

BAZI BİYOLOJİK MODELLERİN

MATEMATİKSEL ANALİZİ

Oğuz ÖZCAN

**Namık Kemal Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Matematik Anabilim Dalı**

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Zehra PINAR

2017

T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI BİYOLOJİK MODELLERİN MATEMATİKSEL ANALİZİ

Oğuz ÖZCAN

MATEMATİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Yrd. Doç. Dr. Zehra PINAR

TEKİRDAĞ-2017

Her hakkı saklıdır.

Yrd. Doç. Dr. Zehra PINAR danışmanlığında, Oğuz ÖZCAN tarafından hazırlanan “Bazı Biyolojik Modellerin Matematiksel Analizi” isimli bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Matematik Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Juri Başkanı: Doç. Dr. Murat SARI

İmza:

Üye: Doç. Dr. Elife Zerrin BAĞCI

İmza:

Üye: Yrd. Doç. Dr. Zehra PINAR

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu adına

Prof. Dr. Fatih KONUKCU

Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI BİYOLOJİK MODELLERİN MATEMATİKSEL ANALİZİ

Oğuz ÖZCAN

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Matematik Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Zehra PINAR

Bu tez dört bölümden oluşmaktadır. Giriş bölümünde, matematiğin diğer disiplinlerle olan ilişkisi ele alınmıştır. Birinci bölümde model ve modelleme kavramları ile biyolojiye katkı sağlamış bazı matematiksel çalışmalar üzerinde durulmuştur. İkinci bölümde, günümüzde uygulanan bazı biyolojik modeller incelenmiştir. Reaksiyon-difüzyon modeli ve hastalık modellerini analiz ederken karmaşık olan yapıyı anlamak için kullanılan modellerden beyin tümörü modeli ve böbrek taşı modeli ele alınmıştır. Son kısımda da sonuç ve öneriler verilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Model, modelleme, biyolojik modeller

2017, 40 sayfa

ABSTRACT

MSc. Thesis

MATHEMATICAL ANALYSIS OF SOME BIOLOGICAL MODELS

Oğuz ÖZCAN

Tekirdağ Namık Kemal University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Mathematics

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Zehra PINAR

This thesis consists of four parts. In the introduction, the relation of mathematics to other disciplines is discussed. In the first chapter, some mathematical studies that have contributed to biology by model and modeling concepts have been emphasized. In the second chapter, some biological models applied today are examined. In analyzing the reaction-diffusion model and disease models, the brain tumor model and the kidney stone model are used to understand what is complex. In the last part, conclusions and suggestions are given.

Keywords: Models, modeling, biological models

2017, 40 pages

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİL DİZİNİ	viii
TEŞEKKÜR	ix
1. GİRİŞ	1
2. MODEL ve MODELLEME	3
2.1. Doğal Seleksiyonun Temel Teoremi	5
2.2. Lotka-Volterra Denklemleri	7
2.3. Hodgkin-Huxley Denklemleri	7
2.4. Ada Biyocoğrafyası Teoremi	10
2.5. Enzim Kinetiği için Michaelis-Menten Denklemi	11
2.6. Luria-Delbrück Dalgalanma Testi	12
2.7. Genetik Haritalama (Haldane Fonksiyonu).....	12
3. BİYOLOJİK MODELLER	13
3.1. Popülasyon Denge Modeli	13
3.2. Turing'in Reaksiyon-Difüzyon Modeli	16
3.2.1. Reaksiyon	17
3.2.2. Difüzyon	17
3.2.3. Turing kararsızlığı ve desen Oluşturma.....	18
3.3. Tümör Modeli.....	19
3.3.1. Tümör büyümesinin modellenmesi	19
3.3.2. Matematiksel model: göç ve net çoğalmanın etkileşimi	20
3.3.3. Hayatta kalma süresinin modellenmesi	23
3.3.4. Algılama eşiği.....	23
3.3.5. Sanal glioma model simülasyonları.....	24
3.3.6. Kemoterapi modeli	25
3.4. Böbrek Taşı Modeli	25
3.4.1. Böbrek taşı oluşumu	27
3.4.2. Bir süreç mühendisliği yaklaşımı	29

4. SONUÇ ve ÖNERİLER	33
5. KAYNAKLAR.....	34
ÖZGEÇMİŞ	40

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

C_{AB}	: A ve B lokusları arasındaki rekombinasyon oranı
G_{Na}^{maks}	: Maksimum sodyum kanal iletkenliği
G_{Na}^{maks}	: Maksimum potasyum kanal iletkenliği
k_v	: Hacimsel şekil faktörü
y	: A ve B lokusları arasındaki harita mesafesi
Q_{lk}	: Lokus l allelinin popülasyon frekansı
$\beta_{m,lk}$: Popülasyon üyelerinin kısmi doğrusal regresyonu
$[E_o]$: Toplam enzim miktarı
∇	: Gradient operatörü
C_m	: Hücre zarı kapasitansı
E_K	: Potasyum denge potansiyeli
E_L	: Sızıntı denge potansiyeli
E_{Na}	: Sodyum denge potansiyeli
G_K	: Potasyum kanal iletkenliği
G_L	: Sızıntı iyon kanallarına ait iletkenlik
G_{Na}	: Sodyum kanal iletkenliği
h	: Potasyum iyon kanal kapıları aktivasyon değişkeni
I_C	: Membran kapasitansı üzerindeki toplam akım
I_{iyon}	: Toplam iyonik akım
I_K	: Potasyum akımı
I_L	: Sızıntı akımı
I_{NA}	: Sodyum akımı
J_v	: Distal tübülde çıkan su miktarı

k_{cat}	: Katalitik hız sabiti
K_S	: Denge sabiti
M	: Ortalama uygunluk
m	: Sodyum iyon kanal kapıları aktivasyon değişkeni
n	: Sodyum iyon kanal kapıları aktivasyon değişkeni
S	: Tür çeşitliliği
v	: Ürünün oluşum hızı
v_G	: Gri cevherdeki tümör marjının ilerleme oranı
v_W	: Beyaz cevherdeki tümör marjının ilerleme oranı
W	: Uygunluğun genetik varyansı
z	: Oransal değişimi gösteren allometrik üs
β_x	: x kapı parametresinin ileri yön hız sabiti $x=(m, h, n)$
λ	: Toplam gen lokusu
ρ	: Tümörün net çoğalma oranı
k	: Belirtilen lokusta belirli bir allel
l	: Gen lokusu
n	: Popülasyon boyutu
α_x	: x kapı parametresinin ileri yön hız sabiti $x=(m, h, n)$
μ	: Mutasyon oranı
K^+	: Potasyum iyonu
Na^+	: Sodyum iyonu
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Renozans

MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
CaOx	: Kalsiyum Oksalat
COM	: Kalsiyum Oksalat Monohidrat
KSKÜA	: Karışmış Süspansiyon-Karışmış Ürün Ayırma
KBD	: Kristal Boyutu Dağılımı

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1 : Hodgkin-Huxley tarafından mürekkep balığı aksonu için önerilen eşdeğer elektriksel devre	8
Şekil 3.1 : Popülasyon denge modelindeki süreçler	14
Şekil 3.2 : Popülasyon denge modeli uygulamaları	16
Şekil 3.3 : Desen oluşum örnekleri.....	19
Şekil 3.4 : Difüzyon katsayısı D 'ye çoğalma hızı ρ oranının farklı değerleriyle tanımlanan diffüz tümörler için hücre yoğunluğu profilleri.....	21
Şekil 3.5 : Sanal bir insan beyninin, üst frontal bölümünden kaynaklanan bir gliom alanında (*) ile işaretlenmiş bölge ile kesişen sagittal, koronal ve lateral düzlemlerdeki kesitleri.	24
Şekil 3.6 : İnsan böbreğinin kesit alanı.....	26
Şekil 3.7 : Böbrek üzerindeki toplam kütle dengesi.....	26
Şekil 3.8 : Nefron bölümleri	27
Şekil 3.9 : Kristalleşme sürecinin şeması.	28
Şekil 3.10: Nefron su taşımacılığında mekanizmalar	29
Şekil 3.11: Distal tübül kristalleştirici modelinin şematik yapısı	29

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin boyunca benden bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyen, tez çalışmamın her aşamasında emeği olan değerli danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Zehra PINAR ile çalışma boyunca ilgi ve önerilerini benden esirgemeyen, tecrübesi ile beni yönlendiren, kendisinden pek çok şey öğrendiğim değerli hocam Sayın Doç. Dr. Elife Zerrin BAĞCI'ya ve değerli katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Murat SARI'ya en içten saygı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Gerek öğrenim hayatım boyunca, gerekse tüm hayatımda emeklerini ve desteklerini benden esirgemeyen, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim çok değerli aileme teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

1. GİRİŞ

Sorunlara kesin ve anlamlı çözümler bulmak yıllarca insanoğlunun ortak çabası olmuştur. Bu sorunlar hayatın her alanında ve tüm disiplinlerde karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle tüm bilimlerde gerçek hayat durumlarını temsil eden modellere ihtiyaç duyulmuştur ve karşılaşılan problemler nicel bir yaklaşımla ele alınmaya başlanmıştır. Nicel yaklaşım, sistemdeki olayların analitik olarak matematiksel ifadelerle tanımlanması anlamına gelmektedir.

Kullanılan kavramlar ve terimler soyut olsa da aslında matematik, özellikle modelleme ile gerçek dünya olaylarına, problemlere çözüm üreterek fizik, kimya, biyoloji, mühendislik, tıp ve diğer bilimlerin anlaşılmasını ve gelişmesini sağlamaktadır. Örneğin modelleme ile günümüzde bilim ve mühendislik tasarımı uygulamalarının gelecekteki durumları önceden tahmin edilebilmekte, tıpta uygun tedavi seçimi yapılabilmekte ve mevcut tedavilerin başarısızlık nedenleri anlaşılabilir. Modelleme yapılarak mekanik sorunlar, yapı tasarımı, trafik sorunları, ekolojik olaylar, güvenlik ve ulaşım gibi problemlere de çözüm bulunmaktadır (Murray 2003). Yani bir problemin teorik olarak incelenmesi, model ve modelleme etrafında toplanır. Modellemede diferansiyel denklemler karmaşık sistemlerin açık bir şekilde yorumlanmasına fırsat sunduğu için oldukça önemli bir yere sahiptirler.

Diferansiyel denklemlere dayalı modellere örnek olarak fizikte soğuma (ısınma) için Newton modeli örnek verilebilir. Soğuma (ısınma) işlemi hayatımızın çoğu alanında kullanılmaktadır. Newton'un soğuma yasası şu şekilde ifade edilmektedir: $T(t)$ sıcaklığının t zamanına göre değişiminin oranı, T ve cismi çevreleyen ortamın T_a sıcaklığı arasındaki farkla orantılıdır. Yani k pozitif bir sabit olmak üzere,

$$\frac{dT}{dt} = -k(T - T_a)$$

ile ifade edilmektedir. Buradan hareketle $T > T_a$ olması durumunda $dT/dt < 0$ olur yani sıcaklık azalır ve cisim soğur. $T < T_a$ olduğunda ise $dT/dt > 0$ olur ve böylece T artar (Edwards ve Penney 2008). Yine aynı şekilde kimyadan bir örnek verecek olursak radyoaktiviteyi ele alabiliriz. Radyoaktif bozunmanın matematiksel ifadesi, bozunma ile orantılı olarak ifade edilmektedir ve diferansiyel denklemi

$$\frac{dU}{dt} = -kU, \quad k = \text{sabit} > 0$$

şeklindedir. Burada U , maddenin keyfi t anındaki radyoaktiflik oranını göstermektedir. Başlangıçta U_0 tane radyoaktif çekirdeği bulunan bir element t süre bozunduktan sonra kalan bozunmamış çekirdek miktarı

$$U(t) = U_0 e^{-kt}$$

bağıntısı ile bulunmaktadır (Ibragimov 2009). Görüldüğü gibi modelleme yöntemiyle birçok disipline ait problem sadeleşerek çözülebilir hale gelmektedir. Bu çalışmada öncelikle model ve modelleme tanımları verilerek temel modelleme süreçlerinden bahsedilecek ve sonrasında modelleme örneklerinden biyolojik modeller ele alınacaktır.

2. MODEL ve MODELLEME

Modeller, karmaşık sistemleri açıklama, tanımlama ve tahmin etme sürecinde ele alınan işlemler, ilişkiler ve kurallar sistemidir (Lesh ve Doerr 2003). Matematiksel dil kullanarak gerçek hayat durumunu temsil etmektedirler. Modelleme ise modeli oluşturma sürecidir (Bender 1978). Yani model, süreç sonunda oluşmuş bir ürünü ifade etmektedir. En genel anlamıyla modelleme, gerçek hayattan bir objenin veya bir durumun prototipini oluşturma olarak tanımlanabilir (Erbaş ve ark. 2014).

Gerçek hayat durumlarıyla ilgilenmek yerine modellerin tercih edilmesinin birçok sebebi vardır. Modeller alternatif bir deneme-yanılma yaklaşımından çok daha düşük bir maliyetle istenmeyen veya imkansız deneylerin önüne geçerek bir sistemin davranışıyla ilgili önemli bilgiler sağlamaktadır (Edwards ve Hamson 2001). Uzun zaman alan deneyler göz önüne alındığında zamandan da tasarruf söz konusudur. Bilimsel anlayış geliştirilerek bir sistem nicel olarak ifade edilmekte ve bu sayede sistem bilinenleri göstermekle birlikte, modelin tahminlerinin gerçek hayattaki sistem davranışından sapma göstermesi durumunda bilinmeyenleri de gösterebilir.

