=70, (d) t=150 zamanlarındaki yoğunluğu 81
Şekil 4.42. Lineer durumda (m=1) MC' nin (a) t=8,98, (b) t=10,61, (c) t=11,84, (d) t=12,65 zamanlarındaki yoğunluğu 82
Şekil 4.43. Gözenekli ortamda (m=2) MC' nin (a) t=14,69,(b) t=30, (c) t=70, (d) t=150 zamanlarındaki yoğunluğu 82
Şekil 4.44. Lineer durumda (m=1) PC' nin (a) t=8,98, (b) t=10,61, (c) t=11,84, (d) t=12,65 zamanlarındaki yoğunluğu 83
Şekil 4.45. Gözenekli ortamda (m=2) PC' nin (a) t=14,69, (b) t=30, (c) t=70, (d) t=150 zamanlarındaki yoğunluğu……...83

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Sayısal çözüm için kullanılan parametreler 57

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

EC	:	Endothelial Cell (Endotel Hücre)
ECM	:	Extracellular Matrix (Ekstraselüler Matriks)
MC	:	Macrophage Cell (Makrofaj Hücre)
MCSF	:	Macrophage Colony Stimulating Factor (Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör)
PC	:	Pericyte Cell (Perisit Hücre)
TAMs	:	Tumor Associated Macrophages (Tümör İlişkili Makrofajlar)
VEGF	:	Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotel Büyüme Faktörü)

TÜMÖR ANJİYOGENEZİNDE İKİ BOYUTLU MATEMATİKSEL MODELİN ANALİZİ VE SAYISAL ÇÖZÜMÜ

ÖZET

Anjiyogenez bir dokuda daha önceden mevcut olan kan damarlarından yeni kan damarlarının oluşmasıdır. Anjiyogenez tümörün büyümesi için önemlidir. Endotel hücreler (EC), kılcal damar duvarında bulunan hücrelerdir ve kan damarlarının kaynağıdırlar. Perisit hücreler (PC), EC ler ile birlikte kılcal damar duvarını oluştururlar. Makrofaj hücreler (MC), doğuştan bağışıklık sisteminin bir parçasıdırlar. Yapılan çalışmalar EC ler ve diğer stromal (temel doku) hücreler arasındaki ilişkinin tümör anjiyogenezi için önemli bir katkıya sahip olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, tümör gelişimi için oldukça önem taşıyan anjiyogenezin matematiksel modelini oluştururken (Pamuk, 2000) e ek olarak MC ve PC lerin de yer aldığı iki boyutlu bir matematik model ortaya koyduk. Ortaya koyduğumuz bu iki boyutlu modelin matematiksel analizini yaparak bu üç hücrenin davranışlarını ve tümör gelişimine olan katkılarını nitel olarak elde ettik. Böylece bu hücrelerin tümörlü doku içinde gün bazında ilerleyiş hızlarını, ilacın hangi zamanda hangi dozda verilmesi gerektiğini ortaya koyarak özellikle tümör vaskülarize olmadan ne kadar zaman önce ve hangi dozda ilaç müdahalesi yapılması gerektiğini modeli çok küçük zaman dilimlerinde çözerek, sonuçları da şekiller üzerinde ortaya koyduk. Son olarak gerek matematiksel analiz gerekse de sayısal çözümler sonucunda elde ettiğimiz verilerin biyolojinin özellikle de moleküler biyolojinin gerçekleriyle ne kadar örtüştüğünü tıp alanındaki bilim adamlarıyla da değerlendirip, elde ettiğimiz bu sonuçların sadece laboratuvar ortamında ya da yapay (in vitro) ortamda değil canlı bir organizma (in vivo) için uygulanabilirliğini tartıştık.

Anahtar Kelimeler: Doğrular Yöntemi, Güçlendirilmiş Rastgele Yürüyüş Teorisi, Matematik Modelleme, Michealis-Menten Kinetikleri, Tümör Anjiyogenezi.

THE ANALYSIS AND NUMERICAL SOLUTION OF TWO DIMENSIONAL MATHEMATICAL MODEL IN TUMOR ANGIOGENESIS

ABSTRACT

Angiogenesis is the formation of new blood vessels from the pre-existing blood vessels. Angiogenesis is important for tumor growth. Endothelial cells (EC) are the cells found in the capillary wall, and they are the source of the blood vessels. Pericyte cells (PC) form the capillary wall together with EC. Macrophage Cells (MC) are a part of the innate immune system. The studies have shown that the relationship between EC and other stromal cells has an important contribution for tumor angiogenesis. For example, in (Pamuk, 2000) a mathematical model in which only EC appears has been studied. But, later on, some evidences about the main roles of macrophage and pericyte cells in tumor angiogenesis came out. Therefore, we have constructed a very important mathematical model of tumor angiogenesis, in addition to the model in (Pamuk, 2000) , in which macrophage and pericyte cells appear. We have done the qualitative analysis of the model to obtain the behavior of the three cells and to bring up the contributions of these cells to tumor progression. Therefore, by solving the model numerically over very small time intervals we have determined the daily speed of these cells in a tumoral tissue as well as the time of medicine and the dosage that should be given to the tumoral tissue before vascularization of tumor, also we have provided our results in figures. Finally, we have argued with the scientists from medical faculty of our university that how realistic our results that we obtain from mathematical analyses and numerical solutions are in biology especially in molecular biology, and we have discussed how applicable our results are not only in vitro but also in vivo.

Keywords: Method of Lines, Reinforced Random Walk Theory, Mathematical Modelling, Michealis-Menten Kinetics, Tumor Angiogenesis.

GİRİŞ

Bilimsel bir gerçeği matematiksel bir dille ifade etmeye yardım eden işlem ve düşünce şekline, matematiksel modelleme adı verilir. Günümüzde matematiksel modelleme sadece matematik alanında değil, teknoloji, mimarlık, ekonomi, mühendislik, tıp ve daha birçok farklı alanlarda kullanılmaktadır. Bu çalışmada ise tümör gelişiminde rol oynayan faktörler araştırılıp, bunlar arasındaki ilişki matematiksel olarak modellenmiştir. Bu ise farklı tümör hücresi popülasyonlarının birbirleri ile nasıl etkileşim kurduğunu ve tümör gelişimini nasıl etkilediklerini anlamak konusunda oldukça önem arz etmektedir.

Anjiyogenez bir dokuda daha önceden mevcut olan kan damarlarından yeni kan damarlarının oluşmasıdır. 1971 yılında ünlü tıp doktoru Judah Folkman "Tümörün gelişimi anjiyogeneze bağımlıdır" diyerek anjiyogenezi anlama konusunda bir başlangıç yapmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalar da damarlanmamış tümör hücrelerinin (avasküler evre) $0,5\ mm^3$ hacme kadar difüzyon yolu ile beslenebilirken bu büyüklükten sonra kan damarları ile beslenmeye ihtiyaç duyduğunu kanıtlamıştır. Bu nedenle anjiyogenez tümörün büyümesi için gereklidir. Ayrıca tümörün mikroçevresinde bulunan faktörler de bu süreçte önemli bir rol oynar. Örneğin endotel hücreler (EC), kılcal damar duvarında bulunan hücrelerdir ve kan damarlarının kaynağıdırlar. Önemli bir çoğalabilme ve göç edebilme yeteneğine sahiptirler. EC sayısıyla anjiyogenez arasında bir doğru orantı olduğu görülmüştür. Perisit hücreler (PC), EC ler ile birlikte kılcal damar duvarını oluştururlar. Damar PC kaybettiği zaman tümör oluşumunu tetikleyici kanama olur (Berger ve Song, 2005). Makrofaj hücreler (MC), doğuştan bağışıklık sisteminin bir parçasıdırlar. Dokularda bulunan patojenlerin, ölü hücrelerin yok edilmesinden sorumludurlar.

Bu tez çalışmasında t zaman değişkeni sabit tutularak uzay değişkenlerine göre boyut kavramı kullanılacaktır. Örneğin $f(x,t)$ fonksiyonu $t=t_0 =$ sabit değerinde $f(x,t_0)$ biçiminde bir x uzay değişkeninin bir boyuttaki bir fonksiyonu olur. Benzer

şekilde f(x,y,t) fonksiyonu $t=t_0$ = sabit değerinde $f(x,y,t_0)$ biçiminde x ve y uzay değişkenlerinin iki boyuttaki bir fonksiyonu olur.

(Pamuk, 2000)' de EC lerin yer aldığı iki boyutlu bir matematik model çalışılmıştır ve EC lerin tümör gelişiminde ve tedavisindeki etkileri matematiksel olarak ortaya koyulmuştur. (Pamuk, 2000)' de elde edilen sayısal sonuçların biyolojik gerçeklerle uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. (Levine ve diğ., 2000) de ise EC, PC ve MC' lerin yer aldığı bir boyutlu bir matematik model ele alınmıştır. Bu tez çalışmasında ise (Pamuk, 2000) ve (Levine ve diğ., 2000)' de çalışılan modeler baz alınarak tümör anjiyogenezi için iki boyutta yeni bir çok hücreli matematik model oluşturulmuştur.
Bu tez çalışması beş bölümden oluşmaktadır. Bölüm 1' de, tümör gelişiminde rol oynayan faktörler ile ilgili genel bilgiler ve tez konusu ile ilgili yapılan çalışmalar verilmiştir. Bölüm 2' de, iki boyutta sadece EC' lerin göz önüne alındığı, (Pamuk, 2000)' e ek olarak biyolojik anlamda daha gerçekçi olan MC ve PC' lerin de yer aldığı iki boyutlu bir matematik model elde edilmiştir. Bölüm 3' te, ortaya koyduğumuz bu iki boyutlu modelin matematiksel analizini yaparak bu üç hücrenin davranışlarını ve tümör gelişimine olan katkılarını nitel olarak elde ettik. Bölüm 4' de, ortaya konulan matematiksel modelin uygun bir algoritma oluşturarak sayısal çözümü elde edilmiştir. Elde edilen sayısal çözümlerin neticesinde tümör gelişimi ve ilerleyişi gözlemlenmiştir. Böylelikle tümöre ne zaman ve hangi dozda ilaçla müdahale edilebileceği tespit edilmiştir. Bölüm 5' de ise elde edilen sayısal sonuçların biyolojideki gerçeklerle ne kadar örtüştüğü yorumlanmıştır. Ayrıca elde edilen sonuçların gerçek hastalara uygulanabilirliği tartışılmıştır.

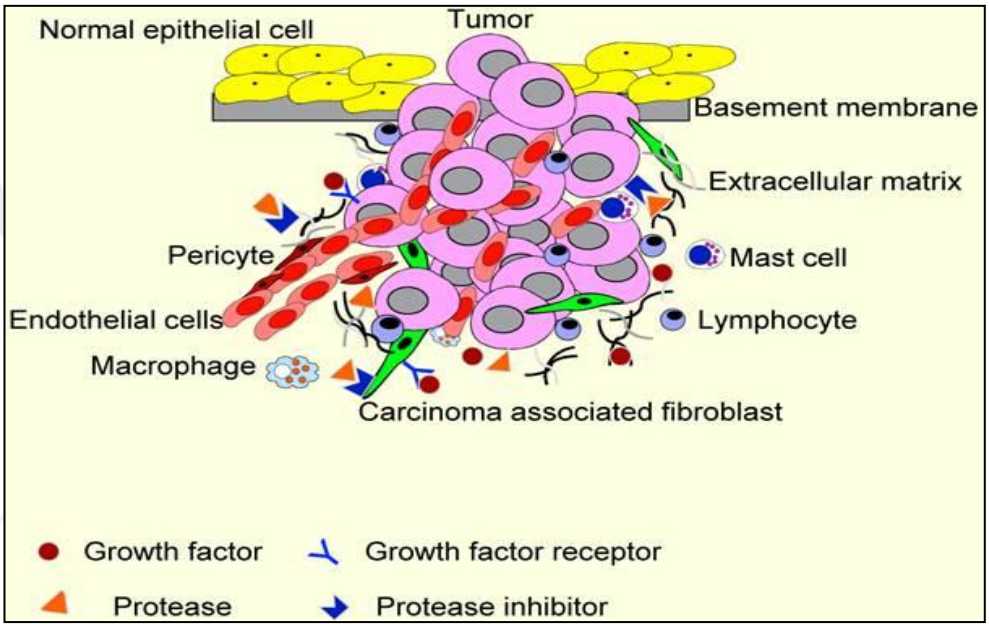
1. GENEL BİLGİLER

Tümör tarafından salgılanan büyüme faktörleri ile birlikte mevcut kan damarlarından yeni kan damarlarının oluşmasına tümör uyarımlı anjiyogenez denir (Folkman, 1971). Anjiyogenez, endotel hücrelerin göçü ve üremesini kontrol ederek avasküler (damarsız) bölgedeki kan dolaşımını sağlar (Risau, 1997). Sağlıklı bir yetişkinde tümör hücreleri normalde durağandır (Han ve Liu, 1999). 1971 de Folkman, New England Journal of Medicine dergisinde tümör büyümesinin anjiyogenez bağımlı olduğu ve anjiyogenezin engellenmesinin tedavi edici olabileceği hipotezini yayınlamıştır (Folkman, 1971). Bu çalışmada ayrıca tümör tarafından yayılan yeni damar filizinin engellenmesi anlamına gelen anti-anjiyogenez terimi tanıtılmıştır. Hipotez, tümörlerin yeni kan damarları olmadan 1-2 mm^3 mikroskobik boyuta ulaşabileceğini öne sürmüştür. Daha sonra bir araya getirilen bulgular tümörün anjiyogenezi uyardığını kanıtlamıştır. Örneğin, avasküler korneada tümör büyümesi doğrusal bir hızda yavaşça ilerlerken, vaskülarizasyondan sonra eksponansiyeldir (Gimbrone ve diğ., 1974). 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 ve kan damarlarının kaynağıdırlar. 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. Tümör gelişimi, tümör çevresindeki çeşitli hücrelerin rol oynadığı bir olaydır. Tümör mikro çevresi başlıca endotel hücreleri, infiltre bağışıklık hücreleri, perisitler, fibroblastlar ve ekstrasellüler matriksden oluşur (Joyce, 2005). Tümör damar sisteminin hem endotel hücrelerin göçü ve üremesi yoluyla var olan damarlardan (anjiyogenez) hem

de kemik iliğindeki öncü hücrelerin güçlendirmesinden (vaskülojenez) türediği kabul edilir (Folkman, 1971; Ding ve diğ., 2008). Yapılan çalışmalar endotel hücreler ve diğer stromal hücreler arasındaki ilişkinin tümör anjiyogenezi için önemli bir katkıya sahip olduğunu göstermiştir (Nyberg ve diğ., 2008). Tümör hücreleri normalde, anjiyogenez gibi hücresel olaylarda baş düzenleyici olmasına rağmen, bu süreçte kemik iliğinden türetilen hücrelerin, özellikle makrofaj ve perisitlerin, temel rolü için bulgular ortaya çıkmıştır (Murdoch ve diğ., 2008). Makrofaj ve perisitlerin her ikisi de tümör türevi kimyasal çekiciler yoluyla tümör kütlesine alınırlar. Bu nedenle, bu doktora tezinde (Pamuk, 2000) e ek olarak makrofaj ve perisit hücrelerinin yer aldığı bir matematik model geliştirilmiştir.

Tümör anjiyogenezi, tümör hücreleri tarafından üretilen pro-anjiyogenik ve anti-anjiyogenik moleküller tarafından düzenlenen karmaşık bir süreçtir (Jain, 2005). Pro-anjiyogenik büyüme faktörleri içinde en iyi karakterize olanı endotel hücreye (EC) özgü olan (Schweiki ve diğ., 1992) vasküler (damarlaşmış) endotel büyüme faktörüdür (VEGF) (Leung ve diğ., 1989) ve bu güçlü bir kemo-çekici ve mitojendir (Klagsbrun ve D'Amore, 1996). Birçok fiziksel olay VEGF nün vasküler geçirgenlik, endotel hücrenin büyümesi, göçü ve canlı kalmasını etkileyebileceğini gösterir (Hicklin ve Ellis, 2005). Bazı kimyasal maddelere ek olarak, oksijen ve ekstrasellüler matriks (ECM) de tümörün yayılma sürecinde rol oynar. VEGF ün uyarması üzerine endotel hücreler, komşu hücreler ve proteolitik (proteinleri parçalayıcı) enzimlerle ilişki kuran dokuları kaybetmeye başlar (Paweletz ve Kneirim, 1989). Bu enzimler bazal zarı ve endotelyum dışındaki hücre dışı destek tabakasını aşındırır, ve kapiller duvarda boşluklar oluşmaya başlar (Pepper, 1997). Bu durumda endotel hücreler ekstrasellüler matriks dışına çıkabilir ve VEGF kaynağına doğru hareket edebilir (Ausprunk ve Folkman, 1977), böylece ana damardan filizlenmeler oluşmaya başlar (Liotta ve diğ., 1991). EC ler ECM yi aşındıran proteolitik enzimleri salgılamaya devam ederler (Pepper, 2001), böylece EC lerin göç etmesi kolaylaşır. EC çoğalması normal endotelyada ender görülür (Han ve Liu, 1999) fakat damar filizlerinin oluşumunda hızlı bir EC artışı gözlemlenir (Ausprunk ve Folkman, 1977; Denekamp ve Hobson, 1982). Dallanma ve döngünün (anastamoz) gözlemlenmesiyle tümöre doğru giderek genişleyen basit bir damar ağı oluşur (Folkman ve Klagsbrun, 1987). Böylece damar filizleri tümöre nüfuz edebilir ve ona büyümesi ve dolaşım yoluyla

metastaz yaparak kanser hücrelerinin riskini arttırması için gerekli besinleri sağlar (Schirrmacher, 1985). Anjiyogenezde rol oynayan VEGF den farklı birçok faktör vardır. Angioprotein ailesinin üyelerinden Ang-1 (Davis ve diğ., 1996) ve Ang-2 (Maisonpierre ve diğ., 1997) önemli anjiyogenez düzenleyici olarak bulunmuşlardır. Anjiyogenezde rol oynayan diğer büyüme faktörlerinden bazıları temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2), dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF-β) dır.

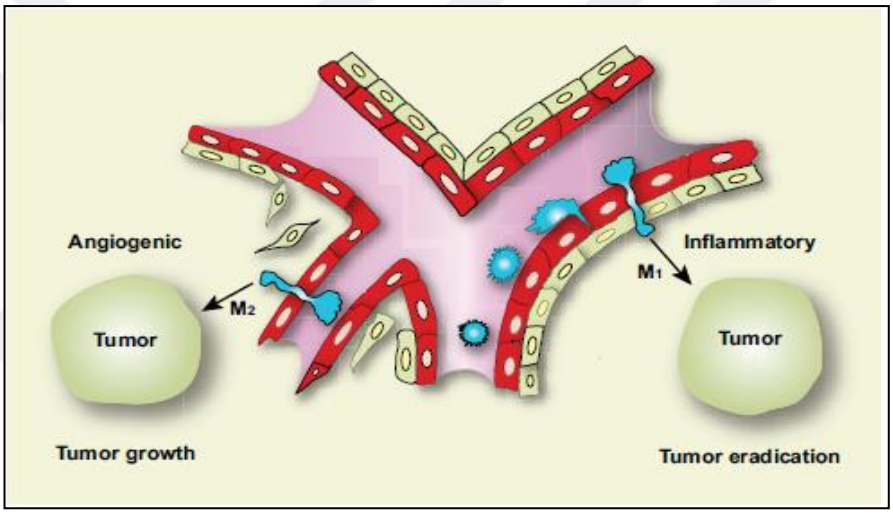


Şekil 1.1. Tümör mikro çevresi (Koontongkaew, 2013)

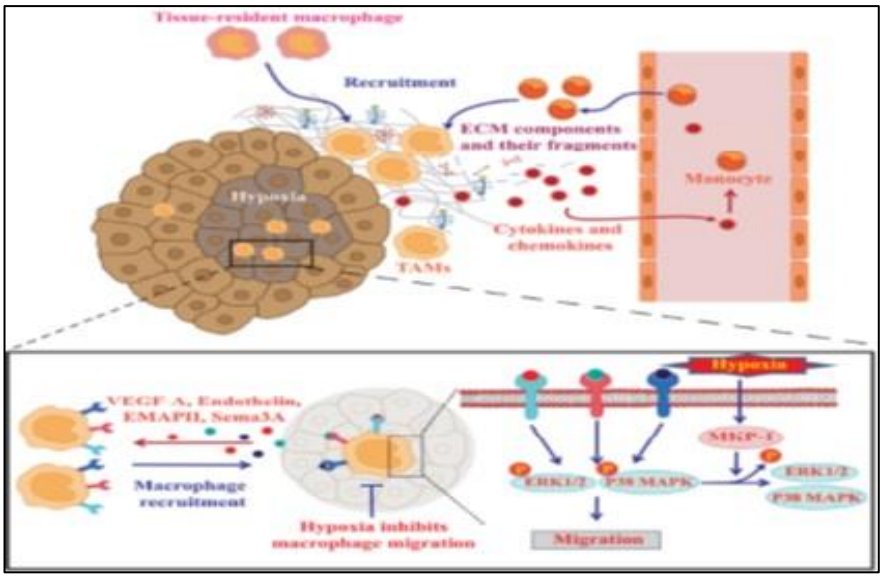
1.1. Makrofajların Tümör Anjiyogenezindeki Rolü

Tümörün mikro çevresinde büyümesi bir çok iç ve dış faktörlerden etkilenir. Bunların içinde en önemli aracı faktör bağışıklık sistemimizdir. Tümör gelişimine karşı önlem almak ve vücuttaki değişime uğramış hücreleri temizlemek için bağışıklık sisteminin aralıksız gözetimi beklenir. Fakat karşıt kanıtlar bağışıklık sisteminin tümör büyümesi ve yayılmasının desteklenmesinde de rol oynadığını göstermiştir (Chockalingam ve Ghosh, 2014). Buna ek olarak, tümör infiltre edici bağışıklık hücreleri de tümör anjiyogenezini ve metastazı destekler. Birçok büyüme faktörü ve sitokinler (hücreler arası sinyal proteini) tümörün bu karmaşık mikro çevresini şekillendirmede rol oynar. Makrofaj koloni uyarıcı faktör (MCSF), çoğu tümörde aşırı üretilen büyüme faktörlerinden biridir. Tümörde bulunan bağışıklık hücrelerinin en yaygın tiplerinden biri tümör ilişkili makrofajlardır (TAMs) (Qian ve

Pollard, 2010; Condeelis ve Pollard, 2006; Pollard, 2004). Tümör ilişkili makrofajlar, tümör dokuları ya da diğer tümör mikro çevresine sızan makrofajlar olarak tanımlanmıştır. Makrofajlar hem pro- hem de anti-tümör aktivitelerde çift role sahip olabilir (Şekil 1.2) (Mantovani ve Sica, 2010). Fakat tümörde, makrofajlar baskın olarak pro-tümör fenotipe sahiptir (Mantovani ve diğ., 2002; Sica ve diğ., 2006). Tümör ilişkili makrofajlar (TAMs) genellikle tümörde oksijenin az olduğu ve avasküler bölgelerde toplanırlar (Şekil 1.3) (Coffelt ve diğ., 2009; Murdoch ve diğ., 2004). Tümörde bulunan makrofajların, çok zayıf anti-kanser aktiviteleriyle birlikte öncelikle M2 fenotipini ifade ettiği kanıtlanmıştır (Behnes ve diğ., 2014; Rego ve diğ., 2014).

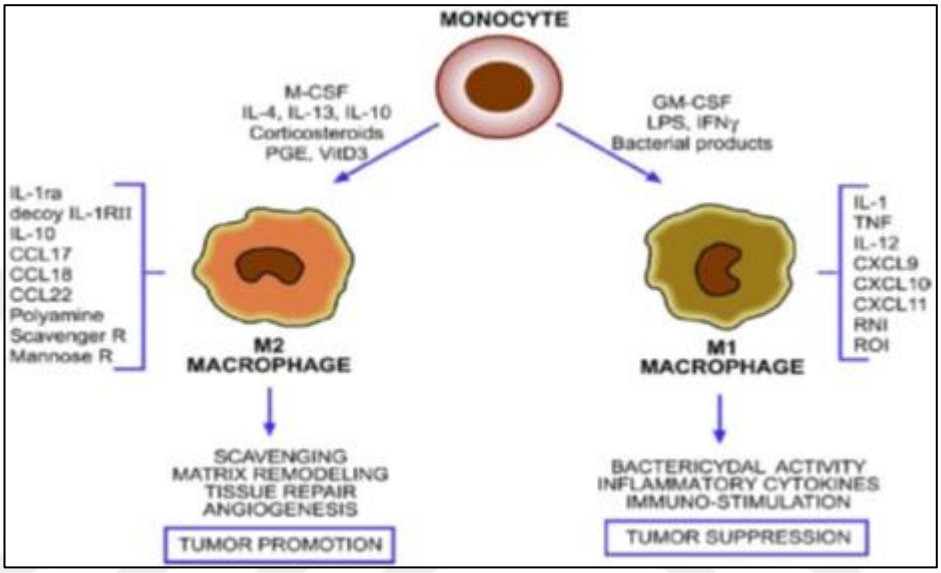


Şekil 1.2. Makrofajların pro-tümör ve anti-tümör aktiviteleri



Şekil 1.3. Makrofajlar oksijenin az olduğu bölgelere göç ederler

TAMs, tümör büyümesi, tümör anjiyogenezi, bağışıklık sisteminin baskılanması, metastaz ve kemo-direnci etkileyen tümör mikro çevresinin kritik bir bileşenidir. Toplanan kanıtlar, makrofajların ağırlıklı olarak doku mikro çevreleri ve/veya inflamatuar (iltihaplı) durumlara göre iki büyük alt gruba farklılaştığını gösterir; bunlar pro-inflamatuar M1-tip ya da anti-inflamatuar M2-tip makrofajlar olarak adlandırılır (Şekil 1.4) (Mantovani ve diğ., 2005; Komohara ve diğ., 2014).

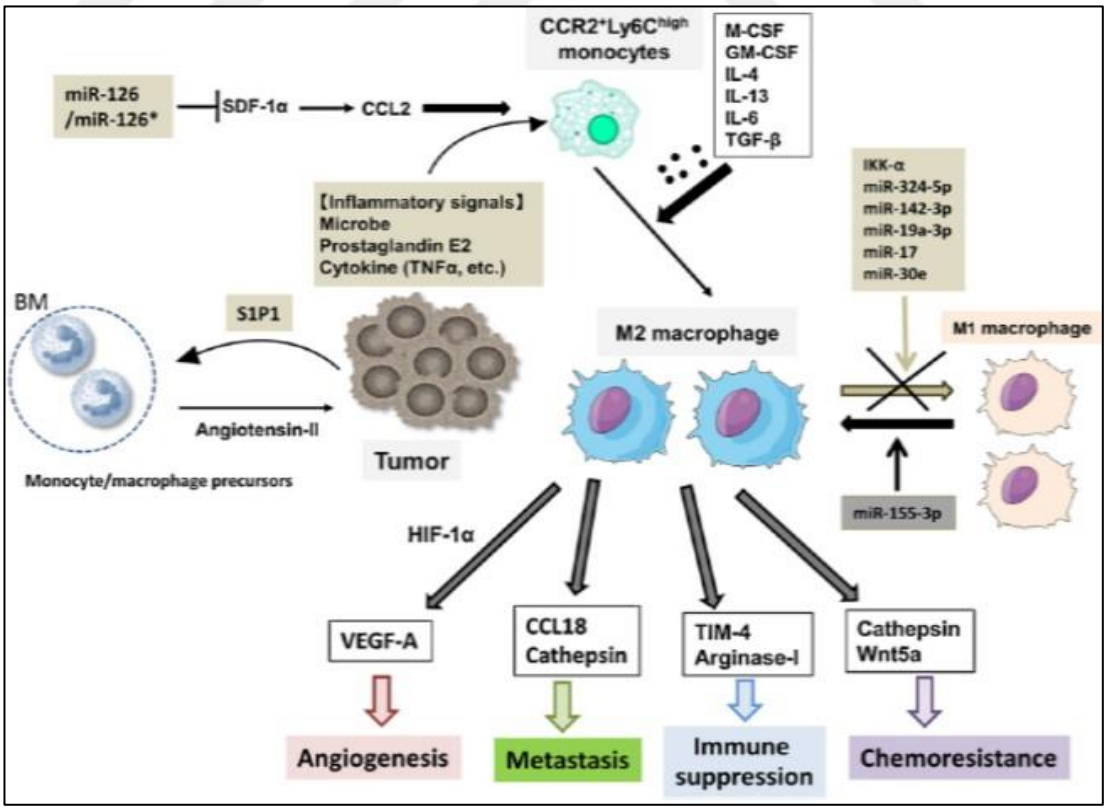


Şekil 1.4. Monositler makfofajların fenotipik ve fonksiyonel olarak farklı iki alt grubuna ayrılır

VEGF, EC lerin üremesini arttıran ve kan damarlarının oluşumunu uyaran, iyi bilinen bir anjiyogenik büyüme faktörüdür. VEGF in büyük miktarı TAM ların yanı sıra tümör hücreleri tarafından da salgılanır (Harmey ve diğ., 1998; Schoppmann ve diğ., 2002; Mantovani ve diğ., 2006). VEGF ve onun reseptörlerinin yüksek üretimi sonucunda tümör büyümesi ve saldırısına meme kanseri (Bachelder ve diğ., 2002), prostat kanseri (Soker ve diğ., 2001), glioblastoma (Plate ve diğ., 1994), yumurtalık kanseri (Boocock ve diğ., 1995), kolon kanseri (Takahashi ve diğ., 1995) ve karaciğer kanseri (Yoshiji ve diğ., 1999) gibi birçok tümörde rastlanmıştır. MCSF, monositleri tümörün içine çekmesinin dışında, monositlerdeki VEGF üretiminin düzenleyicisi olarak da rol oynar (Eubank ve diğ., 2003; Curry ve diğ., 2008).

Makrofajlar, sitokinler ve direkt olarak EC fonksiyonlarını ve yeni kan damar oluşumunu düzenleyen matriks-bozucu enzimleri üretmek için tümör hücreleri ile etkileşime girerek uyarılırlar (Solinas ve diğ., 2009). Perisitler, endotel hücreler için

hem destek hem de yaşama sinyalleri sağlayan vasküler olgunlaşma sürecine dahil edilir (Song ve diğ., 2009). Tümör ilerlemesinde makrofaj ve perisitlerin temel rolü (Joyce, 2005; Murdoch ve diğ., 2008; Solinas ve diğ., 2009) da kapsamlı olarak incelenmiştir. Makrofajlar tümör kütlesinin %50 kadarını temsil eder, ve tümör ilerlemesi ve anjiyogenezin düzenlenmesinde hayati rol oynar (Ding ve diğ., 2012). TAM lar tümör anjiyogenezinde önemli bir etkiye sahiptir. Klinik bulgular, yüksek TAM seviyesi ile beyin, prostat, akciğer, karaciğer gibi kanser çeşitlerinin kötü seyri arasında bir korelasyon olduğunu gösterir. Makrofaj infiltrasyonu (sızıntı) bu kanserlerdeki tümör anjiyogenezi ile ilişkilidir. TAM ların pro-anjiyogenik rolü deneysel fare modellerinde kanıtlanmıştır (Ding ve diğ., 2012). VEGF, temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), trombosit-türevli büyüme faktörü (PDGF) ve tümör büyüme faktörü-alfa (TGF-α) gibi çeşitli büyüme faktörleri TAM lar tarafından üretilir. Bu faktörler iyi bilinen pro-anjiyogenik moleküllerdir ve çoğunlukla TAM lar hipoksiye (oksijen azlığı) maruz kaldığında ifade edilirler (Bicknell ve Harris, 1991). Bunların arasında VEGF, anjiyogenezde TAM ların düzeni için temel belirleyicidir.



Şekil 1.5. Tümör ilişkili makrofajların pro-tümör aktiviteleri, farklılaşması ve sisteme dahil edilmesini düzenleyen yollar

1.2. Perisitlerin Tümör Anjiyogenezindeki Rolü

Perisitler EC üremesi, göçü ve stabilizasyonunda önemli bir rol oynar. EC ler, sırasıyla, perisit öncü hücre populasyonunun genişlemesini ve aktivasyonunu teşvik eder. Perisitler genellikle damar duvarını stabilize eden, EC üremesini ve dolayısıyla yeni damar gelişimini kontrol eden hücreler olarak değerlendirilir.

Anjiyogenez sürecinde oluşan fonksiyonel kan damarları EC ve perisitlerin birleşimidir (Bergers ve Song, 2005; Gerhardt ve Betsholtz, 2003; Gerhardt ve Semb, 2008). PC ler ya EC tüpü ile birleşir ya da bunun etrafında sürekli olmayan tek bir hücre tabakası oluştururken, EC ler tüm kan damarları boyunca tek bir hücre tabakası oluştururlar (Bergers ve Song, 2005; Kalluri, 2003; Kalluri ve Zeisberg, 2006). Son zamanlarda endostatin gibi EC hedefli inhibitörler klinikte anti-tümör ilaç olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Hanahan ve Folkman, 1996; O'Reilly ve diğ., 1997). Fakat sonuçlar sadece EC leri hedef almanın tahmin edildiği kadar etkili olmadığını göstermiştir (Bergers ve Song, 2005; Benjamin ve diğ., 1999; Bergers ve diğ., 2003). Bunu şöyle açıklayabiliriz; anti-anjiyogenik inhibitörler esas olarak perisitlerin kapsamasına ihtiyacı olan olgunlaşmamış EC leri hedef alır, bu ise perisit ile ilişkili olgun damarda sınırlı etki olduğunu gösterir (Bergers ve diğ., 2003; Bono ve diğ., 2010). Böylece EC hedefli ilaçlar ile yapılan tedaviler özellikle olgunlaşmamış damarları etkiler fakat tümörün ilerlemesini kolaylaştıran oksijen ve besin taşımasında pozitif bir faktör olarak gösterilen vasküler normalizasyon sürecini geliştirir (Jain ve Booth, 2003; Jain, 2005). Bu yüzden PC ler anti-anjiyogenik terapi için önemli bir terapatik (tedavi edici) hedef olarak görülmüştür.

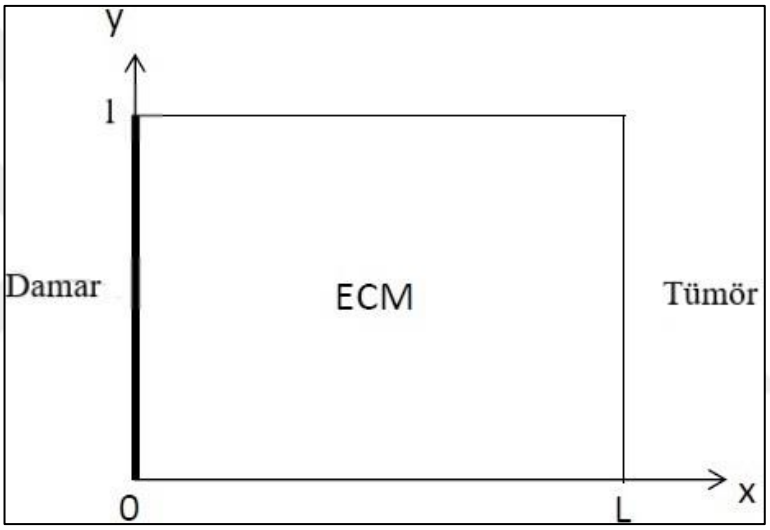
1.3. Tümör Anjiyogenezinin Matematiksel Modellemesi ile İlgili Yapılmış Çalışmalar

Bir anjiyogenez olayını bütünüyle anlayabilmek için öncelikle biyolojik gerçekleri yansıtan bir model ortaya konup, bu modelin yapılacak matematiksel analizlerden elde edilecek sonuçlarla desteklenmesi büyük önem arz etmektedir. Tümör anjiyogenezinin matematiksel modellenmesi birçok araştırmacı tarafından çalışılmıştır. Bu çalışmalara örnek olarak (Chaplain ve Stuart, 1993), (Chaplain ve diğ., 1995), (Byrne ve Chaplain, 1995) ve (Holmes ve Sleeman, 2000) gösterilebilir. Bu çalışmalardaki modelleme yaklaşımının bir dezavantajı, damar dallanması ve

döngüsü, ortaya çıkan kapiller ağın morfolojik özellikleri gibi süreçlerin mikroskobik özelliklerini gözlemlemek için yetersiz olmasıdır. Bu yüzden bazı araştırmacılar tümör anjiyogenezinin ayrık, ya da mikroskobik, modellerini formüle etmişlerdir. Bunlar genellikle stokastik (tahmini, olasılıksal) bir element içerir ve ayrı ayrı hücrelerin seviyesinde modellenir (Stokes ve Lauffenburger, 1991; Turner ve Sherratt, 2002). (Anderson ve diğ., 1997) çalışmasında sürekli bir modelden diskritizasyon (ayrıklaştırma) yoluyla hücrelerin hareketi için ayrık bir model türetilmiştir. Bu yöntem anjiyogenezdeki endotel hücre hareketi (Anderson ve Chaplain, 1998) ve tümör hücre istilasının (Anderson ve diğ., 2000) ayrık modellerini oluşturmak için kullanılmıştır. Ayrıca güçlendirilmiş rastgele yürüyüş (reinforced random walks) teorisi yoluyla sürekli ve ayrık modelleme yaklaşımları arasında bağlantı kuran modeller de geliştirilmiştir. Bu teori 1990 da Davis tarafından geliştirilmiştir ve biyolojik bağlamda ilk kez 1997 de Othmer ve Stevens tarafından kullanılmıştır. (Levine ve diğ., 2000; 2001a; b; Sleeman ve Wallis, 2002; Plank ve Sleeman, 2003) tümör anjiyogenezini bu teoriyi kullanarak modellemişlerdir. (Anderson ve diğ., 1997) de çalışılan yöntemin aksine, (Othmer ve Stevens, 1997) de ele alınan modeller ortamı çevreleyen biyolojiden direkt olarak elde edilmesi avantajına sahiptir.

2. TÜMÖR GELİŞİMİNİN MATEMATİKSEL MODELLENMESİ

Bu bölümde vereceğimiz matematiksel modelimizin bir ve iki boyutlu geometrisini, aşağıdaki gibi bir dikdörtgen bölge olduğu varsayılıp, buna göre model denklemlerimiz oluşturulmuştur. Şekil 2.1' de, y-ekseni üzerinde sağlıklı bir kılcal damarın, $x=L$ doğrusu üzerinde bir tümör kaynağının olduğu ve bölgenin içinin ise ECM olduğu varsayılmaktadır.



Şekil 2.1. Matematiksel modelimizin şeması

2.1. Bir Boyuttaki Denklemler

$u, v, c, f, a, 1_a, c_a$ sırasıyla kemotaktik faktör, VEGF, toplam enzim, fibronektin, anjiyostatin, inhibitör ve aktif enzim olmak üzere bir boyuttaki (damar üzerindeki) boyutsuzlaştırılmış denklemler (Levine ve diğ., 2000) Denklem (2.1) ile verilmiştir,

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

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

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

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \beta f_M(1-f)f\eta - \frac{\lambda_4 c_a f c_{a_0}}{1+\nu_4 f}, \qquad (2.1)$$

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

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

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

Burada $u_r(y,t), v_r(y,t)$ kaynak fonksiyonları ve $a_r(y,t)$ anjiyostatin (ilaç) miktarını ifade etmektedir. Ayrıca $\lambda_i, \nu_i, (i=1,2,3,4), \beta, f_M, \nu_e$ pozitif sabitlerdir.

η, σ, m sırasıyla endotel, perisit ve makrofaj hücre olmak üzere damar üzerindeki hücre hareketleri Denklem (2.2) ile verilmiştir (Levine ve diğ.,2000);

$$\frac{\partial \eta}{\partial t} = D_1 \frac{\partial}{\partial y}\left(\eta \frac{\partial}{\partial y}\left(\ln \frac{\eta}{\tau_1}\right)\right), \quad \tau_1(c_a,f) = \left(\frac{c_a+\alpha_1}{c_a+\alpha_2}\right)^{\gamma_1}\left(\frac{f+\beta_1}{f+\beta_2}\right)^{\gamma_2},$$

$$\frac{\partial \sigma}{\partial t} = D_2 \frac{\partial}{\partial y}\left(\sigma \frac{\partial}{\partial y}\left(\ln \frac{\sigma}{\tau_2}\right)\right), \quad \tau_2(f) = \left(\frac{f+\alpha_3}{f+\alpha_4}\right)^{\gamma_3}, \qquad (2.2)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = D_3 \frac{\partial}{\partial y}\left(m \frac{\partial}{\partial y}\left(\ln \frac{m}{\tau_3}\right)\right), \quad \tau_3(u) = \left(\frac{u+\beta_3}{u+\beta_4}\right)^{\gamma_4},$$

burada $\tau_i, (i=1,2,3)$ ler ihtimal yoğunluk fonksiyonları, $\alpha_i, \beta_i, \gamma_i\,(i=1,2,3,4)$ ler pozitif sabitlerdir. Şimdi de iki boyuttaki (ECM içinde) enzim ve hücre hareket denklemleri elde edilecektir.

2.2. Enzim 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.

En temel enzim reaksiyonlarından biri ilk kez 1913 yılında Leonor Michaelis ve Maud Menten tarafından ortaya atılmıştır. Öncelikle Denklem (2.3) ile verilen aşağıdaki basit enzim reaksiyonu ele alınsın;

$$X \xrightarrow{k_1} Y \xrightarrow{k_2} Z. \tag{2.3}$$

Bu reaksiyon Michaelis-Menten kinetikleri ile ifade edilecek olursa Denklem (2.4) elde edilir;

$$\begin{aligned} \frac{d[X]}{dt} &= -k_1[X], \\ \frac{d[Y]}{dt} &= k_1[X] - k_2[Y], \\ \frac{d[Z]}{dt} &= k_2[Y]. \end{aligned} \tag{2.4}$$

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.