Modelleme süreci üç aşamaya ayrılabilir:

1. Problemi tanımlama
2. Modelin oluşturulması
3. Modelin doğrulanması

Problemi tanımlama, modellemenin ilk aşamasıdır. Bu aşamada, problem tanımlanarak sadeleştirilir ve başlangıç noktaları arasındaki ilişkiler karakterize edilir. Her şeyden önce hangi girdi bilgilerinin alakalı olduğuna karar vermek gerekir. Çünkü çıktılar, girdilerin bir fonksiyonudur. Burada parametrelerin seçimi önemlidir. Bunun için problemi etkileyen etkenler liste halinde yazılır. Her etken belirlenir ve onun hakkında varsayım oluşturulur. Varsayıma göre bu etkenlerin ihmal edilebilir ya da önemli olduğuna karar verilir. Model, başında açıkça belirtilen belirli bir amaca sahip olmalıdır.

Bir sonraki aşama, modelin oluşturulması, yani kazanılan bilginin birinci aşamadan matematiksel dile dönüştürülmesidir. Denklemler ve eşitsizlikler, fonksiyonlar, grafikler, geometrik şekiller vb. formlarda çeşitli matematiksel ifadeler sonuç olarak elde edilmektedir.

Son aşama, yerleşik modeli doğrulama aşamasıdır. Bu aşamada modelin uygunluğu test edilir, diğer bir deyişle modelin verilen duruma uygun olup olmadığı doğrulanır. Model, gerçek durumla çelişkili olmamalıdır. Modeldeki her şey matematiksel kurallar çerçevesinde tutulmalı ve orijinal durumu yeterince tanımlamalıdır. Model açıklamalarının çözümünde elde edilen sonuçların orijinal problemin sunulduğu bilimsel alanda yorumlanması da önemlidir (Sekerek 2010). Genellikle bir modelin başarısı, modelin ne kadar kolay kullanılabilir olduğuna ve tahminlerinin ne kadar doğru olduğuna bağlıdır. Probleme ait tek bir model yoktur. Aynı problemi çözmek için farklı modeller geliştirilebilir (Edwards ve Hamson 2001).

Matematik, diğer disiplinlerde çeşitli yöntem ve uygulamalarıyla, problemlere anlamlı cevaplar sunduğu için bir ihtiyaç olarak çalışmaların ayrılmaz parçası olmuştur. Bu da matematik ve diğer disiplinler arasındaki köprünün giderek belirginleşmesini sağlamıştır (Murray 2003). Örneğin, matematiğin biyoloji üzerindeki etkisinin giderek artmasıyla biyoloji daha nicel bir hale gelmiş ve biyolojinin konularını matematiksel yöntemlerle inceleyen “Matematiksel Biyoloji” ortaya çıkmıştır. Biyolojinin araştırma konuları birbirleri ile örtüşen alanlara da sahip olan üç ana başlık şeklinde gruplandırılabilir: Bir türün çoklu ölçekte organizasyonu (atomdan moleküle, hücreye, organizmaya, popülasyona ve son olarak ekosisteme), dünyadaki tüm canlı çeşitliliği ve türlerin evrimleşme süreci. Biyolojide matematiksel yöntemlere ihtiyaç duyulmasının nedenleri arasında biyolojik sistemlerin birbirleri ve çevreleri ile karmaşık şekilde ve birden çok ölçekte etkileşen çok sayıda elemandan oluşması vardır. Matematiksel biyoloji, elemanlar arasındaki etkileşimleri modeller yardımı ile nicel bir şekilde tanımlamaya çalışır. Biyolojide modellerin konusu birbirlerinden farklı ama çeşitli derecelerde etkileşmekte olan tüm biyolojik sistemlerdir.

Günümüzde biyoloji ve tıp araştırmaları gittikçe matematik ve hesaplama dayalı hale gelmiştir. Bu durum, ilgili araştırmaları önemli sonuçlara ulaştırmış, matematiğin her türlü veriyi yorumlamaya yardımcı olabileceği fark edilmiştir. Biyolojik bilimlerin karmaşık olması sebebiyle sistemleri basitleştirmek için biyolojik modeller ele alınmıştır ve bu modeller çok eskiye dayanmaktadır.

Jungck (1997) tarafından da ele alınan bazı modeller aşağıdaki şekilde açıklanmıştır:

2.1. Doğal Seleksiyonun Temel Teoremi

Fisher (1930) bu teoremi, “Herhangi bir zamanda herhangi bir canlının evrimsel başarısındaki artma oranı o andaki evrimsel başarıdaki genetik varyansa eşittir” olarak ifade etmiştir. Price (1972), bu teoremi aşağıdaki şekilde açıklamıştır:

M , bazı popülasyondaki ortalama uygunluk ve dM de t 'den $t + dt$ 'ye M 'deki değişim olmak üzere dM değişikliğini, biri doğal seleksiyonun etkisi olan (NS) ve diğeri çevresel değişimden (EC) kaynaklanan iki bileşenden oluştuğunu düşünebiliriz.

$$dM = \partial_{NS}M + \partial_{EC}M \quad (2.1)$$

Burada $\partial_{NS}M$ doğal seleksiyon nedeniyle M 'deki değişimi, $\partial_{EC}M$ çevresel değişim etkilerinden dolayı M 'deki değişimi temsil eder. Fisher'ın 'Doğal Seleksiyonun Temel Teoremi';

$$\partial_{NS}M/\partial t = W \quad (2.2)$$

olur. Burada W , uygunluğun genetik varyansıdır. Teoremi daha açık halde yazmak için zamanı belirten alt simgeler eklendiğinde denklem;

$$\partial_{NS}M_t/\partial t = W_t \quad (2.3)$$

halini almaktadır. Burada alt indis t , teoremin temel deyiminde tekrarlanan t zamanındaki durumu ifade etmektedir.

$\partial_{NS}M_t$ 'nin nasıl tanımlanacağı sorusu,

$$M = c + \sum_{l,k} \beta_{m,lk} Q_{lk} \quad (2.4)$$

şeklinde cevaplanmaktadır (Price 1972).

Burada l bir gen lokusunu, k belirtilen lokusta belirli bir alleli, Q_{lk} , popülasyon frekansını, $\beta_{m,lk}$ popülasyon üyelerinin kısmi doğrusal regresyonunu ve c de sabiti belirtmektedir. Denklem (2.4)'ü basitleştirmek için, $\beta_{m,lk}$ regresyon katsayıları, sabit c 'yi içeren yeni regresyon katsayıları $b_{m,lk}$ ile değiştirildiğinde

$$M = \sum_{l,k} (\beta_{m,lk} + \lambda c) Q_{lk} = \sum_{l,k} b_{m,lk} Q_{lk} \quad (2.5)$$

olur. Burada λ , toplam gen lokusunun karşılığıdır. Daha da basitleştirmek için, m, l, k indisleri atlanarak, denklem (2.4) basitçe,

$$M = \sum bQ$$

şeklinde yazılır. Zaman belirtmek için alt simgeler eklediğinde ve $T = t + \partial t$ alındığında açık olarak,

$$M_t = \sum b_t Q_t, \quad M_T = \sum b_T Q_T$$

$$dM_t = M_T - M_t = \sum b_T Q_T - \sum b_t Q_t \quad (2.6)$$

yazılmış olur. $\partial_{NS}M$ ve $\partial_{EC}M$ 'yi denklem (2.1) 'de açıklamaya hazırız. Fisher şu anki kısmi diferansiyel notasyonu ve b, Q ve T sembollerini kullanmasa da, t ile ilgili bakış açısı, ∂M 'nin doğal seleksiyon ve çevresel değişiklik bileşenleri şu şekilde ifade edilebilir:

$$\partial_{NS}M_t = \sum b_T Q_T - \sum b_t Q_t \quad (2.7)$$

$$\partial_{EC}M_t = \sum b_T Q_T - \sum b_t Q_t \quad (2.8)$$

Denklem (2.7) ve (2.8), denklem (2.6) 'yı vermek üzere bir araya getirilmiştir. Denklem (2.7), gen frekanslarındaki değişikliklerin etkileri nedeniyle M 'deki değişimi ifade etmektedir. Denklem (2.7) ve (2.8), denklem (2.6) 'yı vermek için eklendiğinden, bu nedenle denklem (2.8), Fisher'in düşündüğü ortalama uyum açısından çevresel değişiklik oluşturan diğer tüm etkileri ifade eder. Tabii ki çevredeki değişiklikler (genetik ortam da dahil), b veya β regresyon katsayılarında değişikliklere neden olur. Dolayısıyla denklem (2.8) Fisher'ın bakış açısına göre doğal seleksiyon olmadan çevre değişiminin etkisini ifade eder ve denklem (2.8) sabit gen frekansları için tanımlanmıştır. Fisher, gen frekanslarındaki değişikliklerin doğal seleksiyon nedeniyle olduğu düşüncesindedir. Dolayısıyla, denklem (2.7) ve (2.8) 'in sırasıyla doğal seleksiyon ve çevresel değişimin ortalama popülasyon uygunluğuna etkilerini tanımladığı düşünülebilir.

$$(\sum b_T Q_T - \sum b_t Q_t)/dt = W_t \quad (2.9)$$

Bu sonuç denklem (2.7) ile birleştirilerek 'temel teorem' elde edilmiştir (Price 1972). Genetikçiler, çoğu durumda, $dM_t/dt = W_t$ ilişkisinin özel koşullar altında olduğunu

göstermişlerdir. Bu koşullar, tüm çevresel değişiklikleri ortadan kaldıran koşullardır ve $b_t = b_T$ olur. Sonuç olarak (2.6) ve (2.7) eşdeğer hale gelmektedir.

2.2. Lotka-Volterra Denklemleri

Av-Avcı modeli olarak da bilinen bu denklem sistemi, Lotka (1925) ve Volterra (1926) tarafından yapılan çalışmalar sonucunda ortaya çıkmıştır ve bu çalışmalar matematiksel biyolojiye önemli katkılar sağlamıştır. Bu modeli, iki popülasyon türü arasındaki ilişkiyi anlayabilmek için gerçek yaşamın basit bir uyarlaması olarak düşünebiliriz. Lotka-Volterra denklem sistemi ile “avcı” durumunda olan canlı türü ve bu canlının besin kaynağı olan “av” arasındaki popülasyon dinamikleri açıklanmaktadır (Murray 2003).

U ile av, V ile de avcı gösterildiğinde av-avcı modeli

$$\frac{dU}{dt} = a_1U - a_2VU \quad (2.10)$$

$$\frac{dV}{dt} = a_3UV - a_4V \quad (2.11)$$

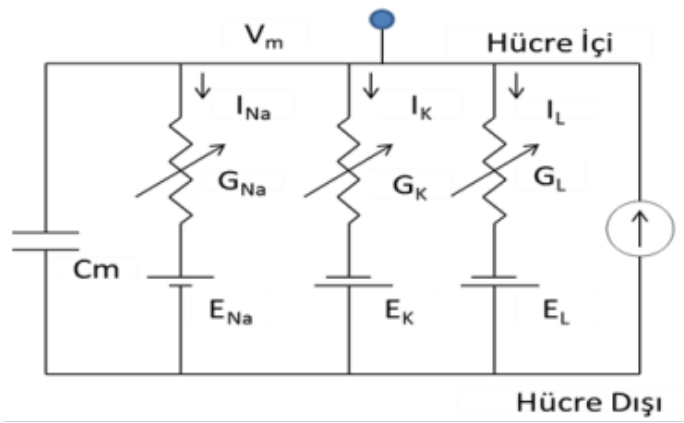
şeklinde. Burada a_1, a_2, a_3, a_4 hız sabitleridir.

(2.10) ve (2.11) deki terimleri tanımlarsak a_1U terimi, av nüfusunun a_1 oranı ile büyüyeceğini gösterir yani üreme hızı mevcut nüfus büyüklüğüyle orantılı olacaktır. $-a_2VU$ terimi, a_2 oranına sahip av hayvanlarının avlanmasıyla azalmasına karşılık gelir. a_3UV terimi, avcılarının-yırtıcılarının yiyecekleri varsa, üreyeceklerini gösterir. Son olarak $-a_4V$ terimi de avcılarının-yırtıcılarının yiyecekleri yoksa nüfuslarının azalacağını gösterir.

2.3. Hodgkin-Huxley Denklemleri

Hodgkin ve Huxley, sinir iletimi modellemesiyle ilgili olarak mürekkep balıklarının sinir hücrelerinin uyarılması sonucu nasıl elektriksel tepki ürettiklerini keşfetmek için deneyler yapmışlar ve bu deneylerin sonucunda sinirin uyarılması ve impuls iletimi durumlarında zardaki elektriksel ve kimyasal değişimleri matematiksel olarak tanımlayan Hodgkin-Huxley modelini ortaya koymuşlardır (Hodgkin ve Huxley 1952). Bu model canlılardaki diğer uyarılabilir dokulardaki iyonik akımların da tanımlanmasında temel teşkil etmesi açısından önem taşımaktadır.

Biyofizik araştırmalarda kullanılan daha küçük aksonlarda teknik olarak uygulanabilir olmayan manipölasyonlara izin verdiği için mürekkep balığının dev aksonu çalışmalar için tercih edilmiştir. İyi tasarlanmış bir dizi deneyde Hodgkin ve Huxley, mürekkep balığı dev aksonundaki makroskopik iyonik akımların akson zarda Na^+ (sodyum) ve K^+ (potasyum) iletkenliklerinde nasıl anlaşıldığını sistematik bir biçimde göstermiştir. Na^+ ve K^+ iletkenliklerinin voltaj bağımlı ve zaman bağımlı özelliklerinin ayrıntılı bir matematiksel modelini geliştirmişlerdir. Bu alışma, aksiyon potansiyelinin temelini tanımlayan bir diferansiyel denklemler sisteminin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu sistemle aksiyon potansiyelinin tüm önemli biyofiziksel özelliklerini doğru bir şekilde üretebildiklerini göstermişlerdir. Hodgkin-Huxley nöron modelinde sinir membranının bir segmentine ait elektriksel özellikler şekil 2.1’de verilen eşdeğer devre ile modellenmiştir.



şekil 2.1. Hodgkin-Huxley tarafından mürekkep balığı aksonu için önerilen eşdeğer elektriksel devre (Bower ve Beeman 1998, Izhikevic 2007)

şekil 2.1.’de G_{Na} , G_K , G_L sırasıyla sodyum, potasyum ve sızıntı iyonik akımlarının geçtiği iyon kanallarının iletkenliklerini; E_{Na} , E_K ve E_L sırasıyla sodyum, potasyum ve sızıntı denge potansiyellerini; I_{Na} , I_K ve I_L ise sırasıyla sodyum, potasyum ve sızıntı akımını göstermektedir. Bu elektriksel devrede Kirchhoff akım yasası uygulandığında toplam akım, iyonik akımın ve kapasitif akımın toplamı olarak Hodgkin ve Huxley tarafından aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

$$I = I_C + I_{iyon} \quad (2.12)$$

I_{iyon} , toplam iyonik akımı yani sodyum, potasyum ve sızıntı akımının toplamını, I_C ise membran kapasitansı üzerindeki toplam akımı göstermektedir ve hücre zarı kapasitansı C_m olmak üzere,

$$I_C = C_m \frac{dV_m}{dt} \quad (2.13)$$

şeklinde tanımlanmaktadır. O halde Şekil 2.1'deki elektriksel devrenin çözümü bir diferansiyel denklem olarak Skaugen ve Walloe (1979) tarafından

$$I_C = C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{Na} + I_K + I_L \quad (2.14)$$

şeklinde ifade edilmektedir. İyonik akım eşitliğini biraz daha genişletecek olursak iyonik akımlar,

$$I_{Na} = G_{Na}(V_m - E_{Na}) \quad (2.15a)$$

$$I_K = G_K(V_m - E_K) \quad (2.15b)$$

$$I_L = G_L(V_m - E_L) \quad (2.15c)$$

olur ve eşitlik (2.14) biraz daha açılarak

$$I_{iyon} = G_{Na}(V_m - E_{Na}) + G_K(V_m - E_K) + G_L(V_m - E_L) \quad (2.16)$$

halini alır. Burada G_{Na} , G_K ve G_L sırasıyla sodyum, potasyum ve sızıntı iyonik akımlarının geçtiği iyon kanallarının iletkenlik değerleridir (Gerstner ve Kistler 2002). G_{Na} ve G_K değerleri değişkenlik gösterirken G_L sabittir. G_{Na} ve G_K aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır (Hodgkin ve Huxley 1952):

$$G_{Na} = G_{Na}^{maks} m^3 h \quad (2.17a)$$

$$G_K = G_K^{maks} n^4 \quad (2.17b)$$

G_{Na}^{maks} ve G_K^{maks} iyon kanallarının tümünün açık olması durumunda makroskopik iletkenlik değerlerini göstermektedir ve maksimum iletkenliği belirleyen normalleştirme sabitleridir. m ve h , sodyum iyon kapılarının, n de potasyum iyon kapılarının açık olma olasılığını gösterir. (2.17a) ve (2.17b) denklemlerinde sodyum için üç özdeş hızlı aktivasyon ve bir yavaş inaktivasyon kapısı, potasyum için ise özdeş dört aktivasyon kapısı tanımlanmıştır. Bu durumda potasyum ve sodyum iyonik akımları tekrar ifade edilirse

$$I_{Na} = G_{Na}^{maks} m^3 h (V_m - E_{Na}) \quad (2.18a)$$

$$I_K = G_K^{maks} n^4 (V_m - E_K) \quad (2.18b)$$

olur. Membran geriliminin değişimini görmek için elde edilen iyonik akımlar denklem (2.12)'de yerine yazılırsa

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = I - G_{Na}^{maks} m^3 h (V_m - E_{Na}) - G_K^{maks} n^4 (V_m - E_K) - G_L (V_m - E_L) \quad (2.19)$$

halini alır. m , n ve h parametreleri olasılık değerleri olması sebebiyle 0 – 1 aralığında değer almakta ve zamana bağlı dinamikleri diferansiyel denklemlerle şu şekilde tanımlanmaktadır:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V_m)(1 - m) - \beta_m(V_m)m \quad (2.20a)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V_m)(1 - h) - \beta_h(V_m)h \quad (2.20b)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V_m)(1 - n) - \beta_n(V_m)n \quad (2.20c)$$

Buradaki $\alpha_x(V_m)$ ve $\beta_x(V_m)$, $x = (m, h, n)$ için değerleri sırasıyla bir kanalın açıkken kapalı konuma, kapalıyken de açık konuma geçişini kontrol eden ve gerilime bağlı olarak değişen hız fonksiyonlarıdır. Sonuç olarak; (2.19) ve (2.20a), (2.20b), (2.20c) denklemleri ile verilen diferansiyel denklemlerden oluşan sistem Hodgkin-Huxley modelini oluşurmaktadır.

2.4. Ada Biyocoğrafyası Teoremi

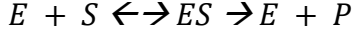
Adalar, bulundurdıkları bitki ve hayvan türleri bakımından biyologların ilgisini çeken belirli sınırları olan coğrafi alanlardır. Adalardaki fauna ve flora elemanlarının hangi yolla bu adalara ulaştığı, statik dengeli bir teoriden bahsedilip bahsedilemeyeceği yıllarca biyologların temel soruları olmuştur. MacArthur ve Wilson (1967), adalardaki değişim sürecinin varlığından bahsetmişler ve biyocoğrafi temelli bir dengenin olduğunu belirtmişlerdir. Adalardaki tür çeşitliliği alan ile doğru orantılıdır. Yapılan araştırmalar alan büyüdükçe tür sayısının da arttığı yönünde bir sonuca ulaştırmıştır. Bu artış geometrik bir artıştır. Bu durumda, S , tür çeşitliliğini; A , alanı; z de oransal değişimi göstermek üzere tür ve alan ilişkisi

$$S = CA^z \quad (2.21)$$

şeklinde tanımlanmıştır (MacArthur ve Wilson 1967).

2.5. Enzim Kinetiği için Michaelis-Menten Denklemi

Enzimler, yaşam süreçleri için hayati öneme sahip biyolojik katalizörlerdir. Bu denli hayati öneme sahip olan enzimlerin çalışma sistemi yıllarca belirlenmeye çalışılmıştır. Michaelis ve Menten (1913) aşağıdaki reaksiyon dizisini önermiştir:



Bu sistemde E enzimi, S substratı ve P oluşan ürünü simgeler. Yukarıdaki reaksiyon dizisinde ilk reaksiyonun hızlı ve tersinir olduğu varsayılır (denge sabiti K_S), ikinci reaksiyon ise birinci dereceden bir tepkimedir ve hız sabiti k_{cat} dir. Sistemde enzim miktarının sabit olması ikinci varsayımdır. Hız denklemleri aşağıdaki şekilde çözülür:

Reaksiyon dizisinden,

$$K_S = [E][S] / [ES] \quad (2.22)$$

ve

$$\frac{d[P]}{dt} = v = k_{cat}[ES] \quad (2.23)$$

elde edilir. $[E_0]$ toplam enzim miktarı, $[E]$ de serbest enzim olmak üzere,

$$[E] = [E_0] - [ES] \quad (2.24)$$

ilişkisi yazılabilir. Böylece,

$$[ES] = [E_0][S] / (K_S + [S]) \quad (2.25)$$

olur ve ürünün oluşum hızı (v) aşağıdaki denklemle elde edilir:

$$v = k_{cat}[E_0][S] / (K_S + [S]) \quad (2.26)$$

Klasik Michaelis-Menten mekanizması, büyük enzim molekülleri toplulukları için katalitik etkinliklerin oldukça tatmin edici bir tanımını sağlamıştır. Enzim kinetiği, enzim aktivitelerinin karakterizasyonu için önemli bir rol oynamıştır (Fersht 1999).

2.6. Luria-Delbrück Dalgalanma Testi

Luria ve Delbruck (1943) tarafından tanımlanan dalgalanma analizi, mutasyon oranlarını hesaplama alanında standart metot haline gelmiştir. Klasik Luria ve Delbruck dalgalanma analizinde, kültürde tek bir bakteri veya hücre yetiştirilmekte ve tekrarlanan bölünme ile çok sayıda soy elde edilmektedir. Diğer düşünce mutasyon oranını tahmin etmek için koloni sayılarının kullanılmasıdır (Luria ve Delbrück 1943). Luria ve Delbruck tarafından önerilen yöntemler Lea ve Coulson (1949) tarafından genişletilmiş ve bu yöntemler şu anda mutasyon oranlarını tahmin etmek için temel oluşturmuştur.

Poisson süreci için Luria-Delbrück dalgalanma testi denklemi,

$$p = e^{-\mu n} \quad (2.27)$$

olup burada p mutasyona uğramamış kültürlerin oranı, μ mutasyon oranı ve n popülasyon boyutudur.

2.7. Genetik Haritalama (Haldane Fonksiyonu)

Gen haritalaması, genlerin kromozomlar üzerinde bulunduğu yerlerin (lokus) gösterilmesidir. Bu haritalama sonucunda genomun anatomisi ortaya çıkar ve bu da genetik hastalıkların tedavisi açısından çok önemlidir. Genetik haritalamaya, genlerin kromozomlar üzerindeki yerlerinin bulunması aşamasında uygulanan biyolojik ve istatistiksel analizler sebebiyle genomun matematiksel analizi de denilebilir. Kromozomları doğrusal haritalar olarak sunan ilk kişi Thomas Hunt Morgan'dır. Haldane (1919), iki lokus arasında "geçiş-crossing over"ın gözlemlenen yüzdesini (rekombinasyon oranı) kromozom üzerindeki iki lokus arasındaki fiziksel mesafeyle ilişkilendiren ilk denklemi yayınlamıştır:

$$C_{AB} = \frac{1}{2}(1 - e^{-2y}) \quad (2.28)$$

Bu denklemde C_{AB} , A ve B lokusları arasındaki rekombinasyon oranını ve y , A ve B lokusları arasındaki harita mesafesini ifade etmektedir.

3. BİYOLOJİK MODELLER

Matematiksel modelleme, biyolojik problemleri analiz etmek için güçlü bir araçtır ve biyolojik sürecin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak hipotezlerin geliştirilip test edilmesini sağlar. Gerçekçi ve kullanışlı bir modelin temelleri şunlardır (Murray 2002):

- (i) biyolojik sorunun anlaşılması;
- (ii) önemli biyolojik olayların gerçekçi bir matematiksel gösterimi;
- (iii) yararlı çözümler bulmak, tercihen niceliksel olmak;
- (iv) matematiksel sonuçların biyolojik bir yorumlanması.