Şimdi bu bilgilerden yola çıkarak kimyasal kinetiklerden iki boyutlu 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). Bu ise Denklem (2.5) ile ifade edilir;

$$V_T + R_E \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\leftrightarrow}} [R_E V_T] \xrightarrow{k_2} C_T + R_E. \tag{2.5}$$

K makrofajları toplayan reseptörü, R_{M_a} makrofaj hücre duvarındaki reseptörü göstermek üzere (Levine ve diğ., 2000), Denklem (2.6) aşağıdaki gibidir;

$$K + R_{M_a} \underset{k_{-3}}{\overset{k_3}{\leftrightarrow}} [R_{M_a} K] \xrightarrow{k_4} V_M + R_{M_a}. \tag{2.6}$$

C_M enzimini üretmek için de Denklem (2.5) deki mekanizma geçerlidir (Levine ve diğ., 2000) ve bu Denklem (2.7) ile verilir;

$$V_M + R_E' \underset{k_{-1}'}{\overset{k_1'}{\leftrightarrow}} [R_E' V_M] \xrightarrow{k_2'} C_M + R_E'. \tag{2.7}$$

A anjiyostatini ve R_{EA} endotel hücre duvarındaki protein reseptörünü göstermek üzere I inhibitörünün üretimi için Denklem (2.8) ile verilen mekanizma gerçekleşir;

$$A + R_{EA} \underset{k_{-5}}{\overset{k_5}{\leftrightarrow}} [R_{EA} A] \xrightarrow{k_6} I + R_{EA}. \tag{2.8}$$

F, fibronektinin bozulması için Denklem (2.9) ile verilen Michealis-Menten katalitik reaksiyonu (Levine ve diğ., 2000);

$$C_A + F \xrightarrow{k_7} [FC_A] \xrightarrow{k_8} F' + C_A, \tag{2.9}$$

şeklindedir.

C_A aktif enzim, C_I inaktif enzim olmak üzere, anjiyostatin bir enzim inhibitörü olarak düşünülürse Denklem (2.10) geçerli olur (Levine ve diğ., 2000);

$$A+C_A \leftrightarrow C_I. \tag{2.10}$$

Denklem (2.10) un dengede olduğu varsayılırsa $[C_I]=\nu_e[A][C_A]$ eşitliği elde edilir. Burada ν_e denge katsayısıdır. Genelde, Denklem (2.10) tamdır. Bu ise $\nu_e >> 1$ olması anlamına gelir (Levine ve diğ., 2000).
Eğer,

$$C_A+I \leftrightarrow C_I, \tag{2.11}$$

Denklem (2.11) ile verilen mekanizma geçerli ise $[C_I]=\nu_e[I][C_A]$ dır.

Aktif enzimin konsantrasyonu Denklem (2.12) ile ifade edilir (Levine ve diğ., 2000),

$$[C_A]=\frac{[C]}{1+\nu_e[I]}, \tag{2.12}$$

burada anjiyostatin bir inhibitör ise $I=A$ dır.

Eğer $k_i^{'}=k_i, R_E^{'}=R_E, V_T=V_M=V, C_T=C_M=C$ olarak alınırsa Denklem (2.13) elde edilir;

$$\begin{aligned}
&V+R_E \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\leftrightarrow}} [R_E V] \xrightarrow{k_2} C+R_E,\\
&K+R_{M_a} \underset{k_{-3}}{\overset{k_3}{\leftrightarrow}} [R_{M_a} K] \xrightarrow{k_4} V_M+R_{M_a},\\
&A+R_{EA} \underset{k_{-5}}{\overset{k_5}{\leftrightarrow}} [R_{EA} A] \xrightarrow{k_6} I+R_{EA},\\
&C_A+I \leftrightarrow C_I.
\end{aligned} \tag{2.13}$$

Anjiyostatin bir inhibitör olduğunda Denklem (2.14) geçerli olur;

$$C_A + A \leftrightarrow C_I. \quad (2.14)$$

U= K nın konsantrasyonu

V= Anjiyogenik faktörün konsantrasyonu

C= Proteolitik 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

$L_m=[R_{M_a} K]$ ara kompleksinin konsantrasyonu

F= Fibronektinin yoğunluğu

A= Anti-anjiyogenik faktörün yoğunluğu

N= Endotel hücre yoğunluğu

S= Perisit hücre yoğunluğu

M= Makrofaj hücre yoğunluğu

I_a = Proteaz inhibitörünün yoğunluğu

C_a = Aktif proteolytic enzimin yoğunluğu

C_i = İnhibe edilmiş proteolytic enzimin yoğunluğu

olarak alınsın.

Anjiyostatinin inhibitör olduğu durumda Denklem (2.15) geçerli olur,

$$C_A = \frac{C}{1+\nu_e A}. \quad (2.15)$$

Eğer anjiyostatin bir inhibitör substratı ise Denklem (2.16) geçerli olur,

$$C_A = \frac{C}{1+\nu_e I_A}. \quad (2.16)$$

Denklem (2.13)' e kütle korunum yasası uygulanırsa Denklem (2.17) elde edilir;

$$\frac{\partial U}{\partial t} = -k_3 R_m U + k_{-3} L_m,$$

$$\frac{\partial R_m}{\partial t} = -k_3 R_m U + (k_{-3} + k_4) L_m,$$

$$\frac{\partial L_m}{\partial t} = k_3 R_m U - (k_{-3} + k_4) L_m,$$

$$\frac{\partial V}{\partial t} = k_4 L_m - k_1 R V + k_{-1} L,$$

$$\frac{\partial R}{\partial t} = -k_1 R V + (k_{-1} + k_2) L,$$

$$\frac{\partial L}{\partial t} = k_1 R V - (k_{-1} + k_2) L, \qquad (2.17)$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = k_2 L,$$

$$\frac{\partial A}{\partial t} = k_{-5} L_a - k_5 A R_a,$$

$$\frac{\partial R_a}{\partial t} = -k_5 A R_a + (k_{-5} + k_6) L_a,$$

$$\frac{\partial L_a}{\partial t} = k_5 A R_a - (k_{-5} + k_6) L_a,$$

$$\frac{\partial I_a}{\partial t} = k_6 L_a.$$

Denklem (2.9) için standart Michealis-Menten kinetikleri uygulanırsa Denklem (2.18) elde edilir;

$$\frac{\partial F}{\partial t} = -\frac{\lambda_4 C_A F}{1 + \nu_4 F}, \qquad (2.18)$$

burada $\lambda_4 = k_8$ ve $\nu_4 = \frac{k_8}{k_7}$ dir.

Denklem (2.17)' deki yedinci denklemde enzimin bozunma miktarı göz önüne alınırsa Denklem (2.19) elde edilir;

$$\frac{\partial C}{\partial t}=k_2 L-\mu C, \tag{2.19}$$

burada μ bozunma katsayısıdır.

Endotel hücrelerin fibronektin üretebildiği biliniyor. Buna göre Denklem (2.18) aşağıdaki forma dönüştürülebilir,

$$\frac{\partial F}{\partial t}=\beta(F_M-F)F-\frac{\lambda_4 C_A F}{1+\nu_4 F}. \tag{2.20}$$

Denklem (2.20)' de F_M, fibronektinin maksimal değeridir. F, F_M değerine ulaşırsa EC ler fibronektin üretimlerini durdururlar.

Başlangıçta L_m, L ve L_a ara kompleksleri bulunmadığından, $L_m(x,y,0)=L(x,y,0)=L_a(x,y,0)=0$ dır.

Denklem (2.17)' den Denklem (2.21) aşağıdaki gibi elde edilir;

$$\frac{\partial R_m}{\partial t}+\frac{\partial L_m}{\partial t}=0 \Rightarrow R_m(x,y,t)+L_m(x,y,t)=R_m(x,y,0),$$

$$\frac{\partial R_a}{\partial t}+\frac{\partial L_a}{\partial t}=0 \Rightarrow R_a(x,y,t)+L_a(x,y,t)=R_a(x,y,0), \tag{2.21}$$

$$\frac{\partial R}{\partial t}+\frac{\partial L}{\partial t}=0 \Rightarrow R(x,y,t)+L(x,y,t)=R(x,y,0).$$

Michealis-Menten hipotezinden L_m, L ve 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 Denklem (2.17)' de yerlerine konursa Denklem (2.22) deki sistem elde edilir;

$$L_m(x,y,t)=\frac{\nu_2 U(x,y,t)R_m(x,y,0)}{1+\nu_2 U(x,y,t)},$$

$$R_m(x,y,t)=\frac{R_m(x,y,0)}{1+\nu_2 U(x,y,t)},$$

$$R(x,y,t)=\frac{R(x,y,0)}{1+\nu_1 V(x,y,t)},$$

$$L(x,y,t)=\frac{\nu_1 R(x,y,0)V(x,y,t)}{1+\nu_1 V(x,y,t)}, \qquad (2.22)$$

$$R_a(x,y,t)=\frac{R_a(x,y,0)}{1+\nu_3 A(x,y,t)},$$

$$L_a(x,y,t)=\frac{\nu_3 R_a(x,y,0)A(x,y,t)}{1+\nu_3 A(x,y,t)}.$$

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

Eşitlik (2.22), Denklem (2.17)' de kullanılırsa $t>>\varepsilon>0$ için Denklem (2.23) ile verilen sistem elde edilir;

$$\frac{\partial U}{\partial t}=-\frac{\nu_2 k_4 U R_m(x,y,0)}{1+\nu_2 U},$$

$$\frac{\partial V}{\partial t}=\frac{\nu_2 k_4 U R_m(x,y,0)}{1+\nu_2 U}-\frac{\nu_1 k_2 V R(x,y,0)}{1+\nu_1 V},$$

$$\frac{\partial C}{\partial t}=\frac{\nu_1 k_2 V R(x,y,0)}{1+\nu_1 V}, \qquad (2.23)$$

$$\frac{\partial A}{\partial t}=-\frac{\nu_3 k_6 A R_a(x,y,0)}{1+\nu_3 A},$$

$$\frac{\partial I_a}{\partial t}=\frac{\nu_3 k_6 A R_a(x,y,0)}{1+\nu_3 A}.$$

Denklem (2.23)' de $R_m(x,y,0)$, $R(x,y,0)$ ve $R_a(x,y,0)$ yerine sırasıyla $R_m(x,y,t)$, $R(x,y,t)$ ve $R_a(x,y,t)$ yazılabilir. Bu durumda, $\lambda_1=\nu_1 k_2$, $\lambda_2=\nu_2 k_4$ ve $\lambda_3=\nu_3 k_6$ denirse ECM içindeki denklemler Denklem (2.24) ile verilen sistem biçiminde elde edilir,

$$\frac{\partial U}{\partial t}=\nabla.(D_U(x,y,t)\nabla(U^m))-\frac{\lambda_2 UM}{1+\nu_2 U}+U_r(x,y,t),$$

$$\frac{\partial V}{\partial t}=\nabla.(D_V(x,y,t)\nabla(V^m))+\frac{\lambda_2 UM}{1+\nu_2 U}-\frac{\lambda_1 VN}{1+\nu_1 V}+V_r(x,y,t),$$

$$\frac{\partial C}{\partial t}=\frac{\lambda_1 VN}{1+\nu_1 V}-\mu C,$$

$$\frac{\partial A}{\partial t}=\nabla.(D_A(x,y,t)\nabla(A^m))-\frac{\lambda_3 AN}{1+\nu_3 A}+a_r(y,t)H(F_{min}-F), \qquad (2.24)$$

$$\frac{\partial I_a}{\partial t}=\frac{\lambda_3 AN}{1+\nu_3 A},$$

$$\frac{\partial F}{\partial t}=\nabla.\left(\frac{D_F(x,y,t)\nabla F}{|\nabla F|}\right)|\nabla F|+\beta(F_M-F)F-\frac{\lambda_4 C_A F}{1+\nu_4 F}.$$

K (makrofajları toplayan reseptör) nın konsantrasyonu, anjiyogenik faktörün konsantrasyonu, anti-anjiyogenik faktörün konsantrasyonu ve fibronektinin konsantrasyonunun ECM içine doğru yayılması beklendiğinden Denklem (2.24)' ün birinci, ikinci, dördüncü ve altıncı denklemlerine difüzyon terimleri eklenmiştir. D_U, D_V, D_A ve D_F sırasıyla makrofaj toplayan reseptör, anjiyogenik faktör, anjiyostatin ve fibronektin için difüzyon fonksiyonlarıdır. Ayrıca fibronektin çok yavaş yayıldığından, fibronektinin difüzyonunu klasik difüzyon teorisi yardımı ile gösteremeyiz. Bunun için fibronektinin ortalama eğriliği, $\nabla.\left(\frac{\nabla F}{|\nabla F|}\right)$, kullanılmıştır.

U^m, V^m ve A^m $(m \geq 1)$ değişkenleri gözenekli ortamları (porous medium) ifade etmektedir. $U_r(x,y,t)$ ve $V_r(x,y,t)$ ise kaynak fonksiyonları olup, $a_r(y,t)$ sisteme tedavi amaçlı verilecek olan ilaç miktarını belirleyici bir fonksiyondur. Dikkat edilirse $F<F_{min}$ olmadıkça tedavi başlamamış olur yani sistemde ilaç yok demektir. Denklem (2.24)' ün altıncı denkleminin sağ tarafındaki ilk terim "ortalama eğrilik" olarak adlandırılır ve Denklem (2.25) ile tanımlanır;

$$\kappa=\nabla.\left(\frac{\nabla F}{|\nabla F|}\right). \tag{2.25}$$

Ayrıca H, Heaviside fonksiyonu, Denklem (2.26) biçimindedir;

$$H(x)=\begin{cases}1, & x \geq 0\\ 0, & x < 0\end{cases}. \tag{2.26}$$

2.3. Güçlendirilmiş Rastgele Yürüyüş Teorisi

Hücre hareket denklemlerimizi güçlendirilmiş rastgele yürüyüş (reinforced random walks) teorisi yoluyla elde edeceğiz. Bu teori 1990 da Davis tarafından geliştirilmiştir ve biyolojik bağlamda ilk kez 1997 de Othmer ve Stevens tarafından kullanılmıştır. (Levine vd., 2000, 2001a, 2001b; Sleeman ve Wallis, 2002; Plank ve Sleeman, 2003) de tümör anjiyogenezi bu teori kullanılarak modellenmiştir. Bu modellerin avantajı ortamı çevreleyen biyolojiden direkt olarak elde edilmeleridir.

Bir boyuttaki hücre hareket denklemleri için güçlendirilmiş rastgele yürüyüş teorisi (Levine ve diğ., 2000; 2001) de detayı ile verilmiştir.

$\tau_{n,m}^{i\pm}$ ihtimal yoğunluk fonksiyonunu (nk,mk) konumundan i=h (sola veya sağa) veya i=ν (aşağı veya yukarı) konumuna hareketi ifade etmek üzere, $N_{n,m}(t)$ nin zamana göre değişimi (Othmer ve Stevens, 1997),

$$\begin{aligned}\frac{\partial N_{n,m}(t)}{\partial t}=&\tau_{n-1,m}^{h_+}(W)N_{n-1,m}+\tau_{n+1,m}^{h_-}(W)N_{n+1,m}-\left(\tau_{n,m}^{h_+}(W)+\tau_{n,m}^{h_-}(W)\right)N_{n,m}\\&+\tau_{n,m-1}^{\nu_+}(W)N_{n,m-1}+\tau_{n,m+1}^{\nu_-}(W)N_{n,m+1}-\left(\tau_{n,m}^{\nu_+}(W)+\tau_{n,m}^{\nu_-}(W)\right)N_{n,m}\end{aligned} \tag{2.27}$$

Denklem (2.27) ile belirlenir. Burada W iki boyutlu kafeste her bir yönde yarım adım boyu ile tanımlanır, bu ise,

$$W=\left(...,W_{n-1/2,m},W_{n+1/2,m},W_{n,m},W_{n,m-1/2},W_{n,m+1/2}\right) \tag{2.28}$$

Denklem (2.28) ile ifade edilir.

Herhangi bir yöndeki hareket için her bir yöndeki (sağ, sol, alt, üst) bekleme zamanının sabit olduğunu varsayıyoruz ve bunu,

$$\tau_{n,m}^{h_+}(W)+\tau_{n,m}^{h_-}(W)+\tau_{n,m}^{v_+}(W)+\tau_{n,m}^{v_-}(W)=4\lambda \tag{2.29}$$

Denklem (2.29) ile veriyoruz.

Daha sonra normalize edilmiş ihtimal yoğunluklarının sadece en yakın komşuluklar ile tanımlandığını varsayalım. Böylece Denklem (2.30) ve Denklem (2.31) aşağıdaki şekilde tanımlanabilir;

$$\tau_{n,m}^{h\pm}=4\lambda\frac{\tau(W_{n\pm1/2,m})}{\tau(W_{n-1/2,m})+\tau(W_{n+1/2,m})+\tau(W_{n,m-1/2})+\tau(W_{n,m+1/2})}=4\lambda N^{h\pm}(W), \tag{2.30}$$

$$\tau_{n,m}^{v\pm}=4\lambda\frac{\tau(W_{n,m\pm1/2})}{\tau(W_{n-1/2,m})+\tau(W_{n+1/2,m})+\tau(W_{n,m-1/2})+\tau(W_{n,m+1/2})}=4\lambda N^{v\pm}(W),. \tag{2.31}$$

Şimdi ana denklem, Denklem (2.32) şeklinde olur (Othmer ve Stevens,1997),

$$\begin{aligned}\frac{1}{4\lambda}\frac{\partial N_{n,m}}{\partial t}&=N^{h+}\left(W_{n-1/2,m},W_{n-3/2,m},W_{n-1,m-1/2},W_{n-1,m+1/2}\right)N_{n-1,m}\\&+N^{h-}\left(W_{n+1/2,m},W_{n+3/2,m},W_{n+1,m-1/2},W_{n+1,m+1/2}\right)N_{n+1,m}\\&-2N^{h+}\left(W_{n+1/2,m},W_{n-1/2,m},W_{n,m-1/2},W_{n,m+1/2}\right)N_{n,m}\\&+N^{v+}\left(W_{n,m-1/2},W_{n,m-3/2},W_{n-1/2,m-1},W_{n+1/2,m-1}\right)N_{n,m-1}\\&+N^{v-}\left(W_{n,m+1/2},W_{n,m+3/2},W_{n-1/2,m+1},W_{n+1/2,m+1}\right)N_{n,m+1}\\&-2N^{v+}\left(W_{n,m+1/2},W_{n,m-1/2},W_{n-1/2,m},W_{n+1/2,m}\right)N_{n,m}.\end{aligned} \tag{2.32}$$

$k\to0$ ve $\lambda\to\infty$ için limit alınırsa $D_N=\lim_{\substack{k\to0\\ \lambda\to\infty}}\lambda k^2$ olmak üzere, iki değişkenli fonksiyonlar için Taylor seri açılımı kullanılarak Denklem (2.33) elde edilir,

$$\frac{\partial N}{\partial t} = D_N \nabla . \left(N \nabla \ln \left(\frac{N}{\tau(W)} \right) \right). \tag{2.33}$$

Difüzyon katsayı fonksiyonu D_N konuma bağlı ve ihtimal yoğunluk fonksiyonu Denklem (2.34)' deki gibi alınırsa,

$$\tau(W)=T_1(C_A,F)=\left(\frac{C_A+\alpha_1}{C_A+\alpha_2} \right)^{\gamma_1} \left(\frac{F+\beta_1}{F+\beta_2} \right)^{\gamma_2}, \tag{2.34}$$

Denklem (2.33), Denklem (2.35) biçimini alır,

$$\frac{\partial N}{\partial t} = \nabla . \left(D_N(x,y) N \nabla \ln \left(\frac{N}{T_1(C_A,F)} \right) \right). \tag{2.35}$$

Burada $\alpha_i, \beta_i \, (i=1,2)$ sabitleri için $0<\alpha_1<<1<\alpha_2$, $\beta_1>1>>\beta_2>0$ ve $\gamma_1,\gamma_2>0$ dır.

Ayrıca, ECM de EC' nin proliferasyonu (çoğalma-azalma) mevcuttur. Proliferasyon oranı tümör anjiyogenez faktör, aktif enzime tepki olarak ortaya çıkan ve doğal proliferasyonun toplamıdır. Bunu ise matematiksel olarak Denklem (2.36) ile ifade edebiliriz,

$$\frac{dN}{dt} = \frac{\partial N}{\partial C_A} \frac{\partial C_A}{\partial t} + \frac{\partial N}{\partial t}, \tag{2.36}$$

burada $\frac{\partial N}{\partial C_A} \frac{\partial C_A}{\partial t}$ aktif enzime bağlı proliferasyon, $\frac{\partial N}{\partial t}$ doğal hücre mitozu ve ölümüne bağlı proliferasyonu ifade eder. Doğal proliferasyonu ise Denklem (2.37) biçiminde ifade edebiliriz,

$$\frac{\partial N}{\partial t} = \theta_1 N \left(1 - \frac{N}{N_0} \right) - \mu_1 N . \tag{2.37}$$

Eğer t yi sabitlersek, Eşitlik (2.38) aşağıdaki gibi olur (Pamuk, 2000),

$$N=\left(G(C_A)+1 \right) N_0 . \tag{2.38}$$

Burada N_0 sabitlenmiş bir t zamanındaki hücrelerin başlangıç sayısı ve $G(C_A)$ hücrelerin aktif enzime karşı verdiği çift fazlı cevap fonksiyonudur (Pamuk, 2000). Böylece, Denklem (2.39) elde edilir,

$$\frac{\partial N}{\partial C_A} = \frac{NG'(C_A)}{1+G(C_A)}. \tag{2.39}$$

Bu nedenle hücrelerin toplam proliferasyonu,

$$\theta_1 N\left(1-\frac{N}{N_0}\right)+\frac{NG'(C_A)\frac{\partial C_A}{\partial t}}{1+G(C_A)}-\mu_1 N, \tag{2.40}$$

Denklem (2.40) biçiminde olur. Endotel hücrelerinin C_A aktif enziminin bir $C_{A,0}$ eşik değerinin üzerinde olana kadar çoğalmayacağı biliniyor (Pamuk, 2000). Böylece proliferasyon terimi,

$$\left[\theta_1 N\left(1-\frac{N}{N_0}\right)+\frac{NG'(C_A)\frac{\partial C_A}{\partial t}}{1+G(C_A)}\right]H\left(C_A-C_{A,0}\right)-\mu_1 N, \tag{2.41}$$

Denklem (2.41) biçiminde olur.

“Eğrilik, yüzey alanının hacim oranına ölçüsüdür.” Bu sayı ne kadar büyükse besinlerin hücrelere girişi ve proliferasyonu uyarması o kadar etkili olur. Bu yüzden, proliferasyon terimini bir eğrilik fonksiyonu ile çarpmak anlamlıdır. Böylece EC hareket denklemi son olarak Denklem (2.42) biçimini alır (Pamuk, 2000; Levine ve diğ, 2001a),

$$\begin{aligned}\frac{\partial N}{\partial t} &= \nabla.\left(D_N(x,y)N\nabla\ln\left(\frac{N}{T_1(C_A,F)}\right)\right)\\ &+Q(\kappa)\left\{N\left[\theta_1\left(1-\frac{N}{N_0}\right)+G_1(C_A)\frac{\partial C_A}{\partial t}\right]H(C_A-C_{A,0})-\mu_1 N\right\}.\end{aligned} \tag{2.42}$$

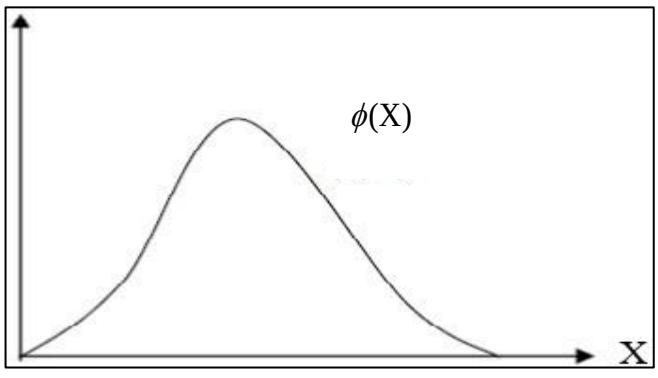
Benzer şekilde perisit ve makrofaj hücrelerinin hareket denklemleri, Denklem (2.43) ve Denklem (2.44) biçiminde olur,

$$\frac{\partial S}{\partial t}=\nabla.\left(D_S(x,y)S\nabla\left(\ln\left(\frac{S}{T_2(F)}\right)\right)\right)$$
$$+Q(\kappa)\left\{S\left[\theta_2\left(1-\frac{S}{S_0}\right)+G_2(C_a)\frac{\partial C_a}{\partial t}\right]H(C_a-C_{a,0})-\mu_2 S\right\}, \quad (2.43)$$

$$\frac{\partial M}{\partial t}=\nabla.\left(D_M(x,y)M\nabla\left(\ln\left(\frac{M}{T_3(U)}\right)\right)\right)$$
$$+Q(\kappa)\left\{M\left[\theta_3\left(1-\frac{M}{M_0}\right)+G_3(C_a)\frac{\partial C_a}{\partial t}\right]H(C_a-C_{a,0})-\mu_3 M\right\}. \quad (2.44)$$

Burada ihtimal yoğunluk fonksiyonları $T_2(F)=\left(\frac{F+\alpha_3}{F+\alpha_4}\right)^{\gamma_3}$ ve $T_3(U)=\left(\frac{U+\beta_3}{U+\beta_4}\right)^{\gamma_4}$ biçiminde olup, $0<\alpha_3<<1<<\alpha_4$, $\gamma_3>0$ ve $0<\beta_3<<1<<\beta_4$, $\gamma_4>0$ dır.

Ayrıca $Q(\kappa)$ katsayısı ortalama eğriliğe bağlı olan bir eğrilik duyarlılık faktörüdür, ve $X\le 0$ iken $Q(X)=0$ özelliğine sahiptir. Q nun kesin formu bilinmemektedir. Eğrilik duyarlılık faktörü $Q(\kappa)=\frac{\kappa}{\sqrt{1+\varepsilon^2\kappa^2}}$ alınmıştır (Pamuk, 2000). $i=1,2,3$ olmak üzere T_i ihtimal yoğunluk fonksiyonları bir boyuttaki τ_i ihtimal yoğunluk fonksiyonlarıyla aynı formdadır. G_i fonksiyonları ise $G(X)=\frac{f'(X)}{1+f(X)}$ formundadır, buradaki $\phi(X)$ in grafiği aşağıdaki şekildedir:



Şekil 2.2. $\phi(X)$ fonksiyonu

2.4. Başlangıç, Sınır ve Geçiş Koşulları

Bir boyuttaki başlangıç koşulları Denklem (2.45) ile verilir,

$$\eta(y,0)=\eta_0, \sigma(y,0)=\sigma_0, m(y,0)=m_0,$$

$$u(y,0)=0, v(y,0)=0, c(y,0)=0,\ 0<y<l, \tag{2.45}$$

$$f(y,0)=f_0, a(y,0)=0, i_a(y,0)=0.$$

İki boyuttaki başlangıç koşulları Denklem (2.46) ile verilir,

$$N(x,y,0)=0, S(x,y,0)=0, M(x,y,0)=0,$$

$$U(x,y,0)=0, V(x,y,0)=0, C(x,y,0)=0,\ 0<x<L,\ 0<y<l, \tag{2.46}$$

$$F(x,y,0)=F_0, A(x,y,0)=0, I_A(x,y,0)=0.$$

$y=0,l$ deki sınır koşulları Denklem (2.47) biçimindedir;

$$N\frac{\partial}{\partial y}\left(\ln\frac{N}{T_1}\right)=S\frac{\partial}{\partial y}\left(\ln\frac{S}{T_2}\right)=M\frac{\partial}{\partial y}\left(\ln\frac{M}{T_3}\right)=0,$$

$$D_U\frac{\partial}{\partial y}U^m(x,0,t)=D_U\frac{\partial}{\partial y}U^m(x,l,t)=0,$$

$$D_V\frac{\partial}{\partial y}V^m(x,0,t)=D_V\frac{\partial}{\partial y}V^m(x,l,t)=0, \tag{2.47}$$

$$D_F\frac{\partial}{\partial y}F^m(x,0,t)=D_F\frac{\partial}{\partial y}F^m(x,l,t)=0,$$

$$D_A\frac{\partial}{\partial y}A^m(x,0,t)=D_A\frac{\partial}{\partial y}A^m(x,l,t)=0.$$

$x=0$ (damar üzerindeki) sınır koşulları Denklem (2.48) ile verilir;

$N(0,y,t)=\psi_1\eta(y,t)H(f_1-f(y,t)),$

$S(0,y,t)=\psi_2\sigma(y,t)H(f_2-f(y,t)),$

$M(0,y,t)=\psi_3 m(y,t)H(f_3-f(y,t)),$

$$D_U(0,y,t)\frac{\partial U^m(0,y,t)}{\partial x}-\rho_1 U(0,y,t)+\delta_1 u(y,t)=0, \qquad (2.48)$$

$$D_V(0,y,t)\frac{\partial V^m(0,y,t)}{\partial x}-\rho_2 V(0,y,t)+\delta_2 v(y,t)=0,$$

$$D_A(0,y,t)\frac{\partial A^m(0,y,t)}{\partial x}-\rho_3 A(0,y,t)+\delta_3 a(y,t)=0.$$

Burada ψ_i,ρ_i,δ_i ve $f_i,(i=1,2,3)$ ler sabittir.

$x=L$ deki sınır koşulları (Tümör tarafı) ise Denklem (2.49) ile verilir;

$$-D_N(L,y,t)\frac{\partial}{\partial x}\left(N\ln\frac{N}{T_1}\right)+\mu_1' N=0,$$

$$-D_S(L,y,t)\frac{\partial}{\partial x}\left(S\ln\frac{S}{T_2}\right)+\mu_2' S=0,$$

$$-D_M(L,y,t)\frac{\partial}{\partial x}\left(M\ln\frac{M}{T_3}\right)+\mu_3' M=0,$$

$$D_A\frac{\partial}{\partial x}A^m(L,y,t)+\theta' A=0, \qquad (2.49)$$

$$D_F\frac{\partial}{\partial x}F(L,y,t)=0,\quad D_V\frac{\partial V^m(L,y,t)}{\partial x}=0,$$

$$D_U\frac{\partial U^m(L,y,t)}{\partial x}=U_0\left[1-\cos(2\pi x)\right]^{\beta_1}e^{-\theta_1 t}.$$

Burada $\mu_1',\mu_2',\mu_3',\theta',U_0,\beta_1$ ve θ_1 pozitif sabitlerdir.

2.5. İki Boyutlu Matematiksel Modelin Boyutsuzlaştırılması

İki boyutlu modeli boyutsuzlaştırmak için Denklem (2.50) ile * lı değişkenleri tanımlayalım;

$$N^*=\frac{N}{N_0},\ S^*=\frac{S}{S_0},\ M^*=\frac{M}{M_0},\ F^*=\frac{F}{F_0},\ U^*=\frac{U}{U_0},\ V^*=\frac{V}{V_0},\ C^*=\frac{C}{C_0},$$

$$A^*=\frac{A}{A_0},\ I_A{}^*=\frac{I_A}{I_{A0}},\ C_A^*=\frac{C_A}{C_{A_0}},\ D_N{}^*=\frac{D_N T}{L^2},\ D_S{}^*=\frac{D_S T}{L^2},\ D_M{}^*=\frac{D_M T}{L^2},$$

$$D_U{}^*=\frac{D_U T}{L^2},\ D_V{}^*=\frac{D_V T}{L^2},\ D_A{}^*=\frac{D_A T}{L^2},\ D_F{}^*=\frac{D_F T}{L^2},\ \lambda_1^*=\lambda_1 T N_0,\ \lambda_2^*=\lambda_2 T M_0,$$

$$\lambda_3^*=\lambda_3 T N_0,\ \lambda_4^*=\lambda_4 T,\ \nu_1^*=V_0\nu_1,\ \nu_2^*=U_0\nu_2,\ \nu_3^*=A_0\nu_3,\ \nu_4^*=F_0\nu_4, \qquad (2.50)$$

$$\beta^*=T N_0\beta,\ T_1^*=\frac{T_1}{N_0},\ T_2^*=\frac{T_2}{S_0},\ T_3^*=\frac{T_3}{M_0},\ x^*=\frac{x}{L},\ y^*=\frac{y}{l},$$

$$t^*=\frac{t}{T},\ \mu^*=\mu T,\ \mu_i^*=\mu_i T,\ i=1,2,3,$$

$$a_r{}^*(y,t)=\frac{T a_r(y,t)}{A_0},\ U_r{}^*(y,t)=\frac{T U_r(y,t)}{U_0},\ V_r{}^*(y,t)=\frac{T V_r(y,t)}{V_0}.$$

Bu durumda boyutsuzlaştırılmış iki boyutlu model (* lı değişkenler yerine * sız değişkenler yazılmıştır) Denklem (2.51) biçimini alır;

$$\frac{\partial U}{\partial t}=\nabla.(D_U(x,y)\nabla(U^m))-\frac{\lambda_2 UM}{1+\nu_2 U}+U_r(x,y,t),$$

$$\frac{\partial V}{\partial t}=\nabla.(D_V(x,y)\nabla(V^m))+\frac{\lambda_2 UM}{1+\nu_2 U}-\frac{\lambda_1 VN}{1+\nu_1 V}+V_r(x,y,t),$$

$$\frac{\partial C}{\partial t}=\frac{\lambda_1 VN}{1+\nu_1 V}-\mu C,$$

$$\frac{\partial A}{\partial t}=\nabla.(D_A(x,y)\nabla(A^m))-\frac{\lambda_3 AN}{1+\nu_3 A}+a_r(y,t)H(F_{min}-F),$$

$$\frac{\partial I_a}{\partial t}=\frac{\lambda_3 AN}{1+\nu_3 A},$$

$$\frac{\partial F}{\partial t}=\nabla.\left(\frac{D_F(x,y)\nabla F}{|\nabla F|}\right)|\nabla F|+\beta(F_M^*-F)F-\frac{\lambda_4 C_A F}{1+\nu_4 F}, \tag{2.51}$$

$$\frac{\partial N}{\partial t}=\nabla.\left(D_N(x,y)N\nabla\ln\left(\frac{N}{T_1(C_A,F)}\right)\right)$$
$$+Q(\kappa)\left\{N\left[\theta_1(1-N)+G_1(C_A)\frac{\partial C_A}{\partial t}\right]H(C_A-C_{A,0})-\mu_1 N\right\},$$

$$\frac{\partial S}{\partial t}=\nabla.\left(D_S(x,y)S\nabla.\left(\ln\left(\frac{S}{T_2(F)}\right)\right)\right)$$
$$+Q(\kappa)\left\{S\left[\theta_2(1-S)+G_2(C_A)\frac{\partial C_A}{\partial t}\right]H(C_A-C_{A,0})-\mu_2 S\right\},$$

$$\frac{\partial M}{\partial t}=\nabla.\left(D_M(x,y)M\nabla.\left(\ln\left(\frac{M}{T_3(U)}\right)\right)\right)$$
$$+Q(\kappa)\left\{M\left[\theta_3(1-M)+G_3(C_A)\frac{\partial C_A}{\partial t}\right]H(C_A-C_{A,0})-\mu_3 M\right\}.$$

Ayrıca boyutsuz hale getirilmiş başlangıç sınır ve geçiş koşulları aşağıdaki şekildedir.

Bir boyuttaki başlangıç koşulları Denklem (2.52) ile verilmiştir,

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

$$u(y,0)=0,v(y,0)=0,c(y,0)=0,\ 0<y<l, \tag{2.52}$$

$$f(y,0)=1,a(y,0)=0,i_a(y,0)=0.$$

İki boyuttaki başlangıç koşulları Denklem (2.53) ile verilmiştir,

$$N(x,y,0)=0,S(x,y,0)=0,M(x,y,0)=0,$$

$$U(x,y,0)=0,V(x,y,0)=0,C(x,y,0)=0,\ 0<x<1,\ 0<y<1, \tag{2.53}$$

$$F(x,y,0)=1,A(x,y,0)=0,I_A(x,y,0)=0.$$

$x=0$ daki sınır koşulları Denklem (2.54) ile verilmiştir,

$$N(0,y,t)=\psi_1\eta(y,t)H(f_1-f(y,t)),$$

$$S(0,y,t)=\psi_2\sigma(y,t)H(f_2-f(y,t)),$$

$$M(0,y,t)=\psi_3 m(y,t)H(f_3-f(y,t)), \tag{2.54}$$

$$D_U(0,y,t)\frac{\partial U^m(0,y,t)}{\partial x}-\rho_1 U(0,y,t)+\delta_1 u(y,t)=0,$$

$$D_V(0,y,t)\frac{\partial V^m(0,y,t)}{\partial x}-\rho_2 V(0,y,t)+\delta_2 v(y,t)=0,$$

$$D_A(0,y,t)\frac{\partial A^m(0,y,t)}{\partial x}-\rho_3 A(0,y,t)+\delta_3 a(y,t)=0.$$

Denklem (2.54) ile verilen koşullara bir ve iki boyuttaki denklemleri birbirine bağlayan geçiş koşulları da diyebiliriz.

$y=0$ daki sınır koşulları Denklem (2.55) ile verilmiştir,

$$N\frac{\partial}{\partial y}\left(\ln\frac{N}{T_1}\right)=S\frac{\partial}{\partial y}\left(\ln\frac{S}{T_2}\right)=M\frac{\partial}{\partial y}\left(\ln\frac{M}{T_3}\right)=0,$$

$$D_U\frac{\partial}{\partial y}U^m(x,0,t)=D_U\frac{\partial}{\partial y}U^m(x,1,t)=0,$$

$$D_V\frac{\partial}{\partial y}V^m(x,0,t)=D_V\frac{\partial}{\partial y}V^m(x,1,t)=0, \qquad (2.55)$$

$$D_F\frac{\partial}{\partial y}F^m(x,0,t)=D_F\frac{\partial}{\partial y}F^m(x,1,t)=0,$$

$$D_A\frac{\partial}{\partial y}A^m(x,0,t)=D_A\frac{\partial}{\partial y}A^m(x,1,t)=0.$$

$x=1$ deki sınır koşulları Denklem (2.56) ile verilmiştir,

$$-D_N(1,y)\frac{\partial}{\partial x}\left(N\ln\frac{N}{T_1}\right)+\mu_1^{'}N=0,$$

$$-D_S(1,y)\frac{\partial}{\partial x}\left(S\ln\frac{S}{T_2}\right)+\mu_2^{'}S=0,$$

$$-D_M(1,y)\frac{\partial}{\partial x}\left(M\ln\frac{M}{T_3}\right)+\mu_3^{'}M=0,$$

$$D_A\frac{\partial}{\partial x}A^m(1,y,t)+\theta^{'}A=0, \qquad (2.56)$$

$$D_F\frac{\partial}{\partial x}F(1,y,t)=0,$$

$$D_V\frac{\partial V^m(1,y,t)}{\partial x}=0,$$

$$D_U\frac{\partial U^m(1,y,t)}{\partial x}=U_0\left[1-\cos(2\pi x)\right]^{\beta_1}e^{-\theta_1 t}.$$

Ayrıca $u_r(y,t)$ ve $v_r(y,t)$ kaynak fonksiyonları Denklem (2.57) ve Denklem (2.58) de verilen formda alınmıştır,

$$u_r(y,t)=A_0(H(U(0,y,t)-U_0)U_t(0,y,t))H(U_t(0,y,t)), \quad (2.57)$$

$$v_r(y,t)=A_1(H(V(0,y,t)-V_0)V_t(0,y,t))H(V_t(0,y,t)). \quad (2.58)$$

Burada A_0 ve A_1 pozitif iki sabit, U_0 ve V_0 pozitif eşik değerleri ve H ise Heaviside fonksiyonudur. Buna göre $U(0,y,t)>U_0$ ve $V(0,y,t)>V_0$ olmadıkça bir boyutlu denklemler daima durağan kalacaktır. Bu durumda $f(y,t)$ değişkeni de f_1 başlangıç durumunda kalacağından Denklem (2.53) gereği $N(0,y,t)=0$, $S(0,y,t)=0$, ve $M(0,y,t)=0$ olacaktır. Bu durumda, EC, PC ve MC ler damar tarafından ECM içine doğru ilerleyemeyeceklerdir, yani anjiyogenez mekanizması başlayamayacaktır.

İki boyuttaki kaynak fonksiyonları ise Denklem (2.59) ve Denklem (2.60) formundadır,

$$U_r(x,y,t)=0, \quad (2.59)$$

$$V_r(x,y,t)=0. \quad (2.60)$$

3. MATEMATİKSEL ANALİZ

3.1. Difüzyon Kaynaklı Kararsızlık Analizi

Bu bölümde ele alacağımız reaksiyon-difüzyon mekanizması Denklem (3.1) biçimindedir,

$$\frac{\partial \vec{c}}{\partial t}=\vec{f}(\vec{c})+D\nabla^2\vec{c}\,. \tag{3.1}$$

Burada $\vec{c}$ hücre yoğunluklarının vektörünü, $\vec{f}$ reaksiyon kinetiklerini gösterir ve D elemanları pozitif difüzyon sabitlerinden oluşan köşegen matrisidir.

$A(\vec{r},t)$ ve $B(\vec{r},t)$ iki kimyasal türü göstermek üzere, Eşitlik (3.2) aşağıdaki gibi alınırsa,

$$\vec{c}=\begin{pmatrix} A(\vec{r},t) \\ B(\vec{r},t) \end{pmatrix},\ \vec{f}=\begin{pmatrix} F(A,B) \\ G(A,B) \end{pmatrix},\ D=\begin{pmatrix} D_A & 0 \\ 0 & D_B \end{pmatrix}, \tag{3.2}$$

Denklem (3.1), Denklem (3.3) formunda yazılabilir,

$$\begin{aligned} \frac{\partial A}{\partial t}&=F(A,B)+D_A\nabla^2 A, \\ \frac{\partial B}{\partial t}&=G(A,B)+D_B\nabla^2 B. \end{aligned} \tag{3.3}$$

Burada F ve G daima lineer olmayan kinetiklerdir.

1952 yılında Turing bu sistemle ilgili şöyle bir fikir ortaya koymuştur. Eğer difüzyon olmadığı durumda $(D_A=D_B=0)$, A ve B lineer olarak kararlı denge durumuna yatkın ise, o halde belirleyeceğimiz koşullar altında, konumsal olarak homojen olmayan modeller $D_A \neq D_B$ ise difüzyon kaynaklı kararsızlık gösterebilir. Yani, eğer difüzyonun yokluğunda homojen denge durumu küçük pertürbasyonlarda kararlı

fakat difüzyonun varlığında küçük uzaysal pertürbasyonlarda kararsız ise, reaksiyon difüzyon sistemi bazen Turing kararsızlığı olarak adlandırılan difüzyon kaynaklı kararsızlık sergiler.

Turing kararsızlığı ile ilgilendiğimiz için sadece uzaysal (konumsal) olarak bağımlı olan bu denge durumunun lineer kararsızlığı üzerinde duracağız. Bu yüzden herhangi bir konumsal değişkenin yokluğunda homojen denge durumu lineer olarak kararlı olmalıdır.

Turing analizini Denklem (2.50) ile verilen iki boyutlu modelimizin alt modeli olan endotel hücre ve anjiyostatin (ilaç) denklemlerini göz önüne alarak gerçekleştireceğiz. Bu denklemlerde D_N ve D_A difüzyon katsayıları ve $T_1(C_A,F)$ ihtimal yoğunluk fonksiyonu sabit alıyoruz. Bu durumda Denklem (3.4) elde edilir,

$$\frac{\partial N}{\partial t}=D_N\nabla^2 N+Q(\kappa)\left\{N\left[\theta_1(1-N)+G_1(C_A)\frac{\partial C_A}{\partial t}\right]H(C_A-C_{A,0})-\mu_1 N\right\},$$
$$\frac{\partial A}{\partial t}=D_A\nabla^2 A-\frac{\lambda_3 AN}{1+\nu_3 A}+a_r(y,t)H(F_{min}-F). \tag{3.4}$$

Turing analizini yapmak için önce difüzyonun olmadığı durumu ele alıyoruz. Bunun için Denklem (3.4) de Denklem (3.5) göz önüne alınırsa,

$$D_A=D_N=0,$$

$$a_r(y,t)=a_0,$$

$$Q(\kappa)=1, \tag{3.5}$$

$$G_1(C_A)=A^{-\gamma_1}N^{\gamma_2},$$

$$\gamma_1,\gamma_2>0, C_A>C_{A,0}, F_{min}>F,$$

Denklem (3.6) elde edilir,

$$\frac{\partial N}{\partial t}=N\left[\theta_1(1-N)+G_1(C_A)\frac{\partial C_A}{\partial t}\right]H(C_A-C_{A,0})-\mu_1 N=f(N,A),$$

$$\frac{\partial A}{\partial t}=-\frac{\lambda_3 AN}{1+\nu_3 A}+a_0=g(N,A). \tag{3.6}$$

$G_1(C_A)=A^{-\gamma_1}N^{\gamma_2}$, eşitliğinde her iki tarafın t ye göre türevi alınırsa Denklem (3.7) elde edilir,

$$\frac{\partial C_A}{\partial t}=\frac{\left[\frac{\lambda_3\gamma_1 G_1(C_A)N}{1+\nu_3 A}-\frac{a_0\gamma_1 G_1(C_A)}{A}+\gamma_2\theta_1(1-N)G_1(C_A)-\gamma_2\mu_1 G_1(C_A)\right]}{\left[G_1'(C_A)-\gamma_2 G_1^2(C_A)\right]}. \tag{3.7}$$

Denklem (3.7)' yi Denklem (3.6)' da yerine yazarsak Denklem (3.8) elde edilir,

$$f(N,A)=N \times\frac{\left[A(1+\nu_3 A)(\theta_1(1-N)-\mu_1)G_1'(C_A)+\gamma_1(\lambda_3 AN-a_0(1+\nu_3 A))G_1^2(C_A)\right]}{[A(1+\nu_3 A)(G_1'(C_A)+\gamma_2 G_1^2(C_A))]}, \tag{3.8}$$

$$g(N,A)=-\frac{\lambda_3 AN}{1+\nu_3 A}+a_0.$$

Böylece $f(N,A)=0,\ g(N,A)=0$ denge çözümünden, Eşitlik (3.9) elde edilir,

$$(N_0,A_0)=\left(\frac{\theta_1-\mu_1}{\theta_1},\frac{a_0\theta_1}{\lambda_3(\theta_1-\mu_1)-a_0\nu_3\theta_1}\right). \tag{3.9}$$

Biyolojik gerçekler sebebi ile denge noktasının pozitif olması gerekir. Bu yüzden $\theta_1>\mu_1, \lambda_3(\theta_1-\mu_1)>a_0\nu_3\theta_1$ olmalıdır.

Denklem (3.6) ile verilen sistemin Jakobiyen matrisi ise Denklem (3.10) şeklinde belirlenir,

$$J=\begin{pmatrix} f_N(N_0,A_0) & f_A(N_0,A_0) \\ g_N(N_0,A_0) & g_A(N_0,A_0) \end{pmatrix}$$

$$=\begin{pmatrix} \dfrac{-\theta_1(\theta_1-\mu_1)G_1^{'}+\gamma_1(\lambda_3(\theta_1-\mu_1)-a_0\nu_3\theta_1)G_1^2}{\theta_1(G_1^{'}-\gamma_2G_1^2)} & \dfrac{\gamma_1(\lambda_3(\theta_1-\mu_1)-a_0\nu_3\theta_1)^3G_1^2}{\lambda_3a_0\theta_1^3(G_1^{'}-\gamma_2G_1^2)} \\ -\dfrac{a_0\theta_1}{\theta_1-\mu_1} & -\dfrac{(\lambda_3(\theta_1-\mu_1)-a_0\nu_3\theta_1)^2}{\theta_1\lambda_3(\theta_1-\mu_1)} \end{pmatrix}. \quad (3.10)$$

Difüzyon kaynaklı kararsızlığın oluşabilmesi için Jakobiyen matrise karşılık gelen işaret matrisinin, $Q=\text{sign}(J)$, belirli bir forma sahip olması gerekir. Bunun için Q işaret matrisi Eşitlik (3.11) ya da Eşitlik (3.12) formlarından birine sahip olmalıdır (Boyce ve DiPrima, 1992; Murray, 1991);

$$Q=\begin{pmatrix} + & - \\ + & - \end{pmatrix},\ Q=\begin{pmatrix} - & + \\ - & + \end{pmatrix}, \quad (3.11)$$

ya da

$$Q=\begin{pmatrix} + & + \\ - & - \end{pmatrix},\ Q=\begin{pmatrix} - & - \\ + & + \end{pmatrix}. \quad (3.12)$$

Eğer Jakobiyenin işareti Eşitlik (3.11) formunda ise reaksiyon-difüzyon sistemleri aktivatör-inhibitör sistemleri olarak adlandırılır, jakobiyeninin işareti Eşitlik (3.12) formunda ise reaksiyon-difüzyon sistemleri pozitif geri besleme sistemleri olarak adlandırılır.

Şimdi Denklem (3.6) ile verdiğimiz sistemde difüzyon kaynaklı karasızlığın oluşabilmesi için gerekli koşulları belirleyeceğiz.

Denklem (3.10) ile verilen Jakobiyen matrisinin ikinci satırındaki elemanlar negatif olduğundan Eşitlik (3.12) gereği birinci satırdaki elemanların pozitif olmalıdır. Ayrıca Denklem (3.6) ile verilen sistem pozitif geri besleme sistemi olur. Bu durumda difüzyon kaynaklı kararsızlığın ortaya çıkabilmesi için,

$$G_1^{'}-\gamma_2 G_1^2>0,$$

$$\frac{-\theta_1(\theta_1-\mu_1)G_1^{'}+\gamma_1(\lambda_3(\theta_1-\mu_1)-a_0\nu_3\theta_1)G_1^2}{\theta_1(G_1^{'}-\gamma_2 G_1^2)}>0,$$

$$\frac{-\theta_1(\theta_1-\mu_1)G_1^{'}+\gamma_1(\lambda_3(\theta_1-\mu_1)-a_0\nu_3\theta_1)G_1^2}{\theta_1(G_1^{'}-\gamma_2 G_1^2)}-\frac{(\lambda_3(\theta_1-\mu_1)-a_0\nu_3\theta_1)^2}{\theta_1\lambda_3(\theta_1-\mu_1)}<0, \tag{3.13}$$

$$-\left(\frac{-\theta_1(\theta_1-\mu_1)G_1^{'}+\gamma_1(\lambda_3(\theta_1-\mu_1)-a_0\nu_3\theta_1)G_1^2}{\theta_1(G_1^{'}-\gamma_2 G_1^2)}\right)\left(\frac{(\lambda_3(\theta_1-\mu_1)-a_0\nu_3\theta_1)^2}{\theta_1\lambda_3(\theta_1-\mu_1)}\right)$$
$$+\frac{\gamma_1(\lambda_3(\theta_1-\mu_1)-a_0\nu_3\theta_1)^3 G_1^2}{\lambda_3\theta_1^2(\theta_1-\mu_1)(G_1^{'}-\gamma_2 G_1^2)}>0,$$

Denklem (3.13) ile verilen koşullar sağlanmalıdır.

Denklem (3.13) ile verilen koşullar sağlanırsa $\mathrm{Tr}\,J=\mathrm{Iz}(J)<0$ (J nin izi) ve $\det J>0$ olduğunu garantilemiş oluruz. Böylece $\mathrm{Re}\,\lambda<0$ olup (N_0,A_0) denge noktası lineer olarak kararlı olur.

Şimdi,

$$W_t=JW+D\nabla^2 W,\ D=\begin{pmatrix} D_N & 0 \\ 0 & D_A \end{pmatrix} \tag{3.14}$$

Denklem (3.14) ile verilen sistemin,

$$W(\vec{r},t)=\sum_k c_k e^{\lambda t} W_k(\vec{r}) \tag{3.15}$$

Denklem (3.15) formundaki çözümlerine bakalım. Bu durumda,

$$\left|J-\lambda I-Dk^2\right|=0 \tag{3.16}$$

Denklem (3.16)' dan karakteristik polinomu,

$$\lambda^2+\left((D_A+D_N)k^2-\mathrm{Tr}\,J\right)\lambda+h(k^2)=0 \tag{3.17}$$

Denklem (3.17)' deki gibi buluruz. Burada $h(k^2)$,

$$
\begin{aligned}
h(k^2)&=D_A D_N k^4+D_N\frac{(\lambda_3(\theta_1-\mu_1)-a_0\nu_3\theta_1)^2}{\theta_1\lambda_3(\theta_1-\mu_1)}k^2\\
&-D_A\frac{-\theta_1(\theta_1-\mu_1)G_1^{'}+\gamma_1(\lambda_3(\theta_1-\mu_1)-a_0\nu_3\theta_1)G_1^2}{\theta_1(G_1^{'}-\gamma_2G_1^2)}k^2\\
&+\frac{a_0\theta_1\gamma_1(\lambda_3(\theta_1-\mu_1)-a_0\nu_3\theta_1)^3G_1^2}{(\theta_1-\mu_1)\lambda_3\theta_1^3(G_1^{'}-\gamma_2G_1^2)}\\
&-\frac{\left[-\theta_1(\theta_1-\mu_1)G_1^{'}-\gamma_1(\lambda_3(\theta_1-\mu_1)-a_0\nu_3\theta_1)G_1^2\right](\lambda_3(\theta_1-\mu_1)-a_0\nu_3\theta_1)^2}{(\theta_1-\mu_1)\lambda_3\theta_1^2(G_1^{'}-\gamma_2G_1^2)}
\end{aligned}
\tag{3.18}
$$

Denklem (3.18) biçimindedir.

Ayrıca Denklem (3.17)' den,

$$
2\lambda=-k^2(D_A+D_N)+\mathrm{Tr}\,J\pm\left[\left(k^2(D_A+D_N)+\mathrm{Tr}\,J\right)^2-4h(k^2)\right]^{1/2},
\tag{3.19}
$$

Denklem (3.19) elde edilir.

$-k^2(D_A+D_N)+\mathrm{Tr}\,J<0$ olduğundan bazı k lar için,

$$
(k^2(D_A+D_N)-\mathrm{Tr}\,J)^2-4h(k^2)>0,
\tag{3.20}
$$

Denklem (3.20) ile verilen koşul sağlanmalıdır. Bu koşulun sağlandığını garantilemek için ise,

$$
h(k^2)=D_A D_N k^4-(D_A f_N+D_N g_A)k^2+\det J<0,
\tag{3.21}
$$

olmalıdır. Denklem (3.21)' den ise,

$$
D_A f_N+D_N g_A>0,
\tag{3.22}
$$

Denklem (3.22) ile verilen koşul elde edilir.

Öte yandan $f_N+g_A<0$, $f_N>0$, $g_A<0$ olduğundan,

$$
D_A\neq D_N,\ D_A>D_N,
\tag{3.23}
$$

Denklem (3.23) ile verilen sonuç elde edilir. Böylece elde edilen bu koşul altında Denklem (3.6) ile verilen sistem difüzyon kaynaklı kararsızlık gösterir (Pamuk ve Çay, 2017).

3.2. Bifurkasyon Analizi

Denklem (3.24)' ü göz önüne alalım,

$$\begin{aligned}
&\frac{\partial N}{\partial t}=D_N\nabla^2 N+N\theta(1-N)+\frac{N}{A}-\mu N, && (x,y)\in\Omega,\\
&\frac{\partial A}{\partial t}=D_A\nabla^2 A-\frac{\lambda AN}{1+\nu A}+a_0, && (x,y)\in\Omega,\\
&\frac{\partial N}{\partial n}=\frac{\partial A}{\partial n}=0, && (x,y)\in\partial\Omega.
\end{aligned} \tag{3.24}$$

Burada θ,μ,λ,ν ve a_0 pozitif sabitlerdir. Ayrıca $\Omega=(0,1)\times(0,1)$ dir.

$$\begin{aligned}
&f(N,A)=N\theta(1-N)+\frac{N}{A}-\mu N=0,\\
&g(N,A)=-\frac{\lambda AN}{1+\nu A}+a_0=0,
\end{aligned} \tag{3.25}$$

Denklem (3.25)' in çözümünden denge noktası,

$$(N_0,A_0)=\left(\frac{a_0(\theta-\mu-\nu)}{a_0\theta-\lambda},\frac{a_0\theta-\lambda}{\lambda(\theta-\mu)-a_0\nu\theta}\right), \tag{3.26}$$

Eşitlik (3.26) biçiminde elde edilir. Burada denge çözümünün pozitif olması gerektiğinden $a_0(\theta-\mu-\nu)$, $a_0\theta-\lambda$ ve $\lambda(\theta-\mu)-a_0\nu\theta$ nın aynı işaretli olduğunu varsayıyoruz.

Böylece Denklem (3.24) ile verilen sistemin (N_0,A_0) denge noktasındaki lineer operatörü Denklem (3.27) biçiminde elde edilir,

$$M=\begin{pmatrix}
D_N\left(\frac{\partial^2}{\partial x^2}+\frac{\partial^2}{\partial y^2}\right)+f_N(N_0,A_0) & f_A(N_0,A_0)\\
g_N(N_0,A_0) & D_A\left(\frac{\partial^2}{\partial x^2}+\frac{\partial^2}{\partial y^2}\right)+g_A(N_0,A_0)
\end{pmatrix}. \tag{3.27}$$

Burada,

$$f_N(N_0,A_0)=\frac{a_0\theta(-\theta+\mu+\nu)}{a_0\theta-\lambda},$$

$$f_A(N_0,A_0)=-\frac{a_0(\theta-\mu-\nu)(\lambda(\theta-\mu)-a_0\nu\theta)^2}{(a_0\theta-\lambda)^3},$$

$$g_N(N_0,A_0)=-\frac{a_0\theta-\lambda}{\theta-\mu-\nu}, \tag{3.28}$$

$$g_A(N_0,A_0)=-\frac{a_0(\lambda(\theta-\mu)-a_0\nu\theta)^2}{\lambda(a_0\theta-\lambda)(\theta-\mu-\nu)},$$

Denklem (3.28) ile verilmiştir.

Bu durumda Denklem (3.24) ile verilen sistem,

$$\begin{pmatrix}\frac{\partial N}{\partial t}\\ \frac{\partial A}{\partial t}\end{pmatrix}=M\begin{pmatrix}N\\A\end{pmatrix}, \tag{3.29}$$

Denklem (3.29) biçiminde yazılabilir.

Şimdi aşağıda Denklem (3.30) ile verilen özdeğer problemini ele alalım,

$$-\varphi''=\mu\varphi,\ (x,y)\in\Omega\times\Omega,$$
$$\varphi_x(0,y,t)=\varphi_y(x,0,t)=\varphi_x(1,y,t)=\varphi_y(x,1,t)=0. \tag{3.30}$$

Denklem (3.30)' dan bu problemin özdeğerleri $\mu_{nm}=(n^2+m^2)\pi^2$ ve bu özdeğerlere karşılık gelen özfonksiyonlar $\phi_{nm}=(\cos n\pi x)(\cos m\pi y)$ olarak elde edilir, $m,n\in\mathbb{N}$.

$X_{n,m}:=\left\{\begin{pmatrix}c_1\\c_2\end{pmatrix}(\cos n\pi x)(\cos m\pi y);\ c_1,c_2\in\mathbb{R}\right\}$, $m,n\in\mathbb{N}$, olarak tanımlanırsa,

$$M_{n,m} := M\big|_{X_{n,m}} = \begin{pmatrix} -D_N(n^2+m^2)+\dfrac{a_0\theta(-\theta+\mu+\nu)}{a_0\theta-\lambda} & -\dfrac{a_0(\theta-\mu-\nu)(\lambda(\theta-\mu)-a_0\nu\theta)^2}{(a_0\theta-\lambda)^3} \\ -\dfrac{a_0\theta-\lambda}{\theta-\mu-\nu} & -D_A(n^2+m^2)-\dfrac{a_0(\lambda(\theta-\mu)-a_0\nu\theta)^2}{\lambda(a_0\theta-\lambda)(\theta-\mu-\nu)} \end{pmatrix}, \quad (3.31)$$

Denklem (3.31) elde edilir. Buradan $M_{n,m}$ nin karakteristik denklemi,

$$\lambda^2-T_{nm}\lambda+D_{nm}=0, n,m\in\mathbb{N}, \quad (3.32)$$

Denklem (3.32) biçimindedir. Burada T_{nm} ve D_{nm},

$$\begin{aligned} T_{nm} &:= Tr(M_{n,m}) = -(D_N+D_A)(n^2+m^2)+f_N+g_A, \\ D_{nm} &:= \det(M_{n,m}) = D_N D_A(n^2+m^2)^2-(D_A f_N+D_N g_A)(n^2+m^2)+f_N g_A-g_N f_A, \end{aligned} \quad (3.33)$$

Denklem (3.33) ile verilir.

Ayrıca $H := n^2+m^2$ ile gösterilirse D_{nm},

$$D_{nm}=f(H)=D_N D_A H^2-(D_A f_N+D_N g_A)H+f_N g_A-g_N f_A, \quad (3.34)$$

Denklem (3.34) formunda yazılabilir.

$\Delta_H=(D_A f_N+D_N g_A)^2-4D_N D_A(f_N g_A-g_N f_A)$, $H_1=\dfrac{D_A f_N+D_N g_A-\sqrt{\Delta_H}}{2D_N D_A}$ ve

$H_2=\dfrac{D_A f_N+D_N g_A+\sqrt{\Delta_H}}{2D_N D_A}$ olsun.

Yardımcı Önerme 3.1. $\Delta_H>0$ ise, $f(H)=0$, H_1 ve H_2 gibi iki köke sahiptir.

Yardımcı Önerme 3.2. $\forall n,m\in\mathbb{N}$ için, $T_{nm}<0$ dır.

İspat. $a_0(\theta-\mu-\nu)$, $a_0\theta-\lambda$ ve $\lambda(\theta-\mu)-a_0\nu\theta$ nın aynı işaretli olduğunu varsaydığımızdan $f_N(N_0,A_0)=\dfrac{a_0\theta(-\theta+\mu+\nu)}{a_0\theta-\lambda}<0$ ve $g_A(N_0,A_0)=-\dfrac{a_0(\lambda(\theta-\mu)-a_0\nu\theta)^2}{\lambda(a_0\theta-\lambda)(\theta-\mu-\nu)}<0$ dır. Buradan $\forall n,m\in\mathbb{N}$ için $T_{nm}=-(D_N+D_A)(n^2+m^2)+f_N+g_A<0$ olduğu açıktır.

Teorem 3.1. $\theta > \frac{\lambda}{a_0}$ ise Denklem (3.24) ile verilen sistemin denge noktası $(N_0,A_0)=\left(\frac{a_0(\theta-\mu-\nu)}{a_0\theta-\lambda},\frac{a_0\theta-\lambda}{\lambda(\theta-\mu)-a_0\nu\theta}\right)$ lokal olarak asimptotik kararlıdır.

İspat. $\theta > \frac{\lambda}{a_0}$ olduğundan $f_N g_A - g_N f_A = \frac{a_0(\lambda(\theta-\mu)-a_0\nu\theta)^2}{\lambda(a_0\theta-\lambda)} > 0$ olup $\forall n,m \in \mathbb{N}$ için $D_{nm}=D_N D_A H^2-(D_A f_N+D_N g_A)H+f_N g_A-g_N f_A$ olduğu açıktır. Öte yandan Yardımcı Önerme 3.2 den $\forall n,m \in \mathbb{N}$ için $T_{nm}<0$ olduğundan $\forall n,m \in \mathbb{N}$ için $\mathrm{Re}(\lambda)<0$ dır. Böylece $(N_0,A_0)=\left(\frac{a_0(\theta-\mu-\nu)}{a_0\theta-\lambda},\frac{a_0\theta-\lambda}{\lambda(\theta-\mu)-a_0\nu\theta}\right)$ denge noktası lokal olarak asimptotik kararlıdır.

(A1) $\forall n,m \in \mathbb{N}$ için $H<H_1$ veya $H>H_2$.

Teorem 3.2. $\theta<\frac{\lambda}{a_0}$ ve (A1) koşulu sağlanıyorsa Denklem (3.24) ile verilen sistemin denge noktası $(N_0,A_0)=\left(\frac{a_0(\theta-\mu-\nu)}{a_0\theta-\lambda},\frac{a_0\theta-\lambda}{\lambda(\theta-\mu)-a_0\nu\theta}\right)$ lokal olarak asimptotik kararlıdır.

İspat. $\theta<\frac{\lambda}{a_0}$ ise $f_N g_A - g_N f_A = \frac{a_0(\lambda(\theta-\mu)-a_0\nu\theta)^2}{\lambda(a_0\theta-\lambda)} > 0$ olup $\Delta_H>0$ dır. Böylece (A1) ile birlikte Yardımcı Önerme 3.1 den $\forall n,m \in \mathbb{N}$ için $D_{nm}<0$ dır. Öte yandan Yardımcı Önerme 3.2 den $\forall n,m \in \mathbb{N}$ için, $T_{nm}<0$ dır. Böylece $M_{n,m}$ nin tüm özdeğerleri negatif reel kısma sahiptir. Bu ise Denklem (3.24)' ün denge noktası $(N_0,A_0)=\left(\frac{a_0(\theta-\mu-\nu)}{a_0\theta-\lambda},\frac{a_0\theta-\lambda}{\lambda(\theta-\mu)-a_0\nu\theta}\right)$ ın lokal olarak asimptotik kararlı olduğunu gösterir.

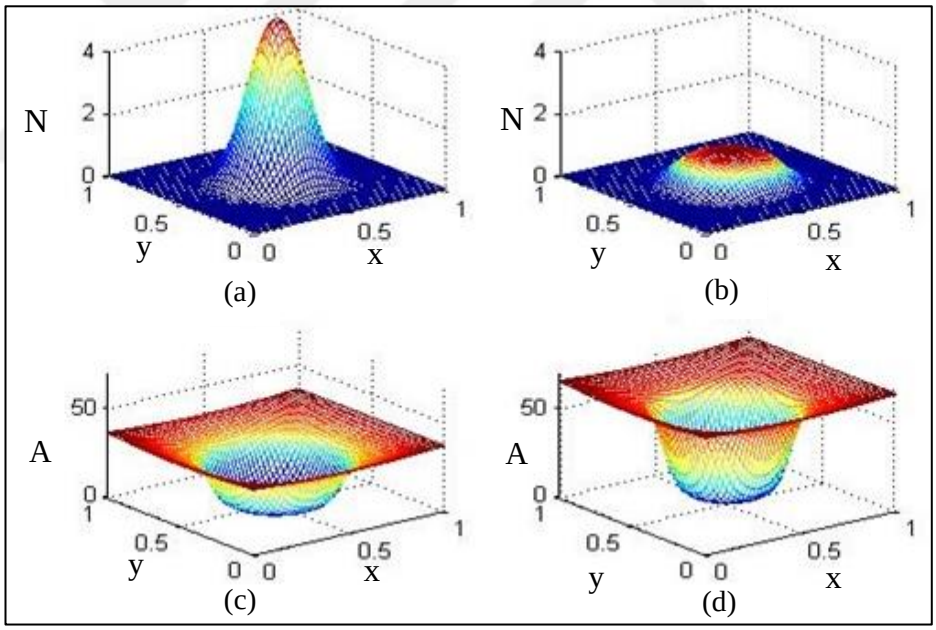
(A2) $\forall n,m \in \mathbb{N}$ için $H_1<H<H_2$.

Teorem 3.3. $\theta<\frac{\lambda}{a_0}$ ve (A2) koşulu sağlanıyorsa Denklem (3.24)' ün denge noktası $(N_0,A_0)=\left(\frac{a_0(\theta-\mu-\nu)}{a_0\theta-\lambda},\frac{a_0\theta-\lambda}{\lambda(\theta-\mu)-a_0\nu\theta}\right)$ kararsız eyer noktasıdır.

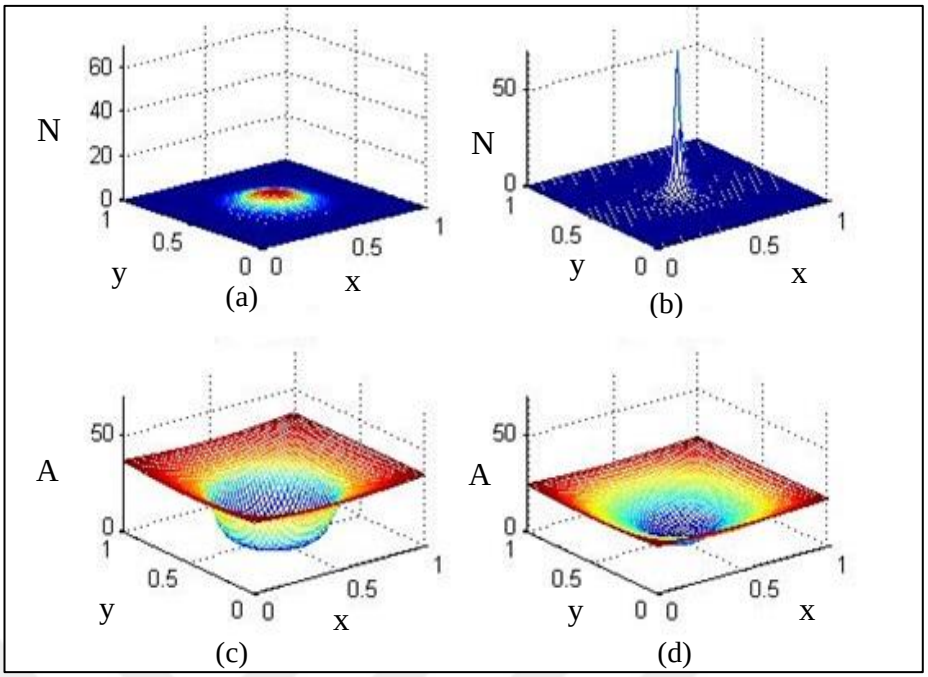
İspat. $\theta<\frac{\lambda}{a_0}$ den $f_N g_A - g_N f_A < 0$ olduğu açıktır. Böylece $\Delta_H > 0$ olup Yardımcı Önerme 3.1 den $f(H)=0$ denklemi iki tane reel köke sahiptir. Bu durumda (A2) koşulundan $f(H)<0$ olup $M_{n,m}$ nin bazı özdeğerleri pozitif olur. Sonuç olarak Denklem (3.24)' ün denge noktası $(N_0,A_0)=\left(\frac{a_0(\theta-\mu-\nu)}{a_0\theta-\lambda}, \frac{a_0\theta-\lambda}{\lambda(\theta-\mu)-a_0\nu\theta}\right)$ kararsızdır.

Sonuç 3.1. $\theta<\frac{\lambda}{a_0}$ olmak üzere $H=H_1$ ve $H=H_2$, Denklem (3.24) için bifurkasyon noktalarıdır.

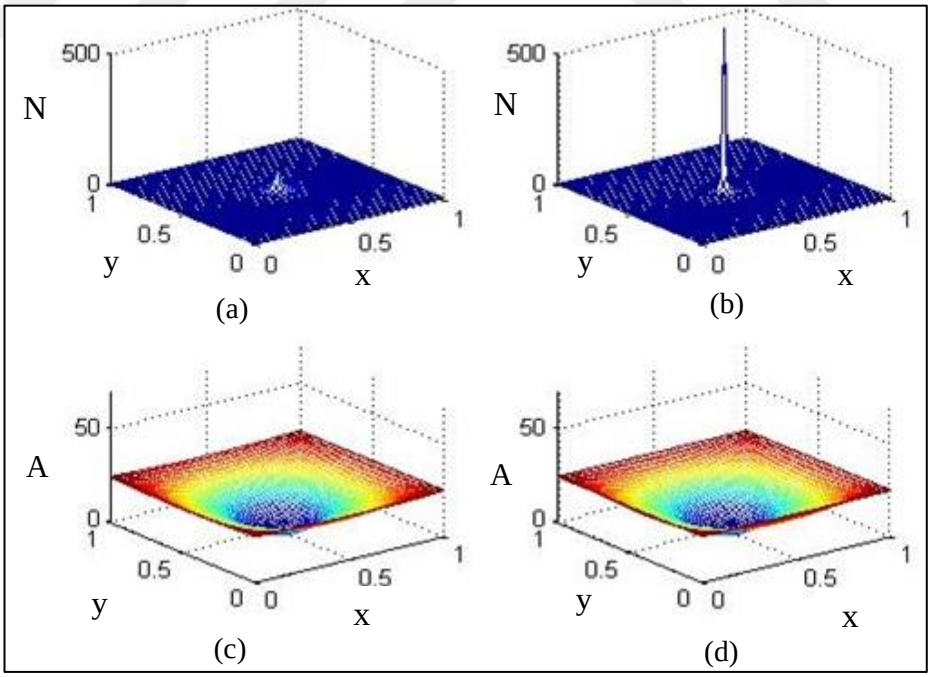
Sonuç 3.2. $\theta=\frac{\lambda}{a_0}$, Denklem (3.24)' de difüzyonun olmadığı $(D_N=D_A=0)$ durum için bifurkasyon parametresidir.



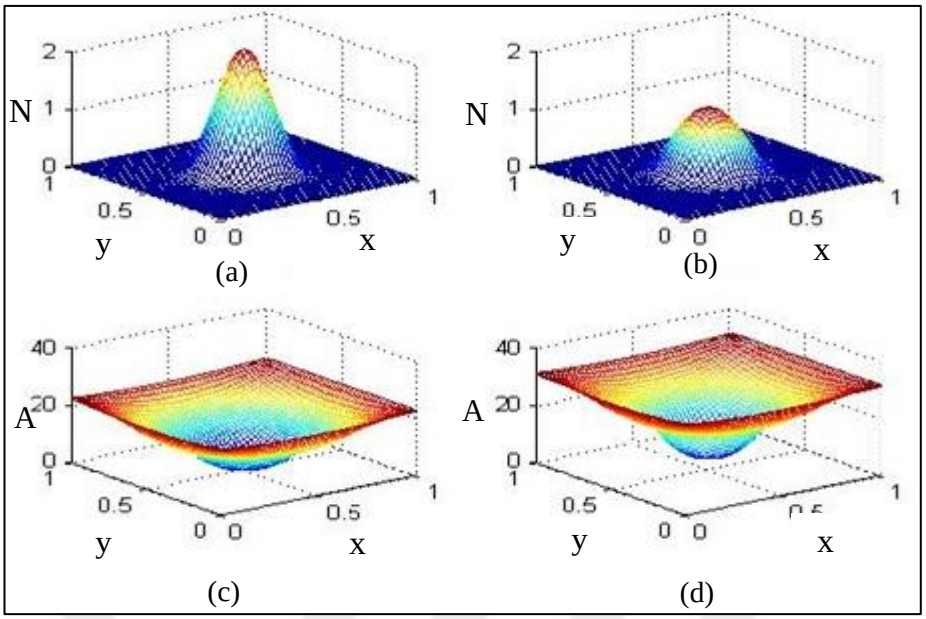
Şekil 3.1. $\theta=0,5$, $\mu=0,2$, $\nu=0,014$, $\lambda=1$, $D_N=3,6\times10^{-6}$, $N_0(x,y)=(\sin\pi x \sin\pi y)^{12}$, $A_0(x,y)=(2-\sin\pi x \sin\pi y)^4$, $t=10$, (a), (c): $a_0=2,1$, (b), (d): $a_0=5$ durumlarında EC ve anjiyostatin yoğunlukları



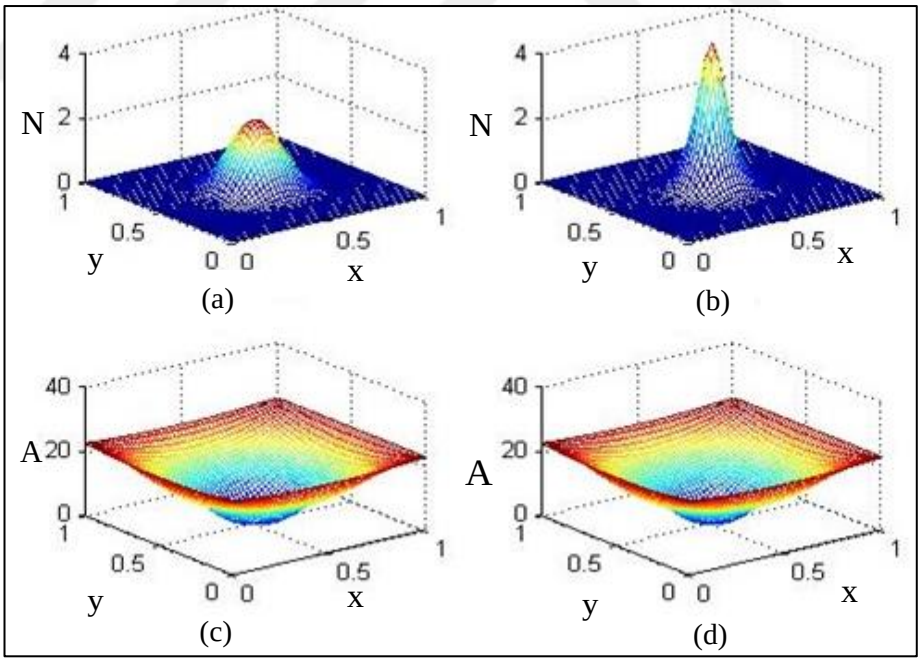
Şekil 3.2. a_0=2,1, μ=0,2, ν=0,014, λ=1, $D_N=3{,}6\times10^{-6}$, $N_0(x,y)=(\sin\pi x \sin\pi y)^{12}$, $A_0(x,y)=(2-\sin\pi x \sin\pi y)^4$, t=10, (a), (c): θ=0,5, (b), (d): θ=0,2 durumlarında EC ve anjiyostatin yoğunlukları



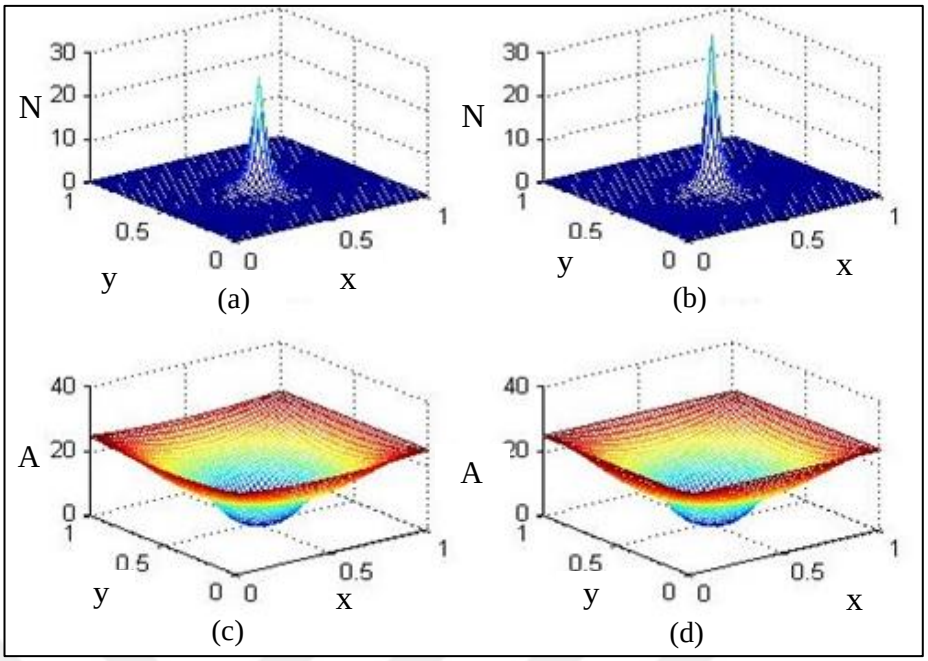
Şekil 3.3. θ=0,2, μ=0,2, ν=0,014, λ=1, a_0=2,1, $N_0(x,y)=(\sin\pi x \sin\pi y)^{12}$, $A_0(x,y)=(2-\sin\pi x \sin\pi y)^4$, t=10, (a), (c): $D_N=3{,}6\times10^{-6}$, $D_A=6{,}5\times10^{-5}$, (b), (d): $D_N=0$, $D_A=0$ durumlarında EC ve anjiyostatin yoğunlukları



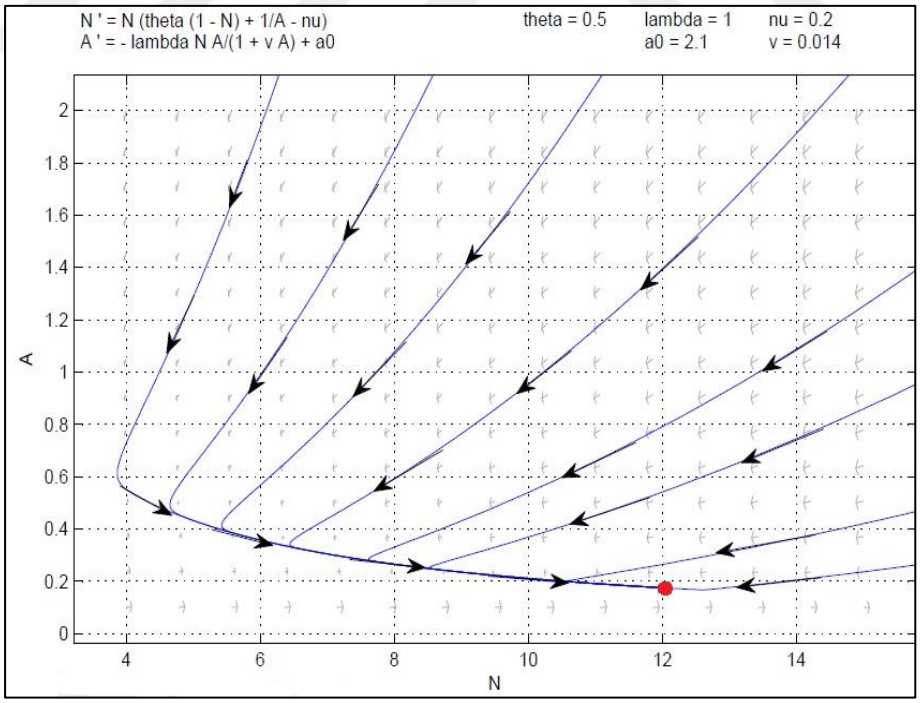
Şekil 3.4. θ=0,5, μ=0,2, ν=0,014, λ=1, D_N=3,6×10^{-6}, D_A=6,5×10^{-5} $N_0(x,y)=(\sin \pi x \sin \pi y)^{12}$, $A_0(x,y)=(2-\sin \pi x \sin \pi y)^4$, t=3, (a), (c): a_0=2,1, (b), (d): a_0=5 durumlarında EC ve anjiyostatin yoğunlukları



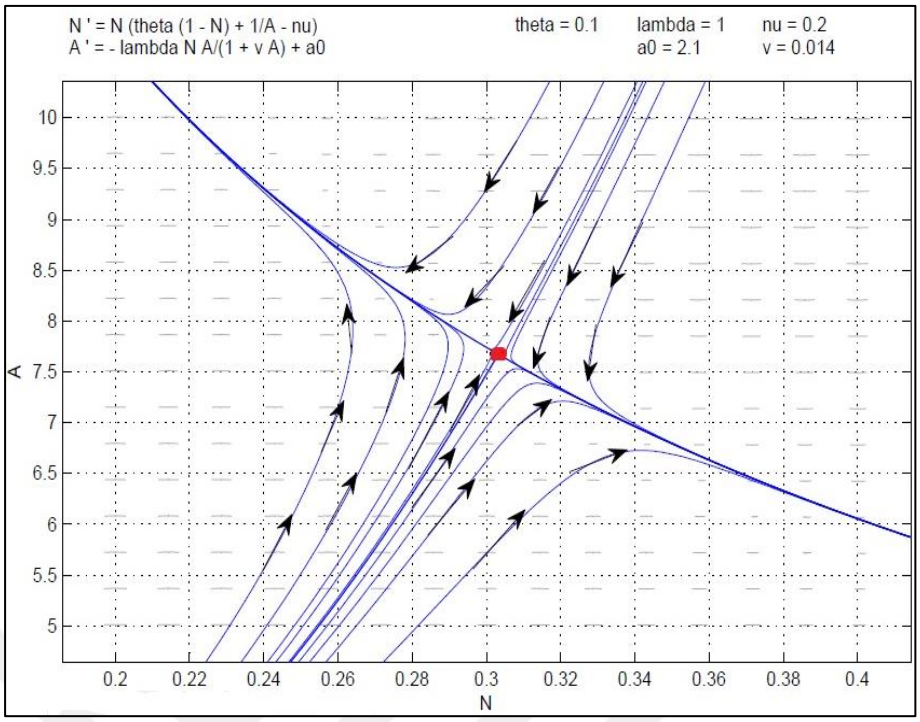
Şekil 3.5. a_0=2,1, μ=0,2, ν=0,014, λ=1, D_N=3,6×10^{-6}, D_A=6,5×10^{-5} $A_0(x,y)=(2-\sin \pi x \sin \pi y)^4$, t=3, (a), (c): θ=0,5, (b), (d): θ=0,2 durumlarında EC ve anjiyostatin yoğunlukları



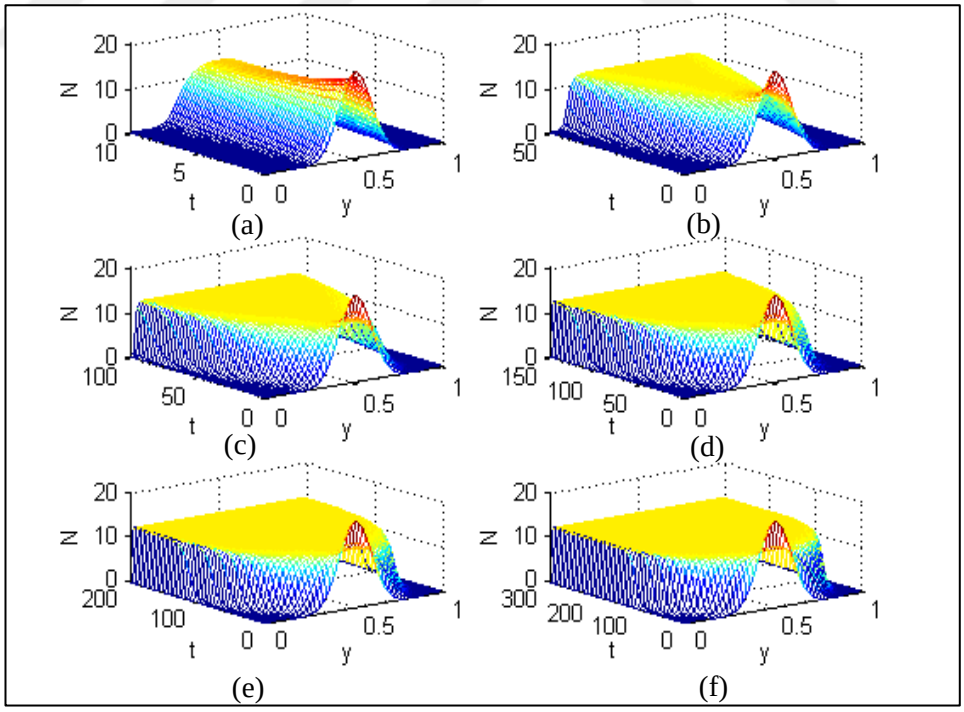
Şekil 3.6. $\theta=0,2$, $\mu=0,2$, $\nu=0,014$, $\lambda=1$, $a_0=2,1$, $N_0(x,y)=(\sin \pi x \sin \pi y)^{12}$, $A_0(x,y)=(2-\sin \pi x \sin \pi y)^4$, $t=3$, (a), (c): $D_N=3,6\times10^{-6}$, $D_A=6,5\times10^{-5}$, (b), (d): $D_N=0$, $D_A=0$ durumlarında EC ve anjiyostatin yoğunlukları



Şekil 3. 7. Difüzyonun olmadığı durum için ($D_N=0$, $D_A=0$), $\theta>\frac{\lambda}{a_0}$ iken, (N,A) çözümü (12,0.18) denge noktasına yaklaşır

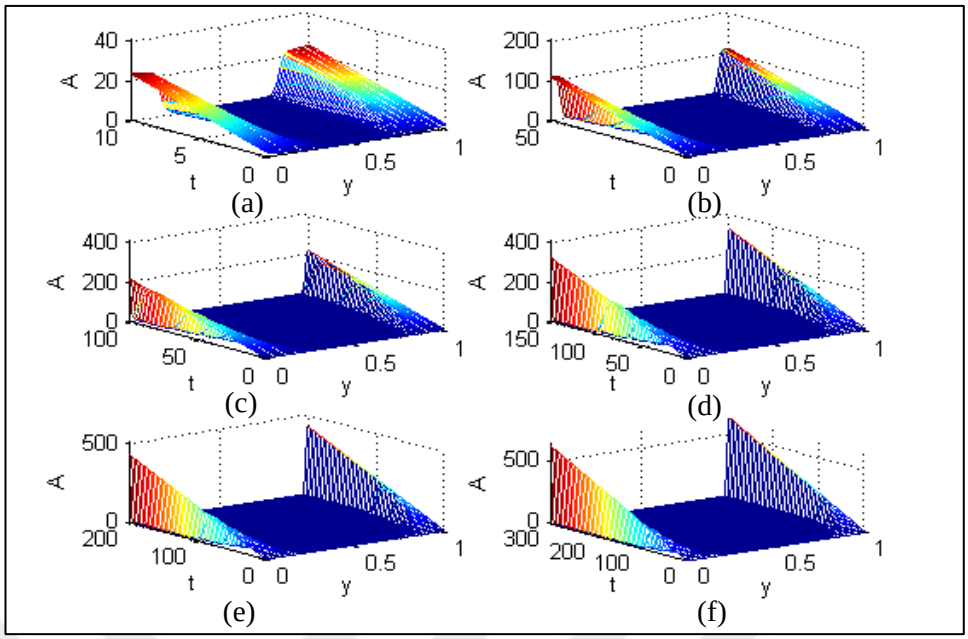


Şekil 3.8. Difüzyonun olmadığı durum için ($D_N=0$, $D_A=0$), $\theta<\frac{\lambda}{a_0}$ iken, (N,A) çözümü (0.3,7.7) denge noktasından uzaklaşır



Şekil 3.9. (a) t=10, (b) t=50, (c) t=100, (d) t=150, (e) t=200, (f) t=300 için EC nin yoğunluğundaki değişim

Şekil 3.9' dan $t \to \infty$ için $N \to N_0$ olduğu açıktır.