Son zamanlarda sistemleri matematiksel dille açıklayan modeller temel soruların ötesine geçerek pratik yararlar sağlamıştır. Örneğin kanser araştırmalarında yaygın olarak kullanılan tümörlerin büyüme ve metastaz modellemesi matematiğin soyut dünyadan çıkarak insan sağlığına yapmış olduğu etkiyi gösteren en güzel örneklerden biridir. Bu modeller hem uygun tedavi seçiminde, hem de mevcut tedavilerin başarısız olması durumunda nedenleri anlamak için kullanılmaktadır. Matematiksel teknikler uygulanarak kanser araştırmalarının üç ana alanında önemli ilerleme kaydedilmiştir. Birincisi, tümör kaynaklı anjiyogenezin (tümör büyüdükçe yeni kan damarlarının oluşma süreci) modellenmesindeki bir dizi gelişmedir. İkinci alan, metastaz sürecini yani vücudun herhangi bir yerindeki dokuların habis tümör hücrelerinin yayılmasını ilgilendirir. Kanser araştırmalarında matematiksel biyolojinin üçüncü önemli uygulaması ise doğrudan terapilerle ilgilidir: radyoterapi rejimlerinin modellenmesi ve kanserlerin neden tekrarladığını anlamak için kullanılmaktadır (Hunter 2010). Günümüzdeki biyolojik modellerin bazıları aşağıdaki ele alınmıştır:

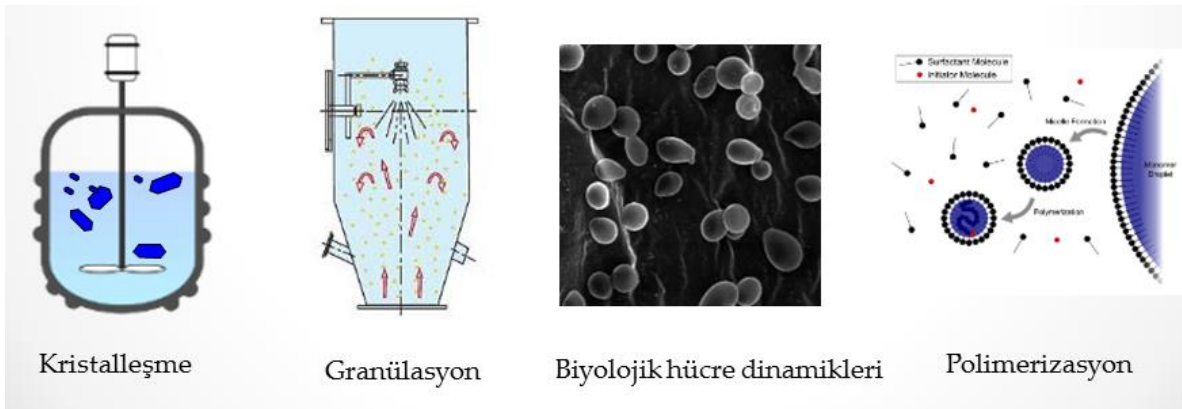
3.1. Popülasyon Denge Modeli

Popülasyon denge modeli parçacıklardan oluşan bir sistemde parçacıklarının değişimini ve yeni parçacıkların üretilmesini inceler. Bu modelin kullanımı gün geçtikçe ilerleme kaydetmekte ve kristal morfolojisi, hücre büyüme ve farklılaşması gibi çok değişik alanlarda karşımıza çıkmaktadır. Bunların yanı sıra mühendislikte, kristalleşme ve çökme, çözünme, polimerizasyon, multifaz akış ve reaksiyon, fermantasyon, karışım, kuruma, hücre büyümesi, bölünmesi, farklılaşması ve ölümü gibi alanlarda kullanılmaktadır (Ramkrishna 1979, 1985, Ramkrishna ve Mahoney 2002, Ramkrishna 2014).

Popülasyon denge modeli ilk olarak Hulburt ve Katz (1964), Randolph (1964), Fredrickson ve ark. (1967) tarafından ele alınmış, Jakobsen (2008) tarafından detaylı olarak tartışılmış ve Ramkrishna (2000) tarafından da uzun süredir incelenmektedir. Popülasyon denge modelinin genel formülasyonu, çok geniş alanda uygulamasını sağlamıştır. Genel olarak popülasyon denge denklemi

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \nabla(Vu) = B(t, x) + D(t, x) \quad (3.1)$$

olup, burada u çok boyutlu yoğunluk dağılım fonksiyonunu tanımlamaktadır. Kısaca, uzayda küçük hacim için, yoğunluk değişim oranı, parçacık akışındaki sapma ve aynı zamanda kaynak (doğum-Birth- B) ve kayıp (ölüm-Death- D) ile eşleştirilmektedir. Akı, hız (V) ve yoğunluğun lokal çarpımı olup $V = dx/dt$ dir.



Şekil 3.1. Popülasyon Denge Modeli Uygulamaları

Popülasyon denge modeli, parçacıkların sürekli olarak nasıl değiştiğini ve yeni parçacıkları nasıl ürettiklerini açıklamaktadırlar. Bireysel parçacıkların sürekli değişimi adi diferansiyel denklemlerle ifade edilebildiği (Ramkrishna 2000) gibi deterministik veya stokastik diferansiyel denklemlerle de ifade edilebilmektedir. Bu değişimlerin ifade edildiği süreçler: agregasyon (aggregation), parçalanma (breakage), çekirdeklenme (nucleation) ve büyüme (growth) dir.

$$\frac{\partial}{\partial t} u(x, t) + \frac{\partial}{\partial x} (G(x, t)u(x, t)) = A_{nuc} + A_{agg} + A_{break} \quad (3.2)$$

olup burada $G(x, t)$ büyüme fonksiyonudur ve

$$A_{nuc} = B_0(t)\delta(x_0)$$

$$A_{agg} = \frac{1}{2} \int_0^x u(x-x',t)u(x',t)a(x-x',x')dx' - \int_0^\infty u(x,t)u(x',t)a(x,x')dx'$$

$$A_{break} = \int_x^\infty b(x,x')u(x',t)\Gamma(x')dx' - \Gamma(x)u(x,t)$$

$u(x,t)$, x birim hacim olmak üzere yoğunluk fonksiyonudur. $B_0(t)$ zamana bağlı çekirdeklenme fonksiyonunu ve $\delta(x_0)$ Dirac-delta fonksiyonunu tanımlamaktadır. $a(x,x')$, hacime bağlı agregasyon çekirdeği olup x ve x' hacimli parçacıkların frekansı ile $x+x'$ hacminde bir parçacık oluşturmasını tanımlar. $\Gamma(x)$ hacime bağlı parçalanma fonksiyonu, $b(x,x')$ simetri ve normalizasyon koşullarını sağlayan stokiyometrik çekirdek olmak üzere x' hacimli parçacıkların parçalanmasından x hacimli parçacıkların oluşma ihtimali vasıtasıyla ikili parçalanma için ürün boyut dağılımını vermektedir (Kumar 2006).

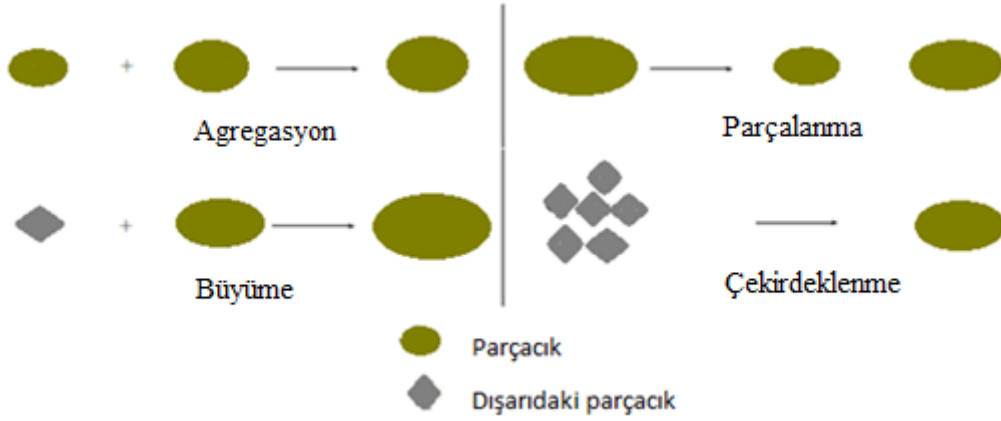
i) Agregasyon: Bir ya da daha fazla parçacığın bir araya gelerek daha büyük parçacık oluşturduğu süreçtir. Bu süreçte toplam parçacık sayısı azaldığı halde kütle korunur.

ii) Parçalanma: Parçalanma sürecinde, parçacıklar en az iki parçacığa parçalanırlar. Parçalanma sürecinin parçacık sayısı üzerinde büyük etkisi vardır. Bundan dolayı parçacıkların sayısında artma olmasına rağmen, agregasyonda olduğu gibi kütle korunur.

iii) Büyüme: Parçacık dışındaki bir maddenin bir parçacığın yüzeyine ilave olması büyüme süreci olarak isimlendirilir. Büyümenin parçacıkların sayısında etkisi yoktur fakat parçacığın toplam hacmi artmaktadır. Ayrıca bu süreçte parçacığın boyutu sürekli olarak artmaktadır.

iv) Çekirdeklenme: Parçacık dışındaki maddenin yoğunlaştırılmasıyla yeni bir parçacık oluşumuna çekirdeklenme denir. Çekirdekler genellikle sistemdeki olası en küçük parçacıklar olarak kabul edilir. Çekirdeklenme sürecinin toplam parçacık sayısı üzerinde önemli bir etkisi vardır fakat parçacıkların toplam hacmi üzerinde etkisi daha azdır.

Yukarıdaki durumlar Şekil 3.2.'de şematik olarak gösterilmiştir (Kumar 2006).



Şekil 3.2. Popülasyon denge modelindeki süreçler

Popülasyon modeli, bir ya da daha fazla özelliğin dağılımının dinamik evrimini tanımlar. Bundan dolayı daha çok agregasyon ya da parçalanma problemleri göz önüne alınır ki hacim bir boyut olarak kabul edilmektedir. Diğer taraftan sadece büyüme prosesi için lineer tabanlı ölçüm yani uzunluk ya da çap tercih edilir. Aksi belirtilmedikçe, parçacıkların katı yoğunluğunun sabit olduğu ve bir parçacık kütlelerinin parçacık hacmiyle değiştirilebileceği kabul edilmiştir.

Popülasyon denge modeli mikrobiyal hücelere 1960'lerden beri uygulanmaktadır. Bunlara ek olarak popülasyon denge modeli için yeni bir uygulama alanı da doku mühendisliğidir. Kemik iliğindeki kök hücrelerin büyümesi ve farklılaşmasının modellenmesi, gen düzenlenmesinin modellenmesi, bunlara ek olarak kristalleşme sürecini içeren böbrek taşının oluşumu da popülasyon denge modeli ile modellenmektedir (Ramkrishna 2000, Ramkrishna ve Mahoney 2002, Ramkrishna 2014).

3.2. Turing'in Reaksiyon-Difüzyon Modeli

Matematikçi Turing, 1952'den 1954'teki ölümüne kadar matematiksel biyoloji üzerine derin etkileri olan çalışmalar yapmıştır. 1952'de örnek biçimlendirme hipotezini öne sürerek 'Morfogenezin Kimyasal Temeli' adlı bir makale yazmıştır (Turing 1952). Canlıların yapısındaki Fibonacci numaralarının varlığını anlamaya çalışmıştır. 1960'ların sonu ve 1970'lerde Turing'in çalışmaları geliştirilmiştir. Prigogine ve Nicolis (1967) tarafından reaksiyon-difüzyon çalışmalarına matematiksel olarak daha basit bir model, Gierer ve Meinhardt (1972) tarafından da temeli Turing'in modellenmesine dayanan başka bir aktivatör-inhibitör reaksiyon-difüzyon sistemi önerilmiştir.

Reaksiyon-Difüzyon denklemleri, birçok bileşenin etkileşimiyle oluşan sistemlerde doğal olarak ortaya çıkar ve çeşitli biyolojik, kimyasal ve fiziksel sistemleri tanımlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bir boyutlu Reaksiyon-Difüzyon denklemleri genel olarak,

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D\nabla^2 u + R(u) \quad (3.3)$$

şeklinde yazılır.

Bu denklemde $u = u(x, t)$ konum ve zaman değişkenlerinin bir fonksiyonudur. $\nabla^2 u \equiv \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}$ difüzyon terimidir ve D , difüzyon katsayısıdır. $R(u)$ fonksiyonu da sistemin reaksiyonunu ifade eder.

3.2.1. Reaksiyon

Bir reaksiyon genellikle iki veya daha fazla nesne arasındaki bir çeşit etkileşimi ifade eder. Reaktif terim $R(u)$, u konsantrasyonundaki değişimi tanımlamaktadır. Oluşma ve kaybolma gibi reaksiyon süreçlerini gösterir. Örneğin,

$$\frac{du}{dt} = -u \quad (3.4)$$

modelinde $-u$ reaksiyon terimidir. Birden fazla kimyasal türe ait reaktif terimler, kimyasallar arasındaki etkileşimlere ek olarak her bir kimyasalın üretilmesi ve bozunumundan kaynaklanan konsantrasyonlardaki lokal değişiklikleri de açıklamaktadır. Bu tür reaksiyonların bazı örnekleri, kimyasal reaksiyonlar ve iki veya daha fazla türün kaynaklar için yarıştıkları popülasyon dinamikleridir.

3.2.2. Difüzyon

Difüzyon terimi Latince “diffundere” (diffüz)’den gelmektedir ve yayılmayı, dağılmayı tanımlar. Daha geniş bir tanımla her bir parçacığın kinetik enerjisinin bir sonucu olarak kimyasal kombinasyon olmaksızın yüksek konsantrasyonlu bölgelerden düşük konsantrasyonlara karışan ve hareket eden gazların, sıvıların ve katıların parçacıklarının dağılımını tanımlamak için kullanılmaktadır.