Şekil 3. 10. (a) t=10, (b) t=50, (c) t=100, (d) t=150, (e) t=200, (f) t=300 için Anjiyostatin (A) in yoğunluğundaki değişim

Şekil 3.10' dan $t \to \infty$ için $A \to A_0$ olduğu açıktır.

3.2. bölümünde Denklem (3.24) ile verilen iki boyutlu modelin sayısal çözümü doğrular yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. Şekil 3.1' de a_0 kaynak teriminin endotel hücre ve anjiyostatin arasındaki ilişkiye nasıl etki ettiği gözlemlenmiştir. Şekil 3.2' de $\theta > \frac{\lambda}{a_0}$ ve $\theta < \frac{\lambda}{a_0}$ olduğu durumlar karşılaştırılmış ve θ, $\frac{\lambda}{a_0}$ değerinin altına indiğinde sistemde bir kararsızlık ortaya çıkabileceği görülmüştür. Şekil 3.3' de ise difüzyon teriminin matematiksel modelin sayısal çözümünü nasıl etkilediği gösterilmiştir. Şekil 3.1-3.3 için $t = 10$ zamanındaki durumlar ele alınmıştır. Şekil 3.4-3.6 için ise sırasıyla Şekil 3.1-3.3' deki durumlar $t = 3$ zamanı için gözlemlenmiştir. Şekil 3.7-3.8' de ise difüzyonun olmadığı durumda denge noktasının sırasıyla lokal olarak kararlı ve kararsız eyer noktası olduğu görülmüştür (Pamuk ve Çay, 2018).

4. SAYISAL ÇÖZÜM

4.1. Doğrular Yöntemi

Doğrular yöntemi, kısmi türevli denklemlerin zaman değişkenini sürekli bir değişken olarak tutup sadece uzay değişkenlerine göre mevcut kısmi türevleri diskritize edip adi türevli bir diferansiyel denklem sistemi elde etmektir (Ahmad ve Berzins, 2001; Korn, 1999; Mikhail, 1987; Sharaf ve Bakodah, 2005). Bu yöntemin en önemli avantajı sadece açık yöntemlerin basitliğine sahip olması değil, ayrıca kapalı 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.

Bu bölümde doğrular yöntemini Denklem (2.50)-(2.55)' e uyguladık. Elde ettiğimiz adi türevli diferansiyel denklem sistemini ise Matlab' de mevcut olan hazır adi türevli diferansiyel denklem çözücülerinden 'ode23' ile çözdük. Bunun için öncelikle Eşitlik (4.1) ile aşağıdaki kafesi tanımlayalım,

$$W=\{(x_i,y_j):x_i=(i-1)h,y_j=(j-1)k,i=1:N+1,j=1:M+1\}. \quad (4.1)$$

Tanımladığımız kafeste $M+1$ ve $N+1$ sayıları sırasıyla x ve y ekseni üzerindeki nokta sayılarını belirtmektedir. Bir boyutlu modelimizin değişkenleri olan $\eta(y,t)$, $\sigma(y,t)$, $m(y,t)$, $u(y,t)$, $v(y,t)$, $c(y,t)$, $f(y,t)$, $a(y,t)$ ve $i_a(y,t)$ lere sırasıyla $\eta(y_j,t)$, $\sigma(y_j,t)$, $m(y_j,t)$, $u(y_j,t)$, $v(y_j,t)$, $c(y_j,t)$, $f(y_j,t)$, $a(y_j,t)$ ve $i_a(y_j,t)$ lerle yaklaşabileceğimizi varsayalım. Bu durumda bir boyutta diskritize edilmiş problemimizi yazabiliriz.

Bir boyutta EC ve sınır koşulları için diskritize edilmiş problem Denklem (4.2) biçimindedir,

$$\frac{\partial \eta}{\partial t}(y_j,t) = D_1\left(\frac{\eta_{j+1}-2\eta_j+\eta_{j-1}}{k^2} - \frac{\xi_1(\eta_j,c_{aj})+\xi_1(\eta_{j+1},c_{aj+1})}{2}\frac{(c_{aj+1}-c_{aj})}{k} \right.$$
$$+\frac{\xi_1(\eta_j,c_{aj})+\xi_1(\eta_{j-1},c_{aj-1})}{2}\frac{(c_{aj}-c_{aj-1})}{k} - \frac{\xi_2(\eta_j,f_j)+\xi_2(\eta_{j+1},f_{j+1})}{2}\frac{(f_{j+1}-f_j)}{k}$$
$$\left. +\frac{\xi_2(\eta_j,f_j)+\xi_2(\eta_{j-1},f_{j-1})}{2}\frac{(f_j-f_{j-1})}{k} \right),\ j=2,3,...,M, \qquad (4.2)$$

$\eta_{M+1}=\eta_M+\xi_1(\eta_M,c_{aM})(c_{aM+1}-c_{aM})+\xi_2(\eta_M,f_M)(f_{M+1}-f_M),\ j=M+1,$

$\eta_1=\eta_2+\xi_1(\eta_1,c_{a1})(c_{a1}-c_{a2})+\xi_2(\eta_1,f_1)(f_1-f_2),\ j=1.$

Burada $\xi_1(\eta,c_a)=\frac{\gamma_1(\alpha_2-\alpha_1)\eta}{(\alpha_1+c_a)(\alpha_2+c_a)}$ ve $\xi_2(\eta,f)=\frac{\gamma_2(\beta_2-\beta_1)\eta}{(\beta_1+f)(\beta_2+f)}$ dir.

Bir boyutta PC ve sınır koşulları için diskritize edilmiş problem Denklem (4.3) biçimindedir,

$$\frac{\partial \sigma}{\partial t}(y_j,t) = D_2\left(\frac{\sigma_{j+1}-2\sigma_j+\sigma_{j-1}}{k^2} - \frac{\xi_3(\sigma_j,f_j)+\xi_3(\sigma_{j+1},f_{j+1})}{2}\frac{(f_{j+1}-f_j)}{k} \right.$$
$$\left. +\frac{\xi_3(\sigma_j,f_j)+\xi_3(\sigma_{j-1},f_{j-1})}{2}\frac{(f_j-f_{j-1})}{k} \right),\ j=2,3,...,M, \qquad (4.3)$$

$\sigma_{M+1}=\sigma_M+\xi_3(\sigma_M,f_M)(f_{M+1}-f_M),\ j=M+1,$

$\sigma_1=\sigma_2+\xi_3(\sigma_1,f_1)(f_1-f_2),\ j=1.$

Burada $\xi_3(\sigma,f)=\frac{\gamma_3(\alpha_4-\alpha_3)\sigma}{(\alpha_3+f)(\alpha_4+f)}$ dir.

Bir boyutta MC ve sınır koşulları için diskritize edilmiş problem Denklem (4.4) biçimindedir,

$$\frac{\partial m}{\partial t}(y_j,t) = D_3\left(\frac{m_{j+1}-2m_j+m_{j-1}}{k^2} - \frac{\xi_4(m_j,u_j)+\xi_4(m_{j+1},u_{j+1})}{2} \ \frac{(u_{j+1}-u_j)}{k} \right.$$

$$\left. + \frac{\xi_4(m_j,u_j)+\xi_4(m_{j-1},u_{j-1})}{2} \ \frac{(u_j-u_{j-1})}{k} \right), \ j=2,3,...,M, \qquad (4.4)$$

$m_{M+1}=m_M+\xi_4(m_M,u_M)(u_{M+1}-u_M)$, $j=M+1$,

$m_1=m_2+\xi_4(m_1,u_1)(u_1-u_2)$, $j=1$.

Burada $\xi_4(m,u)=\frac{\gamma_4(\beta_4-\beta_3)m}{(\beta_3+u)(\beta_4+u)}$ dir.

u, v, c, f, a, i_a için diskritize edilmiş denklemler sırasıyla Denklem (4.5)' de verilmiştir,

$$\frac{\partial u}{\partial t}(y_j,t) = -\frac{\lambda_2 u_j m_j}{1+\nu_2 u_j} + u_r((j-1)k,t),$$

$$\frac{\partial v}{\partial t}(y_j,t) = \frac{\lambda_2 u_j m_j}{1+\nu_2 u_j} - \frac{\lambda_1 v_j \eta_j}{1+\nu_1 v_j} + v_r\left((j-1)k,t\right),$$

$$\frac{\partial c}{\partial t}(y_j,t) = -\frac{\lambda_1 v_j \eta_j}{1+\nu_1 v_j}, \qquad j=1,2,...,M+1 \qquad (4.5)$$

$$\frac{\partial f}{\partial t}(y_j,t) = \beta f_M(1-f_j)f_j\eta_j - \frac{\lambda_4 c_j a_j f_j}{1+\nu_4 f_j},$$

$$\frac{\partial a}{\partial t}(y_j,t) = -\frac{\lambda_3 a_j \eta_j}{1+\nu_3 a_j} + a_r\left((j-1)k,t\right),$$

$$\frac{\partial i_a}{\partial t}(y_j,t) = \frac{\lambda_3 a_j \eta_j}{1+\nu_3 a_j}.$$

İki boyuttaki problemi diskritize etmek için bir boyuttakine benzer şekilde ECM üzerindeki $N(x,y,t)$, $S(x,y,t)$, $M(x,y,t)$, $U(x,y,t)$, $V(x,y,t)$, $C(x,y,t)$, $F(x,y,t)$, $A(x,y,t)$ ve $I_a(x,y,t)$ bilinmeyenlerine sırasıyla $N(x_i,y_j,t)$, $S(x_i,y_j,t)$, $M(x_i,y_j,t)$,

$U(x_i,y_j,t)$, $V(x_i,y_j,t)$, $C(x_i,y_j,t)$, $F(x_i,y_j,t)$, $A(x_i,y_j,t)$ ve $I_a(x_i,y_j,t)$ lerle yaklaşabileceğimizi varsayalım. Bu durumda iki boyutta diskritize edilmiş problemimizi yazabiliriz.

İki boyutta EC ve sınır koşulları için diskritize edilmiş problem Denklem (4.6) biçimindedir,

$$\frac{\partial N}{\partial t}(x_i,y_j,t) = D_{N_1}\left(\frac{N_{i+1,j}-2N_{i,j}+N_{i-1,j}}{h^2} - \frac{(\xi_1(N_{i+1,j},C_{ai+1,j})+\xi_1(N_{i,j},C_{ai,j}))}{2}\frac{(C_{ai+1,j}-C_{ai,j})}{h} \right.$$
$$+\frac{(\xi_1(N_{i,j},C_{ai,j})+\xi_1(N_{i-1,j},C_{ai-1,j}))}{2}\frac{(C_{ai,j}-C_{ai-1,j})}{h} - \frac{(\xi_2(N_{i+1,j},F_{i+1,j})+\xi_2(N_{i,j},F_{i,j}))}{2}\frac{(F_{i+1,j}-F_{i,j})}{h}$$
$$\left. +\frac{(\xi_2(N_{i,j},F_{i,j})+\xi_2(N_{i-1,j},F_{i-1,j}))}{2}\frac{(F_{i,j}-F_{i-1,j})}{h} \right)$$
$$+D_{N_2}\left(\frac{N_{i,j+1}-2N_{i,j}+N_{i,j-1}}{k^2} - \frac{(\xi_1(N_{i,j+1},C_{ai,j+1})+\xi_1(N_{i,j},C_{ai,j}))}{2}\frac{(C_{ai,j+1}-C_{ai,j})}{k} \right.$$
$$+\frac{(\xi_1(N_{i,j},C_{ai,j})+\xi_1(N_{i,j-1},C_{ai,j-1}))}{2}\frac{(C_{ai,j}-C_{ai,j-1})}{k} - \frac{(\xi_2(N_{i,j+1},F_{i,j+1})+\xi_2(N_{i,j},F_{i,j}))}{2}\frac{(F_{i,j+1}-F_{i,j})}{k}$$
$$\left. +\frac{(\xi_2(N_{i,j},F_{i,j})+\xi_2(N_{i,j-1},F_{i,j-1}))}{2}\frac{(F_{i,j}-F_{i,j-1})}{k} \right)$$
$$+Q(\kappa)\left\{ N_{i,j}\left[\theta_1(1-N_{i,j})+G_1(C_{ai,j})\frac{\partial C_{ai,j}}{\partial t} \right] H(C_{ai,j}-C_{a,0})-\mu_1 N_{i,j} \right\}, \qquad (4.6)$$

$N_{1,j}=\psi_1\eta_j H(f_1-f_j)$, $j=1,2,...,M+1$,

$N_{N+1,j}=N_{N,j}+\xi_1(N_{N,j},C_{aN,j})(C_{aN+1,j}-C_{aN,j})+\xi_2(N_{N,j},F_{N,j})(F_{N+1,j}-F_{N,j})-\theta_1' N_{N,j}$,

$N_{i,M+1}=N_{i,M}+\xi_1(N_{i,M},C_{ai,M})(C_{ai,M+1}-C_{ai,M})+\xi_2(N_{i,M},F_{i,M})(F_{i,M+1}-F_{i,M})$,

$N_{i,1}=N_{i,2}+\xi_1(N_{i,1},C_{ai,1})(C_{ai,1}-C_{ai,2})+\xi_2(N_{i,1},F_{i,1})(F_{i,1}-F_{i,2})$, $i=1,2,...,N+1$.

Burada $\xi_1(N,C_a)=\dfrac{\gamma_1(\alpha_2-\alpha_1)N}{(\alpha_1+C_a)(\alpha_2+C_a)}$ ve $\xi_2(N,F)=\dfrac{\gamma_2(\beta_2-\beta_1)N}{(\beta_1+F)(\beta_2+F)}$ dir.

İki boyutta PC ve sınır koşulları için diskritize edilmiş problem Denklem (4.7) biçimindedir,

$$\frac{\partial S}{\partial t}(x_i,y_j,t) = D_{S_1}\left(\frac{S_{i+1,j}-2S_{i,j}+S_{i-1,j}}{h^2} - \frac{(\xi_3(S_{i+1,j},F_{i+1,j})+\xi_3(S_{i,j},F_{i,j}))}{2}\frac{(F_{i+1,j}-F_{i,j})}{h}\right.$$
$$\left.+\frac{(\xi_3(S_{i,j},F_{i,j})+\xi_3(S_{i-1,j},F_{i-1,j}))}{2}\frac{(F_{i,j}-F_{i-1,j})}{h}\right)$$
$$+D_{S_2}\left(\frac{S_{i,j+1}-2S_{i,j}+S_{i,j-1}}{k^2} - \frac{(\xi_3(S_{i,j+1},F_{i,j+1})+\xi_3(S_{i,j},F_{i,j}))}{2}\frac{(F_{i,j+1}-F_{i,j})}{k}\right.$$
$$\left.+\frac{(\xi_3(S_{i,j},F_{i,j})+\xi_3(S_{i,j-1},F_{i,j-1}))}{2}\frac{(F_{i,j}-F_{i,j-1})}{k}\right)$$
$$+Q(\kappa)\left\{S_{i,j}\left[\theta_2(1-S_{i,j})+G_2(C_{ai,j})\frac{\partial C_{ai,j}}{\partial t}\right]H(C_{a_{i,j}}-C_{a,0})-\mu_2 S_{i,j}\right\}, \qquad (4.7)$$

$i=2,3,...,N,\ j=2,3,...,M,$

$S_{1,j}=\psi_2\sigma_j H(f_2-f_j),\ j=1,2,...,M+1,$

$S_{i,M+1}=S_{i,M}+\xi_3(S_{i,M},F_{i,M})(F_{i,M+1}-F_{i,M}),\ i=1,2,...,N+1,$

$S_{i,1}=S_{i,2}+\xi_3(S_{i,1},F_{i,1})(F_{i,1}-F_{i,2}),\ i=1,2,...,N+1,$

$S_{N+1,j}=S_{N,j}+\xi_3(S_{N,j},F_{N,j})(F_{N+1,j}-F_{N,j})-\theta_2' S_{N,j},\ j=1,2,...,M+1.$

Burada $\xi_3(S,F)=\frac{\gamma_3(\alpha_4-\alpha_3)S}{(\alpha_3+F)(\alpha_4+F)}$ dir.

İki boyutta MC ve sınır koşulları için diskritize edilmiş problem Denklem (4.8) biçimindedir,

$$\frac{\partial M}{\partial t}(x_i,y_j,t) = D_{M_1}\left(\frac{M_{i+1,j}-2M_{i,j}+M_{i-1,j}}{h^2}\right.$$
$$-\frac{(\xi_4(M_{i+1,j},U_{i+1,j})+\xi_4(M_{i,j},U_{i,j}))}{2}\frac{(U_{i+1,j}-U_{i,j})}{h}$$
$$\left.+\frac{(\xi_4(M_{i,j},U_{i,j})+\xi_3(M_{i-1,j},U_{i-1,j}))}{2}\frac{(U_{i,j}-U_{i-1,j})}{h}\right)$$
$$+D_{M_2}\left(\frac{M_{i,j+1}-2M_{i,j}+M_{i,j-1}}{k^2}\right.$$
$$-\frac{(\xi_4(M_{i,j+1},U_{i,j+1})+\xi_4(M_{i,j},U_{i,j}))}{2}\frac{(U_{i,j+1}-U_{i,j})}{k}$$
$$\left.+\frac{(\xi_4(M_{i,j},U_{i,j})+\xi_4(M_{i,j-1},U_{i,j-1}))}{2}\frac{(U_{i,j}-U_{i,j-1})}{k}\right)$$
$$+Q(\kappa)\left\{M_{i,j}\left[\theta_3(1-M_{i,j})+G_3(C_{ai,j})\frac{\partial C_{ai,j}}{\partial t}\right]H(C_{ai,j}-C_{a,0})-\mu_3 M_{i,j}\right\}, \qquad (4.8)$$

$i=2,3,...,N,\ j=2,3,...,M,$

$M_{1,j}=\psi_3 m_j H(f_3-f_j),\ j=1,2,...,M+1,$

$M_{i,M+1}=M_{i,M}+\xi_4(M_{i,M},U_{i,M})(U_{i,M+1}-U_{i,M}),\ i=1,2,...,N+1,$

$M_{i,1}=M_{i,2}+\xi_4(M_{i,1},U_{i,1})(U_{i,1}-U_{i,2}),\ i=1,2,...,N+1,$

$M_{N+1,j}=M_{N,j}+\xi_4(M_{N,j},U_{N,j})(U_{N+1,j}-U_{N,j})-\theta_3' M_{N,j},\ j=1,2,...,M+1,$

Burada $\xi_4(M,U)=\frac{\gamma_4(\beta_4-\beta_3)M}{(\beta_3+U)(\beta_4+U)}$ dir.

İki boyutta U kemotaktik faktör ve sınır koşulları için diskritize edilmiş problem Denklem (4.9) biçimindedir,

$$\frac{\partial U}{\partial t}(x_i,y_j,t) = D_{U_1}\left(\frac{U^m_{i+1,j}-2U^m_{i,j}+U^m_{i-1,j}}{h^2}\right)+D_{U_2}\left(\frac{U^m_{i,j+1}-2U^m_{i,j+1}+U^m_{i,j+1}}{k^2}\right)$$

$$-\frac{\lambda_2 U_{i,j}M_{i,j}}{1+\nu_2 U_{i,j}}+U_r((i-1)h,(j-1)k,t),\ i=2,3,...,N,\ j=2,3,...,M,$$

$$U_{i,M+1}=U_{i,M},\quad U_{i,1}=U_{i,2},\quad i=1,2,...,N+1, \tag{4.9}$$

$$U_{N+1,j}=\left(\frac{l_1 h}{D_{U_2}}V_L((j-1)k)+U_{N,j}{}^m\right)^{1/m},\ j=1,2,...,M+1,$$

$$U_{1,j}=\frac{h}{l_1\alpha_1+D_{U_2}H(D_{U_2})}\left(l_1c_2u_j+\frac{D_{U_2}H(D_{U_2})}{h}U_{2,j}{}^m\right)^{1/m},\ j=1,2,...,M+1.$$

İki boyutta VEGF ve sınır koşulları için diskritize edilmiş problem Denklem (4.10) biçimindedir,

$$\frac{\partial V}{\partial t}(x_i,y_j,t) = D_{V_1}\left(\frac{V^m_{i+1,j}-2V^m_{i,j}+V^m_{i-1,j}}{h^2}\right)+D_{V_2}\left(\frac{V^m_{i,j+1}-2V^m_{i,j+1}+V^m_{i,j+1}}{k^2}\right)$$

$$+\frac{\lambda_2 U_{i,j}M_{i,j}}{1+\nu_2 U_{i,j}}-\frac{\lambda_1 V_{i,j}N_{i,j}}{1+\nu_1 V_{i,j}}+V_r((i-1)h,(j-1)k,t),\ i=2,3,...,N,\ j=2,3,...,M,$$

$$V_{i,M+1}=V_{i,M},\quad V_{i,1}=V_{i,2},\quad i=1,2,...,N+1, \tag{4.10}$$

$$V_{N+1,j}=\left(\frac{l_1 h}{D_{V_2}}V_L((j-1)k)+V_{N,j}{}^m\right)^{1/m},\ j=1,2,...,M+1,$$

$$V_{1,j}=\frac{h}{l_1\alpha_1+D_{V_2}H(D_{V_2})}\left(l_1c_2v_j+\frac{D_{V_2}H(D_{V_2})}{h}V_{2,j}{}^m\right)^{1/m},\ j=1,2,...,M+1,$$

İki boyutta enzim yoğunluğu için diskritize edilmiş problem Denklem (4.11) biçimindedir,

$$\frac{\partial C}{\partial t}(x_i,y_j,t) = \frac{\lambda_1 V_{i,j}N_{i,j}}{1+\nu_1 V_{i,j}}-\mu C_{i,j},\ i=1,2,...,N+1,\ j=1,2,...,M+1. \tag{4.11}$$

İki boyutta anjiyostatin yoğunluğu ve sınır koşulları için diskritize edilmiş problem Denklem (4.12) biçimindedir,

$$\frac{\partial A}{\partial t}(x_i,y_j,t) = D_{A_1}\left(\frac{A^m_{i+1,j}-2A^m_{i,j}+A^m_{i-1,j}}{h^2}\right)+D_{A_2}\left(\frac{A^m_{i,j+1}-2A^m_{i,j+1}+A^m_{i,j+1}}{k^2}\right)$$
$$-\frac{\lambda_3 A_{i,j}N_{i,j}}{1+\nu_3 A_{i,j}}+a_r((j-1)k,t)H(F_{min}-F_{i,j}),\ i=2,3,...,N,\ j=2,3,...,M,$$

$$A_{i,M+1}=A_{i,M},\quad A_{i,1}=A_{i,2},\quad i=1,2,...,N+1, \tag{4.12}$$

$$A_{N+1,j}=A_{N,j},$$

$$A_{1,j}=\frac{h}{l_1\alpha_2+D_{A_2}H(D_{A_2})}\left(l_1c_3a_j+\frac{D_{A_2}H(D_{A_2})}{h}A_{2,j}{}^m\right)^{1/m},\quad j=1,2,...,M+1.$$

İki boyutta inhibitör yoğunluğu için diskritize edilmiş problem Denklem (4.13) biçimindedir,

$$\frac{\partial I_a}{\partial t}(x_i,y_j,t)=\frac{\lambda_3 A_{i,j}N_{i,j}}{1+\nu_3 A_{i,j}},\ i=1,2,...,N+1,\ j=1,2,...,M+1. \tag{4.13}$$

İki boyutta Fibronektin yoğunluğu ve sınır koşulları için diskritize edilmiş problem Denklem (4.14) biçimindedir,

$$\frac{\partial F}{\partial t}(x_i,y_j,t)=D_F\left(\frac{F_{i+1,j}-2F_{i,j}+F_{i-1,j}}{h^2}\frac{(F_{i,j+1}-F_{i,j-1})^2}{4k^2}+\frac{F_{i,j+1}-2F_{i,j}+F_{i,j-1}}{k^2}\frac{(F_{i+1,j}-F_{i-1,j})^2}{4h^2}\right.$$
$$\left.-2\frac{F_{i+1,j}-F_{i-1,j}}{2h}\frac{F_{i,j+1}-F_{i,j-1}}{2k}\frac{F_{i+1,j+1}-F_{i-1,j+1}-F_{i+1,j-1}+F_{i-1,j-1}}{4hk}\right)$$
$$/\left(\frac{(F_{i+1,j}-F_{i-1,j})^2}{4h^2}+\frac{(F_{i,j+1}-F_{i,j-1})^2}{4k^2}\right)$$
$$+\beta(F_0-F_{i,j})F_{i,j}-\frac{\lambda_4 C_{ai,j}F_{i,j}}{1+\nu_4 F_{i,j}},\ i=2,3,...,N,\ j=2,3,...,M, \tag{4.14}$$

$$F_{i,M+1}=F_{i,M},\quad F_{i,1}=F_{i,2},\quad i=1,2,...,N+1,$$

$$F_{N+1,j}=F_{N,j},\quad F_{1,j}=F_{2,j},\quad j=1,2,...,M+1.$$

Buradan hareketle doğrular yönteminden yararlanarak yazdığımız algoritmayı Matlab programında tanıttık ve bu problemi sırasıyla m=1 ve m=1,2 alıp ilaçsız ve ilaçlı durumlar için çözerek bu iki durumu karşılaştırdık. Bunun için $a_r(y,t)$,

$$a_r(y,t)=\begin{cases}0, & t \le t_0\\ 100, & t_0 \le t < t_f\end{cases} \tag{4.15}$$

Denklem (4.15) biçiminde alınmıştır. Burada t_0 ilacın verilmeye başladığı zamanı, t_f ise final zamanını gösterir.

Sayısal çözüm için kullandığımız sabitler Tablo (4.1)' de verilmiştir.

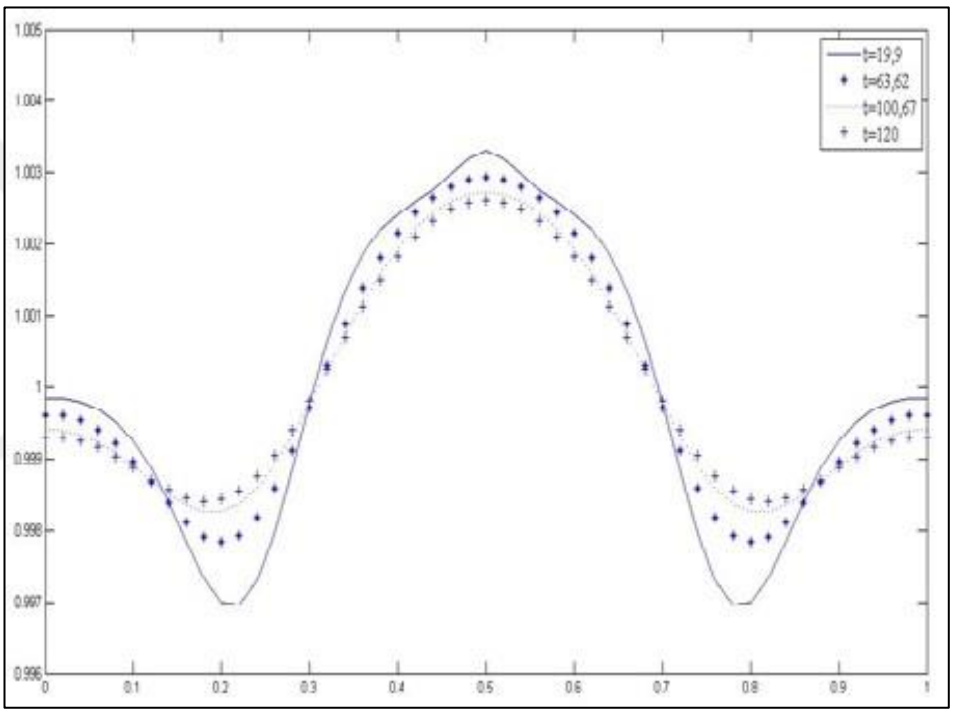
Tablo 4.1. Sayısal çözüm için kullanılan parametreler

Sabitin Kullanıldığı Denklem	Sabitin Değeri
N,η	$D_{N_1}=3,6\times10^{(-4)}, D_{N_2}=0,3\times D_{N_1}, \psi_1=0,3, f_1=0,8, \alpha_1=\alpha_2=2,$ $\theta_1=0,056\times0,05, \theta_1'=0,017,\ \mu_1=0,05, D_1=3,6\times10^{-5}$
S,σ	$D_{S_1}=1,6\times10^{(-1)}, D_{S_2}=0,35\times D_{S_1},\ \psi_2=0,3, f_2=0,8, \alpha_3=2,$ $\theta_2=0,056\times0,05, \theta_2'=0, \mu_2=0,3, D_2=3,6\times10^{-5}$
M,m	$D_{M_1}=3,6\times10^{(-4)}, D_{M_2}=0,35\times D_{M_1},\ \psi_3=0,3, f_3=0,8,$ $\theta_3=0,56\times0,05, \theta_3'=0,017,\ \mu_3=0,3, D_3=3,6\times10^{-5}$
U,u	$D_{U_1}=0,06, D_{U_2}=0,001, \lambda_2=2\lambda_1, \nu_2=2\nu_1, m=1(m=1,2, m=2)$
V,v	$D_{V_1}=0,06, D_{V_2}=0,001, \lambda_1=3,65, \nu_1=0,007, \lambda_2=2\lambda_1, \nu_2=2\nu_1,$ $m=1(m=1,2, m=2)$
C,c	$D_{C_1}=D_{C_2}=3,6\times10^{(-3)}, \lambda_1=3,65, \nu_1=0,007$
F,f	$D_F=0, \lambda_4=\lambda_2, \nu_4=\nu_2$
A,a	$D_{A_1}=0,03, D_{A_2}=0,35\times D_{A_1}, \lambda_3=\lambda_1, \nu_3=\nu_1, m=1(m=1,2, m=2)$
$I_a, \imath_a$	$\lambda_3=\lambda_1, \nu_3=\nu_1$
C_a, c_a	$\nu_e=120000$

4.2.1 bölümünde Tablo (4.1)' deki sabitler kullanılmıştır. 4.2.2 bölümünde ise $D_{N_1}(x,y)=D_{N_2}(x,y)=D_{P_1}(x,y)=D_{P_2}(x,y)=D_{M_1}(x,y)=D_{M_2}(x,y)$ difüzyon fonksiyonları Şekil 4.33' deki gibi alınmış olup, diğer sabitler aynı alınmıştır. 4.2.3 bölümünde $f_1=f_3=f_4=0,9$ alınıp diğer sabitler ve difüzyon katsayıları aynı alınıp $m=1$ (lineer) ve $m=2$ (lineer olmayan) durumları karşılaştırılmıştır.

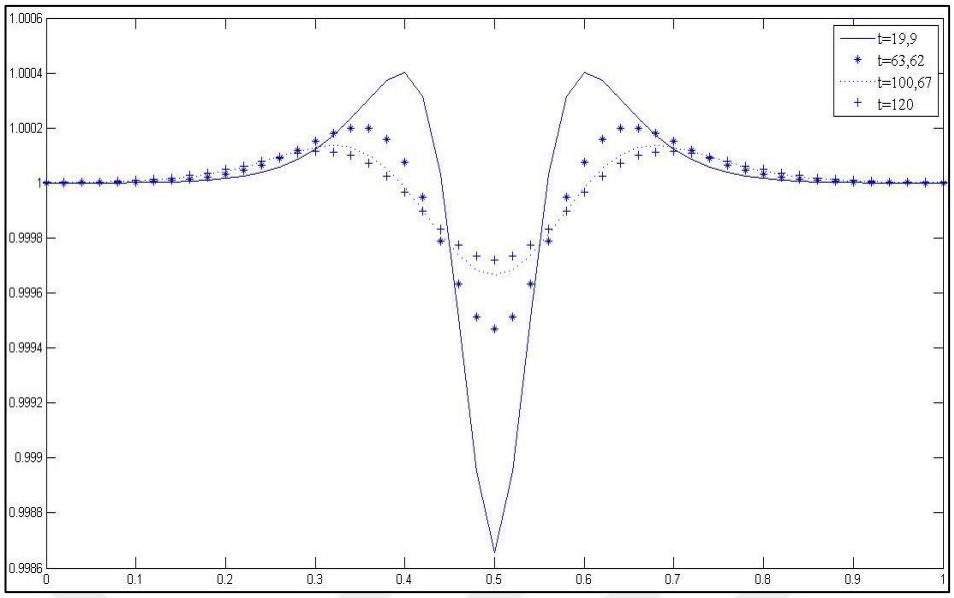
4.2. Sayısal Sonuçlar

4.2.1. İki boyuttaki hücre difüzyon katsayılarının sabit olması durumu

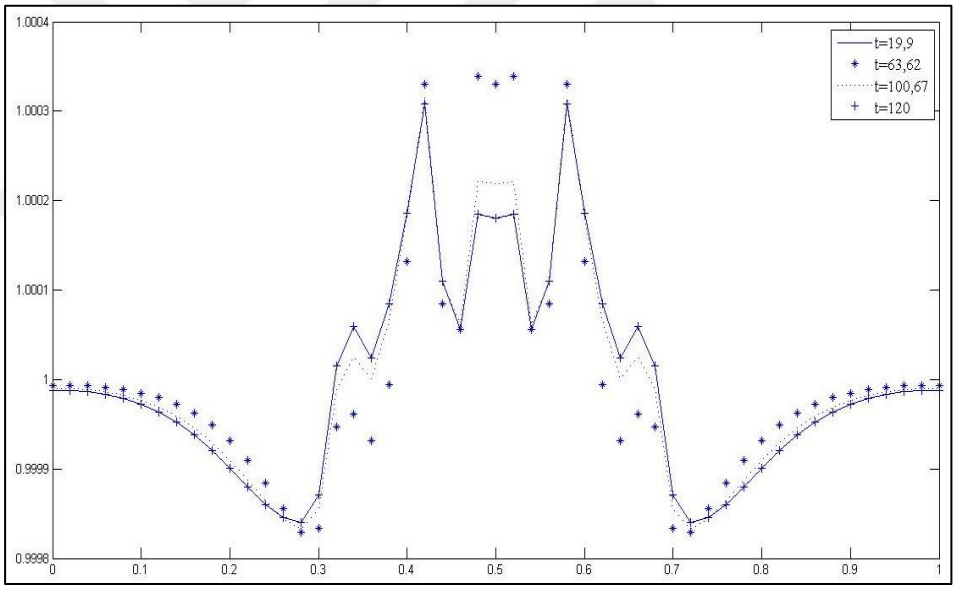


Şekil 4.1. m=1 durumunda ilaç verildikten sonra bir boyuttaki EC yoğunluğu

Şekil 4.1-4.4' de bir boyuttaki hücre ve fibronektin yoğunluklarının değişimi verilmiştir.

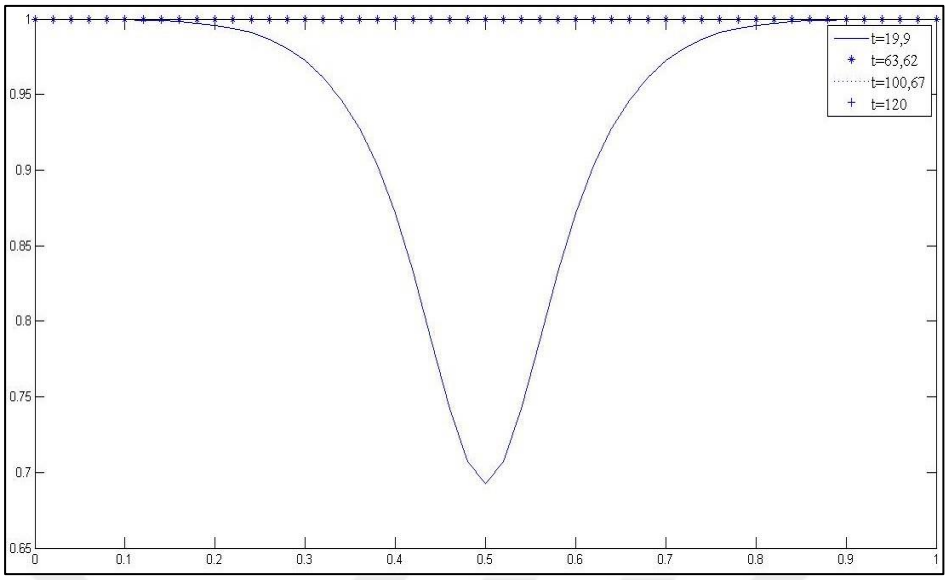


Şekil 4.2. m=1 durumunda ilaç verildikten sonra bir boyuttaki PC yoğunluğu



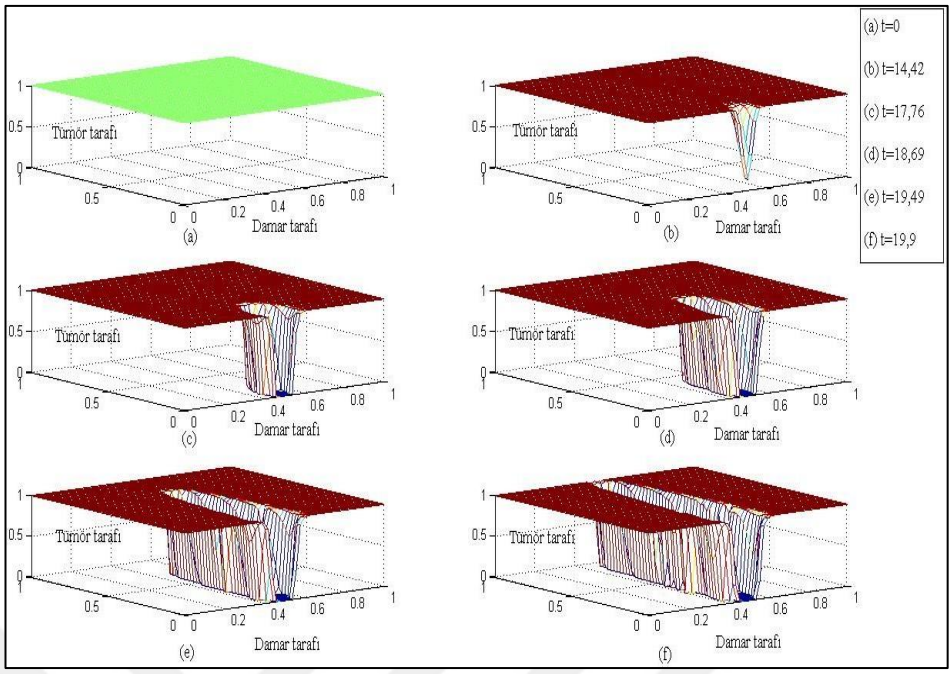
Şekil 4.3. m=1 durumunda ilaç verildikten sonra bir boyuttaki MC yoğunluğu

Sisteme ilaç verildikten sonra bir boyuttaki EC, PC ve MC yoğunluklarının değişimi Şekil 4.1 - Şekil 4.3’ de gösterilmiştir.

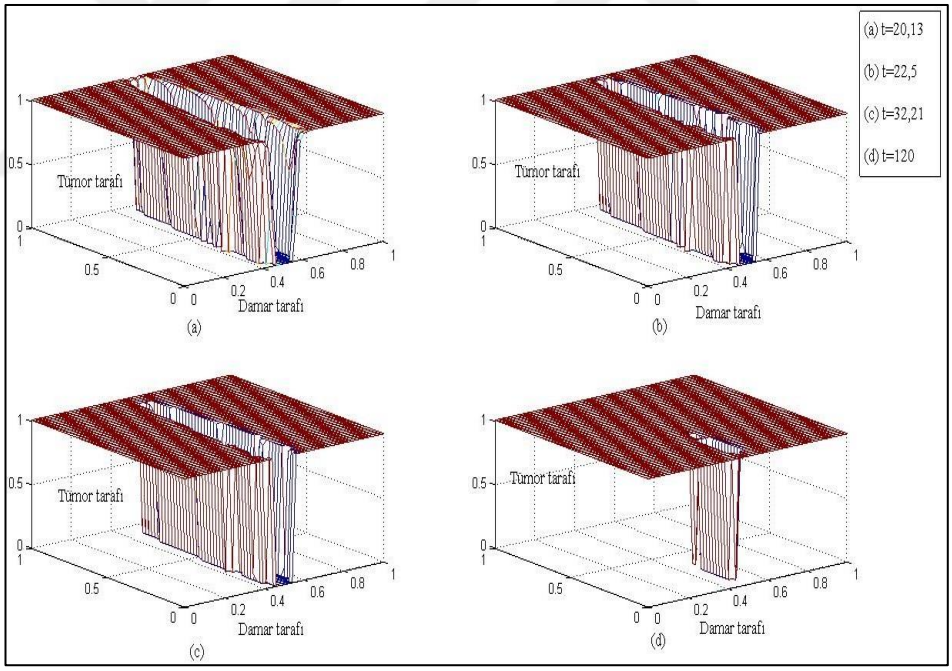


Şekil 4.4. m=1 durumunda ilaç verildikten sonra bir boyuttaki Fibronektin yoğunluğu

Şekil 4.4' de görülen fibronektin yoğunluğu f_i eşik değerinin altına indiğinde iki boyutlu modelimizdeki denklemler aktif hale gelirler. Böylelikle damar tarafından tümör tarafına doğru (ECM boyunca) hücrelerin hareketi başlar (Şekil 4.7-4.12) ve yeni damar oluşumları tamamlanmış, yani anjiyogenez mekanizması gerçekleşmiş olur. Ayrıca kemotaktik faktör, VEGF, anjiyostatin ve inhibitör yoğunlukları da Şekil 4.13 - Şekil 4.18 ile verilmiştir.

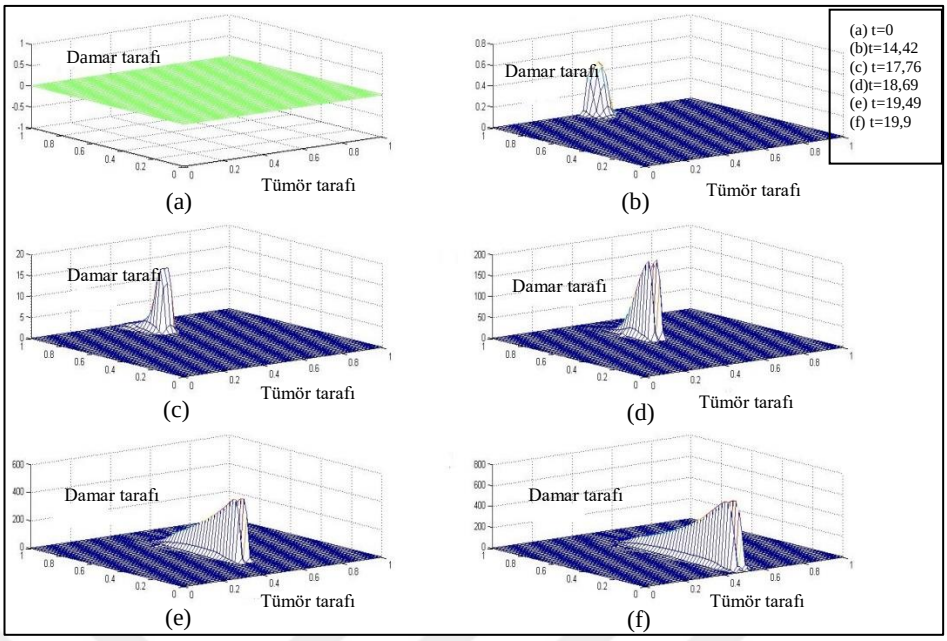


Şekil 4.5. m=1 durumunda ilaç verilmeden önceki Fibronektin yoğunluğu

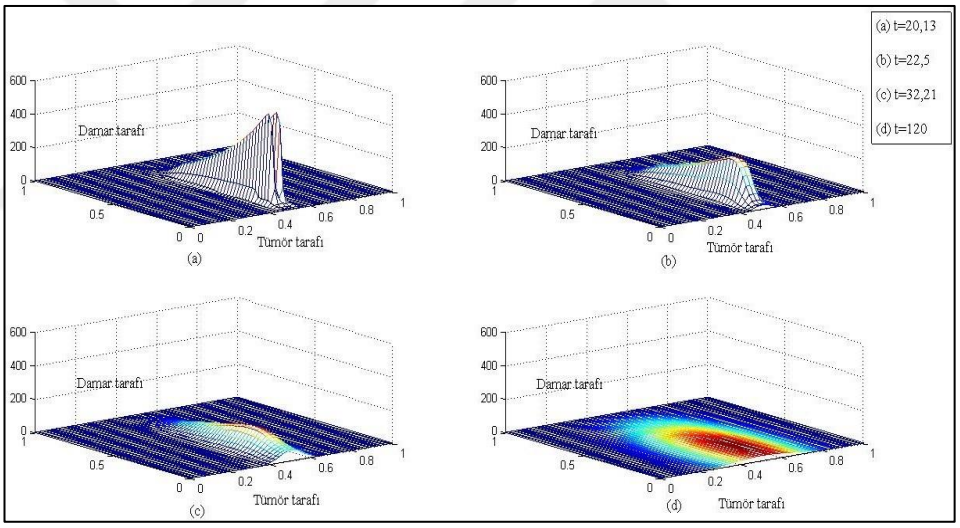


Şekil 4.6. m=1 durumunda ilaç verildikten sonraki Fibronektin yoğunluğu

Şekil 4.5 de ilaç verilmeden önce fibronektin kanalının ECM boyunca açıldığı gözlenmektedir. t=19,9 da sisteme ilaç verildikten sonra ise fibronektin kanalı kapanmaya başlamıştır (Şekil 4.6).

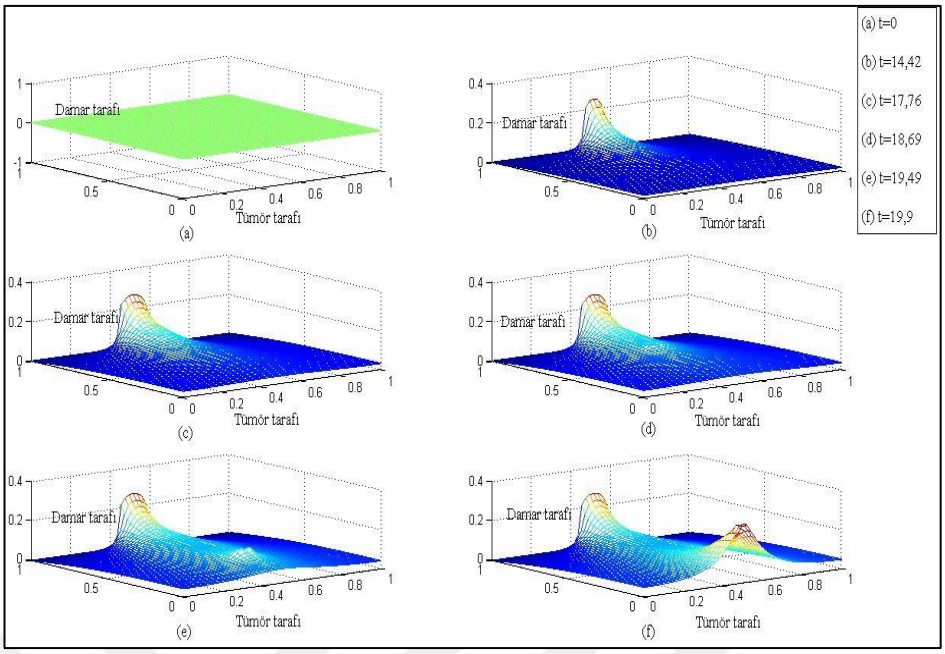


Şekil 4.7. m=1 durumunda ilaç verilmeden önceki EC yoğunluğu

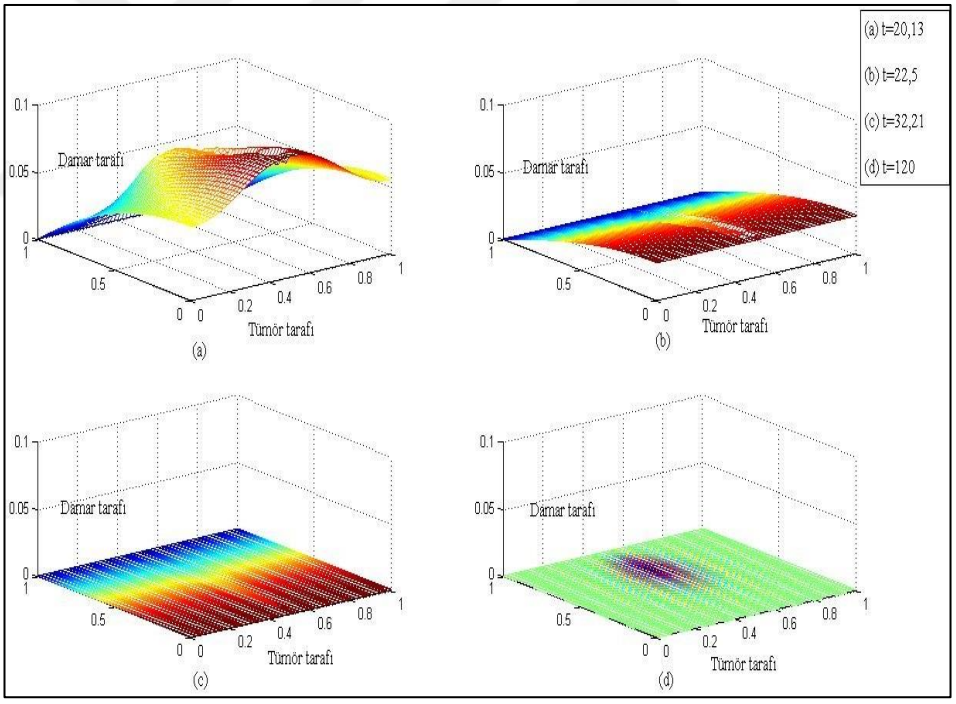


Şekil 4.8. m=1 durumunda ilaç verildikten sonraki EC yoğunluğu

Şekil 4.7 ve Şekil 4.8' de ilaç verilmeden önce ve sonraki EC yoğunluklarının değişimi karşılaştırılmıştır. İlaç verildikten sonra EC yoğunluğunun azaldığı gözlemlenmiştir.

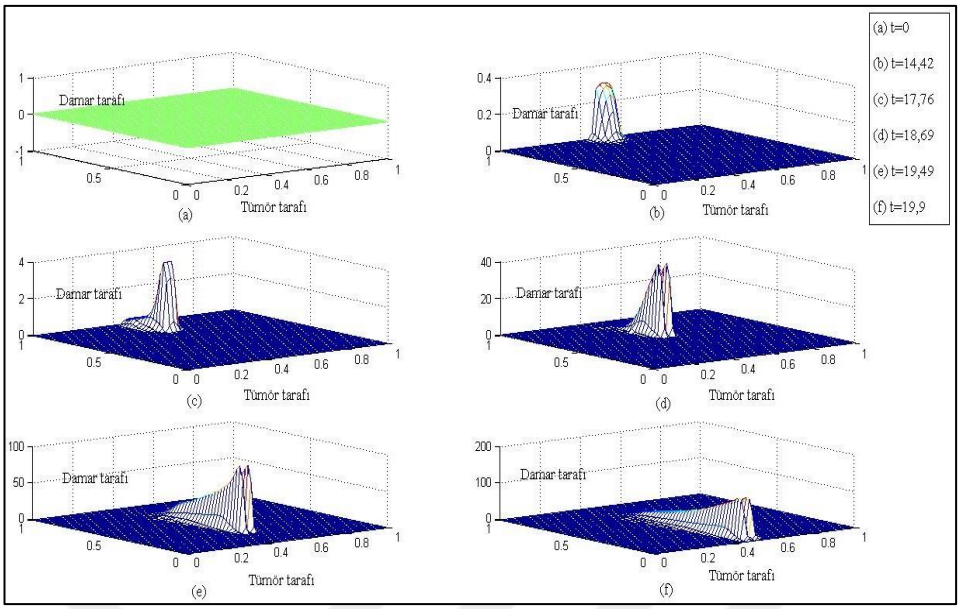


Şekil 4.9. m=1 durumunda ilaç verilmeden önceki PC yoğunluğu

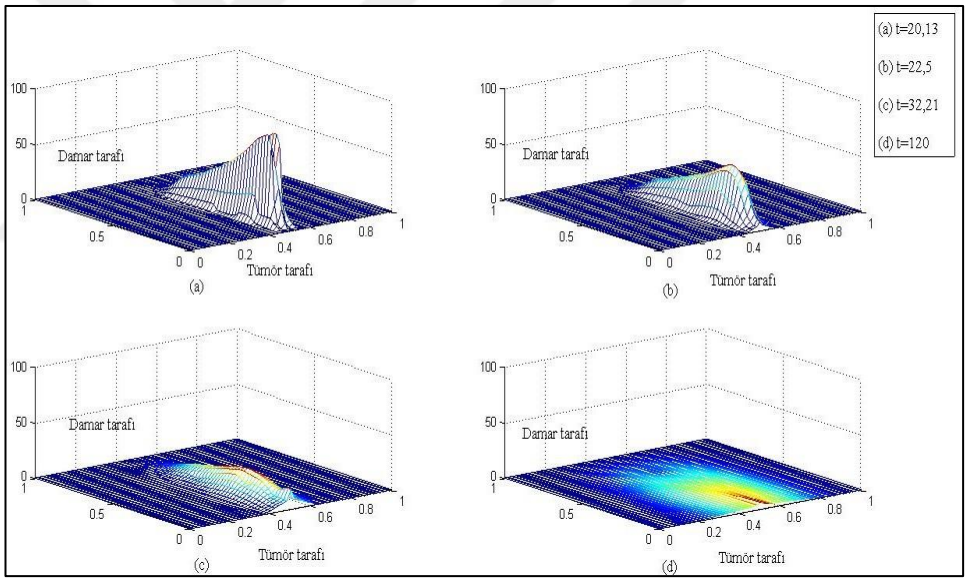


Şekil 4.10. m=1 durumunda ilaç verildikten sonraki PC yoğunluğu

Şekil 4.9 ve Şekil 4.10' da ilaç verilmeden önce ve sonraki PC yoğunluklarının değişimi karşılaştırılmıştır. İlaç verildikten sonra PC yoğunluğunun azaldığı gözlemlenmiştir.

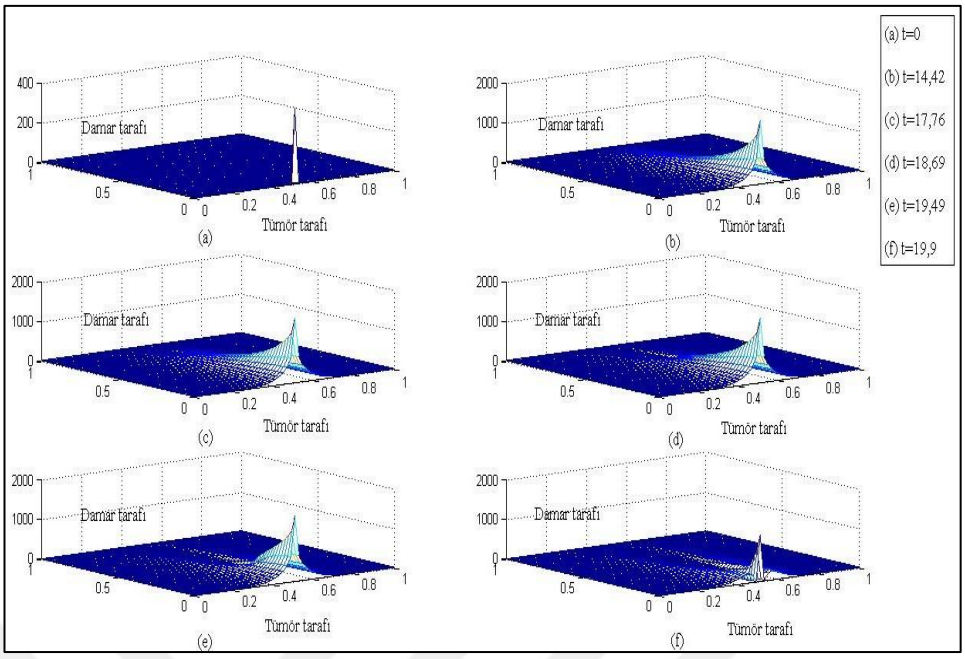


Şekil 4.11. m=1 durumunda ilaç verilmeden önceki MC yoğunluğu

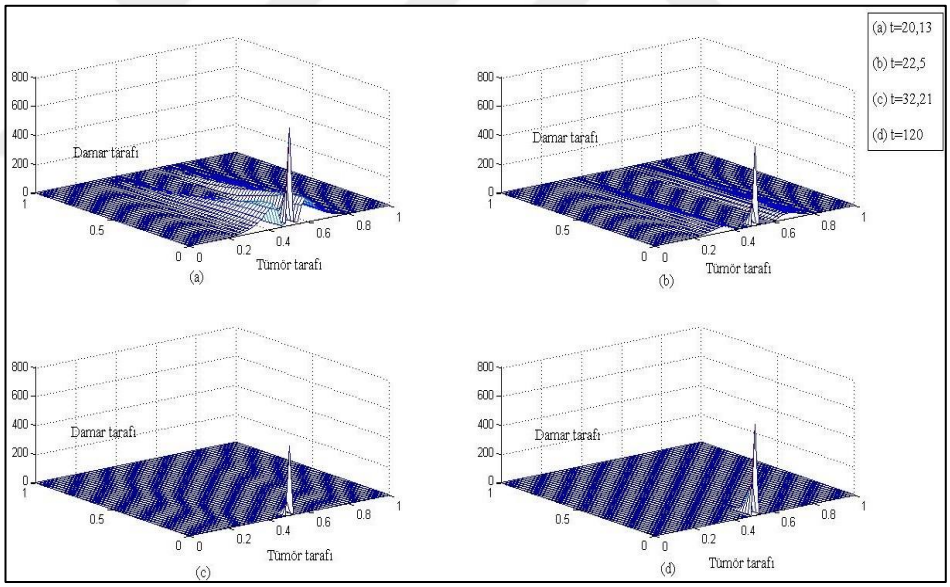


Şekil 4.12. m=1 durumunda ilaç verildikten sonraki MC yoğunluğu

Şekil 4.11 ve Şekil 4.12' de ilaç verilmeden önce ve sonraki MC yoğunluklarının değişimi karşılaştırılmıştır. İlaç verildikten sonra MC yoğunluğunun azaldığı gözlemlenmiştir.

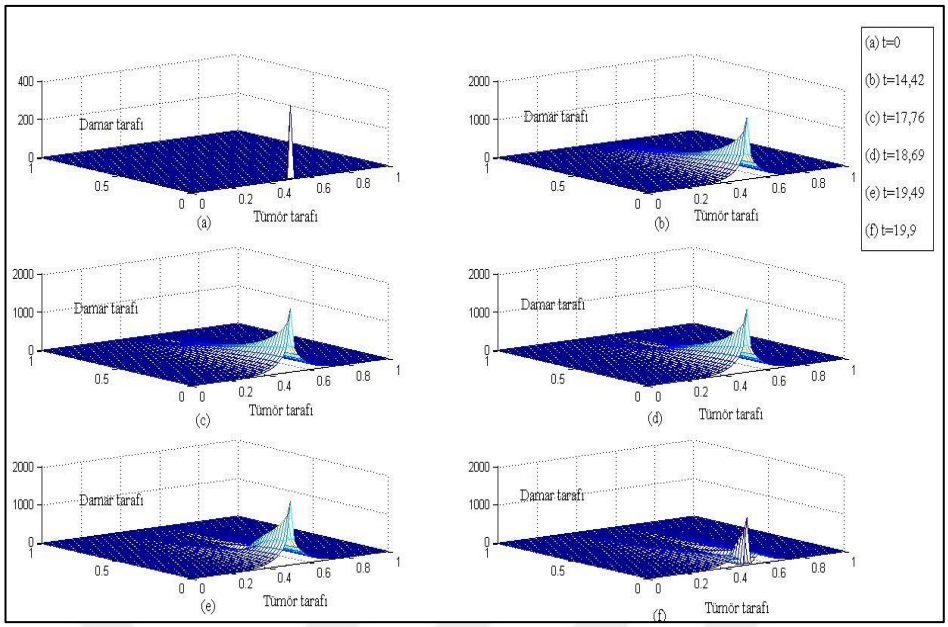


Şekil 4.13. m=1 durumunda ilaç verilmeden önceki Kemotaktik faktör yoğunluğu

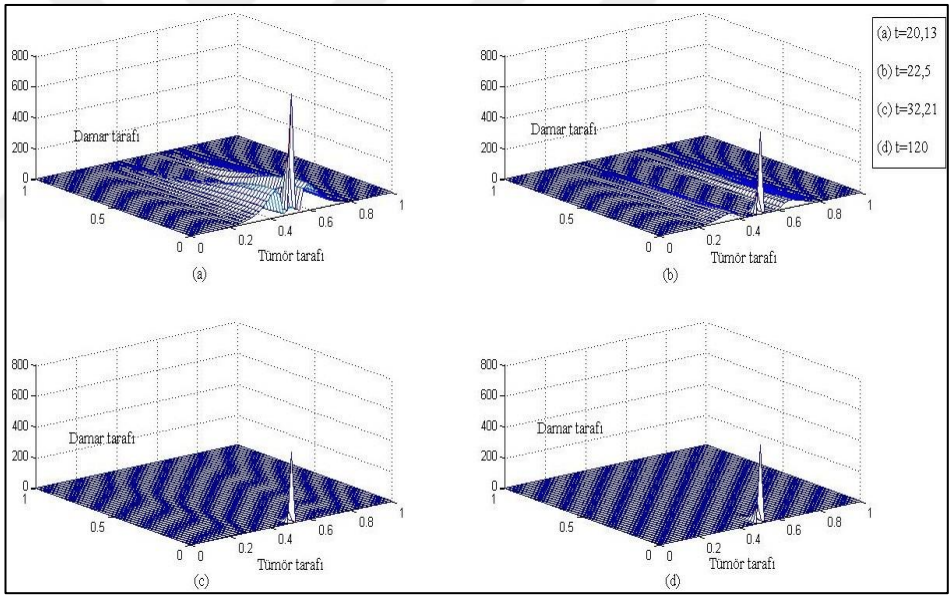


Şekil 4.14. m=1 durumunda ilaç verildikten sonraki Kemotaktik faktör yoğunluğu

Şekil 4.13 ve Şekil 4.14' de ilaç verilmeden önce ve sonraki Kemotaktik faktör yoğunluklarının değişimi karşılaştırılmıştır. Şekil 4.14' den sisteme verilen ilacın kimyasal çekici faktör olan Kemotaktik faktörü inhibe etmeye çalıştığı görülmüştür.

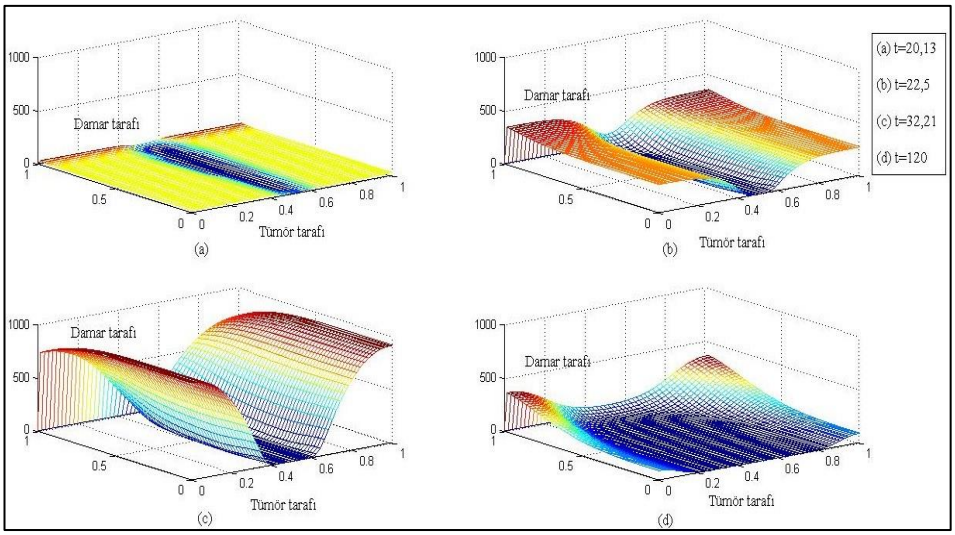


Şekil 4.15. m=1 durumunda ilaç verilmeden önceki VEGF yoğunluğu

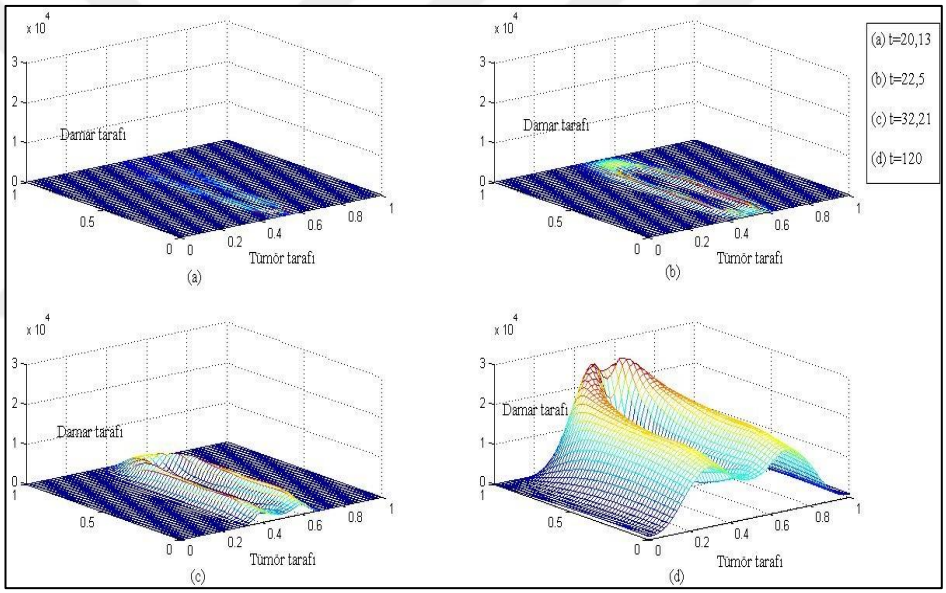


Şekil 4.16. m=1 durumunda ilaç verildikten sonraki VEGF yoğunluğu

Şekil 4.15 ve Şekil 4.16' da ilaç verilmeden önce ve sonraki VEGF yoğunluklarının değişimi karşılaştırılmıştır. Şekil 4.16' dan sisteme verilen ilacın VEGF' i inhibe etmeye çalıştığı görülmüştür. Bu sonuçlar ise biyolojik gerçeklerle uyuşmaktadır.

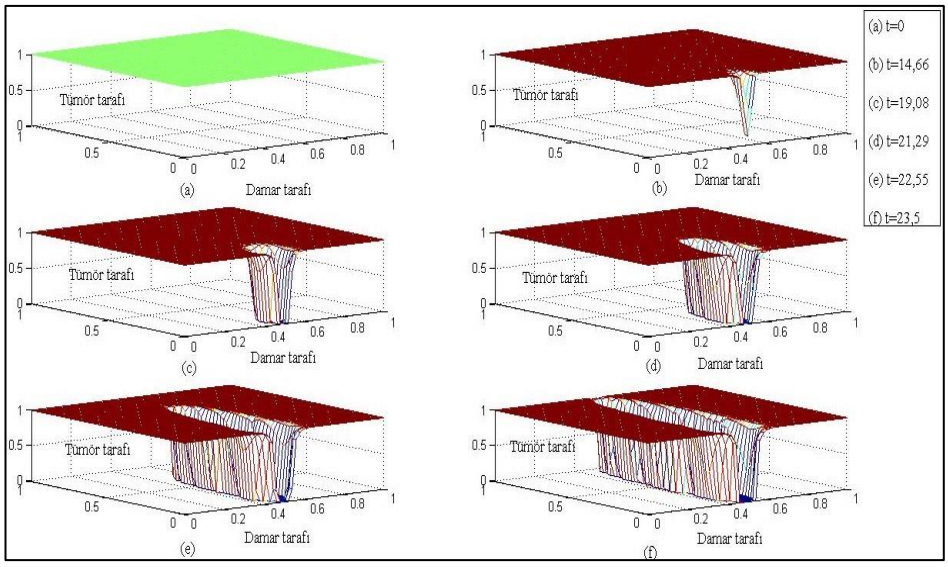


Şekil 4.17. m=1 durumunda Anjiyostatin yoğunluğu

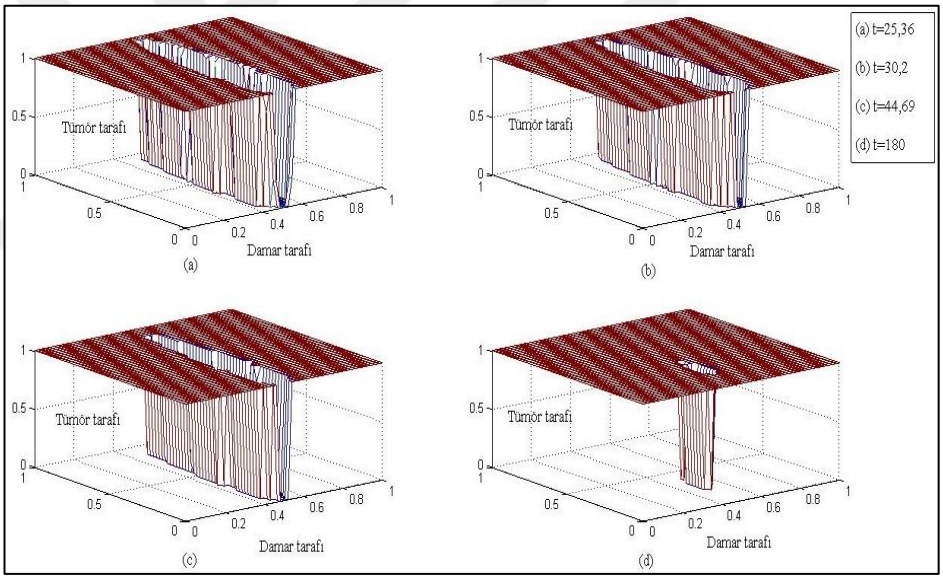


Şekil 4.18. m=1 durumunda İnhibitör yoğunluğu

Şekil 4.17 ve Şekil 4.18' de sırasıyla Anjiyostatin ve İnhibitör yoğunluklarının değişimi verilmiştir. Şekil 4.17 den de görüldüğü gibi t=19,9 dan sonra sisteme ilaç verilmiştir. Buna bağlı olarak da inhibitör sistemde aktif hale gelmiştir (Şekil 4.18).

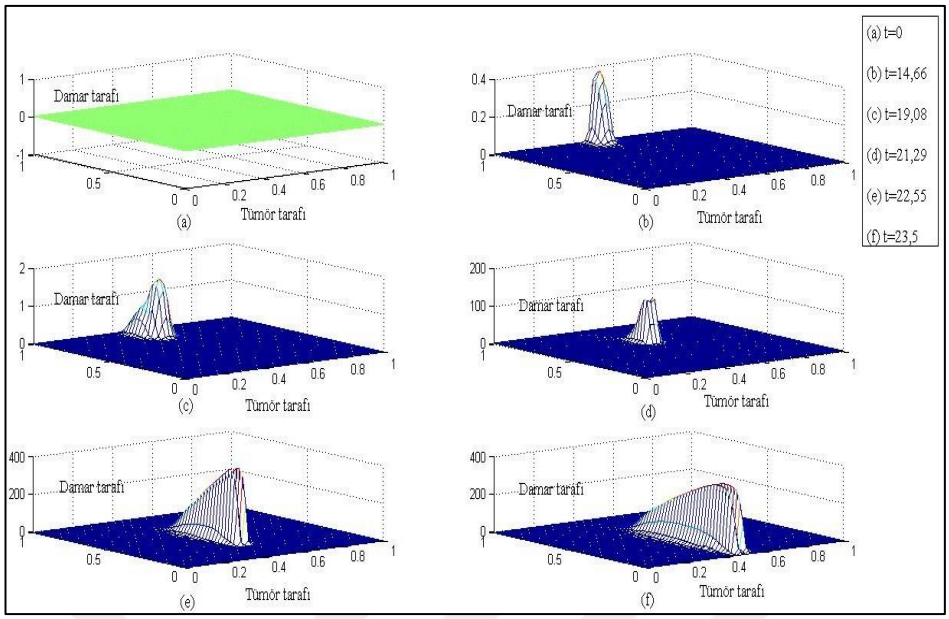


Şekil 4.19. m=1,2 durumunda ilaç verilmeden önceki Fibronektin yoğunluğu

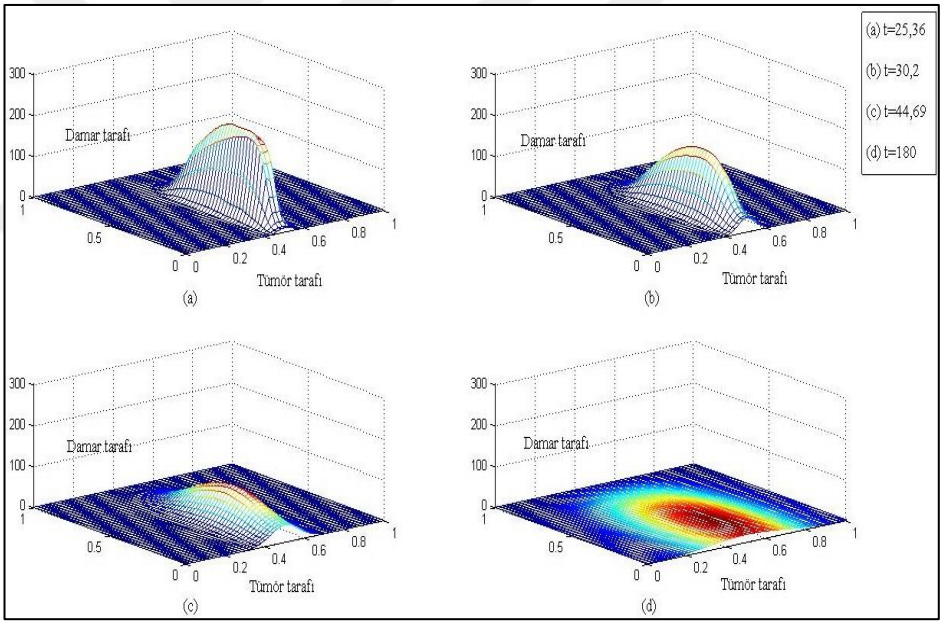


Şekil 4.20. m=1,2 durumunda ilaç verildikten sonraki Fibronektin yoğunluğu

Şekil 4.19 ve Şekil 4.20' de ilaç verilmeden önce ve sonraki Fibronektin yoğunluklarının değişimi karşılaştırılmıştır. m=1,2 durumunda anjiyogenezin t=23,5 zamanında gerçekleştiği görülmüştür.

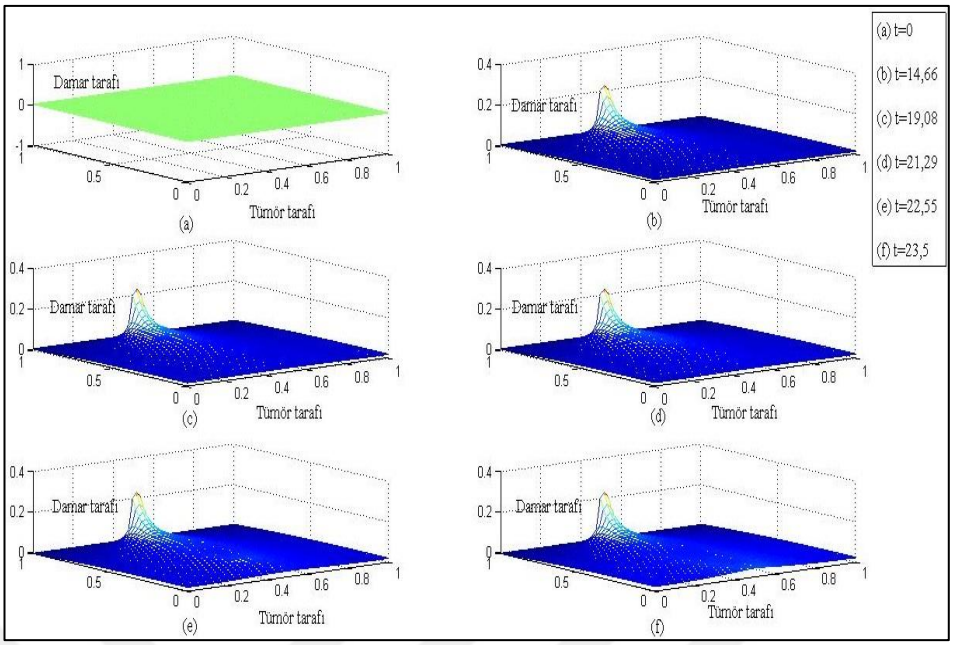


Şekil 4.21. m=1,2 durumunda ilaç verilmeden önceki EC yoğunluğu

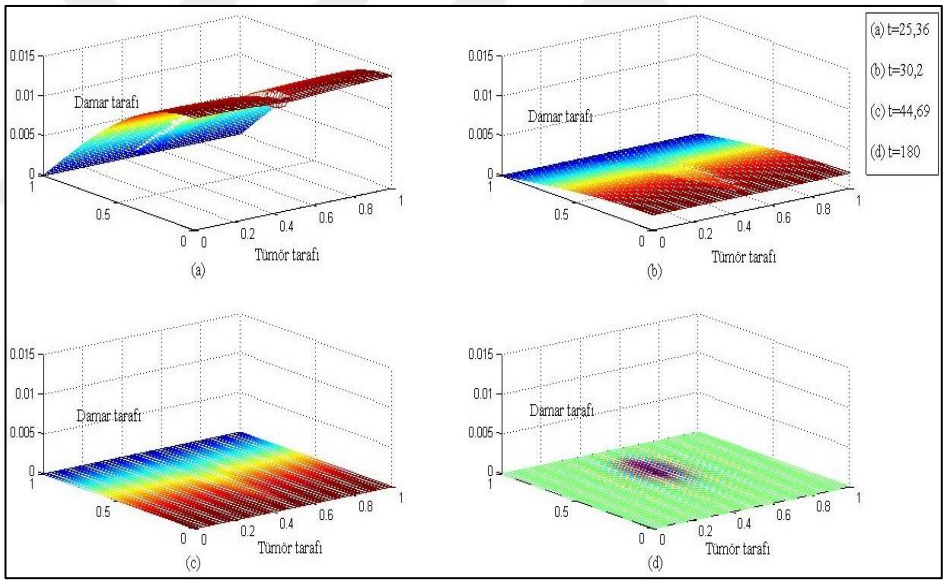


Şekil 4.22. m=1,2 durumunda ilaç verildikten sonraki EC yoğunluğu

Şekil 4.21 ve Şekil 4.22' de ilaç verilmeden önce ve sonraki EC yoğunluklarının değişimi karşılaştırılmıştır.