Fick (1855), difüzyon denklemini,

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \quad (3.5)$$

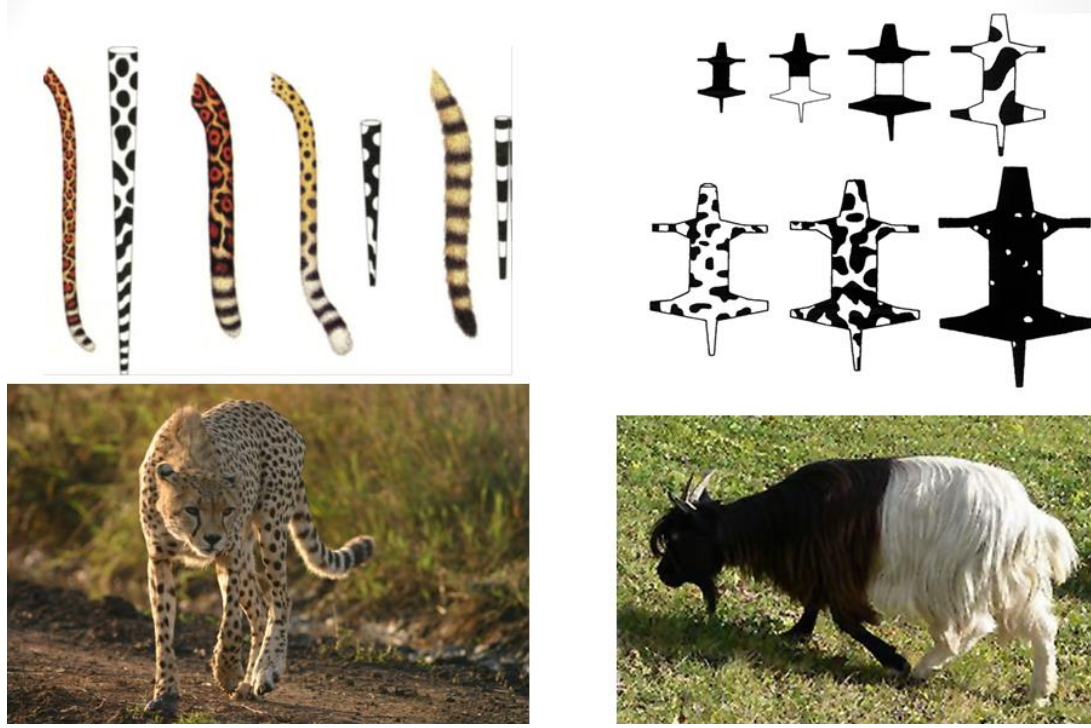
şeklinde vermiştir, aynı zamanda bu denklem Fick'in ikinci yasası olarak da bilinmektedir (Mehrer ve Stolwijk 2009).

3.2.3. Turing kararsızlığı ve desen Oluşturma

Turing modeli bir yüzey üzerinde yayılırken birbirleriyle etkileşen, iki tür morfojeni ele almaktadır. u ve v iki farklı morfojen olmak üzere difüzyon katsayıları sırasıyla D_u ve D_v olarak kabul edilmektedir. $D_u = D_v = 0$ olduğunda morfojenler doğrusal olarak kararlı düzgün sabit bir duruma yaklaşmaktadır, $D_u \neq D_v$ olduğunda ise difüzyon terimlerinin sisteme girmesi, belirli koşullar altında, konumsal olarak homojen olmayan desenlerin oluşmasına neden olur. Bu durum difüzyonun neden olduğu kararsızlık ya da Turing kararsızlığı olarak adlandırılır. Bir sistemde difüzyon, genellikle bir düzgünleştirme ve kararlılık süreci olarak bilindiğinden Turing kararsızlığı olarak adlandırılan bu olgu, alışılmışın dışında bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Hipotetik olsa da difüzyon teriminin bir sistemi nasıl kararsız hale getirdiğini açıklayan bir örnek Murray'in 2003 yılındaki çalışmasında şu şekilde verilmiştir:

“Çok sayıda çekirgenin yaşadığı bir kuru ot tarlası olduğunu ve çekirgelerin sıcaklığa bağlı olarak terleme yoluyla fazlaca nem ürettiğini varsayalım. Bu kuru ot tarlasının yakılmaya başlandığını ve alevlerin yayıldığını düşünürsek bu durumda çekirgeleri ateşi engelleyici (inhibitör), ateşi de reaksiyon oluşumunu kolaylaştıran uyarıcı (aktivatör) olarak düşünebiliriz. Alevleri söndürmek için nem yoksa yangın bütün alana yayılacak ve bu da kömürleşmiş bir alana neden olacaktır. Bununla birlikte mevcut sıcaklıkta terleme yoluyla nem üreten çekirgeler otları nemlendirecek ve böylece yeterince nemli olan bu bölgelere ateş ulaştığında bu ıslaklık otların yanmasını engelleyecektir. Konumsal desen oluşumu bakımından senaryo şöyledir: D_A difüzyon katsayısına sahip olan ateş (aktivatör) yayılmaya başlar. D_B difüzyon katsayısına sahip olan çekirgeler (inhibitör) kendilerine doğru yayılmaya başlayan ateşten daha hızlı hareket ederek uzaklaşırlar. Yani D_B difüzyon katsayısı D_A difüzyon katsayısından çok daha büyüktür. Daha sonra nem üreten çekirgeler buldukları bölgeyi ıslatırlar ve kömürleşmiş alan sınırlanmış olur. Bu yanma süreci sonucunda kömürleşmiş ve kömürleşmemiş olan bölgelerin heterojen dağılımı görülebilir. İnhibitör ve

aktivatörün eşit difüzyon katsayısıyla yayılması durumunda desen dağılımı görülmeyecektir” (Murray 2003). Desen oluşum örneklerinden bazıları Şekil 3.3.’te gösterilmiştir (Murray 2012).



Şekil 3.3. Desen oluşum örnekleri (Murray 2012)

3.3. Tümör Modeli

3.3.1. Tümör büyümesinin modellenmesi

Kanser araştırmaları, sabit bir oranda iki katına çıkan (1 hücre, 2 hücre, 4 hücre, 8 hücre...) katı (genellikle iyi huylu) tümörlerin basit üstel büyümesinin belirtilmesiyle modelleme için elverişli bir zemin oluşturmuştur (Collins ve ark. 1956). Kusama ve ark. (1972) meme kanserlerinin radikal rezeksiyonunu (bir organ veya vücut kısmının bir bölümünün veya tamamının çıkarılması) takiben sağ kalım süresini üstel büyüme oranı ile ilişkilendirmişler. Lojistik (gompertzian) büyümenin başlaması, tümör hücrelerinin kan akışını arttırması ve merkezi nekroz üretmesi nedeniyle sonraki aşamalarda büyümenin yavaşlamasına sebep olur. Belirli bir fare sarkomunda bulunan modelin nihai sadeleştirmesi matematiksel olarak lineer hale gelmiştir (Mayneord 1932). Bu, basit epidermoid kistlerde (deri üzerinde meydana gelen kistler) de geçerli olmuştur (Alvord 1977).

Tümör hücrelerinin yayılması ve bu hücrelerin tümünün ölümsüz olmaması nedeniyle matematiksel kavramlar zorunlu olarak solid (sert ve dayanıklı) tümörlerin asıl basit modelleri tarafından sağlanandan daha karmaşık hale gelmiştir.

Deisboeck (2001), beyin tümörlerinin karmaşık, dinamik ve kendinden organizasyonlu biyosistemler gibi davrandıklarını ileri sürmüş ve görüntü işleme tekniklerini içeren bilgisayar ile görselleştirme ve benzetimleri kullanmıştır.

3.3.2. Matematiksel model: göç ve net çoğalmanın etkileşimi

Sızıntı yapan bir gliomanın büyümesinin nasıl ölçüleceği sorusunun ilk cevabı Murray tarafından 1990'lı yılların başında verilmiştir. Murray, problemi bir korunum denklemi olarak formüle edip yazmıştır:

$$\text{Tümör Hücre Popülasyonununun Değişme Oranı} = \text{Tümör Hücrelerinin Difüzyonu} + \text{Tümör Hücrelerinin Net Çoğalması} \quad (3.6)$$

Denklem (3.6) matematiksel olarak, tedavi edilmemiş gliomlar için tek bir kısmi diferansiyel denklem ile gösterilebilir:

$$\frac{du}{dt} = \nabla \cdot J + \rho u \quad (3.6)$$

burada $u(x, t)$, x konumunda ve t zamanındaki tümör hücre yoğunluğunu, ρ , net çoğalma hızını, ve ∇ gradient operatörünü tanımlar. Klasik eğime bağlı Fick difüzyon varsayımı altında, $J = D \nabla u$ alınarak model şu şekilde yazılmaktadır:

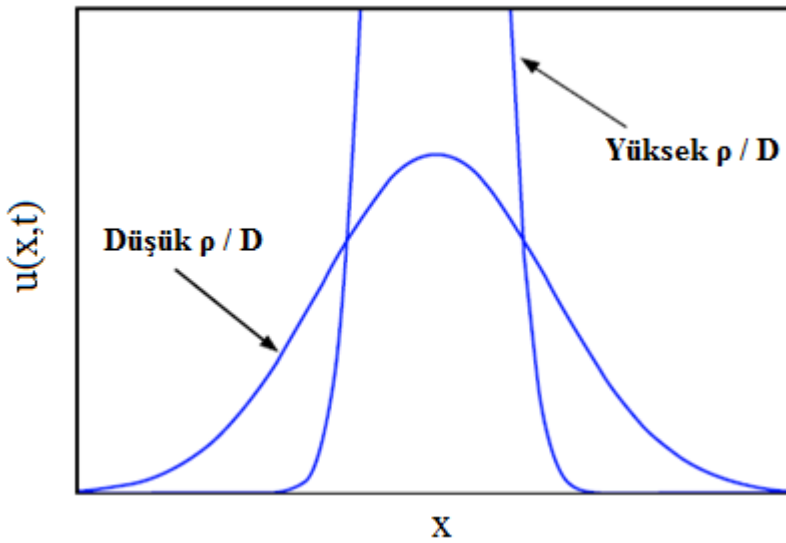
$$\frac{du}{dt} = \nabla \cdot (D \nabla u) + \rho u \quad (3.7)$$

$$u(x, 0) = f(x)$$

burada D glioma hücrelerinin aktif hareketliliğini temsil eden difüzyon katsayısıdır. $f(x)$, habis (kötü huylu) hücrelerin başlangıçtaki uzamsal dağılımını tanımlamak üzere model formülasyonu, beyin sınırının ve başlangıç koşullarının ötesine geçmeyen sınır koşulları ile tamamlanmaktadır.

Modelin başlangıçtaki orijinal analizlerinde beyin dokusunun homojen olduğu varsayılmıştır. Böylece glioma hücrelerinin rastgele hareketliliğini tanımlayan difüzyon katsayısı D , sabit ve beyinde tekdüze olmuştur (Tracqui ve ark. 1995, Burgess ve ark. 1997). Tümör büyümesinin üstel olduğu varsayıldığı için hücre büyümesi denklemindeki terim (ρu) sabittir.

Temel model varsayımlarının bir sonucu olarak tümör hücrelerinin yoğunluk profili, büyüme hızı ve difüzyon katsayısı oranına bağlı olarak bulunmuştur. Yani, ρ / D sabitken ρ ve D değiştirildiğinde tümör büyümesinin geometrisi ve istilası aynı kalır, yalnızca büyüme ve istilanın gerçekleştiği zaman ölçeği değişir. Spesifik olarak, ρ / D sabitlenmiş iki farklı tümör, tek bir gözlem zaman noktasında tam olarak aynı görünebilir, fakat ölümcül boyutlarına çok farklı zamanlarda ulaşabilir. Şekil 3.4'te, katı tümör için ρ / D oranına göre durumlar verilmiştir. Şekle göre yavaş büyüyen tümörler çok yayılcı (invaziv) olabilir (örneğin gliomatosıs cerebri) ve çok hızlı büyüyen tümörler katı-solid olabilir. Büyüme hızı ρ ile hareketlilik katsayısı D arasındaki etkileşim, tümör yayılmasının özelliklerini belirlemede kritik önem taşır. Şekil 3.4'e göre ρ / D büyük olduğunda, tümör ağırlıklı olarak büyür ve böylece hücre yoğunluğu profili dik olur ve tümörün çoğu görüntüleme tekniği ile saptanabilir. ρ / D düşükçe hücre yoğunluğu profilini yayararak artar. Daha dağınık tümörün, tıbbi imgeler üzerinde doğru olarak tanımlanması daha az olası bir durumdur (Swanson ve ark. 2002).



Şekil 3.4. Difüzyon katsayısı D 'ye çoğalma hızı ρ oranının farklı değerleriyle tanımlanan diffüz tümörler için hücre yoğunluğu profilleri (Swanson ve ark. 2002)

Burgess ve ark. (1997), bu modeli küresel simetri ile üç mekansal boyutta incelemişler ve beyin sınırının etkilerini göz ardı edip yüksek veya düşük dereceli gliomalara karşın orta dereceli gliomaların çeşitli davranışlarını araştırmışlardır. Sürekli değişkenler (ρ ve D) farklı şekillerde birleştiği için matematiksel bir sürpriz veya süreksizlik bulunmadığını keşfetmişlerdir. Belirli hastalara modelleme yaklaşımını uygulamak için beyin geometrisine ve yapısına daha gerçekçi bir bakış gerekmiştir. Swanson ve ark.nın son modeli (Swanson 1999 , Swanson ve ark. 2002) beynin kompleks geometrisini sunmuş ve difüzyonun (veya hücre hareketliliğinin) x konum değişkeninin bir fonksiyonu olmasına izin vermiş ve glioma hücrelerinin beyaz cevherde gri cevherden daha yüksek hareketlilik sergilediğini gözlemlemiştir (Giese ve ark 1996). Orijinal korunum denklemi (3.6) halen geçerlidir, ancak şu anda yazılan modelin matematiksel formülü, değişken difüzyon katsayısı $D(x)$ ile birlikte,

$$\frac{du}{dt} = \nabla \cdot (D(x)\nabla u) + \rho u \quad (3.8)$$

şeklindedir. Gri cevherde difüzyon katsayısı D_G , beyaz cevherde difüzyon katsayısı D_W olarak alınır, beyaz cevherde gri cevherden daha yüksek hareketlilik olduğu için $D_W > D_G$ sonucuna ulaşılır. Gri cevherdeki ve beyaz cevherdeki difüzyon katsayılarındaki farkın tahminleri 2-100 kat arasında değişmektedir (Swanson 1999, Swanson ve ark. 2000).

İnsan beyninin heterojen yapısının etkisi altında bu modelin dinamiklerini doğru bir şekilde analiz etmek için beyindeki gri ve beyaz cevher dağılımının ayrıntılı bir tarifi gereklidir. Bu, insan beyinindeki gri ve beyaz cevherin mekansal dağılımını 1 mm^3 vokselle çözünürlüğünde tanımlayan BrainWeb veritabanında bulunan nöro-anatomik atlas ile mümkün kılınmıştır (Kwan ve ark. 1996, Collins ve ark. 1998).

Saptanabilir tümör marjının hızını, net çoğalma hızı ρ ve rastgele difüzyon katsayısı D ile ilişkilendirmek için, Fisher yaklaşımı kullanılarak (Murray 2002, Burgess ve ark. 1997):

$$D = v^2 / 4\rho \quad (3.9)$$

ifade edilmiştir. Bu yaklaşım, yalnızca büyüme ve difüzyon ile yönetilen bir popülasyonun büyük bir zaman için $v = 2\sqrt{\rho D}$ hızıyla genişlediği ve verilen bir ρ ve D için doğrusal olduğu gözleminden gelir. Orijinal matematiksel modelin geliştirilmesinde kullanılan seri BT (Bilgisayarlı Tomografi) taramaları sırasıyla gri ve beyaz cevherdeki tümör marjının ilerleme hızını (v_G ve v_W) tanımlamak için yeniden incelenmiştir. Tümörlü sağ hemisferde

(yarımküre) saptanabilir tümörün marjı, 180 gün içinde yaklaşık 1,5 cm hareket etmiş ve ortalama $v = 0,008 \text{ cm/gün}$ hızı vermiştir (Tracqui ve ark.1995, Woodward ve ark. 1996). Büyüme hızı $\rho = 0.012/\text{gün}$ için, Fisher yaklaşımı ile ortalama difüzyon katsayısı $D = v^2 / 4\rho = 0.0013 \text{ cm}^2/\text{gün}$ olarak bulunmaktadır. Bu istila, derin serebral çekirdeklere (çoğunlukla sağ hemisferdeki gri cevher) yakınlığı nedeniyle, gri cevher difüzyonuyla ilişkilendirilebilir: v_G , 0.008 cm/gün (Tracqui ve ark. 1995) ve D_G , 0.0013 cm²/gün. BT taramalarında beyaz cevher tümör marjının ilerleme hızı, (çoğunlukla) gri cevherinkinden 2-3 kat daha hızlıdır; Bu nedenle, $v_W > 2.2v_G$ 0,018 cm/gün, $D_W > 5D_G$ 0,0065 cm²/gün olarak hesaplanabilir.

3.3.3. Hayatta kalma süresinin modellenmesi

Pratik klinik önlemler ile karşılaştırmak ve tedavinin etkinliğini ölçmek için hayatta kalma süresi kavramını modellemek gerekmiştir. Yaşayan (Blankenberg ve ark. 1995, Shrieve ve ark. 1995, Kelly ve ark. 1987) ve ölümlerin (Burger ve ark. 1988, Concannon ve ark 1960) gözlemlerinin analizi yapılmıştır. Belirli bir sanal hasta için model parametrelerinin tahminleri göz önüne alındığında, beklenen sağkalım süresi, tümör ortalama çapının 3-6 cm arasında büyümesi için geçen süre olarak hesaplanabilir.

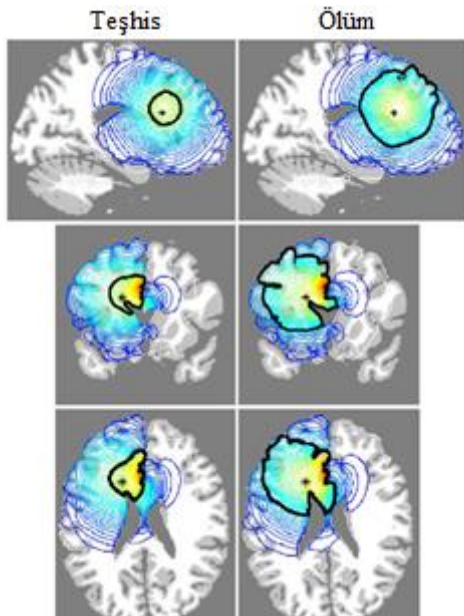
3.3.4. Algılama eşiği

Özel hastaların gliomaları ile ilgili bilgilerin çoğu çeşitli türden tıbbi görüntülerden geldiği için bulgularına göre model sonuçlarının tercüme edilmesi gereklidir. Her görüntüleme tekniği ile ilişkili olarak, tümörün saptanabilir olduğu ve altında olmadığı algılama eşiği bulunur. Bu nedenle, halihazırda mevcut olan bir tıbbi görüntü, tek tek hücreler de dahil olmak üzere tüm tümörü gösterecektir, çünkü sadece tümörün algılama eşiğinin üzerindeki kısmı imgede görünecektir. Örneğin, yaklaşık 1 mm³lük bir iğne başlığı kütledeki bir 10 µm tümör hücresi, *in vitro* kültürlenebilir, ancak mikroskopik olarak görülmesi için her biri 10 µm kalınlığında 100 seri kısma ihtiyaç duyabilir (Swanson ve ark. 2002).

3.3.5. Sanal glioma model simülasyonları

Denklem (3.8) ile tanımlanan sanal glioma simülasyonları Şekil 3.5'te üç farklı düzlemde (sagittal, koronal ve lateral) verilmiştir. Simülasyonlar, tümör hücre yoğunluğunun kontur çizimleri olarak sunulmaktadır: Yüksek yoğunluk için parlak kırmızı, düşük için mavi. Görüntülerin sol tarafı tanıdaki zamana karşılık gelir ve gelişmiş MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) ile saptanan alan 3 cm çapında bir küreye eşdeğerdir. Görüntülerin sağ tarafı ise ölüm zamanına karşılık gelir ve gelişmiş MRG ile saptanan alan, 6 cm çapında bir küreye eşdeğerdir. Kalın siyah eğri, geliştirilmiş MRG'de (400 hücre / mm²) saptanabilen tümör bölümünü işaretler. Koyu mavi kontur ise geliştirilmiş MRG'ye göre 80 kat daha hassas algılama eşiğine sahip teorik bir görüntüleme tekniği ile saptanabilen tümör bölümüne karşılık gelir (5 hücre / mm²).

Bu model formülasyonu ile gerçek hasta verileri (BT, MRG, brüt ve mikroskopik) arasında daha ayrıntılı bir karşılaştırma mümkündür. Yani, tümörün tıbbi görüntüleri göz önüne alındığında bu model, tümörün algılanamayan kısmının nerede ve hangi konsantrasyonda istila edilebileceğini önerebilir. Bu fikir, belirli bir hasta için en iyi tedavi sürecini tanımlamada yardımcı olabilir (Swanson ve ark. 2002).



Şekil 3.5. Sanal bir insan beyninin, üst frontal bölümünden kaynaklanan bir gliom alanında (*) ile işaretlenmiş bölge ile kesişen sagittal, koronal ve lateral düzlemlerdeki kesitleri. (Swanson ve ark. 2002)

Şekil 3.5’te beyin bölümlerinin sol sütunu, teşhis aşamasındaki tümöre (ortalama 3 cm çapta) karşılık gelirken sağ sütun ölümde aynı tümörü temsil eder (ortalama 6 cm çapta). Kırmızı, yüksek yoğunlukta mavi ise düşük yoğunlukta tümör hücrelerini göstermektedir. Kalın siyah kontur, gelişmiş MR ile saptanabilen tümör kenarını tanımlar. Bu sanal glioma için tanı ile ölüm arasında geçen süre yaklaşık 158 gündür yani toplam tümör öyküsünün yaklaşık dörtte birine karşılık gelmektedir (Swanson ve ark. 2002).

3.3.6. Kemoterapi modeli

Cruywagen ve ark. (1995) ve Tracqui ve ark. (1995) bir kayıp dönemi olarak homojen modele yani denklem (3.6)’ya kemoterapiyi ekleyerek denklem (3.10) ile ifade etmişlerdir:

$$\text{Tümör Hücre Popülasyonunun Değişim Oranı} = \text{Tümör Hücrelerinin Difüzyonu (hareketlilik)} + \text{Tümör Hücrelerinin Net Çoğalması} - \text{Kemoterapiye Bağlı Olarak Tümör Hücrelerinin Kaybı} \quad (3.10)$$

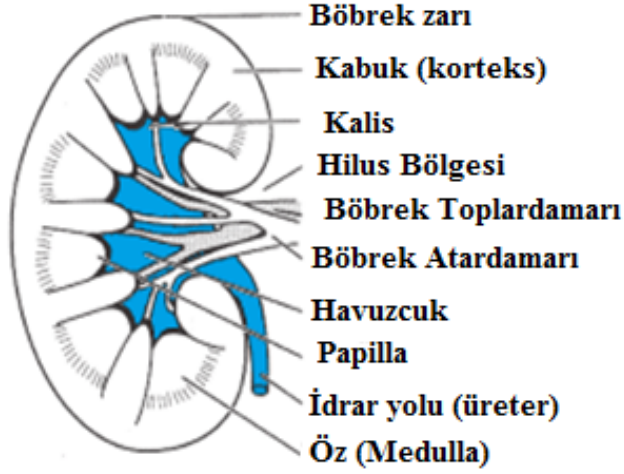
$G(t)$, kemoterapi tedavilerinin zamansal profilini tanımlamak üzere, belirli bir zamanda kuvvetin veya terapinin miktarı ile orantılı bir kayıp varsayıldığında, denklem modeli matematiksel olarak

$$\frac{du}{dt} = \nabla \cdot (D\nabla u) + \rho u - G(t)u \quad (3.11)$$

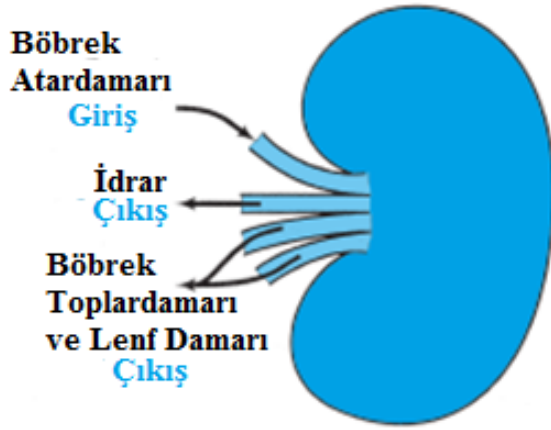
şeklinde ifade edilmiştir. Matematiksel modelde, kemoterapi uygulandığında $G(t) = k$ sabit olup tedavinin etkililiğinin bir ölçüsüdür. Kemoterapi sırasında bir tümörün boyutunun azalması için k , hücre popülasyonunun ρ büyüme hızından daha büyük olmalıdır.

3.4. Böbrek Taşı Modeli

Böbrekler, vücut sıvısı bileşiminin bakımında temel önemdedirler. Koeppen ve Santon (2007) korteksin ve medullanın iki ana bölgesinin tanımlandığı böbreğin kesitsel bir görünümünü ve organ üzerindeki toplam kütle dengesini gösteren aşağıdaki şekilleri vermiştir.

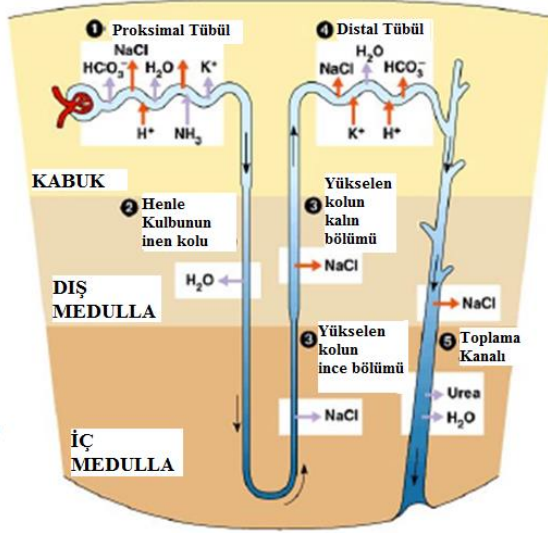


Şekil 3.6. İnsan böbreğinin kesit alanı (Koeppen ve Santon 2007)



Şekil 3.7. Böbrek üzerindeki toplam kütle dengesi (Koeppen ve Santon 2007)

İdrar, böbrekler tarafından herhangi bir zamanda vücudun iç koşullarının dengelenmesi için ayarlanmış iyonların ve proteinlerin karmaşık bir karışımını içeren atık üründür. Böbrek içinde sıvı düzenlemesini yapan fonksiyonel birimlere nefronlar denir. Her nefron Şekil 3.8.'de gösterildiği gibi bölümlere ayrılabilir:



Şekil 3.8. Nefron bölümleri (Campbell ve Reece 2002)

- **Glomerulus** - İlk süzüntünün kan plazmasından geçirildiği yerdir.
- **Proximal tüp** - Filtrelenmiş suyun ve iyonik maddelerin % 67'sine kadar geri emildikleri yerlerdir (Koeppen ve Stanton 2007).
- **Henle Kulbu** - İdrar yoğunlaştırma mekanizması olarak birlikte çalışan üç parçadan oluşur.
- **Distal Tübül** - Nihai düzeni ayarlamak için boru şeklindeki sıvının ayarlanmasının yapıldığı yerdir.
- **Kanal toplama** - Burada iç medullanın çekirdeğine doğru aktığı sıvı yoğunlaşmaktadır.

3.4.1. Böbrek taşı oluşumu

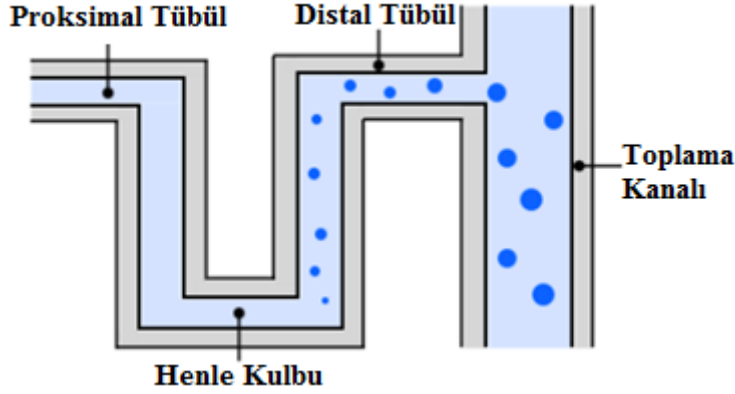
Üriner taşların en sık oluşturduğu bileşen, kalsiyum oksalat (CaOx) olup, tüm vakaların yaklaşık % 70'inde bulunmaktadır (Linder ve Little 1986). Kalsiyum oksalatın farklı morfolojileri ile kristalleşen üç hidrat formu vardır ki bu formların farklı adsorptif yetenekleri vardır. Kalsiyum Ozalat Monohidrat (COM), en yüksek adsorptif kapasiteye sahip olup bu formdaki kristaller, nefronda makromoleküllere ve epitel hücre yüzeylerine bağlanma için yüksek afiniteye sahiptirler.

Kesin taş şekillendirme süreci karmaşıktır, ancak üç temel aşama tanımlanabilir:

Çökeltme başlangıcı \longrightarrow Kristal büyümesi \longrightarrow Agregasyon

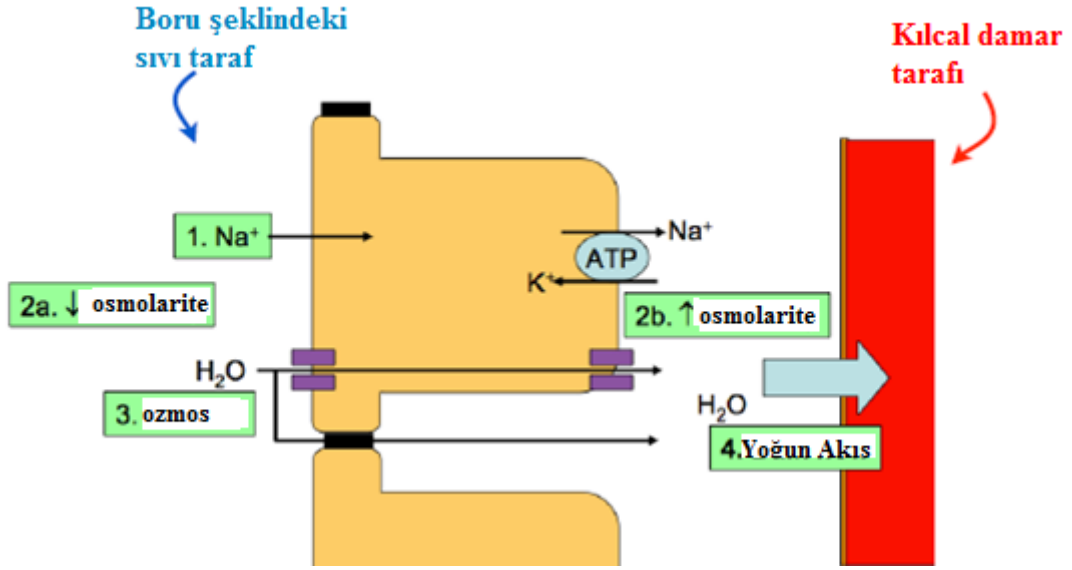
İdrarların çoğunluğu metastabil bölgede aşırı doymuş durumdadır ve genelde çökelmenin başlangıcından sorumlu bir düzenleyici oldukları kabul edilmektedir (Tiselius ve ark. 2002). İdrardaki taş-tuz çekirdeklemelerinin neredeyse tamamı heterojendir.

Kristalizasyonun başlangıç yeri kesin olarak tanımlanamaz, ancak genel taş şekillendirme teorisi, başlangıç kristalleşmesinin distal tübülde veya Henle kulbunda başladığını varsaymaktadır (Tiselius ve ark. 2002). Geliştirilen kristalleştirme modeli nefronun distal tübül bölümüne odaklanır. Bu başlangıçtaki çökelti daha sonra anormal büyüme ve toplanma proseslerine tabidir ve bu durum bir 'taş' oluşmasına izin verebilen başlangıçtaki kristallerin karışmasına neden olabilir. CaOx kristalleşmesinde yer alan olayların şematik bir formu Şekil 3.9 ile gösterilmiştir.



Şekil 3.9. Kristalleşme sürecinin şeması (Kottler ve ark. 1999)

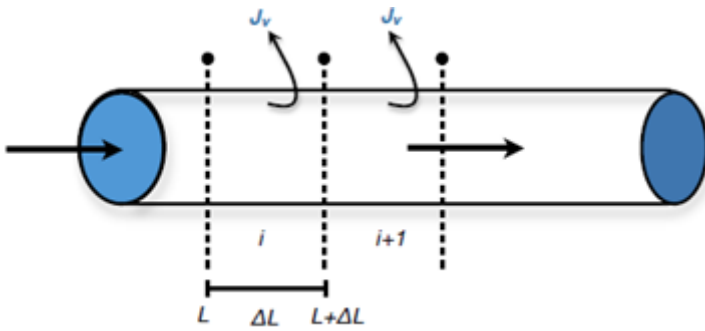
Şekil 3.10. su taşımacılığında yer alan mekanizmayı gösterir. İlk distal tüp, sodyumu hormon duyarlı taşıyıcılar vasıtasıyla emer ve su geçirgenliği düşüktür. Son distal tüp sodyum kanalları açısından zengindir ve bu da su geçirgenliğini artırır (Chang ve Fujita 1999). Oksalat kristalleşmesinin arkasındaki itici güç progresif su döngüsü işlemidir. Modelin su permeabilitesindeki (geçirgenlik) belirgin farkın distal tübül boyunca etkisi araştırılmıştır.



Şekil 3.10. Nefron su taşımacılığında mekanizmalar (Koeppen ve Stanton 2010)

3.4.2. Bir süreç mühendisliği yaklaşımı

Bu modelleme süreci için iki yaklaşım söz konusudur. İlki toplam kristal kütesine dayalıdır. Distal tüp, n parçaya ayrılmıştır, her biri ideal bir Karışmış Süspansiyon Karışmış Ürün Ayırma (KSKÜA) kristalleştiricisi olarak modellenmiştir (Zauner ve Jones 2000). Sıvı, boru şeklindeki tüp içerisinde ilerledikçe su uyarlanabilir geçirgen lümen membrandan çıkarılır. Su uzaklaştırma, kalsiyum oksalatın aşırı doyumunu oluşturur ve kristalleştirme için itici güç olarak görev yapar. Şekil 3.11. modelin bir şemasını gösterir.



Şekil 3.11. Distal tübül kristalleştirici modelinin şematik yapısı (Kottler ve ark. 1999)

Kristalleştirici, Şekil 3.11'de gösterildiği gibi ΔL uzunluğundaki alt aralığa bölünen, uzunluğu L olan sert bir silindir olarak modellenmiştir. Her bölümde çıkan suyun miktarı J_v 'dir, kalsiyum oksalatın kütle transferi, yalnızca çözeltiden katı faza ait faz değişikliği ile meydana gelir. Sistemdeki toplam kütle dengesinin yanı sıra kalsiyum oksalat ve su kütlesi dengesi ile başlanarak değişime bağlı denklemler Zauner ve Jones (2000) tarafından bulunmuştur.

L 'de toplam kütle M_L olarak tanımlanmak üzere toplam kütle dengesi şu şekilde yazılır:

$$M_L = \Delta M_L + M_{L+\Delta L} \quad (3.12)$$

Kalsiyum oksalat için kütle dengesi aşağıdaki şekilde verilir:

$$M_L^{CaOx} = \Delta M_L^{CaOx} + M_{L+\Delta L}^{CaOx} \quad (3.13)$$

M_L^{CaOx} , L 'deki kalsiyum oksalat kütlelerine eşittir. Benzer şekilde su için,

$$M_L^W = \Delta M_L^W + M_{L+\Delta L}^W \quad (3.14)$$

yazılır. M_L^W , L 'deki su kütlelerine eşittir. Kalsiyum oksalatın kütle transferi, çözeltiden kristal faza kadar olan faz değişiminden kaynaklanır ve uzunluğa göre kristalleşme oranı ile temsil edilir:

$$\frac{dM^{CaOx}}{dL} = -J_{cryst} \quad (2.15)$$

Eşitlik, kristalleşme oranını (J_{cryst}), nefron boyunca uzunluğa göre kalsiyum oksalat kütlelerinin değişim oranı olarak tanımlar. Parçanın uzunluğu boyunca suyun kütle transferi karmaşıktır. Kristalizasyon modelinin geliştirilmesi amacıyla, aksenel uzunluk L 'ye göre su kaybının oranı J_W olup denklem (3.16) ile ifade edilmiştir:

$$\frac{dM^W}{dL} = -J_W \quad (3.16)$$

Kristalleşme oranı için bir ifade formüle edilecek olursa toplam kristal kütlesi

$$M_{total\ cryst} = \rho_{cryst} N_{cryst} V_{cryst} \quad (3.17)$$

verilmiştir. Burada ρ_{cryst} kristal yoğunluğunu, N_{cryst} kristal sayısını ve V_{cryst} de kristal hacmini temsil etmektedir. Tüm uzunluklardaki yoğunluk dengesi denkleminin integrali, toplam kristal sayısını verir:

$$N_{cryst} = \int_0^{Lmax} n(l, L) dL \quad (3.18)$$

$$M_{total\ cryst} = \rho_{cryst} \int_0^{Lmax} n(l, L) V_{cryst} dL \quad (3.19)$$

Kristal hacmi: $V_{cryst} = k_v l^3$ ile verilmektedir, burada k_v hacimsel şekil faktörünü temsil eder. Denklem aşağıdaki şekilde yazılmıştır:

$$M_{total\ cryst} = \rho_{cryst} k_v \int_0^{Lmax} n(l, L) L^3 dL \quad (3.20)$$

Nefronun uzunluğu boyunca kristalleşme oranı şöyledir:

$$J_{cryst} = \frac{dM_{total\ cryst}}{dl} = \rho_{cryst} k_v \int_0^{Lmax} n(l, L) \frac{d(L^3)}{dl} dL \quad (3.21)$$

Ancak doğrusal büyüme oranı, c konsantrasyonu ve c^* çözünürlüğü ifade etmek üzere aşırı doyum (Δc) tarafından yönlendirilmektedir:

$$G(L) = \frac{dl}{dL} = k_g (c - c^*)^g = k_g (\Delta c)^g \quad (3.22)$$

Burada l karakteristik boyutu, k_g üstel faktörü ve g de mertebeyi ifade eder. Denklem (3.22) ile denklem (3.21)'i birlikte kullanarak,

$$J_{cryst} = 3 \cdot \rho_{cryst} k_v \int_0^{Lmax} n(l, L) L^2 G(L) dL \quad (3.23)$$

sonucuna ulaşılır.

Modelleme süreci için ikinci yaklaşım ise popülasyon denge denkleminin bir uygulamasıdır. Finlayson (1972), böbrek kanallarını sürekli bir süreç için kristalleştirici sistem olarak ele almıştır. Çekirdeklenen ve büyüyen kristal popülasyonu için boyut dağılımlarını kimya mühendisliğinde yoğun olarak kullanılan Karışmış Süspansiyon-Karışmış Ürün Ayırma (KSKÜA) kristalleştiricileriyle açıklayan ilk kişidir. Sürekli bir süreç için

(KSKÜA) olarak bilinen ideal kristalleştiriciler için popülasyon dengesinin genel formu aşağıdaki gibi verilmiştir:

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\partial G}{\partial L} = 0 \quad (3.24)$$

Finlayson ve Reid (1978), Kavanagh (1992) sonrasında taşların bir tıkanmaya neden olacak kadar büyümüş olması için bir çeşit parçacık sabitleme veya tutma gerçekleşmesi gerektiği sonucuna varmışlardır. Bu durum sabit parçacık kavramını ortaya çıkarmıştır. Bununla birlikte, Finlayson'un analizi, yalnızca çekirdeklenme ve büyümeyi düşünmüş, agregasyonun önemli etkilerini ihmal etmiştir. Kristalizasyon modelinde büyümenin ve çekirdeklenmenin kinetik süreçlerini ve bu mekanizmaların nasıl hesaplanabileceğini göz önüne almak önemlidir.

Kassemi ve Thompson (2016) tarafından verilen idrar akışı ile taşınan böbrek taşı için popülasyon yoğunluk dağılımı $u(x)$, popülasyon denge denklemi ile aşağıdaki gibidir:

$$\frac{u(x)}{t} + G \frac{\partial u(x)}{\partial x} = \int_0^{x/2} a(x-x')u(x')dx' - u(x) \int_0^\infty a(x')dx' \quad (3.25)$$

Yukarıdaki denklemde x , kristal çapı, t , $t = V / Q$ ile verilen böbrek boyunca idrar yolu geçişinin zaman sabitidir, burada V etkili kanal hacmi, Q hacimsel idrar akış hızı ve a sabit ve bağımsız çap olarak kabul edilen agregasyon çekirdeğidir. Doğrusal büyüme oranı G 'nin sabit ve çaptan bağımsız olduğu varsayılmıştır (Kassemi ve Thompson 2016).

4. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tezde ilkin modelleme ve modellemenin aşamaları akademik olarak incelenmiş ve farklı disiplinlerdeki gerekliliğine yer verilmiştir.

Bu bağlamda literatürde yer alan bazı biyolojik modellere matematiksel olarak yakından bakılmıştır. Her bir modelin temsil ettiği biyolojik süreçler, olgulara dayalı olarak incelenmiştir. Farklı yapı ve boyutlara sahip bu modellerin temsil ettiği biyofiziksel olguların bilgisayarların gelişimiyle daha da önem kazandığı incelenen literatürden anlaşılmıştır.

İleriki çalışmalarda, incelenen bu modellerin tepkilerinin hem nano hem de makro düzeyde incelenmesi kayda değer sonuçlar ortaya çıkarabilir.

5. KAYNAKLAR

- Alvord EC, Shaw CM (1991). The pathology of the aging human nervous system. Lea and Fabiger, 648 p, Philadelphia.
- Alvord EC (1977). Hypothesis: growth rates of epidermoid tumors. *Ann Neurol*, 2: 367–370.
- Bender EA (1978). An introduction to mathematical modeling. John Wiley, 256 p, New York, USA.
- Blankenberg FG, Teplitz RL, Ellis W, Salamat MS, Min BH, Hall L, Boothroyd DB, Johnstone IM, Enzmann DR (1995). The influence of volumetric tumor doubling time, DNA ploidy, and histologic grade on the survival of patients with intracranial astrocytomas. *AJNR*, 16: 1001–1012.
- Bower JM, Beeman D (1998). The book of genesis: Exploring realistic neural models with the general neural simulation system, Second Edition. Springer-Verlag, 409 p, New York, USA.
- Burger PC, Heinz ER, Shibata T, Kleihues P (1988). Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme. *Journal of Neurosurgery*, 68: 698–704.
- Burgess PK, Kulesa PM, Murray JD, Alvord EC (1997). The interaction of growth rates and diffusion coefficients in a three-dimensional mathematical model of gliomas. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 56: 704–713.
- Campbell NA, Reece JB (2002). *Biology*, Sixth Edition. Benjamin Cummings, 1250 p, San Francisco, USA.
- Chang H, Fujita T (1999). A numerical model of the renal distal tubule. *American Journal Renal Physiology*, 276: 931-951.
- Collins DL, Zijdenbos AP, Kollokian V, Sled JG, Kabani NJ, Holmes CJ, Ewans AJ (1998). Design and construction of a realistic digital brain phantom. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17: 463–468.
- Collins VP, Loeffler RK, Tivey H (1956). Observations on growth rates of human tumors. *The American Journal of Roentgenology, Radium Therapy, and Nuclear Medicine*, 76: 988–1000.
- Concannon JC, Kramer S, Berry R (1960). The extent of intracranial gliomata at autopsy and its relation to techniques used in radiation therapy of brain tumors. *The*

- American Journal of Roentgenology, Radium Therapy, and Nuclear Medicine, 84: 99–107.
- Cruywagen GC, Woodward DE, Tracqui P, Bartoo GT, Murray JD, Alvord EC (1995). The modeling of diffusive tumors. *Journal of Biological Systems*, 3: 937–945.
- Deisboeck T (2001). Pattern of self-organization in tumor systems: complex growth dynamics in a novel brain tumor spheroid model. *Cell Proliferation*, 34: 115–134.
- Edwards CH, Penney DE (2008). *Elementary differential equations*, 6th Edition. Prentice Hall, 629 p, New Jersey, USA.
- Edwards D, Hamson M (2001). *Guide to mathematical modeling*, Second Edition. MacMillan, 290 p, London, England.
- Erbaş AK, Kertil M, Çetinkaya B, Çakıroğlu E, Alacacı C, Baş S (2014). Matematik eğitiminde matematiksel modelleme: Temel kavramlar ve farklı yaklaşımlar. *Kuram ve Uygulamada Eğitim Bilimleri*, 14(4): 1-21.
- Fersht A (1999). *Structure and mechanism in protein science: A guide to enzyme catalysis and protein folding*, Fourth Edition. W.H Freeman and Company, 631 p, New York, USA.
- Fick A (1855). On liquid diffusion. *Philosophical Magazine*, 10: 31–39.
- Finlayson B (1972). The concept of continuous crystallizer: its theory and application to in vivo and in vitro urinary tract models. *Investigative Urology*, 9: 258–262.
- Finlayson B, Reid F (1978). The expectation of free and fixed particles in urinary stone disease. *Investigative Urology*, 15: 442–448.
- Fisher RA (1930). *The Genetical Theory of Natural Selection*. Oxford Clarendon Press, 272 p, Oxford, England.
- Fredrickson A, Ramkrishna D, Tsuchiya H (1967). Statistics and dynamics of procaryotic cell populations. *Mathematical Biosciences*, 1: 327–374.
- Gerstner W, Kistler WM (2002). *Spiking neuron models: single neurons, populations, plasticity*. Cambridge University Press, 504 p, Cambridge, England.
- Gierer A, Meinhardt H (1972). A theory of biological pattern formation. *Kybernetik*, 12(1): 30-39.
- Giese A, Kluwe L, Laube B, Meissner H, Berens M, Westphal M (1996). Migration of human glioma cells on myelin. *Neurosurgery*, 38: 755–764.
- Haldane JBS (1919). The combination of linkage values and the calculation of distances between loci of linked factors. *Journal of Genetics*, 8: 299-309.

- Hodgkin AL, Huxley AF (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, 117: 500–544.
- Hulburt H, Katz S (1964). Some problems in particle technology: a statistical mechanical formulation. *Chemical Engineering Science*, 19: 555–574.
- Hunter P (2010). Biology is the new physics. *EMBO reports*, 11(5): 350-352.
- Ibragimov N (2009). A practical course in differential equations and mathematical modeling. Higher Education Press, 348 p, Beijing, China.
- Izhikevich EM (2007). Dynamical systems in neuroscience. The MIT Press, 507 p, London, England.
- Jakobsen HA (2008). Chemical reactor modeling: Multiphase reactive flows. Springer Verlag, 1535p, Berlin, Germany.
- Jungck JR (1997). Ten equations that changed biology: Mathematics in problem-solving biology curricula. *Bioscience*, 23(1): 11-36.
- Kassem M, Thompson D (2016). Prediction of renal crystalline size distributions in space using a PBE analytic model. 2. Effect of dietary countermeasures. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 311: 520-530.
- Kavanagh JP (1992). Methods for the study of calcium oxalate crystallization and their application to urolithiasis research. *Scanning Microscopy*, 6: 685–705.
- Kelly PJ, Dumas-Duport C, Kispert DB, Kall BA, Scheithauer BW, Illig JJ (1987). Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *Journal of Neurosurgical*, 66: 865–874.
- Koeppen BM, Stanton BA (2007). Renal physiology. Elsevier Mosby, 228 p, Philadelphia, USA.
- Koeppen BM, Stanton BA (2010). Berne and Levy physiology. Mosby/Elsevier, 864 p, Philadelphia, USA.
- Kottler NE, Tran HT, Wessell DE (1999). A complete steady state model of solute and water transport in the kidney. *Mathematical and Computer Modeling*, 29: 163-182.
- Kumar J (2006). Numerical approximations of population balance equations in particulate systems. Otto von Guericke Universitat, 241 p, Magdeburg, Germany.
- Kusama S, Spratt JS, Donegan WL, Watson FR, Cunningham C (1972). The gross rates of growth of human mammary cancer. *Cancer*, 30: 594– 599.

- Kwan R, Evans AC, Pike GB (1996). An extensible MRI simulator for postprocessing evaluation. Proceedings of the 4th international conference on visualization in biomedical computing Volume 96, 135–140, Hamburg, Germany.
- Lea DE, Coulson CA (1949). The distribution of the numbers of mutants in bacterial populations. *Journal of Genetics*, 49(3): 264-285.
- Lesh RA, Doerr HM (2003). Beyond constructivism: Models and modeling perspectives on mathematics problem solving, learning and teaching. Lawrence Erlbaum Associates, 597 p, New Jersey, USA.
- Linder PW, Little JC (1986). Prediction by computer modeling of the precipitation of stone-forming solids from urine. *Inorganica Chimica Acta*, 123(3): 137 - 145.
- Lotka AJ (1925). Elements of physical biology. Williams and Wilkins Company, 460 p, Maryland, USA.
- Luria SE, Delbrück M (1943). Mutations of bacteria from virus sensitivity to virus resistance. *Genetics*, 28(6): 491–511.
- MacArthur RH, Wilson EO (1967). The theory of island biogeography. Princeton University Press, 203 p, New Jersey, USA.
- Mayneord WV (1932). On the law of growth in Jensen's rat sarcoma. *American Journal of Cancer*, 16: 841– 846.
- Mehrer H, Stolwijk NA (2009). Heroes and highlights in the history of diffusion. *Diffusion Fundamentals*, 11: 1-32.
- Michaelis, L, Menten ML (1913). Kinetik der Invertinwirkung. *Biochemische Zeitschrift*, 49: 333–369.
- Murray JD (2003). *Mathematical biology II: Spatial models and biomedical applications*. Springer-Verlag, 811 p, New York, USA.
- Murray JD (2012). Vignettes from the field mathematical biology: the application of mathematics to biology and medicine. *Interface Focus*, 2(4): 397-406.
- Murray JD (2002). *Mathematical biology, Third Edition*. Springer-Verlag, 551 p, New York, USA.
- Price GR (1972). Fisher's 'fundamental theorem' made clear. *Annals of Human Genetics*, 36: 129–140.
- Prigogine I, Nicolis G (1967). On symmetry breaking instabilities in dissipative systems. *The Journal of Chemical Physics*, 46: 3542–3551.
- Ramkrishna D, Singh MR (2014). Population balance modeling: Current status and future prospects. *Annual Review of Chemical Biomolecular Engineering*, 5: 123-146.

- Ramkrishna D (1985). The status of population balances. *Reviews in Chemical Engineering*, 3: 49–95.
- Ramkrishna D (2000). *Population balances: Theory and applications to particulate systems in engineering*. Academic Press, 355 p, New York, USA.
- Ramkrishna D, Mahoney AW (2002). Population balance modeling. Promise for the future. *Chemical Engineering Science*, 57: 595–606.
- Ramkrishna D (1979). Statistical models of cell populations. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, 11: 1–47.
- Randolph AD (1964). A population balance for countable entities. *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 42: 280–281.
- Sekerak J (2010). Phases of mathematical modeling and competence of high school students. *The Teachings of Mathematics*, 13 (2): 105-112.
- Shrieve DC, Alexander E, Wen PY, Kooy HM, Black PM, Loeffler JS (1995). Comparison of stereotactic radiosurgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*, 36: 275–282.
- Skaugen E, Walloe L, (1979). Firing behaviour in a stochastic nerve membrane model based upon the Hodgkin-Huxley equations. *Acta Physiologica Scandinavica*, 107 (4): 343-363.
- Steel GG (1977). *Growth kinetics of tumors. Cell population kinetics in relation to the growth and treatment of cancer*. Clarendon Press, 351 p, Oxford, England.
- Swanson KR, Alvord EC, Murray JD (2000). A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter. *Cell Proliferation*, 35(5): 317–329.
- Swanson KR, Alvord EC, Murray JD (2002). Quantifying efficacy of chemotherapy of brain tumors (gliomas) with homogeneous and heterogeneous drug delivery. *Acta Biotheoretica*, 50: 223–237.
- Swanson KR, Alvord EC, Murray JD (2002). Virtual brain tumors (gliomas) enhance the reality of medical imaging and highlight inadequacies of current therapy. *British Journal of Cancer*, 86: 14–18.
- Swanson KR, Alvord EC (2002). A biomathematical and pathological analysis of an untreated glioblastoma. *7th European Congress of Neuropathology*, 28 p, Helsinki, Finland.
- Swanson KR (1999). *Mathematical modeling of the growth and control of tumors*. PhD thesis. University