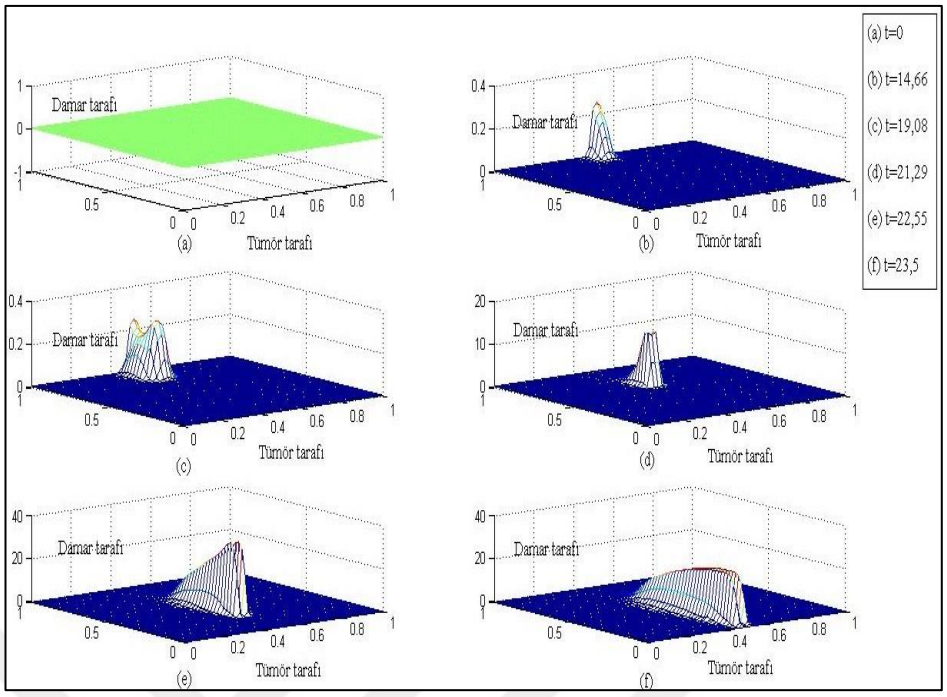


Şekil 4.23. m=1,2 durumunda ilaç verilmeden önceki PC yoğunluğu

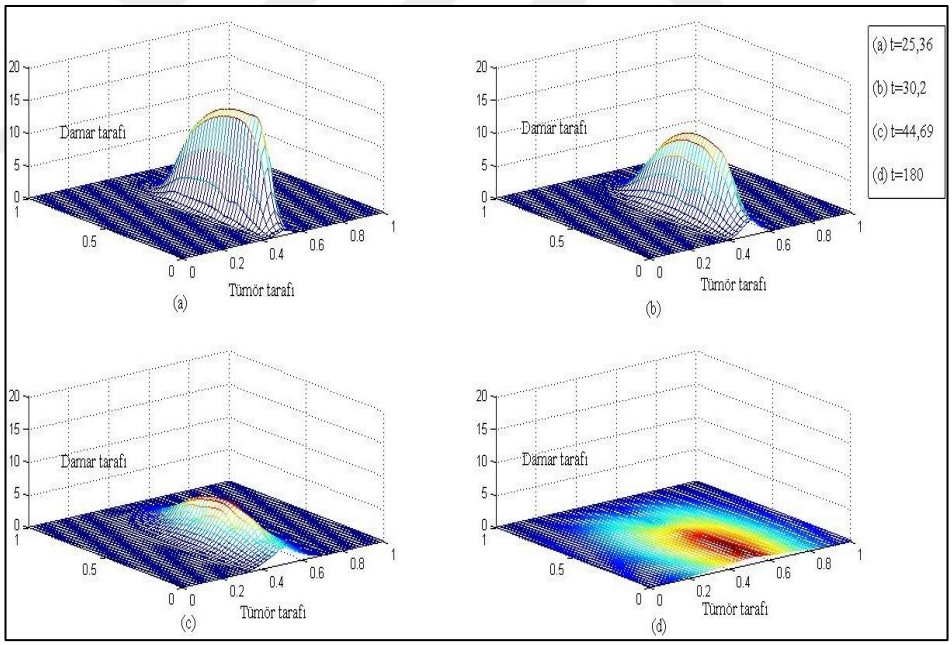


Şekil 4.24. m=1,2 durumunda ilaç verildikten sonraki PC yoğunluğu

Şekil 4.23 ve Şekil 4.24' de ilaç verilmeden önce ve sonraki PC yoğunluklarının değişimi karşılaştırılmıştır.

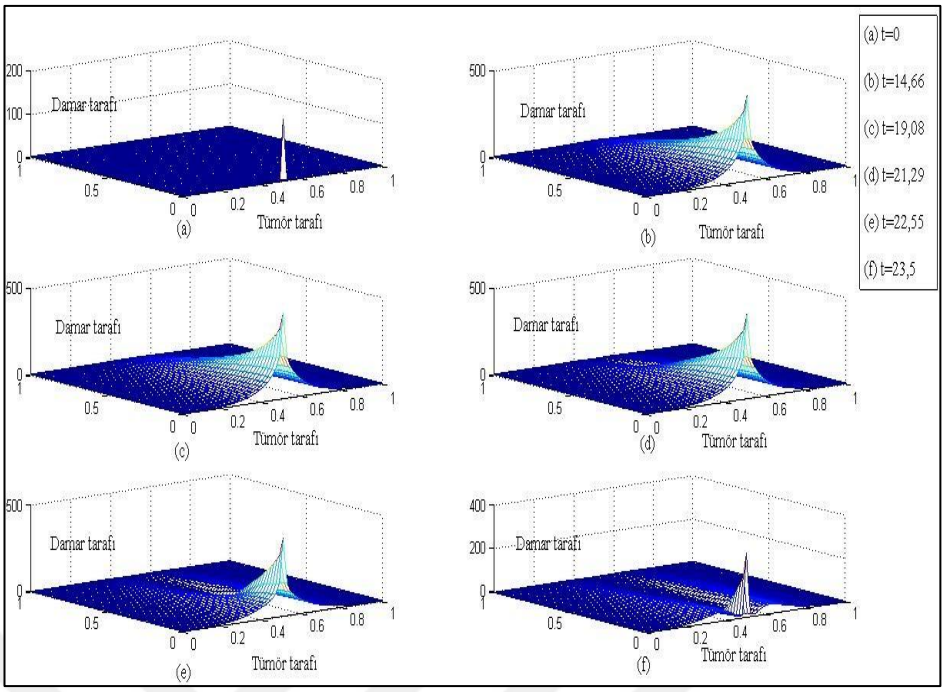


Şekil 4.25. m=1,2 durumunda ilaç verilmeden önceki MC yoğunluğu

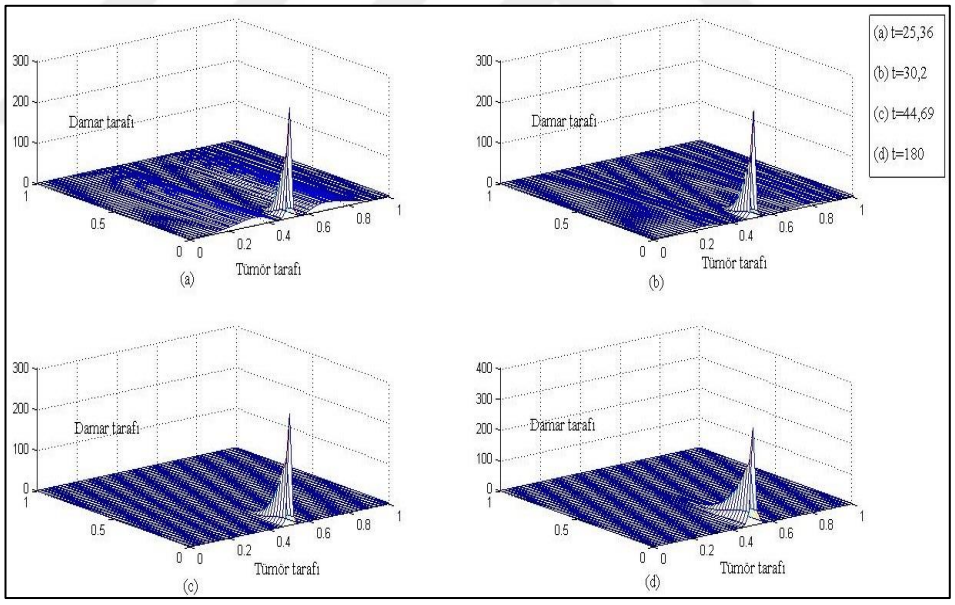


Şekil 4.26. m=1,2 durumunda ilaç verildikten sonraki MC yoğunluğu

Şekil 4.25 ve Şekil 4.26' da ilaç verilmeden önce ve sonraki MC yoğunluklarının değişimi karşılaştırılmıştır.

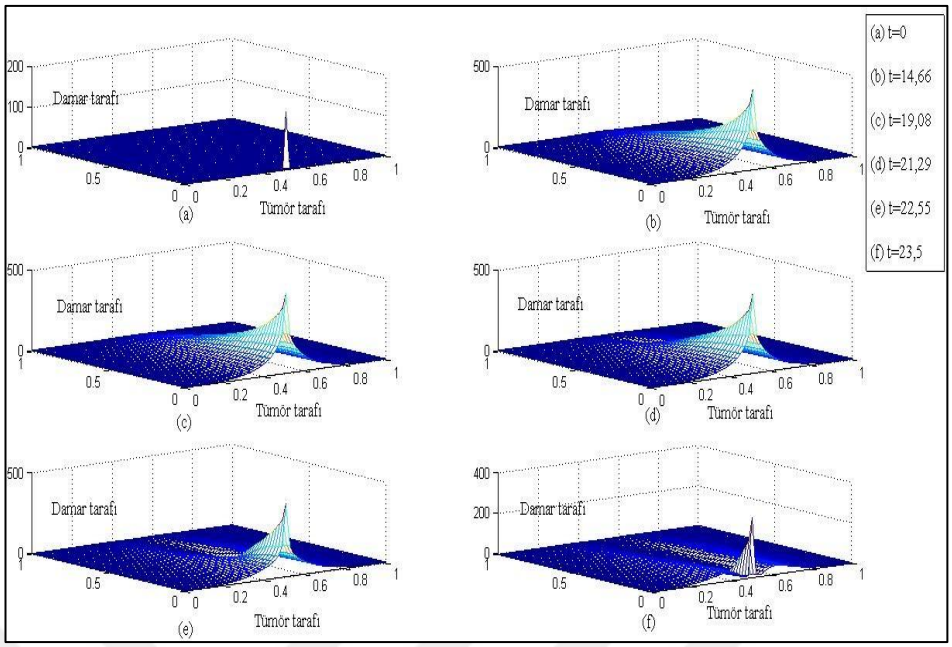


Şekil 4.27. m=1,2 durumunda ilaç verilmeden önceki Kemotaktik faktör yoğunluğu

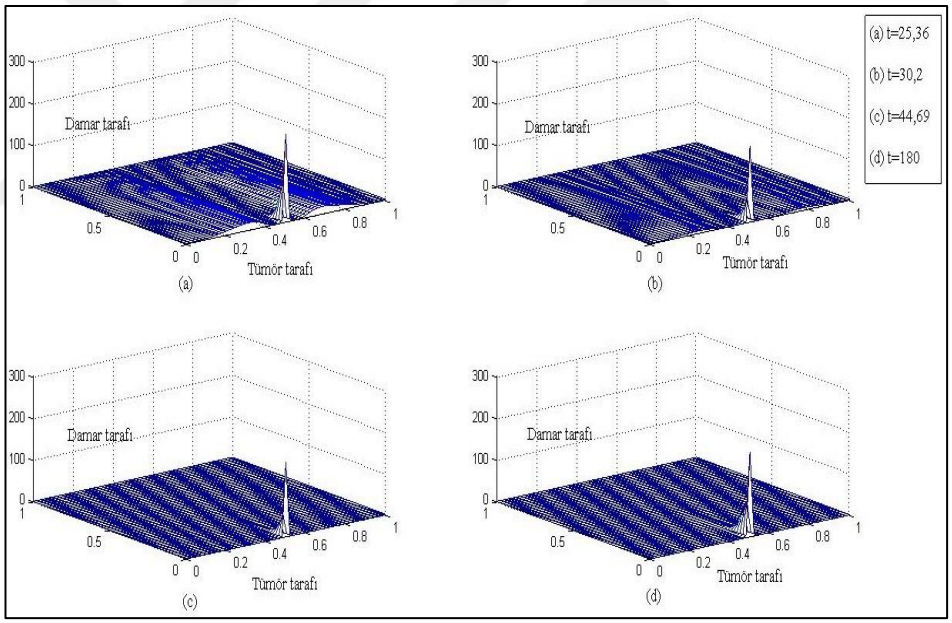


Şekil 4.28. m=1,2 durumunda ilaç verildikten sonraki Kemotaktik faktör yoğunluğu

Şekil 4.27 ve Şekil 4.28' de ilaç verilmeden önce ve sonraki Kemotaktik faktör yoğunluklarının değişimi karşılaştırılmıştır.

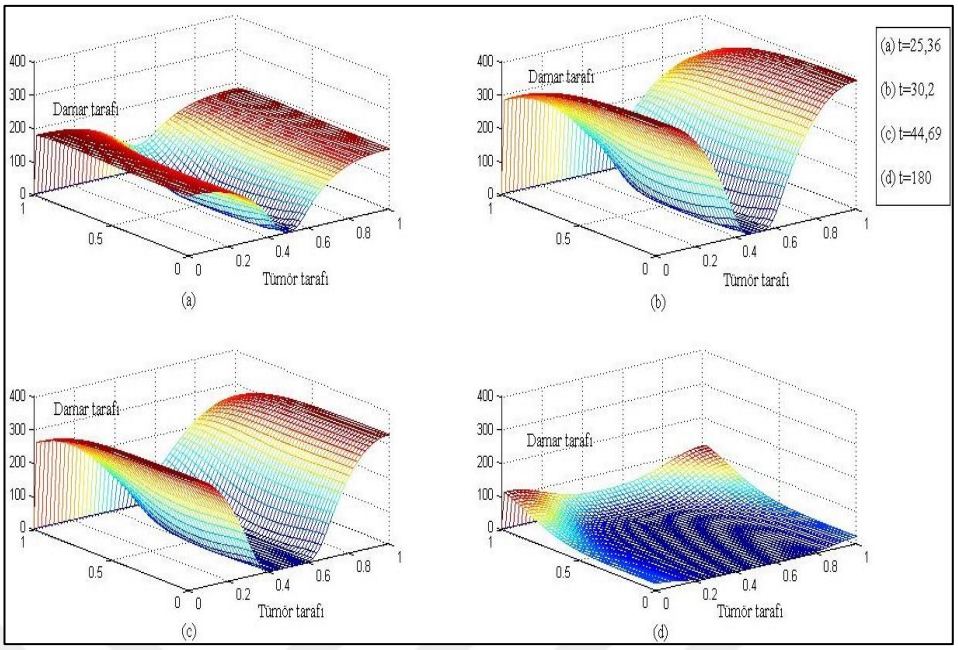


Şekil 4.29. m=1,2 durumunda ilaç verilmeden önceki VEGF yoğunluğu

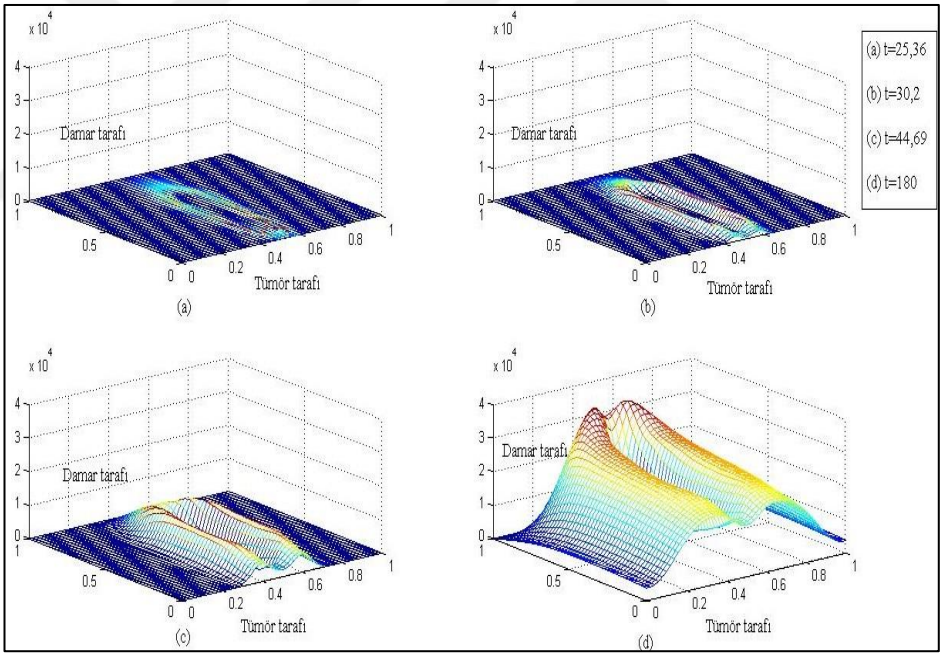


Şekil 4.30. m=1,2 durumunda ilaç verildikten sonraki VEGF yoğunluğu

Şekil 4.29 ve Şekil 4.30' da ilaç verilmeden önce ve sonraki VEGF yoğunluklarının değişimi karşılaştırılmıştır.



Şekil 4.31. m=1,2 durumunda Anjiyostatin yoğunluğu

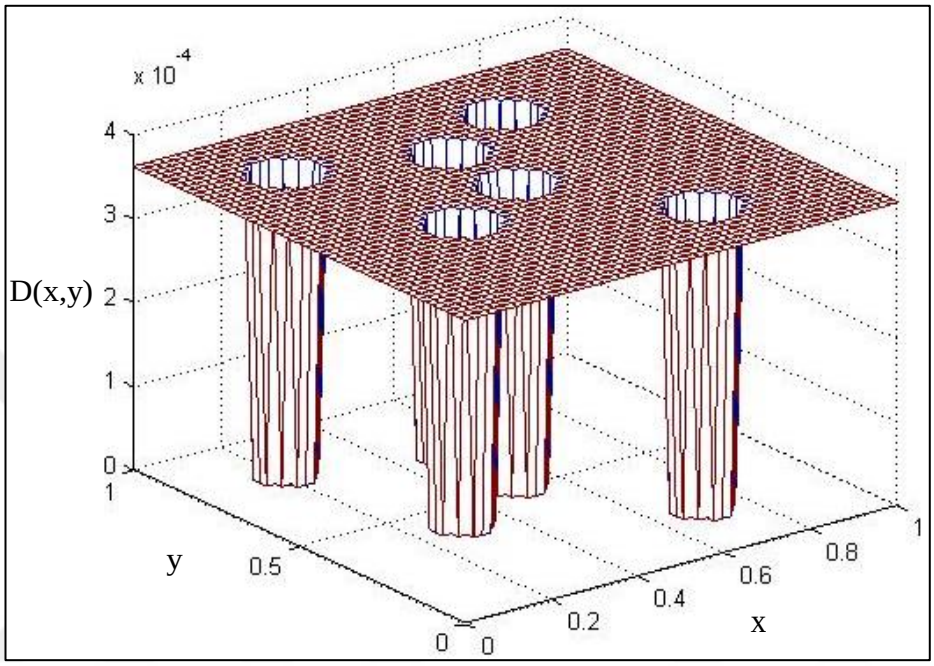


Şekil 4.32. m=1,2 durumunda İnhibitör yoğunluğu

Şekil 4.31 ve Şekil 4.32' de sırasıyla Anjiyostatin ve İnhibitör yoğunluklarının değişimi verilmiştir.

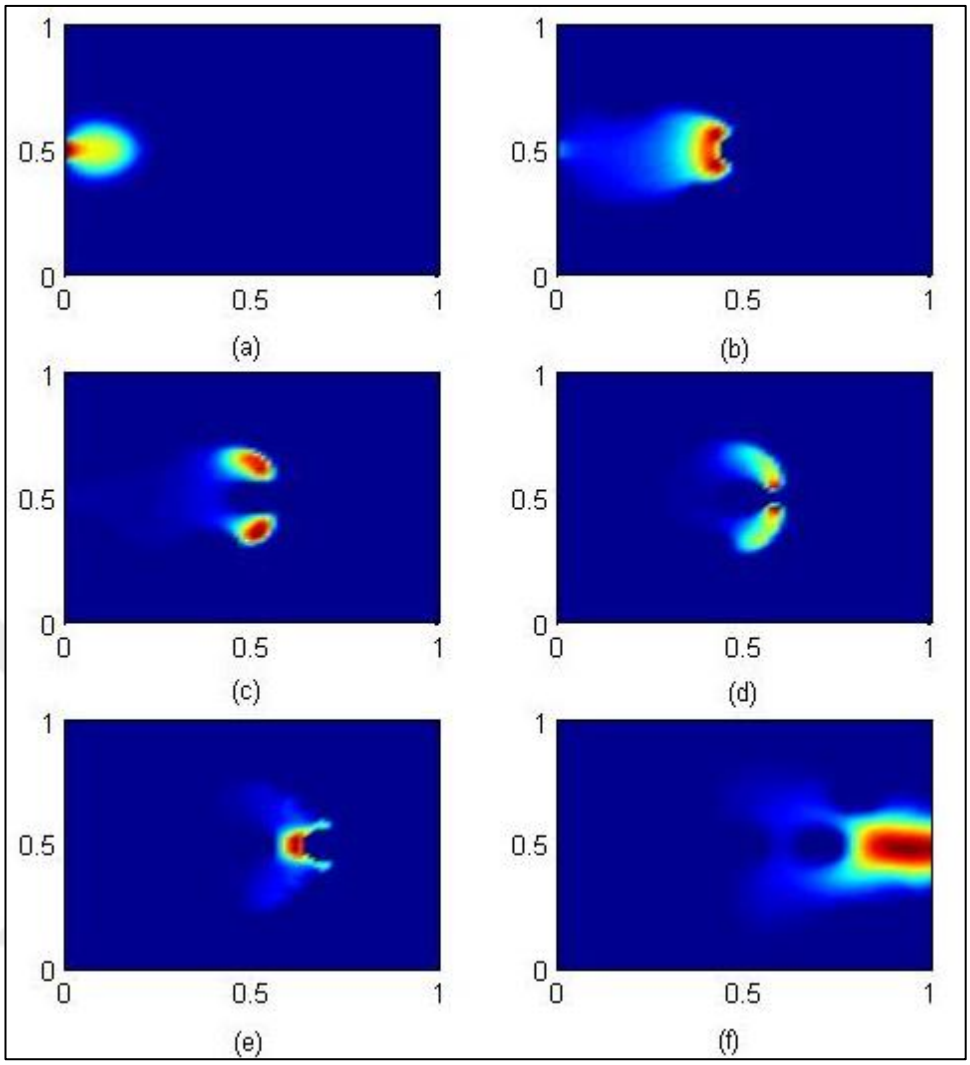
4.2.2. İki boyuttaki hücre difüzyon katsayılarının sabit olmaması durumu

İki boyuttaki hücre denklemlerine ait difüzyon katsayılarının fonksiyon olması durumunda (Şekil 4.33) elde edilen sayısal çözümlerin simülasyonları Şekil 4.34-4.37 ile verilmiştir.



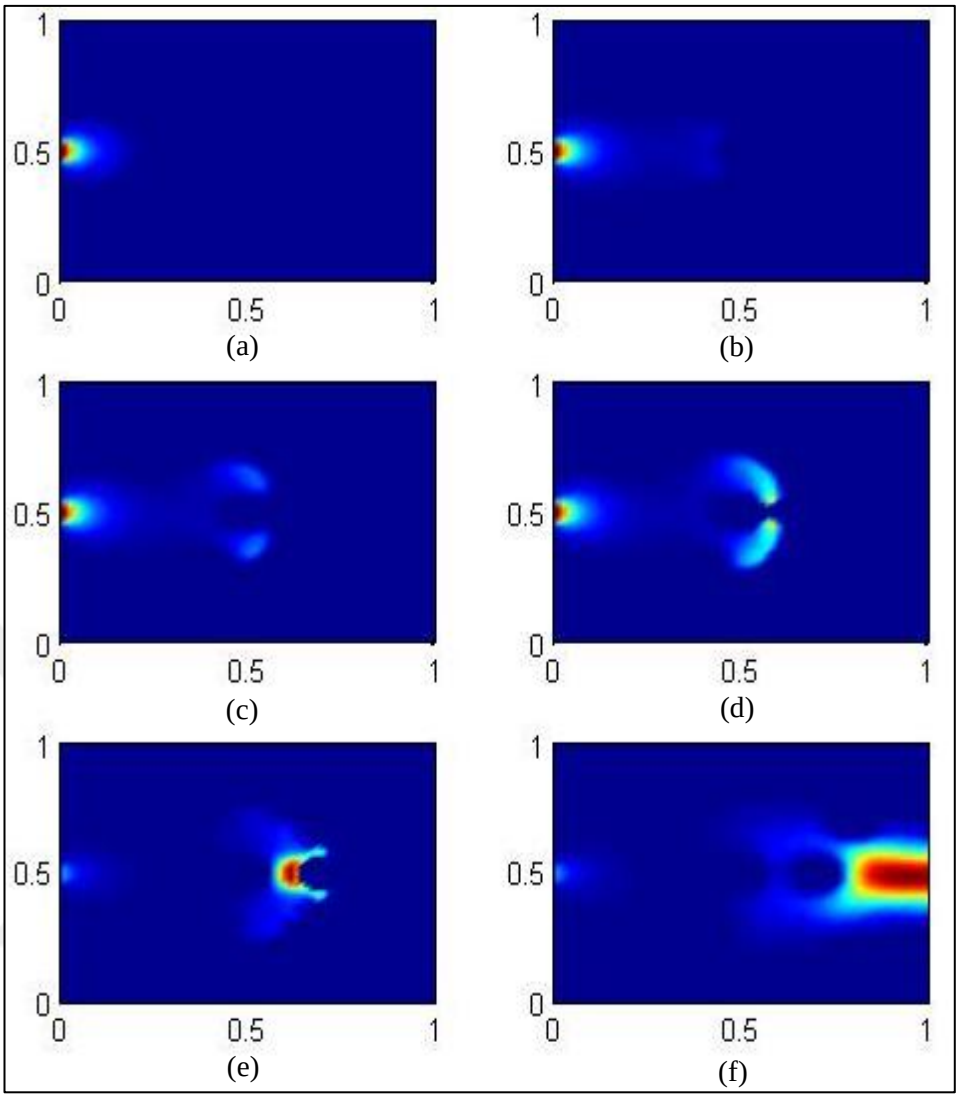
Şekil 4.33. $D_{N_1}(x,y)=D_{N_2}(x,y)=D_{P_1}(x,y)=D_{P_2}(x,y)=D_{M_1}(x,y)=D_{M_2}(x,y)$ difüzyon katsayıları

Şekil 4.33 den görüldüğü üzere, iki boyuttaki EC, PC ve MC difüzyon katsayıları ECM üzerinde sabit değildir. ECM üzerindeki bazı bölgelerde hücrelerin difüzyonu sıfırdır.



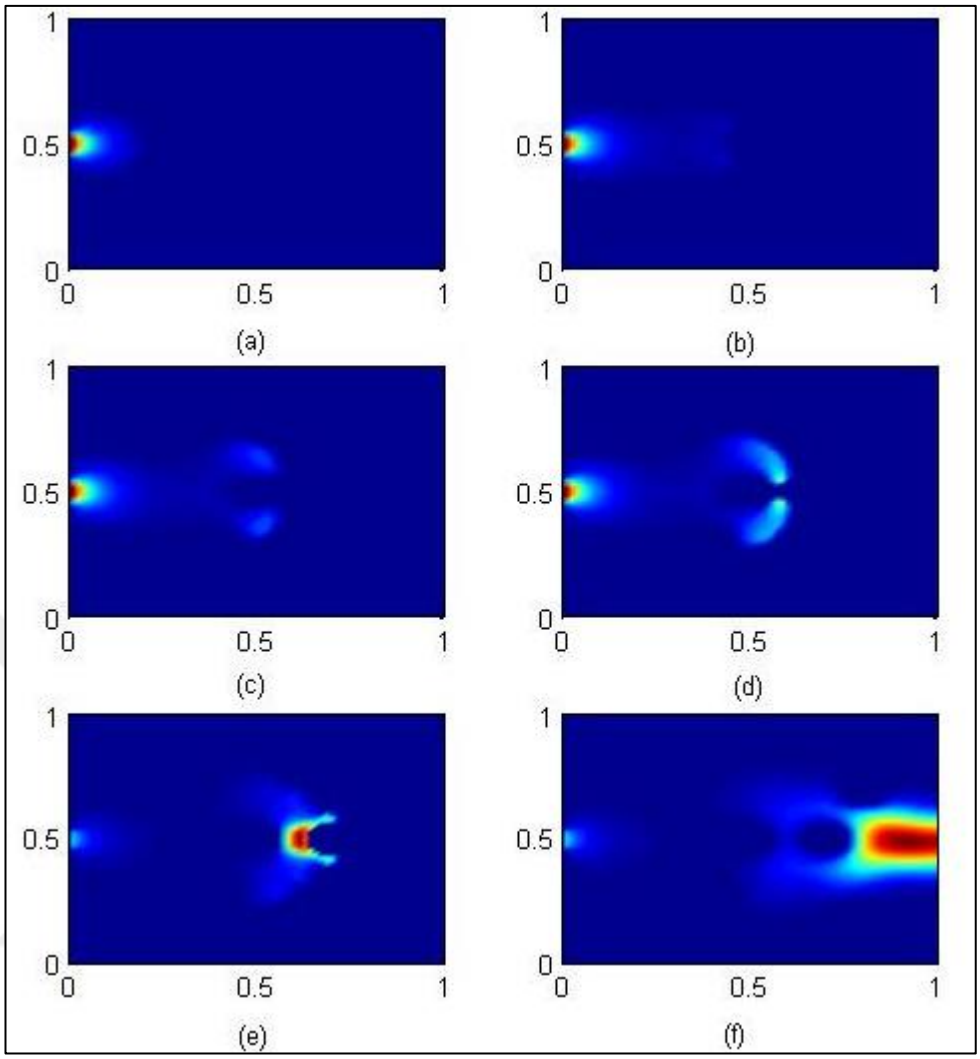
Şekil 4.34. İlaçsız durumda EC nin (a) t=34,27, (b) t=45,88, (c) t=48,09, (d) t=48,64, (e) t=49,47, (f) t=55 zamanlarında ECM üzerindeki hareketi

Şekil 4.34 de EC nin damar tarından tümör kaynağına doğru hareketi gözlemlenmiştir.



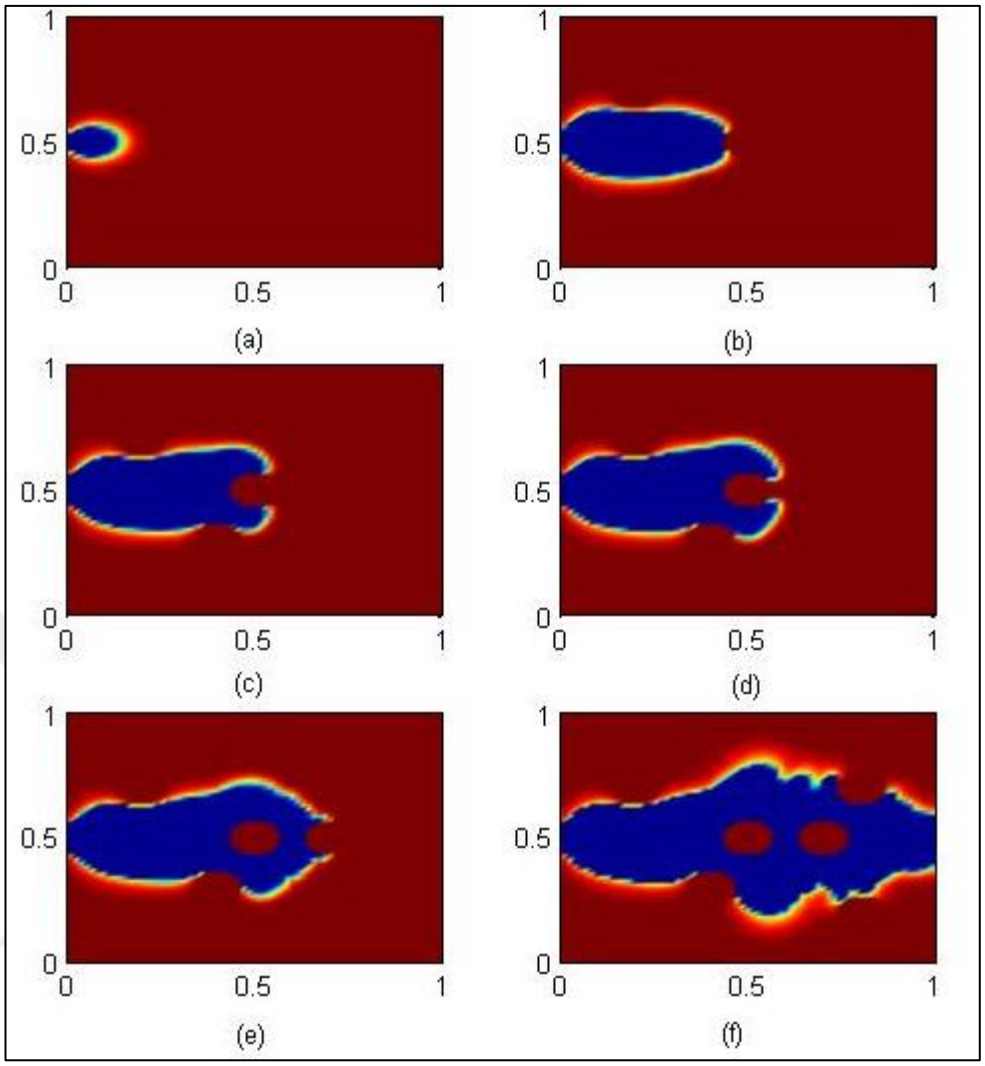
Şekil 4.35. İlaçsız durumda PC' nin (a) t=34,27, (b) t=45,88, (c) t=48,09, (d) t=48,64, (e) t=49,47, (f) t=55 zamanlarında ECM üzerindeki hareketi

Şekil 4.35 de PC nin damar tarından tümör kaynağına doğru hareketi gözlemlenmiştir.



Şekil 4.36. İlaçsız durumda MC' nin (a) t=34,27, (b) t=45,88, (c) t=48,09, (d) t=48,64, (e) t=49,47, (f) t=55 zamanlarında ECM üzerindeki hareketi

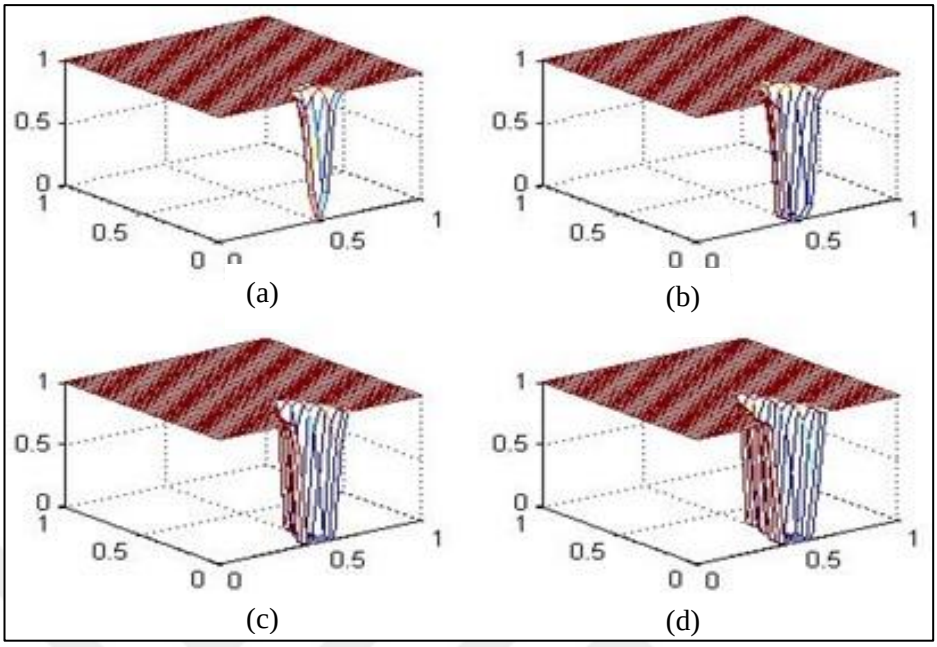
Şekil 4.36 de MC nin damar tarından tümör kaynağına doğru hareketi gözlemlenmiştir.



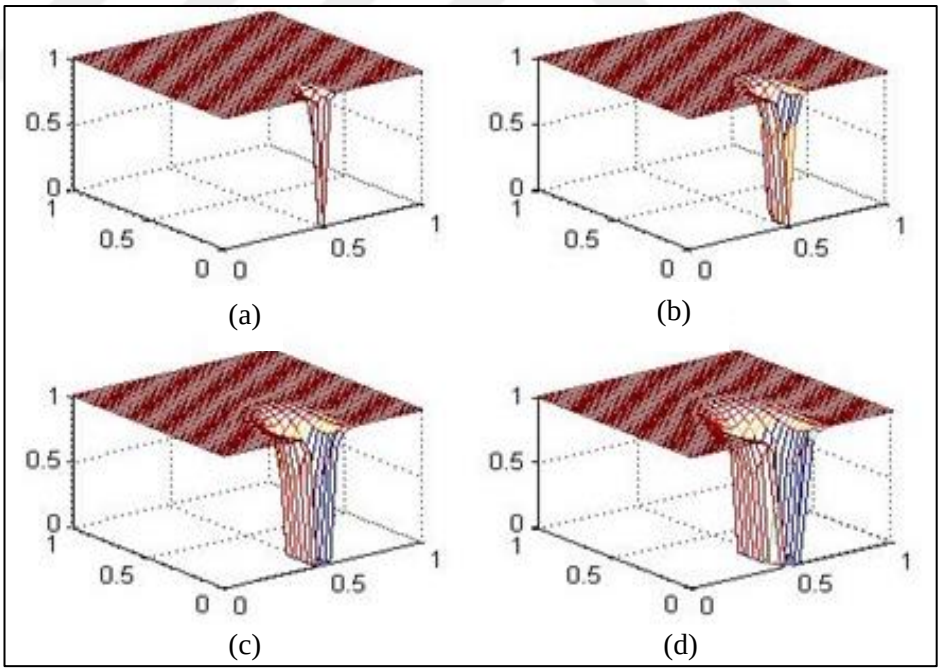
Şekil 4.37. İlaçsız durumda Fibronektinin (a) t=34,27, (b) t=45,88, (c) t=48,09, (d) t=48,64 , (e) t=49,47, (f) t=55 zamanlarında ECM üzerindeki hareketi

Şekil 4.37 de Fibronektinin damar tarından tümör kaynağına doğru hareketi gözlemlenmiştir.

4.2.3. Lineer ve gözenekli ortam durumları

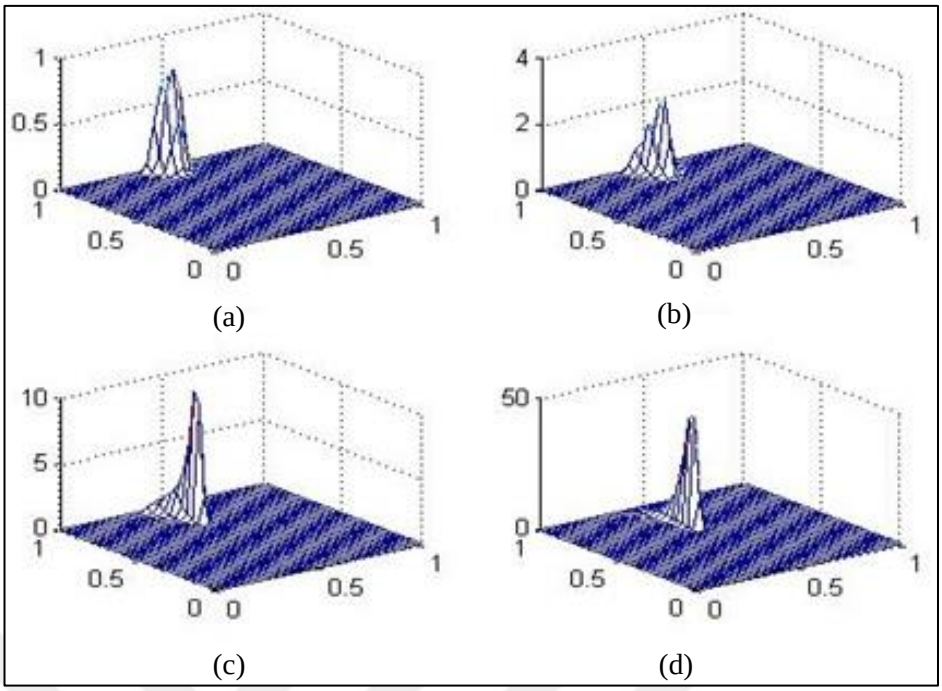


Şekil 4.38. Lineer durumda (m=1) Fibronektinin (a) t=8,98, (b) t=10,61, (c) t=11,84, (d) t=12,65 zamanlarındaki yoğunluğu

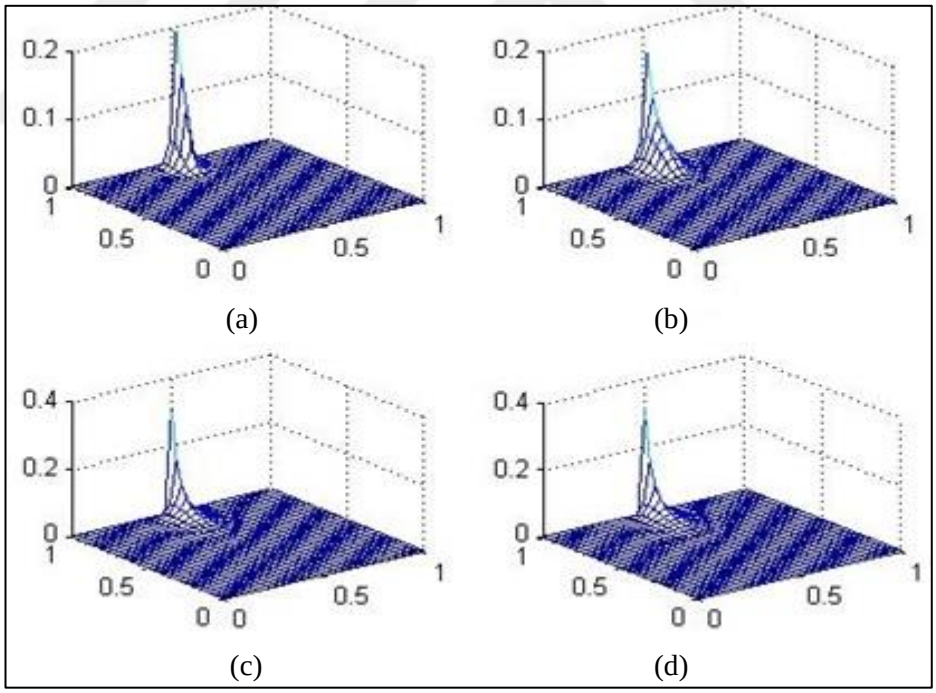


Şekil 4.39. Gözenekli ortamda (m=2) Fibronektinin (a) t=14,69, (b) t=30, (c) t=70 , (d) t=150 zamanlarındaki yoğunluğu

Şekil 4.38 ve Şekil 4.39' da sırasıyla lineer ve lineer olmayan durumlardaki Fibronektin yoğunluklarının değişimi karşılaştırılmıştır.

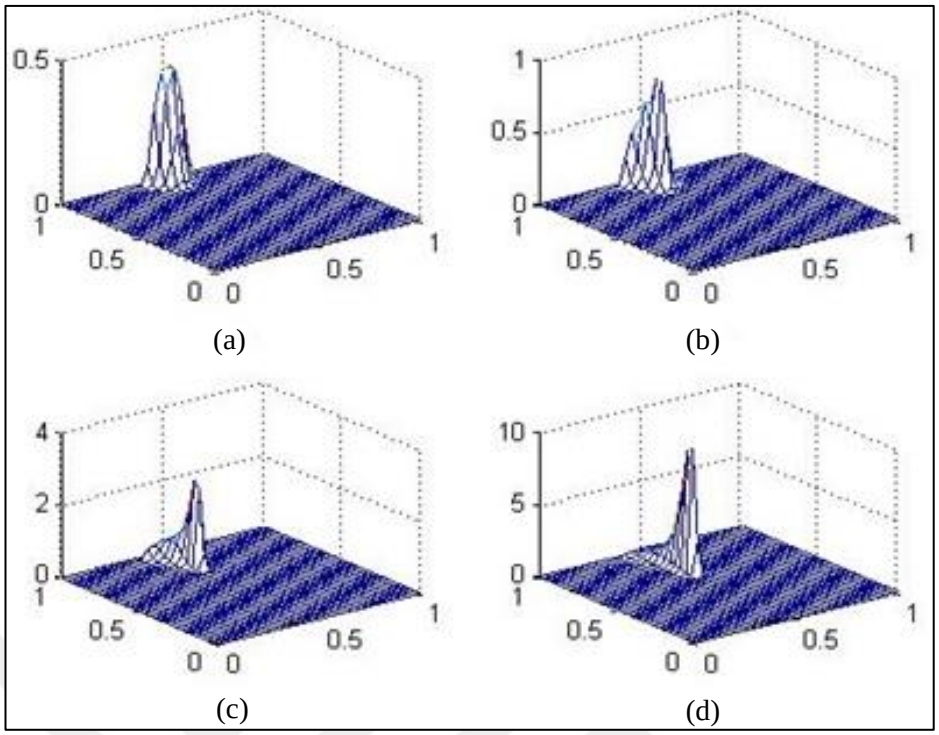


Şekil 4.40. Lineer durumda (m=1) EC' nin (a) t=8,98, (b) t=10,61, (c) t=11,84, (d) t=12,65 zamanlarındaki yoğunluğu

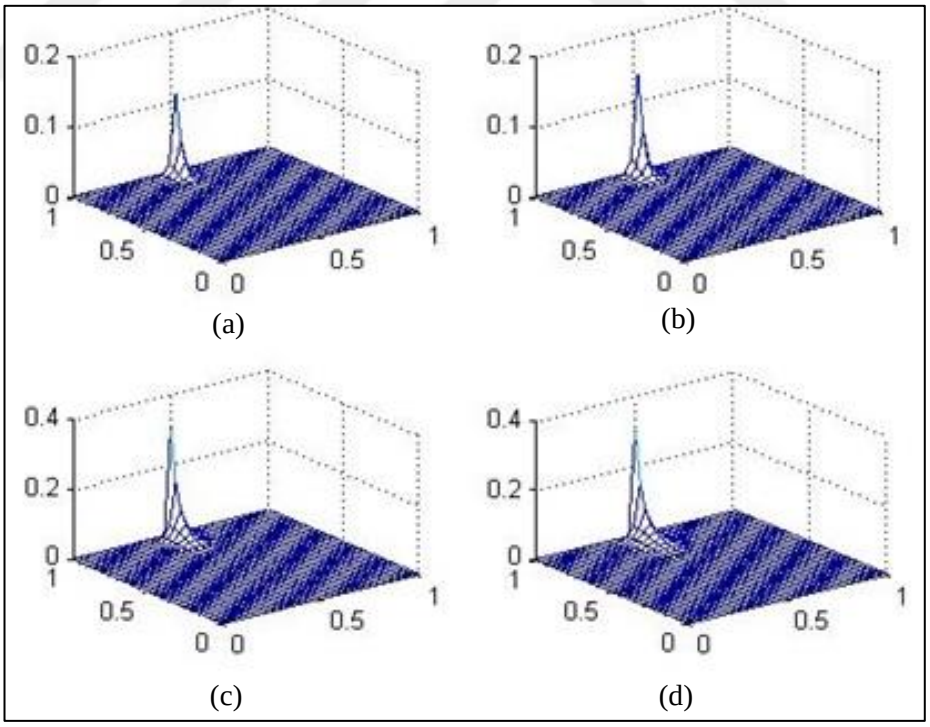


Şekil 4.41. Gözenekli ortamda (m=2) EC' nin (a) t=14,69, (b) t=30, (c) t=70 , (d) t=150 zamanlarındaki yoğunluğu

Şekil 4.40 ve Şekil 4.41' de sırasıyla lineer ve lineer olmayan durumlardaki EC yoğunluklarının değişimi karşılaştırılmıştır.

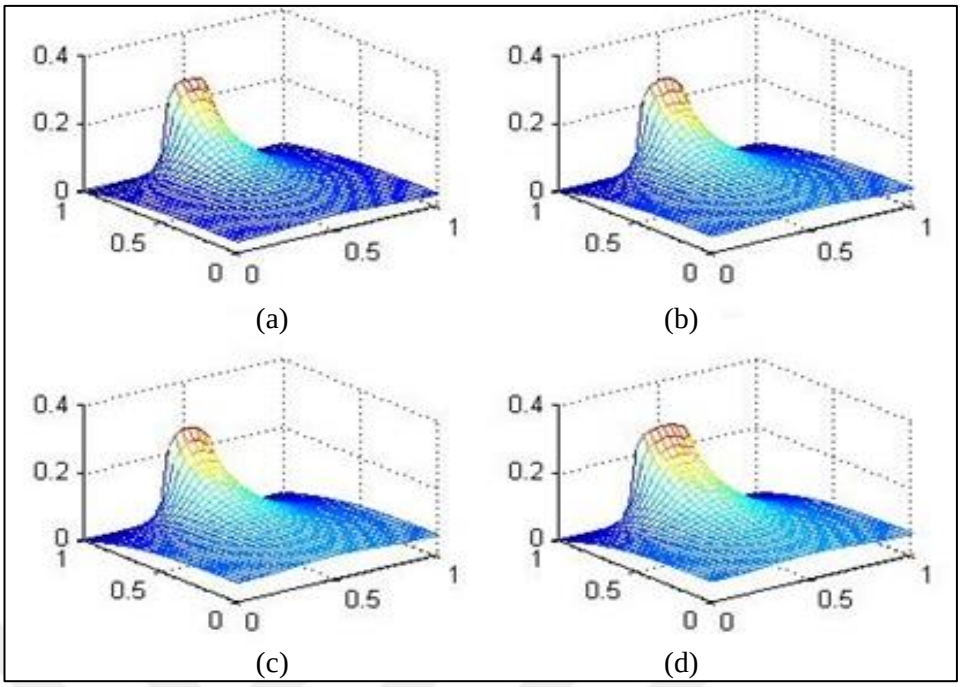


Şekil 4.42. Lineer durumda (m=1) MC nin (a) t=8,98, (b) t=10,61, (c) t=11,84, (d) t=12,65 zamanlarındaki yoğunluğu

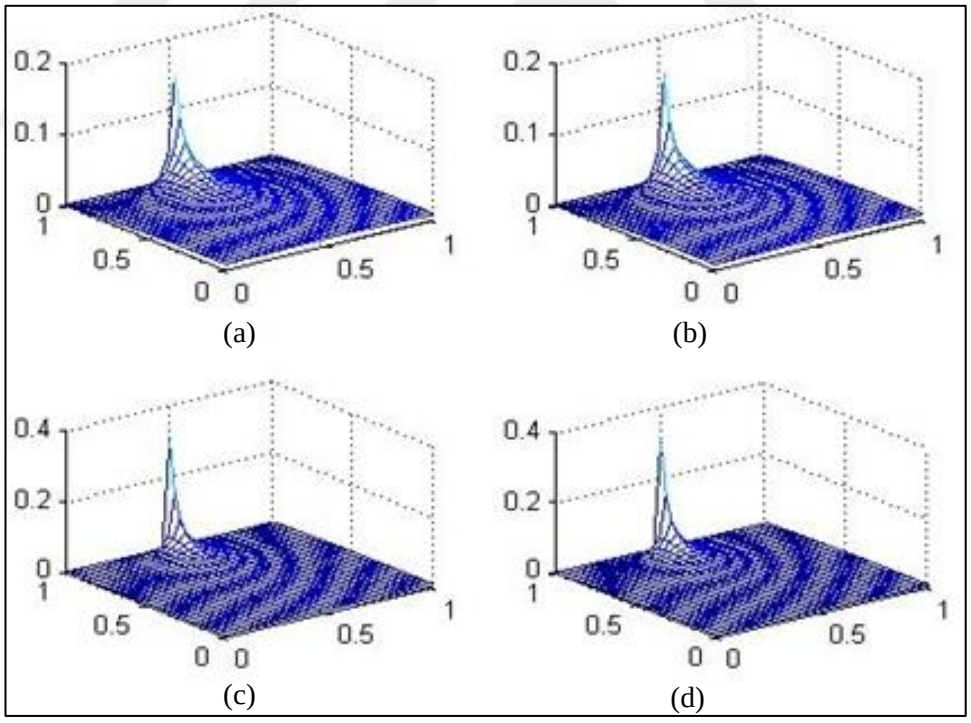


Şekil 4.43. Gözenekli ortamda (m=2) MC nin (a) t=14,69, (b) t=30, (c) t=70, (d) t=150 zamanlarındaki yoğunluğu

Şekil 4.42 ve Şekil 4.43' de sırasıyla lineer ve lineer olmayan durumlardaki MC yoğunluklarının değişimi karşılaştırılmıştır.



Şekil 4.44. Lineer durumda (m=1) PC nin (a) t=8,98, (b) t=10,61, (c) t=11,84, (d) t=12,65 zamanlarındaki yoğunluğu



Şekil 4.45. Gözenekli ortamda (m=2) PC nin (a) t=14,69, (b) t=30, (c) t=70, (d) t=150 zamanlarındaki yoğunluğu

Şekil 4.44 ve Şekil 4.45 de sırasıyla lineer ve lineer olmayan durumlardaki PC yoğunluklarının değişimi karşılaştırılmıştır.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Birinci bölümde tümör anjiyogenezi ile ilgili genel bilgiler verilmiş olup geçmişte bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar değerlendirilmiştir.

İkinci bölümde enzim kinetikleri ve güçlendirilmiş rastgele yürüyüş teorisi kullanılarak iki boyutta yeni bir çok hücreli model ortaya koyulmuştur.

Üçüncü bölümde iki boyuttaki modelimizin bir alt modeli göz önüne alınmış ve bu alt modelin bifurkasyon ve difüzyon kaynaklı kararsızlık analizleri yapılmıştır.

Dördüncü bölümde ise elde ettiğimiz sayısal çözümlerin biyoloji ve tıp biliminin gerçekleri ile uyumlu olup olmadığı tartışılmıştır.

4.2.1. bölümünde Şekil 4.15' deki VEGF yoğunluğu damar tarafında V_0 eşik değerine eriştiğinde, bir boyutlu modelimizdeki denklemler aktif hale gelirler. Bir boyuttaki EC, PC, MC ve fibronektinin sayısal çözümleri Şekil 4.1-4.4' de verilmiştir. Şekil 4.4' de görülen fibronektin yoğunluğu f_i eşik değerinin altına indiğinde iki boyutlu modelimizdeki denklemler aktif hale gelirler. Böylelikle damar tarafından tümör tarafına doğru (ECM boyunca) hücrelerin hareketi başlar, ve yeni damar oluşumları tamamlanmış, yani anjiyogenez mekanizması gerçekleşmiş olur. İki boyuttaki EC, PC ve MC hareketleri sırasıyla Şekil 4.7, Şekil 4.9 ve Şekil 4.11' de gözükmektedir. Bu sonuçlara göre anjiyogenez $t=19,9$ da (boyutsuz zaman) gerçekleşmiştir. Boyutlu zamana göre ise bu 19,9x15,9saat/24 =13,18 gün demektir. Bu sonuç ise (Folkman, 1976) çalışmasında belirtilen sonuç ile oldukça uyumludur. Çünkü kendisi bu çalışmasında anjiyogenezin yaklaşık 14 günde oluştuğunu belirtmiştir.

Ayrıca Şekil 4.5' de sisteme ilaç verilmeden önce $m=1$ durumunda (lineer durum) fibronektin yoğunluğunun ECM boyunca azaldığı gözlemlenmiştir. Hatırlanacağı gibi fibronektin hücreleri bağlayıcı özelliği olan bir glikoprotein idi. Bu yüzden fibronektinin azalmasının tümör hücrelerinin (EC, PC ve MC) hareket kabiliyetini

arttırması ve tümör hücre yoğunluklarının ECM boyunca artması beklenmektedir. Elde edilen bu sayısal sonuçların gerçekle uyumlu olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 4.7, 4.9, 4.11). Şekil 4.13 ve 4.15 de ise sırasıyla ilaç verilmeden önceki kemotaktik faktör ve VEGF yoğunlukları elde edilmiştir. Bu faktörler tümör tarafına Denklem (2.57) ve Denklem (2.58) ile verilen birer kaynak fonksiyonu yardımıyla yerleştirilmiş olup damar üzerindeki MC ve EC lere sinyaller yollayarak bu hücrelerin ECM üzerindeki hareketini başlatırlar. İki boyuttaki kaynak fonksiyonları ise $U_r(x,y,t)$ ve $V_r(x,y,t)$ sıfır alınmıştır. Daha sonraki çalışmalarda iki boyutta sıfırdan farklı kaynak fonksiyonları alınarak da tümör anjiyogenezinin ilerleyişi gözlemlenebilir.

Yine $m=1$ durumunda sisteme anjiyostatin (ilaç) verilmesi ile birlikte fibronektin yoğunluğunun artarak kanalın kapanmaya başladığı (Şekil 4.6), buna bağlı olarak da EC (Şekil 4.8), PC (Şekil 4.10) ve MC (Şekil 4.12) yoğunluklarının azaldığı gözlemlenmiştir. Anjiyostatinin amacı tümör hücrelerinin oluşumunu durdurarak bu hücrelerin yoğunluklarını azaltmaktır. Bu yüzden sisteme dışarıdan anjiyostatin verildiğinde tümör hücrelerinin inhibe olması beklenen bir durumdur.

$m=1$ durumunda, Şekil 4.7 yardımı ile EC' nin ECM boyunca ortalama hızı aşağıdaki gibi elde edilmiştir. Sayısal hesaplarda $L=2{,}5$ mm (damar-tümör arasındaki uzaklık) olarak alınmıştır. Buna göre,

$L/8$ den $L/4$ e olan mesafede hücre ilerleme hızı,

$$\frac{(0{,}625\text{-}0{,}3125)\,\text{mm}}{(282{,}384\text{-}229{,}278)\text{saat}}\times\frac{24\text{saat}}{1\text{gün}}\approx 0{,}141\text{mm/gün},$$

$L/4$ den $L/2$ ye olan mesafede hücre ilerleme hızı,

$$\frac{(1{,}25\text{-}0{,}625)\,\text{mm}}{(297{,}171\text{-}282{,}384)\text{saat}}\times\frac{24\text{saat}}{1\text{gün}}\approx 1{,}01\text{mm/gün},$$

$L/2$ den $3L/4$ e olan mesafede hücre ilerleme hızı,

$$\frac{(1{,}875\text{-}1{,}25)\,\text{mm}}{(309{,}891\text{-}297{,}171)\text{saat}}\times\frac{24\text{saat}}{1\text{gün}}\approx 1{,}179\text{mm/gün},$$

$3L/4$ den L ye olan mesafede hücre ilerleme hızı,

$$\frac{(2{,}5\text{-}1{,}875)\,\text{mm}}{(316{,}41\text{-}309{,}891)\text{saat}}\times\frac{24\text{saat}}{1\text{gün}}\approx 2{,}3\text{mm/gün}.$$

Bu sonuçlar ise gösteriyor ki hücreler tümör kaynağına yaklaştıkça daha hızlı ilerlemektedir (Folkman, 1976).

Hücreler, ECM içinden geçip tümör kaynağına ulaşır ulaşmaz sisteme

$$a_r(y,t) = \begin{cases} 0, & t < t_0 \\ 100, & t_0 \le t \le t_f \end{cases} \ \mu M/h \quad (\text{mikro-mol/saat}), \tag{5.3}$$

Denklem (5.3) şeklinde bir kaynak fonksiyonu yardımıyla angiyostatin (ilaç, veya inhibitör) verilmiştir. Biz m=1 durumunda sayısal çözümlerimizi, önce boyutsuz zaman değişkenlerini $t_0=19,9$ dan $t_1=22,5$ e (boyutlu zaman değişkenleri $t_0=19,9\times 15,9 \text{saat}/24 = 13,18$ gün den $t_1=22,5\times 15,9 \text{saat}/24 = 14,9$ güne kadar) kadar alarak elde ettik, yani yaklaşık 1,72 gün boyunca uygulanan 100 μM/h lik doz ile EC yoğunluğunun yaklaşık %50 azaldığı gözlemlenmiştir (Bknz. Şekil 4.8). Daha sonra boyutsuz zaman değişkenlerini $t_0=19,9$ dan $t_2=32,21$ e (boyutlu zaman değişkenleri $t_0=19,9\times 15,9 \text{saat}/24 = 13,18$ gün den $t_2=21,34$ güne kadar) kadar alarak modelimiz çözülmüştür, yani yaklaşık 8,16 gün boyunca uygulanan 100 μM/h lik doz ile EC yoğunluğunun yaklaşık %75 azaldığı gözlemlenmiştir. Son olarak boyutsuz zaman değişkenleri $t_0=19,9$, $t_f=120$ alındığında (boyutlu zaman değişkenleri $t_0=13,18 \text{gün}$, $t_f=79,5 \text{gün}$) EC yoğunluğunun neredeyse yok olma eğiliminde olduğu gözlemlenmiştir. Yani tümörlü dokuya yaklaşık 66 gün boyunca 100 μM/h ilaç verildiğinde Şekil 4.7, 4.9, 4.11' den görüldüğü üzere tümör hücrelerinin yoğunlukları giderek küçülüp başlangıçtaki durumlarına dönmektedir.

Yukarıdaki bu sonuçların biyoloji ve tıp alanı ile uyumluluk içinde olduğu gözlemlenmiştir. Bunların dışında iki durumun daha açıklığa kavuşturulması gerekir. Bunlardan ilki tümörlü dokuya uygulanacak olan ilaç dozunun miktarı, ikincisi ise ilacın hangi aşamada (evrede) uygulanacağı konusudur. Örneğin yukarıda belirttiğimiz sonuçlara göre EC lerin ECM yi tam olarak kat ettikten sonra 100 μM/h lik bir ilaç dozu ile EC lerin neredeyse tamamen yok olduğu tespit edilmiştir. Açıktır ki bu hesaplamalar ile ilaç dozunun miktarı değiştirildiğinde ya da ilacın EC lerin ECM yi tam olarak kat etmeden önce (erken evre) verilmesi durumunda çok farklı iyileşme (tümör hücrelerinin küçülmesi) süreçleri elde edilecektir. Kuşkusuz

bu iki karar da tedaviyi sürdüren hekime ait olacaktır. Tam da bu aşamada bizim modelimizin sayısal sonuçlarının tedaviyi uygulayan hekime yol gösterici olacağını umut ediyoruz.

Sisteme ilacı hücrelerin tümör kaynağına ulaşır ulaşmaz vermemizin nedeni, sistemde öncelikle anjiyogenez mekanizmasının gerçekleşmesini beklememizdir. Çünkü anjiyogenez mekanizması gerçekleşmeden kanserli hücrelerin varlığının teşhisi zordur.

Benzer sonuçlar $m=1,2$ durumu (lineer olmayan durum) için de elde edilmiştir (Şekil 4.19-4.32).

4.2.2 bölümünde hücre difüzyon katsayıları fonksiyon olarak alınmıştır (ECM üzerine engeller yerleştirilmiştir) (Şekil 4.33). Bu durumda fibronektin kanalının ECM üzerindeki engeller etrafından dolaşarak açıldığı gözlemlenmiştir (Şekil 4.37). Buna bağlı olarak da EC (Şekil 4.34), PC (Şekil 4.35) ve MC (Şekil 4.36) lerin ECM üzerindeki hareketi sırasında engellerin etrafından dolaşarak tümör hücresine doğru ilerlediği görülmüştür.

4.2.3 bölümünde ise ilaçsız durumda lineer ve gözenekli ortam ($m=2$) durumları karşılaştırılmıştır. Burada ise gözenekli ortamda fibronektin ve tümör hücrelerinin yayılmasının lineer duruma göre çok daha yavaş olduğu ve özellikle de fibronektin kanalının daha dar bir şekilde açıldığı ve ECM içinde ilerlediği gözlemlenmiştir (Şekil 4.38-4.45).

Tümör tedavisinde, tümörün nerede oluştuğu, nasıl bir seyir gösterdiği ve hangi aşamada fark edildiği büyük önem taşımaktadır. Bunun için erken tanı çok önemlidir, çünkü metastaz olduktan sonra tedavi oldukça zor bir hal alır. Tümör tedavisinde tercih edilen ilk yaklaşım eğer mümkünse (metastaz gerçekleşmediyse) cerrahi müdahale uygulanmasıdır. Cerrahi müdahaledeki amaç tümörün oluştuğu bölgeyi temizlemektir, fakat tümörün başka bölgelere sıçramış veya tekrar oluşma ihtimaline karşı ilaç tedavisi uygulanmaktadır. Burada ise önem arz eden başka bir konu da ilacın hangi dozda ve ne kadar süre ile uygulanması gerektiğidir. Günümüzde uygulanan tedavilerde ilacın dozu hastanın kilosuna göre belirlenmektedir. Bunun yanında dozu belirlerken genetik yaklaşımlarla hastanın ilaca olan duyarlılık

testlerinin yapılması gerekir. İlaca maruz kalma süresi ve seviyesine bağlı olarak da kanser hücrelerinde ölüm ve direnç mekanizmaları gelişir. Bu durumun hücre difüzyonunun belli bir ana kadar hızla yayılıp daha sonra yayılmanın yavaşladığı gerçeğiyle örtüştüğü kanaatindeyiz. Özellikle $m=2$ durumu daha gerçekçi bir durum olduğu için Şekil 4.39, 4.41, 4.43, 4.45 bu durumu teyit eder niteliktedir.

Laboratuvar ortamında (in vitro) bizim modelimizin sayısal çıktılarından faydalanılarak 2-boyutta hücre kültür kabı üzerinde çalışılabilir. Ancak son yıllarda 3-boyutlu modellere geçişe ihtiyaç duyulmaktadır. Çünkü 3-boyutta tümör oluşum mekanizması ve tümörün direnç mekanizmasının değerlendirilmesi daha gerçekçi olacaktır. Böylece tümör hücrelerinin tedaviye verdikleri cevap daha etkin değerlendirilebilecektir. Bu yüzden bizim oluşturduğumuz 2-boyutlu modelin 3-boyuta genişletilmesinde fayda görüyoruz.

KAYNAKLAR

Ahmad I., Berzins M., MOL Solvers for Hyperbolic PDEs with Source Terms, *Mathematics and Computers in Simulation*, 2001, **56**(2), 115-125.

Anderson A. R. A., Chaplain M. A. J., Continuous and Discrete Mathematical Models of Tumour-Induced Angiogenesis, *Bull. Math. Biol*., 1998, **60**, 857-900.

Anderson A. R. A., Chaplain M. A. J., Newman E. L., Steele R. J. C., Thompson A. M., Mathematical Modelling of Tumour Invasion and Metastasis, *J. Theor. Med*., 2000, **2**, 129-154.

Anderson A. R. A., Sleeman B. D., Young I. M., Griffiths B. S., Nematode Movement Along a Chemical Gradient in a Structurally Heterogeneous Environment, *2. Theory. Fund. Appl. Nematol*., 1997, **20**, 165-172.

Ausprunk D. H., Folkman J., Migration and Proliferation of Endothelial Cells in Preformed and Newly Formed Blood Vessels During Tumour Angiogenesis, *Microvasc. Res*., 1977, **14**, 53-65.

Bachelder R. E., Wendt M. A., Mercurio A. M., Vascular Endothelial Growth Factor Promotes Breast Carcinoma Invasion in an Autocrine Manner by Regulating the Chemokine Receptor CXCR4, *Cancer Res.*, 2002, **62**(24), 7203–7206.

Behnes C. L., Bremmer F., Hemmerlein B., Strauss A., Strobel P., Radzun H. J., Tumor-Associated Macrophages are Involved in Tumor Progression in Papillary Renal Cell Carcinoma, *Virchows Arch: Int J Pathol.*, 2014 **464**(2), 191–196.

Benjamin L. E., Golijanin D., Itin A., Pode D., Keshet E., Selective Ablation of Immature Blood Vessels in Established Human Tumors Follows Vascular Endothelial Growth Factor Withdrawal, *J. Clin. Invest.*, 1999, **103**(2), 159–165.

Bergers G., Song S., Meyer-Morse N., Bergsland E., Hanahan D., Benefits of Targeting Both Pericytes and Endothelial Cells in the Tumor Vasculature with Kinase Inhibitors, J. *Clin. Invest.*, 2003, **111**(9), 1287–1295.

Bergers G., Song S., The Role of Pericytes in Blood Vessel Formation and Maintenance, *Neuro. Oncol.*, 2005, **7**(4), 452–464.

Bicknell R., Harris A. L., Novel Growth Regulatory Factors and Tumour Angiogenesis, *Eur. J. Cancer*, 1991, **27**(6), 781–785.

Bono A. V., Pannellini T., Liberatore M., Montironi R., Cunico S. C., Cheng L., Sasso F., Musiani P., Iezzi M., Sorafenib's Inhibition of Prostate Cancer Growth in Transgenic Adenocarcinoma Mouse Prostate Mice and Its Differential Effects on Endothelial and Pericyte Growth During Tumor Angiogenesis, *Anal. Quant. Cytol. Histol.*, 2010, **32**(3), 136–145.

Boocock C. A., Charnock-Jones D. S., Sharkey A. M., McLaren J., Barker P. J., Wright K. A., Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptors Flt and KDR in Ovarian Carcinoma, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1995, **87**(7), 506–516.

Boyce W. E., DiPrima R. C., *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems*, 10th ed., Wiley, USA, 1992.

Byrne H. M., Chaplain M. A. J., Mathematical Models for Tumour Angiogenesis: Numerical Simulations and Nonlinear Wave Solutions, *Bull. Math. Biol*., 1995, **57**, 461-486.

Chaplain M. A. J., Giles S., Sleeman B., Jarvis R., A Mathematical Analysis of a Model for Tumor Angiogenesis, *Journal of Mathematical Biology* , 1995, **33**, 744-770.

Chaplain M. A. J., Stuart A. M., A Model Mechanism for the Chemotactic Response of Endothelial Cells to Tumour Angiogenesis Factor, *IMA J. Math. Appl. Med. Biol*., 1993, **10**, 149-168.

Chockalingam S., Ghosh S. S., Macrophage Colony Stimulating Factor and Cancer: A Review, *Tumor Biol.*, 2014, **35**, 10635–10644.

Coffelt S. B., Hughes R., Lewis C. E., Tumor Associated Macrophages: Effectors of Angiogenesis and Tumor Progression, *Biochim. Biophys. Acta.*, 2009, **1796**(1), 11–18.

Condeelis J., Pollard J. W., Macrophages: Obligate Partners for Tumor Cell Migration, Invasion, and Metastasis, *Cell*, 2006, **124**(2), 263–266.

Curry J. M., Eubank T. D., Roberts R. D., Wang Y., Pore N., Maity A., Marsh C. B., M-CSF Signals through the MAPK/ERK Pathway via Sp1 to Induce VEGF Production and Induces Angiogenesis in Vivo, *PLoS ONE*., 2008, **3**(10), 1-13.

Davis S., Aldrich T. H., Jones P. F., Acheson A., Compton D. L., Jain V., Ryan T. E., Bruno J., Radziejewski C., Maisonpierre P. C., Yancopoulos G. D., Isolation of Angiopoietin-1, A Ligand for the Tie-2 Receptor, by Secretion-Trap Expression Cloning, *Cell*, 1996, **87**, 1161-1169.

Denekamp J., Hobson B., Endothelial Proliferation in Experimental Tumours, *Br. J. Cancer*, 1982, **46**, 711-720.

Denghan M., Finite Difference Procedures for Solving a Problem Arising in Modeling and Design of Certain Optoelectronic Devices, *Mathematics and Computers in Simulation*, 2006, **71**, 16-30.

Ding Y. T., Kumar S., Yu D. C., The Role of Endothelial Progenitor Cells in Tumour Vasculogenesis, *Pathobiology*, 2008, **75**(5), 265–273.

Ding Y, Song N., Luo Y., Role of Bone Marrow-Derived Cells in Angiogenesis: Focus on Macrophages and Pericytes, *Cancer Microenvironment*, 2012, **5**, 225–236.

Eubank T. D., Galloway M., Montague C. M., Waldman W. J., Marsh C. B., M-CSF Induces Vascular Endothelial Growth Factor Production and Angiogenic Activity from Human Monocytes, *J. Immunol.*, 2003, **171**(5), 2637–2643.

Folkman J., Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications, *N. Engl. J. Med.*, 1971, **285**(21), 1182–1186.

Folkman J., The Vascularization of Tumors, *Sci. Am.*, 1976, **234**, 58-64.

Folkman J., Klagsbrun M., Angiogenic Factors, *Science*, 1987, **235**, 442-447.

Gerhardt H., Betsholtz C., Endothelial - Pericyte Interactions in Angiogenesis, *Cell Tissue Res.*, 2003, **314**(1), 15–23.

Gerhardt H., Semb H., Pericytes: Gatekeepers in Tumour Cell Metastasis, *J. Mol. Med.*, 2008, **86**(2), 135–144.

Gimbrone M. A., Cotran R. S., Folkman J., Tumor Growth and Neovascularization: An Experimental Model Using Rabbit Cornea, *J. Natl. Cancer Inst*., 1974, **52**, 413-427.

Han Z. C., Liu Y., Angiogenesis: State of the Art, *Int. J. Haematol*, 1999, **70**, 68-82.

Hanahan D., Folkman J., Patterns and Emerging Mechanisms of the Angiogenic Switch During Tumorigenesis, *Cell*, 1996, **86**(3), 353–364.

Harmey J. H., Dimitriadis E., Kay E., Redmond H. P., Bouchier-Hayes D., Regulation of Macrophage Production of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) by Hypoxia and Transforming Growth Factor Beta-1, *Ann. Surg. Oncol.*, 1998, **5**(3), 271–278.

Hicklin D. J., Ellis L. M., Role of the Vascular Endothelial Growth Factor Pathway in Tumor Growth and Angiogenesis, *J. Clin. Oncol*., 2005, **23**, 1011-1027.

Holmes M. J., Sleeman B. D., A Mathematical Model of Tumour Angiogenesis Incorporating Cellular Traction and Viscoelastic Effects, *J. Theor. Biol*., 2000, **202**, 95-112.

Jain R. K., Booth M. F., What Brings Pericytes to Tumor Vessels, *J. Clin. Invest.*, 2003, **112**(8), 1134–1136.

Jain R. K., Normalization of Tumor Vasculature: An Emerging Concept in Antiangiogenic Therapy, *Science*, 2005, **307**(5706), 58–62.

Joyce J. A., Therapeutic Targeting of the Tumor Microenvironment, *Cancer Cell*, 2005, **7**(6), 513–520.

Kalluri R., Basement Membranes: Structure, Assembly and Role in Tumour Angiogenesis, *Nat. Rev. Cancer*, 2003, **3**(6), 422–433.

Kalluri R., Zeisberg M., Fibroblasts in Cancer, *Nat. Rev. Cancer*, 2006, **6**(5), 392–401.

Klagsbrun M., D'Amore P. A., Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptors, *Cytokine Growth Fact. Rev*., 1996, **7**, 259-270.

Komohara Y., Jinushi M., Takeya M., Clinical Significance of Macrophage Heterogeneity in Human Malignant Tumors, *Cancer Sci.*, 2014, **105**, 1–8.

Koontongkaew S., Review The Tumor Microenvironment Contribution to Development, Growth, Invasion and Metastasis of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas, *J. Cancer*, 2013, **4**(1), 66-83.

Korn G., Interactive Solution of Partial Differential Equations by the Method of Lines, *Mathematics and Computers in Simulation*, 1999, **49**(1-2), 129-138.

Levine H. A., Pamuk S., Sleeman B. D., Nilsen-Hamilton M., A Mathematical Model of Capillary Formation and Development in Tumour Angiogenesis: Penetration into the Stroma, *Bull. Math. Biol.*, 2001, **63**, 801-863.

Levine H. A., 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*, 2000, **168**, 77-115.

Levine H. A., Sleeman B. D., Nilsen-Hamilton M., Mathematical Modelling of the Onset of Capillary Formation Initiating Angiogenesis, *J. Math. Biol.*, 2001, **42**, 195-238.

Liotta L. A., Steeg P. S., Stetler-Stevenson W. G., Cancer Metastasis and Angiogenesis: An Imbalance of Positive and Negative Regulation, *Cell*, 1991, **64**, 327-336.

Maisonpierre P. C., Suri C., Jones P. F., Bartunkova S., Wiegand S. J., Radziejewski C., Compton D., McClain J., Aldrich T. H., Papandopoulos N., Daly T. J., Davis S., Sato T. N., Angiopoietin-2, A Natural Antagonist for Tie-2 That Disrupts in Vivo Angiogenesis, *Science*, 1997, **277**, 55-60.

Mantovani A., Schioppa T., Porta C., Allavena P., Sica A., Role of Tumor-Associated Macrophages in Tumor Progression and Invasion, *Cancer Metastasis Rev.*, 2006, **25**(3), 315–322.

Mantovani A., Sica A., Macrophages, Innate Immunity and Cancer: Balance, Tolerance, and Diversity, *Curr. Opin. Immunol.*, 2010, **22**(2), 231–237.

Mantovani A., Sozzani S., Locati M., Allavena P., Sica A., Macrophage Polarization: Tumor-Associated Macrophages as a Paradigm for Polarized M2 Mononuclear Phagocytes, *Trends Immunol.*, 2002, **23**(11), 549–555.

Mantovani A., Sica A., Locati M., Macrophage Polarization Comes of Age, *Immunity*, 2005, **23**, 344–346.

Mikhail M., On the Validity and Stability of the Method of Lines for the Solution of Partial Differential Equations, *Applied Mathematics and Computation*, 1987, **22**(2-3), 89-98.

Murdoch C., Giannoudis A., Lewis C.E., Mechanisms Regulating the Recruitment of Macrophages into Hypoxic Areas of Tumors and Other Ischemic Tissues, *Blood*, 2004, **104**(8), 2224–2234.

Murdoch C., Muthana M., Coffelt S. B., Lewis C. E., The Role of Myeloid Cells in the Promotion of Tumour Angiogenesis, *Nat. Rev. Cancer*, 2008, **8**(8), 618–631.

Murray J. D., *Mathematical Biology: I An Introduction*, 3rd ed., Springer, New York, 2002.

Nyberg P., Salo T., Kalluri R., Tumor Microenvironment and Angiogenesis, *Front Biosci.*, 2008, **13**, 6537–6553.

O'Reilly M. S., Boehm T., Shing Y., Fukai N., Vasios G., Lane W. S., Flynn E., Birkhead J. R., Olsen B. R., Folkman J., Endostatin: An Endogenous Inhibitor of Angiogenesis and Tumor Growth, *Cell*, 1997, **88**(2), 277–285.

Othmer H. G., Stevens A., Aggregation, Blowup and Collapse: The ABC's of Taxis and Reinforced Random Walks, *SIAM J. Appl. Math.*, 1997, **57**, 1044-1081.

Pamuk S., Two Dimensional Models of Tumor Angiogenesis, PhD Thesis, Iowa State University, 2000.

Pamuk S., Çay İ., Turing Analysis of a Mathematical Model for Interaction between Tumor Cell and Its Inhibitor, *Academic Journal of Applied Mathematical Sciences*, 2017, **3**(5), 46-51.

Pamuk S., Çay İ., Stability and Hopf Bifurcation Analysis of a Mathematical Model in Tumor Angiogenesis, *Anadolu University Journal of Science and Technology A-Applied Sciences and Engineering*, 2018, **19**(1), 50-57.

Paweletz N., Kneirim M., Tumour-Related Angiogenesis, *Crit. Rev. Oncol. Haematol*, 1989, **9**, 197-242.

Pepper M. S., Manipulating Angiogenesis, *Arteriosis Thromb. Vasc. Biol*., 1997, **17**, 605-619.

Pepper M. S., Extracellular Proteolysis and Angiogenesis, *Thromb. Haemostasis*, 2001, **86**, 346-355.

Plank M. J., Sleeman B. D., A Reinforced Random Walk Model of Tumour Angiogenesis and Antiangiogenic Strategies, *IMA J. Math. Med. Biol.*, 2003, **20**, 135-181.

Plate K. H., Breier G., Weich H. A., Mennel H. D., Risau W., Vascular Endothelial Growth Factor and Glioma Angiogenesis: Coordinate Induction of VEGF Receptors, Distribution of VEGF Protein and Possible in Vivo Regulatory Mechanisms, *Int. J. Cancer J. Int. du Cancer*, 1994, **59**(4), 520–529.

Pollard J. W., Tumour-Educated Macrophages Promote Tumour Progression and Metastasis, *Nat. Rev. Cancer*, 2004, **4**(1), 71–78.

Qian B. Z., Pollard J. W., Macrophage Diversity Enhances Tumor Progression and Metastasis, *Cell*, 2010, **141**(1), 39–51.

Rego S. L., Helms R. S., Dreau D., Tumor Necrosis Factor-Alphaconverting Enzyme Activities and Tumor-Associated Macrophages in Breast Cancer, *Immunol. Res.*, 2014, **58**(1), 87–100.

Risau V., Mechanisms of Angiogenesis, *Nature*, 1997, **386**, 671-674.

Schirrmacher V., Cancer Metastasis: Experimental Approaches, Theoretical Concepts and Impacts for Treatment Strategies, *Adv. Cancer Res.*, 1985, **43**, 1-73.

Schoppmann S. F., Birner P., Stockl J., Kalt R., Ullrich R., Caucig C., Tumor-Associated Macrophages Express Lymphatic Endothelial Growth Factors and are Related to Peritumoral Lymphangiogenesis, *Am. J. Pathol.*, 2002, **161**(3), 947–956.

Shweiki D., Itin A., Soffer D., Keshet E., Vascular Endothelial Growth Factor Induced by Hypoxia may Mediate Hypoxia-Initiated Angiogenesis, *Nature*, 1992, **359**, 843-845.

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*, 2008, **56**, 2175-2188.

Sharaf A., Bakodah H., A Good Spatial Discretisation in the Method of Lines, *Applied Mathematics and Computation*, 2005, **171**(2), 1253-1263.

Sica A., Schioppa T., Mantovani A., Allavena P., Tumour-Associated Macrophages are a Distinct M2 Polarised Population Promoting Tumour Progression: Potential Targets of Anti-Cancer Therapy, *Eur. J. Cancer*, 2006, **42**(6), 717–727.

Sleeman B. D., Wallis I. P., Tumour Induced Angiogenesis as a Reinforced Random Walk: Modelling Capillary Network Formation without Endothelial Cell Proliferation, *J. Math. Comp. Modelling*, 2002, **36**, 339-358.

Soker S., Kaefer M., Johnson M., Klagsbrun M., Atala A., Freeman M. R., Vascular Endothelial Growth Factor-Mediated Autocrine Stimulation of Prostate Tumor Cells Coincides with Progression to a Malignant Phenotype, *Am. J. Pathol.*, 2001, **159**(2), 651–659.

Solinas G., Germano G., Mantovani A., Allavena P., Tumor-Associated Macrophages (TAM) as Major Players of the Cancerrelated Inflammation, *J. Leukoc Biol.*, 2009, **86**(5), 1065–1073.

Song N., Huang Y., Shi H., Yuan S., Ding Y., Song X., Fu Y., Luo Y., Overexpression of Platelet-Derived Growth Factor-BB Increases Tumor Pericyte Content via Stromal-Derived Factor-1 Alpha/CXCR4 Axis, *Cancer Res.*, 2009 **69**(15), 6057–6064.

Stokes C. L., Lauffenburger D. A., Analysis of the Roles of Microvessel Endothelial Cell Random Motility and Chemotaxis in Angiogenesis, *J. Theor. Biol*., 1991, **152**, 377-403.

Takahashi Y, Kitadai Y, Bucana C. D., Cleary K. R., Ellis L. M., Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptor, KDR, Correlates with Vascularity, Metastasis, and Proliferation of Human Colon Cancer, *Cancer Res.*, 1995, **55**(18), 3964–3968.

Turner S., Sherratt J. A., Intercellular Adhesion and Cancer Invasion: A Discrete Simulation Using the Extended Potts Model, *J. Theor. Biol*., 2002, **216**, 85-100.

Yoshiji H., Kuriyama S., Hicklin D. J., Huber J., Yoshii J., Miyamoto, Y., KDR/Flk-1 is a Major Regulator of Vascular Endothelial Growth Factor Induced Tumor Development and Angiogenesis in Murine Hepatocellular Carcinoma Cells, *Hepatol (Baltim, Md.)*, 1999, **30**(5), 1179–1186.

EKLER

Ek-A

Bölüm 4.2.1’ de elde edilen şekiller için yazılan Matlab programı aşağıda verilmiştir.

Bir ve iki boyuttaki matematiksel modelin diskritizasyonu için yazılan fonksiyon-m dosyası aşağıdaki gibidir.

```
function g=discretization2(t,y)
global N M c1 f1 f2 vu_e alpha1 c2 alpha2 c3 dx dy theta2 theta3 lambda S1 mu2 m
m1 alpha3 c4 theta1 L13 L14 v0 a1 b1 A2 A M_V sigma1 sigma2 mu3 lambda1 vu1
mu beta R S lambda2 lambda3 lambda4 vu2 vu3 vu4 epsilon l1 l2 sigma3 sigma4 V0
q mu1 theta_1 theta_2 theta_3 psi1 psi2 psi3 U0 f3 f4
g=zeros((9*N+13)*(M+1),1); y1=zeros((9*N+18)*(M+1),1);
dx=1/N; dy=1/M; psi1=.3; psi2=.3;psi3=.3;c2=2; c3=20;q=1;c4=2;vu_e=120000;
alpha1=2; alpha2=2; alpha3=2; f2=.05; v0=0.0000001; a1=1/(2*dx^2);
b1=1/(2*dy^2); S1=0.0001; m=1; m1=2;
S1=5; A2=44.13; A=1;M_V=165000; lambda=30.5/(M_V)^m1;
theta1=0.017; theta2=0*1.7; theta3=0.017;
beta1=beta; S1=0.0001;
mu1=.05; mu2=.3; mu3=.3;
sigma1=0; sigma2=0; lambda1=3.65; vu1=0.007; mu=0;%4.56*0.05; mu3=0;
beta=3;S=10;R=0.3;
lambda2=2*lambda1;lambda3=lambda1; lambda4=lambda2; vu2=2*vu1;
vu3=vu1; vu4=vu2; epsilon=10^(0.03);%10^(0.02);l1=0.017; l2=0.1; V0=10^(-7);
U0=10^(-7); L13=0.7; L14=0.02; sigma3=0; sigma4=0; f1=0.8;f3=f1;f4=f1;
y=y';y1=y1';
y1(M+2:(2*N+1)*(M+1))=y(1:2*N*(M+1));
y1(2*(N+1)*(M+1)+1:(6*N+15)*(M+1))=y(2*N*(M+1)+1:(6*N+13)*(M+1));
y1((6*N+15)*(M+1)+1:(7*N+15)*(M+1))=y((6*N+13)*(M+1)+1:(7*N+13)*(M+1)
);
y1((7*N+17)*(M+1)+1:(8*N+17)*(M+1))=y((7*N+13)*(M+1)+1:(8*N+13)*(M+1)
);
y1((8*N+18)*(M+1)+1:(9*N+18)*(M+1))=y((8*N+13)*(M+1)+1:(9*N+13)*(M+1)
);
%y1((6*N+15)*(M+1)+1:(9*N+15)*(M+1))=y((6*N+13)*(M+1)+1:(9*N+13)*(M+
1));
for i=1:N+1;
N1(i,:)=y1((M+1)*(i-1)+1:i*(M+1));
V(i,:)=y1((N+i)*(M+1)+1:(N+1+i)*(M+1));
C(i,:)=y1((2*N+1+i)*(M+1)+1:(2*N+2+i)*(M+1));
F(i,:)=y1((3*N+2+i)*(M+1)+1:(3*N+3+i)*(M+1));
A1(i,:)=y1((4*N+12+i)*(M+1)+1:(4*N+13+i)*(M+1));
I_a(i,:)=y1((5*N+13+i)*(M+1)+1:(5*N+14+i)*(M+1));
U(i,:)=y1((6*N+14+i)*(M+1)+1:(6*N+15+i)*(M+1));
P1(i,:)=y1((7*N+15+i)*(M+1)+1:(7*N+16+i)*(M+1));
```

```
M1(i,:)=y1((8*N+16+i)*(M+1)+1:(8*N+17+i)*(M+1));
end
C_a=C./(1+vu_e*I_a);
eta=y1((4*N+4)*(M+1)+1:(4*N+5)*(M+1));
v=y1((4*N+5)*(M+1)+1:(4*N+6)*(M+1));
c=y1((4*N+6)*(M+1)+1:(4*N+7)*(M+1));
f=y1((4*N+7)*(M+1)+1:(4*N+8)*(M+1));
a_1=y1((4*N+8)*(M+1)+1:(4*N+9)*(M+1));
i_a=y1((4*N+9)*(M+1)+1:(4*N+10)*(M+1));
u=y1((4*N+10)*(M+1)+1:(4*N+11)*(M+1));
p=y1((4*N+11)*(M+1)+1:(4*N+12)*(M+1));
m11=y1((4*N+12)*(M+1)+1:(4*N+13)*(M+1));
c_a=c./(1+vu_e*i_a);
%Sınır Koşulları
N1(1,1:M+1)=psi1*eta(1:M+1).*H(f1-f(1:M+1));
N1(1:N+1,M+1)=N1(1:N+1,M);
N1(1:N+1,1)=N1(1:N+1,2);
P1(1,1:M+1)=psi2*p(1:M+1).*H(f3-f(1:M+1));
P1(1:N+1,M+1)=P1(1:N+1,M);
P1(1:N+1,1)=P1(1:N+1,2);
M1(1,1:M+1)=psi3*m11(1:M+1).*H(f4-f(1:M+1));
M1(1:N+1,M+1)=M1(1:N+1,M);
M1(1:N+1,1)=M1(1:N+1,2);
V(1:N+1,M+1)=V(1:N+1,M); V(1:N+1,1)=V(1:N+1,2);
U(1:N+1,M+1)=U(1:N+1,M); U(1:N+1,1)=U(1:N+1,2);
%C(1:N+1,M+1)=C(1:N+1,M); C(1:N+1,1)=C(1:N+1,2);
C(N+1,1:M+1)=C(N,1:M+1);
F(1:N+1,M+1)=F(1:N+1,M); F(1:N+1,1)=F(1:N+1,2); F(N+1,1:M+1)=F(N,1:M+1);
F(1,1:M+1)=F(2,1:M+1);A1(1:N+1,M+1)=A1(1:N+1,M);
A1(1:N+1,1)=A1(1:N+1,2); A1(N+1,1:M+1)=A1(N,1:M+1);
l=1:M+1;
V(N+1,1:M+1)=((l1*dx./D_V2(1,(l-1)*dy))'.*V_L((l-
1)*dy)+V(N,1:M+1).^m).^(1/m);
U(N+1,1:M+1)=((l1*dx./D_U2(1,(l-1)*dy))'.*V_L((l-
1)*dy)+U(N,1:M+1).^m).^(1/m);
eta(M+1)=eta(M)+(ksi1(eta(M),c_a(M))).*(c_a(M+1)-
c_a(M))+(ksi2(eta(M),f(M))).*(f(M+1)-f(M));
eta(1)=eta(2)+(ksi1(eta(1),c_a(1))).*(c_a(1)-c_a(2))+(ksi2(eta(1),f(1))).*(f(1)-f(2));
p(M+1)=p(M)+(ksi3(p(M),f(M))).*(f(M+1)-f(M));
p(1)=p(2)+(ksi3(p(1),f(1))).*(f(1)-f(2));
m11(M+1)=m11(M)+(ksi4(m11(M),u(M))).*(u(M+1)-u(M));
m11(1)=m11(2)+(ksi4(m11(1),u(1))).*(u(1)-u(2));
j=1:M+1;
V(1,j)=(1./(l1*alpha1+D_V2(0,(j-1)*dy).*H(D_V2(0,(j-1)*dy))/dx).*...
(l1*c2*v(j)+D_V2(0,(j-1)*dy).*H(D_V2(0,(j-1)*dy))/dx.*V(2,j).^m)).^(1/m);
U(1,j)=(1./(l1*alpha1+D_U2(0,(j-1)*dy).*H(D_U2(0,(j-1)*dy))/dx).*...
(l1*c2*u(j)+D_U2(0,(j-1)*dy).*H(D_U2(0,(j-1)*dy))/dx.*U(2,j).^m)).^(1/m);
A1(1,j)=(1./(l1*alpha2+D_A2(0,(j-1)*dy).*H(D_A2(0,(j-1)*dy))/dx).*...
(l1*c3*a_1(j)+D_A2(0,(j-1)*dy).*H(D_A2(0,(j-1)*dy))/dx.*A1(2,j).^m)).^(1/m);
```

```
N1(N+1,j)=N1(N,j)+(ksi1(N1(N,j),C_a(N,j))).*(C_a(N+1,j)-C_a(N,j))+...
(ksi2(N1(N,j),F(N,j))).*(F(N+1,j)-F(N,j))-theta1*N1(N,j);
P1(N+1,j)=(P1(N,j)+(ksi3(P1(N,j),F(N,j))).*(F(N+1,j)-F(N,j))-theta2*P1(N,j));
M1(N+1,j)=M1(N,j)+(ksi4(M1(N,j),U(N,j))).*(U(N+1,j)-U(N,j))-theta3*M1(N,j);
B=zeros(N+1,M+1); U1=zeros(N+1,M+1);
i=2:N; j=2:M;
B(2:N,2:M)=((L13*(F(i+1,j)-F(i-1,j)).^2/(4*dx^2)+L14*(F(i,j+1)-F(i,j-
1)).^2/(4*dy^2))).^(3/2);
B1(2:N,2:M)=B(2:N,2:M).^(2/3);
U1(2:N,2:M)=((F(i+1,j)-2*F(i,j)+F(i-1,j))/(dx^2).*(F(i,j+1)-F(i,j-1)).^2/(4*dy^2)+...
(F(i,j+1)-2*F(i,j)+F(i,j-1))/(dy^2).*(F(i+1,j)-F(i-1,j)).^2/(4*dx^2)-...
2*(F(i+1,j)-F(i-1,j))/(2*dx).*(F(i,j+1)-F(i,j-1))/(2*dy).*...
(F(i+1,j+1)-F(i-1,j+1)-F(i+1,j-1)+F(i-1,j-1))/(4*dx*dy));
for i=1:N+1
for j=1:M+1
if B(i,j)<=2.95*1e-8
Z2(i,j)=0;
else
Z2(i,j)=U1(i,j)./B(i,j);
end
end
end
%%%%%%%%
for j=1:M+1
for i=1:N+1
if (V(i,j)<0 | V(i,j)==0)
P(i,j)=0;
else
P(i,j)=V(i,j).^m;
end
end
end
for j=1:M+1
for i=1:N+1
if (U(i,j)<0 | U(i,j)==0)
RR(i,j)=0;
else
RR(i,j)=U(i,j).^m;
end
end
end
for j=1:M+1
for i=1:N+1
if (A1(i,j)<0 | A1(i,j)==0)
Q(i,j)=0;
else
Q(i,j)=A1(i,j).^m;
end
end
```

```
end
for j=1:M+1
for i=1:N+1
if (C(i,j)<0 | C(i,j)==0)
D(i,j)=0;
else
D(i,j)=C(i,j).^m;
end
end
end
i=2:N;
j=2:M;
% discretization of dN/dt
X1=a1*D_N1((i-1)*dx,(j-1)*dy).*(2*N1(i-1,j)-4*N1(i,j)+2*N1(i+1,j)-...
(ksi1(N1(i+1,j),C_a(i+1,j))+ksi1(N1(i,j),C_a(i,j))).*(C_a(i+1,j)-C_a(i,j))+...
(ksi1(N1(i,j),C_a(i,j))+ksi1(N1(i-1,j),C_a(i-1,j))).*(C_a(i,j)-C_a(i-1,j))-...
(ksi2(N1(i+1,j),F(i+1,j))+ksi2(N1(i,j),F(i,j))).*(F(i+1,j)-F(i,j))+...
(ksi2(N1(i,j),F(i,j))+ksi2(N1(i-1,j),F(i-1,j))).*(F(i,j)-F(i-1,j)))+...
b1*D_N2((i-1)*dx,(j-1)*dy).*(2*N1(i,j-1)-4*N1(i,j)+2*N1(i,j+1)-...
(ksi1(N1(i,j+1),C_a(i,j+1))+ksi1(N1(i,j),C_a(i,j))).*(C_a(i,j+1)-C_a(i,j))+...
(ksi1(N1(i,j),C_a(i,j))+ksi1(N1(i,j-1),C_a(i,j-1))).*(C_a(i,j)-C_a(i,j-1))-...
(ksi2(N1(i,j+1),F(i,j+1))+ksi2(N1(i,j),F(i,j))).*(F(i,j+1)-F(i,j))+...
(ksi2(N1(i,j),F(i,j))+ksi2(N1(i,j-1),F(i,j-1))).*(F(i,j)-F(i,j-1)))+...
(-mu1*N1(i,j)+(theta_1*N1(i,j).*(1-N1(i,j))+N1(i,j).*A2.*exp(-
lambda*(C_a(i,j)).^m1).*...
(1-2*lambda*C_a(i,j).^2).*((lambda1*V(i,j).*N1(i,j)./(1+vu1*V(i,j)).*...
(1+vu_e*I_a(i,j))-vu_e*lambda2*A1(i,j).*N1(i,j)./(1+vu2*A1(i,j)).*C(i,j))./...
(1+vu_e*I_a(i,j)).^2)).*H(C_a(i,j)-S1)./(1+A2*C_a(i,j).*exp(-
lambda*(C_a(i,j)).^m1))).*...
max(Z2(2:N,2:M),0)./sqrt(1+epsilon^2*Z2(2:N,2:M).^2)+...
a1/2*(N1(i+1,j)-N1(i-1,j)-ksi1(N1(i,j),C_a(i,j)).*(C_a(i+1,j)-C_a(i-1,j))-...
ksi2(N1(i,j),F(i,j)).*(F(i+1,j)-F(i-1,j))).*(D_N1(i*dx,(j-1)*dy)-D_N1((i-2)*dx,(j-
1)*dy))+...
b1/2*(N1(i,j+1)-N1(i,j-1)-ksi1(N1(i,j),C_a(i,j)).*(C_a(i,j+1)-C_a(i,j-1))-...
ksi2(N1(i,j),F(i,j)).*(F(i,j+1)-F(i,j-1))).*(D_N2((i-1)*dx,j*dy)-D_N2((i-1)*dx,(j-
2)*dy));
% discretization of dP/dt (Perisit)
X9=a1*D_P1((i-1)*dx,(j-1)*dy).*(2*P1(i-1,j)-4*P1(i,j)+2*P1(i+1,j)-...
(ksi3(P1(i+1,j),F(i+1,j))+ksi3(P1(i,j),F(i,j))).*(F(i+1,j)-F(i,j))+...
(ksi3(P1(i,j),F(i,j))+ksi3(P1(i-1,j),F(i-1,j))).*(F(i,j)-F(i-1,j)))+...
b1*D_P2((i-1)*dx,(j-1)*dy).*(2*P1(i,j-1)-4*P1(i,j)+2*P1(i,j+1)-...
(ksi3(P1(i,j+1),F(i,j+1))+ksi3(P1(i,j),F(i,j))).*(F(i,j+1)-F(i,j))+...
(ksi3(P1(i,j),F(i,j))+ksi3(P1(i,j-1),F(i,j-1))).*(F(i,j)-F(i,j-1)))+...
(-mu2*P1(i,j)+(theta_2*P1(i,j).*(1-P1(i,j))+P1(i,j).*A2.*exp(-
lambda*(C_a(i,j)).^m1).*...
(1-2*lambda*C_a(i,j).^2).*((lambda1*V(i,j).*N1(i,j)./(1+vu1*V(i,j)).*...
(1+vu_e*I_a(i,j))-vu_e*lambda2*A1(i,j).*N1(i,j)./(1+vu2*A1(i,j)).*C(i,j))./...
(1+vu_e*I_a(i,j)).^2)).*H(C_a(i,j)-S1)./(1+A2*C_a(i,j).*exp(-
lambda*(C_a(i,j)).^m1))).*...
```

```
max(Z2(2:N,2:M),0)./sqrt(1+epsilon^2*Z2(2:N,2:M).^2)+...
a1/2*(P1(i+1,j)-P1(i-1,j)-ksi3(P1(i,j),F(i,j)).*(F(i+1,j)-F(i-1,j))).*...
(D_P1(i*dx,(j-1)*dy)-D_P1((i-2)*dx,(j-1)*dy))+b1/2*(P1(i,j+1)-P1(i,j-1)-
ksi3(P1(i,j),F(i,j)).*...
(F(i,j+1)-F(i,j-1))).*(D_P2((i-1)*dx,j*dy)-D_P2((i-1)*dx,(j-2)*dy));
% discretization of dM/dt (Makrofaj)
X10=a1*D_M1((i-1)*dx,(j-1)*dy).*(2*M1(i-1,j)-4*M1(i,j)+2*M1(i+1,j)-...
(ksi4(M1(i+1,j),U(i+1,j))+ksi4(M1(i,j),U(i,j))).*(U(i+1,j)-U(i,j))+...
(ksi4(M1(i,j),U(i,j))+ksi4(M1(i-1,j),U(i-1,j))).*(U(i,j)-U(i-1,j)))+...
b1*D_M2((i-1)*dx,(j-1)*dy).*(2*M1(i,j-1)-4*M1(i,j)+2*M1(i,j+1)-...
(ksi4(M1(i,j+1),U(i,j+1))+ksi4(M1(i,j),U(i,j))).*(U(i,j+1)-U(i,j))+...
(ksi4(M1(i,j),U(i,j))+ksi4(M1(i,j-1),U(i,j-1))).*(U(i,j)-U(i,j-1)))+...
(-mu3*M1(i,j)+(theta_3*M1(i,j).*(1-M1(i,j))+M1(i,j).*A2.*exp(-
lambda*(C_a(i,j)).^m1).*...
(1-2*lambda*C_a(i,j).^2).*((lambda1*V(i,j).*N1(i,j)./(1+vu1*V(i,j)).*...
(1+vu_e*I_a(i,j))-vu_e*lambda2*A1(i,j).*N1(i,j)./(1+vu2*A1(i,j)).*C(i,j))./...
(1+vu_e*I_a(i,j)).^2)).*H(C_a(i,j)-S1)./(1+A2*C_a(i,j).*exp(-
lambda*(C_a(i,j)).^m1))).*...
max(Z2(2:N,2:M),0)./sqrt(1+epsilon^2*Z2(2:N,2:M).^2)+...
a1/2*(M1(i+1,j)-M1(i-1,j)-ksi4(M1(i,j),U(i,j)).*(U(i+1,j)-U(i-1,j))).*...
(D_M1(i*dx,(j-1)*dy)-D_M1((i-2)*dx,(j-1)*dy))+b1/2*(M1(i,j+1)-M1(i,j-1)-
ksi4(M1(i,j),U(i,j)).*...
(U(i,j+1)-U(i,j-1))).*(D_M2((i-1)*dx,j*dy)-D_M2((i-1)*dx,(j-2)*dy));
% discretization of dV/dt
X2=lambda2*U(i,j).*M1(i,j)./(1+vu2*U(i,j))-
lambda1*V(i,j).*N1(i,j)./(1+vu1*V(i,j))+D_V1((i-1)*dx,(j-1)*dy).*a1*(P(i+1,j)-
2*P(i,j)+P(i-1,j))+...
D_V2((i-1)*dx,(j-1)*dy).*b1.*(P(i,j+1)-2*P(i,j)+P(i,j-1))+sigma3*N1(i,j)+V_r((i-
1)*dx,(j-1)*dy)+a1/2*(P(i+1,j)-P(i-1,j)).*...
(D_V1(i*dx,(j-1)*dy)-D_V1((i-2)*dx,(j-1)*dy))+b1/2*(P(i,j+1)-P(i,j-1)).*...
(D_V2((i-1)*dx,j*dy)-D_V2((i-1)*dx,(j-2)*dy));
% discretization of dU/dt
X11=-lambda2*U(i,j).*M1(i,j)./(1+vu2*U(i,j))+D_U1((i-1)*dx,(j-
1)*dy).*a1*(RR(i+1,j)-2*RR(i,j)+RR(i-1,j))+...
D_U2((i-1)*dx,(j-1)*dy).*b1.*(RR(i,j+1)-2*RR(i,j)+RR(i,j-
1))+sigma3*N1(i,j)+U_RR((i-1)*dx,(j-1)*dy)+a1/2*(RR(i+1,j)-RR(i-1,j)).*...
(D_U1(i*dx,(j-1)*dy)-D_U1((i-2)*dx,(j-1)*dy))+b1/2*(RR(i,j+1)-RR(i,j-1)).*...
(D_U2((i-1)*dx,j*dy)-D_U2((i-1)*dx,(j-2)*dy));
W=[X2(1,1) X2(1,1:M-1) X2(1,M-1)]; WW=[X11(1,1) X11(1,1:M-1) X11(1,M-1)];
j=1:M+1;
% discretization of dv/dt
X6=(lambda2*u(j).*m11(j)./(1+vu2*u(j))-
lambda1*v(j).*eta(j)./(1+vu1*v(j))+sigma1*eta(j)+A*H(V(1,j)-V0).*W).*H(W);
% discretization of du/dt
X12=(-lambda2*u(j).*m11(j)./(1+vu2*u(j))+1/3*A*H(U(1,j)-
U0).*WW).*H(WW);%+u_r((j-1)*dy);
% discretization of dc/dt
X7=lambda1*v(j).*eta(j)./(1+vu1*v(j))-mu*c(j);
% discretization of df/dt
```

```
X8=beta*(1-f(j)).*f(j).*eta(j)-R./(1+S*f(j)).*f(j).*c_a(j);
% discretization of da/dt
Y3=-lambda3*a_1(j).*eta(j)./(1+vu2*a_1(j))+sigma2*eta(j)+a_r(t,(j-1)*dy);
i=2:N; j=2:M;
% discretization of dA/dt
Y1=-lambda3*A1(i,j).*N1(i,j)./(1+vu4*A1(i,j))+D_A1((i-1)*dx,(j-1)*dy).*a1.*...
(Q(i+1,j)-2*Q(i,j)+Q(i-1,j))+D_A2((i-1)*dx,(j-1)*dy).*b1.*(Q(i,j+1)-2*Q(i,j)+Q(i,j-
1))+...
sigma4*N1(i,j)+a_r(t,(j-1)*dy).*H(F(i,j)-f2)+...
a1/2*(Q(i+1,j)-Q(i-1,j)).*(D_A1(i*dx,(j-1)*dy)-D_A1((i-2)*dx,(j-1)*dy))+...
b1/2*(Q(i,j+1)-Q(i,j-1)).*(D_A2((i-1)*dx,j*dy)-D_A2((i-1)*dx,(j-2)*dy));
% discretization of dF/dt
X4=D_F((i-1)*dx,(j-1)*dy).*Z2(2:N,2:M).*B1(i,j)+beta*(1-F(i,j)).*F(i,j)-...
R./(1+S*F(i,j)).*F(i,j).*C_a(i,j);
% discretization of dI_a/dt
i=1:N+1; j=1:M+1;
%Y2=lambda3*A1(i,j).*N1(i,j)./(1+vu2*A1(i,j))-0.005*mu3*I_a(i,j);%süper
Y2=lambda3*A1(i,j).*N1(i,j)./(1+vu2*A1(i,j))-0*mu3*I_a(i,j);
% discretization of dC/dt
X3=lambda1*V(i,j).*N1(i,j)./(1+vu1*V(i,j))-mu*C(i,j);
j=2:M;
% discretization of d(eta)/dt
X5=b1*D_eta((j-1)*dy).*(2*eta(j+1)-4*eta(j)+2*eta(j-1)-
(ksi1(eta(j),c_a(j))+ksi1(eta(j+1),c_a(j+1))).*(c_a(j+1)-c_a(j))+...
(ksi1(eta(j),c_a(j))+ksi1(eta(j-1),c_a(j-1))).*(c_a(j)-c_a(j-1))-...
(ksi2(eta(j),f(j))+ksi2(eta(j+1),f(j+1))).*(f(j+1)-f(j))+...
(ksi2(eta(j),f(j))+ksi2(eta(j-1),f(j-1))).*(f(j)-f(j-1)));
% discretization of d(p)/dt
X13=b1*D_p((j-1)*dy).*(2*p(j+1)-4*p(j)+2*p(j-1)-
(ksi3(p(j),f(j))+ksi3(p(j+1),f(j+1))).*(f(j+1)-f(j))+...
(ksi3(p(j),f(j))+ksi3(p(j-1),f(j-1))).*(f(j)-f(j-1)));
% discretization of d(m)/dt
X14=b1*D_m((j-1)*dy).*(2*m11(j+1)-4*m11(j)+2*m11(j-1)-
(ksi4(m11(j),u(j))+ksi4(m11(j+1),u(j+1))).*(u(j+1)-u(j))+...
(ksi4(m11(j),u(j))+ksi4(m11(j-1),u(j-1))).*(u(j)-u(j-1)));
% discretization of di_a/dt
j=1:M+1;
Y4=lambda3*a_1(j).*eta(j)./(1+vu2*a_1(j))-mu3*i_a(j);
R0=[X5(1) X5 X5(M-1)]; % eta in vector form
R6=[X13(1) X13 X13(M-1)]; % p in vector form
R7=[X14(1) X14 X14(M-1)]; % m in vector form
R1=zeros(N,M+1);
R1(1:N-1,2:M)=X1;
R1=R1'; R1=R1(:); % N(x,y,t) in vector form
R8=zeros(N,M+1);
R8(1:N-1,2:M)=X9;
R8=R8'; R8=R8(:); % P(x,y,t) in vector form
R9=zeros(N,M+1);
R9(1:N-1,2:M)=X10;
```

```
R9=R9'; R9=R9(:); % M(x,y,t) in vector form
R2=zeros(N,M+1);
R2(2:N,2:M)=X2;
R2=R2'; R2=R2(:); % V(x,y,t) in vector form
R10=zeros(N,M+1);
R10(2:N,2:M)=X11;
R10=R10'; R10=R10(:); % U(x,y,t) in vector form
R3=zeros(N+1,M+1);
R3(2:N,2:M)=Y1;
R3=R3'; R3=R3(:); % A(x,y,t) in vector form
R4=zeros(N+1,M+1);
R4(2:N,2:M)=X4;
R4=R4'; R4=R4(:); % F(x,y,t) in vector form
X3=X3'; Y2=Y2';
g=[R1;R2;X3(:);R4;R0';X6';X7';X8';Y3';Y4';X12';R6';R7';R3;Y2(:);R10;R8;R9];
```

Matlabdeki çözücü düzyazı-m dosyası aşağıdaki gibidir.

```
global N M c1 f1 vu_e alpha1 c2 alpha2 c3 dx dy m theta1 theta2 theta3 L13 L14 l1
psi1 psi2 psi3 f3 f4 m
N=input('N=');M=input('M=');time=input('time=');
a_1=zeros(1,N*(M+1)); %N(x,y,0)
a_2=zeros(1,N*(M+1)); %V(x,y,0)
a_3=zeros(1,(N+1)*(M+1)); %C(x,y,0)
a_4=ones(1,(N+1)*(M+1)); %F(x,y,0)
a_5=ones(1,M+1); %eta(y,0)
a_6=zeros(1,M+1); %v(y,0)
a_7=zeros(1,M+1); %c(y,0)
a_8=ones(1,M+1); %f(y,0)
a_9=zeros(1,M+1); %a(y,0)
a_10=zeros(1,M+1); %i_a(y,0)
a_11=zeros(1,M+1); %u(y,0)
a_12=ones(1,M+1); %p(y,0)
a_13=ones(1,M+1); %m(y,0)
a_14=zeros(1,(N+1)*(M+1)); %A(x,y,0)
a_15=zeros(1,(N+1)*(M+1)); %I_a(x,y,0)
a_16=zeros(1,N*(M+1)); %U(x,y,0)
a_17=zeros(1,N*(M+1)); %P(x,y,0)
a_18=zeros(1,N*(M+1)); %M(x,y,0)
ygues=[a_1 a_2 a_3 a_4 a_5 a_6 a_7 a_8 a_9 a_10 a_11 a_12 a_13 a_14 a_15 a_16
a_17 a_18]';
tspan=linspace(0,time,50);
s=length(tspan);
sol=[ ];

sol(:,1)=ygues;
tic
for i=2:s
[t,y]=ode23('discretization2',[tspan(i-1) tspan(i)],ygues);
ynew=y';
```

```
ynew=ynew(:,length(t));
sol=[sol ynew];
ygues=ynew;
i
end
toc
x=0:1/N:1; y=0:1/M:1;
for k=1:s
B2(:,k)=sol(:,k);
W1(:,k)=B2(1:N*(M+1),k);  % N(x,y,t)
W2(:,k)=B2(N*(M+1)+1:2*N*(M+1),k); % V(x,y,t)
W3(:,k)=B2(2*N*(M+1)+1:(3*N+1)*(M+1),k); % C(x,y,t)
W4(:,k)=B2((3*N+1)*(M+1)+1:(4*N+2)*(M+1),k); % F(x,y,t)
K1(:,k)=B2((4*N+2)*(M+1)+1:(4*N+3)*(M+1),k); % eta(y,t)
K2(:,k)=B2((4*N+3)*(M+1)+1:(4*N+4)*(M+1),k); % v(y,t)
K3(:,k)=B2((4*N+4)*(M+1)+1:(4*N+5)*(M+1),k); % c(y,t)
K4(:,k)=B2((4*N+5)*(M+1)+1:(4*N+6)*(M+1),k); % f(y,t)
K5(:,k)=B2((4*N+6)*(M+1)+1:(4*N+7)*(M+1),k); % a(y,t)
K6(:,k)=B2((4*N+7)*(M+1)+1:(4*N+8)*(M+1),k); % i_a(y,t)
K7(:,k)=B2((4*N+8)*(M+1)+1:(4*N+9)*(M+1),k); % u(y,t)
K8(:,k)=B2((4*N+9)*(M+1)+1:(4*N+10)*(M+1),k); % p(y,t)
K9(:,k)=B2((4*N+10)*(M+1)+1:(4*N+11)*(M+1),k); % m(y,t)
W7(:,k)=B2((4*N+11)*(M+1)+1:(5*N+12)*(M+1),k); % A(x,y,t)
W8(:,k)=B2((5*N+12)*(M+1)+1:(6*N+13)*(M+1),k); % I_a(x,y,t)
W9(:,k)=B2((6*N+13)*(M+1)+1:(7*N+13)*(M+1),k); % U(x,y,t)
W10(:,k)=B2((7*N+13)*(M+1)+1:(8*N+13)*(M+1),k); % P(x,y,t)
W11(:,k)=B2((8*N+13)*(M+1)+1:(9*N+13)*(M+1),k); % M(x,y,t)
for j=1:M+1
W5(j,k)=psi1*K1(j,k)*H(f1-K4(j,k)); % N(0,y,t)
W19(j,k)=psi2*K8(j,k)*H(f3-K4(j,k)); % P(0,y,t)
W20(j,k)=psi3*K9(j,k)*H(f4-K4(j,k)); % M(0,y,t)
W12(j,k)=V_L(1/M*(j-1));  % V(0,y,t)
W18(j,k)=V_L(1/M*(j-1));  % U(0,y,t)
end
W13(:,k)=[W5(:,k);W1(:,k)];W21(:,k)=[W19(:,k);W10(:,k)];
W22(:,k)=[W20(:,k);W11(:,k)]; W14(:,k)=[W2(:,k);W12(:,k)];
W15(:,k)=W3(:,k); W16(:,k)=W4(:,k); W17(:,k)=[W9(:,k);W18(:,k)];
N_1(1:N+1,1:M+1)=reshape(W13(:,k),N+1,M+1); % N(x,y,t)
P_1(1:N+1,1:M+1)=reshape(W21(:,k),N+1,M+1); % P(x,y,t)
M_1(1:N+1,1:M+1)=reshape(W22(:,k),N+1,M+1); % M(x,y,t)
V_1(1:N+1,1:M+1)=reshape(W14(:,k),N+1,M+1); % V(x,y,t)
C_1(1:N+1,1:M+1)=reshape(W15(:,k),N+1,M+1); % C(x,y,t)
F_1(1:N+1,1:M+1)=reshape(W16(:,k),N+1,M+1); % F(x,y,t)
A1(1:N+1,1:M+1)=reshape(W7(:,k),N+1,M+1); % A(x,y,t)
I_a(1:N+1,1:M+1)=reshape(W8(:,k),N+1,M+1); % I_a(x,y,t)
U_1(1:N+1,1:M+1)=reshape(W17(:,k),N+1,M+1); % U(x,y,t)
N_1(:,1)=psi1*K1(1:M+1).*H(f1-K4(1:M+1));
P_1(:,1)=psi2*K8(1:M+1).*H(f3-K4(1:M+1));
M_1(:,1)=psi3*K9(1:M+1).*H(f4-K4(1:M+1));
```

```
N_1(M+1,:)=N_1(M,:); N_1(1,:)=N_1(2,:);
P_1(M+1,:)=P_1(M,:); P_1(1,:)=P_1(2,:);
M_1(M+1,:)=M_1(M,:); M_1(1,:)=M_1(2,:);
V_1(M+1,:)=V_1(M,:); V_1(1,:)=V_1(2,:);
U_1(M+1,:)=U_1(M,:); U_1(1,:)=U_1(2,:);
A1(M+1,:)=A1(M,:); A1(1,:)=A1(2,:); A1(:,N+1)=A1(:,N);
F_1(M+1,:)=F_1(M,:); F_1(1,:)=F_1(2,:); F_1(:,N+1)=F_1(:,N); F_1(:,1)=F_1(:,2);
C_a(1:N+1,1:M+1)=C_1(1:N+1,1:M+1)./(1+vu_e*I_a(1:N+1,1:M+1));
for j=1:M+1;
V_1(j,1)=real((1./(alpha1+D_V2(0,(j-1)*dy).*H(D_V2(0,(j-1)*dy))/dx).*...
(c2*K2(j)+D_V2(0,(j-1)*dy).*H(D_V2(0,(j-1)*dy))/dx.*V_1(j,2).^m)).^(1/m));
U_1(j,1)=real((1./(l1*alpha1+D_U(0,(j-1)*dy).*H(D_U(0,(j-1)*dy))/dx).*...
(l1*c2*K7(j)+D_U(0,(j-1)*dy).*H(D_U(0,(j-1)*dy))/dx.*U_1(j,2).^m)).^(1/m));
A1(j,1)=real((1./(alpha2+D_A(0,(j-1)*dy).*H(D_A(0,(j-1)*dy))/dx).*...
(c3*K5(j)+D_A(0,(j-1)*dy).*H(D_A(0,(j-1)*dy))/dx.*A1(j,2).^m)).^(1/m));
N_1(j,N+1)=N_1(j,N); P_1(j,N+1)=P_1(j,N);
M_1(j,N+1)=M_1(j,N);
V_1(j,N+1)=((l1*dx./D_V(1,(j-1)*dy)).*(V_L(1/M*(j-1)))'+V_1(j,N).^m).^(1/m);
U_1(j,N+1)=((l1*dx./D_U(1,(j-1)*dy)).*(V_L(1/M*(j-1)))'+U_1(j,N).^m).^(1/m);
end
X=0:1/N:1; Y=0:1/M:1;
[z1,z2]=meshgrid(Y(1:1:M+1),X(1:1:N+1)); y_1=z1'; x_1=z2';
subplot(3,3,1);mesh(y_1,x_1,N_1(1:1:M+1,1:1:N+1));title('Endotel');
subplot(3,3,2);mesh(y_1,x_1,P_1(1:1:M+1,1:1:N+1));title('Perisit');
subplot(3,3,3);mesh(y_1,x_1,M_1(1:1:M+1,1:1:N+1));title('Makrofaj');
subplot(3,3,4);mesh(y_1,x_1,U_1(1:1:M+1,1:1:N+1));title('Kemotaktik Faktör');
subplot(3,3,5);mesh(y_1,x_1,V_1(1:1:M+1,1:1:N+1));title('VEGF');
subplot(3,3,6);mesh(y_1,x_1,C_1(1:1:M+1,1:1:N+1));title('Enzim');
subplot(3,3,7);mesh(y_1,x_1,F_1(1:1:M+1,1:1:N+1));title('Fibronektin');
subplot(3,3,8);mesh(y_1,x_1,A1(1:1:M+1,1:1:N+1));title('Anjiyostatin');
subplot(3,3,9);mesh(y_1,x_1,I_a(1:1:M+1,1:1:N+1));title('İnhibitör');
```

KİŞİSEL YAYINLAR VE ESERLER

Ataç İ., Pamuk S., The Method of Lines for the Numerical Solutions of a Mathematical Model for Capillary Formation: The Roles of Endothelial, Pericytes and Macrophage Cells in the Capillary, *5th Annual International Conference on Mathematics, Statistics & Mathematical Education*, Athens, Greece, 13-16 June 2011.

Ataç İ, Pamuk S, On the Stability of the Steady State Solutions of Cell Equations in a Tumor Growth Model, *Aip Conference Proceedings*, 2012, **1470**, 172-175.

Ataç İ., Pamuk S., On the Stability of the Steady-State Solutions of Cell Equations in a Tumor Growth Model, *First International Conference On Analysis And Applied Mathematics*, Gümüşhane, Turkey, 18-21 October 2012.

Pamuk S, **Ataç İ**, The method of lines for the numerical solution of a mathematical model in the initiation of angiogenesis, *TWMS J. App. & Eng. Math*., 2013, **(3)**2, 182-197.

Ataç İ., Pamuk S., Examples of Some Self-Similar Asymptotics for Porous Medium Type Equations, *International Conference on Nonlinear Differential and Difference Equations: Recent Developments and Applications*, Antalya, Turkey, 27-30 May 2014.

Pamuk S, **Ataç İ**, Self Similar Asymptotics for Linear and Nonlinear Mathematical Models of Tumor Angiogenesis: A Review, *Communications, Series A1:Mathematics and Statistics*, 2014, **63(**2), 71-79.

Pamuk S, **Ataç İ**, Self Similar Asymptotics for Linear and Nonlinear Mathematical Models of Tumor Angiogenesis: A Review, *International Conference on Nonlinear Differential and Difference Equations: Recent Developments and Applications*, Antalya, Turkey, 27-30 May 2014.

Çay İ, Pamuk S, Turing analysis of a mathematical model for interaction between tumor cells and inhibitor, *International Congress on Fundamental and Applied Sciences*, İstanbul, Turkey, 22-26 August 2016.

Çay İ, Pamuk S, Stability and Hopf Bifurcation Analysis of a Mathematical Model in Tumor Angiogenesis, *Internatıonal Conference on Mathematics and Engineering*, İstanbul, Turkey, 10-12 May 2017.

Pamuk S, **Çay İ**, A Mathematical Analysis of a 2D Model for Tumor Angiogenesis: An Initial Data Perturbation Approximation, *International Conference on Applied Analysis and Mathematical Modelling*, İstanbul, Turkey, 3-7 July 2017.

Pamuk S, **Çay İ**, Sazcı A., A 2D Mathematical Model for Tumor Angiogenesis: The Roles of Endothelials, Pericytes and Macrophages in the ECM, *BIT's 10th Annual World Cancer Congress*, Barcelona, Spain, 19-21 May 2017.

Pamuk S, **Çay İ**, Turing Analysis of a Mathematical Model for Interaction between Tumor Cell and Its Inhibitor, *Academic Journal of Applied Mathematical Sciences*, 2017, **3**(5), 46-51.

Pamuk S, **Çay İ**, A Mathematical Analysis of a 2D Model for Tumor Angiogenesis: An Initial Data Perturbation Approximation, *Communication in Mathematical Modeling and Applications*, 2018, **3**(1), 13-27.

Pamuk S, **Çay İ**, Stability and Hopf Bifurcation Analysis of a Mathematical Model in Tumor Angiogenesis, *Anadolu University Journal of Science and Technology A-Applied Sciences and Engineering*, 2018, **19**(1), 50-57.

Pamuk S, **Çay İ**, A Mathematical Analysis of a Model in Capillary Formation: The Roles of Endothelial, Pericyte and Macrophages in the Initiation of Angiogenesis, *20th World Academy of Science, Engineering and Technology Conference*, Paris, France, 19-20 February 2018.

ÖZGEÇMİŞ

İrem ÇAY, 1987 yılında Zonguldak'da doğdu. Lise eğitimini 2005 yılında Zonguldak Atatürk Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2005 yılında Kocaeli Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Matematik Bölümü'nde lisans eğitimine başladı ve 2009 yılında lisans eğitimini tamamladı. 2009-2012 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Matematik Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimini tamamladı. 2012 yılında Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Matematik Anabilim Dalı'nda doktora öğrenimine başladı.

2010 yılından beri Kocaeli Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Matematik Bölümü Uygulamalı Matematik Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktadır.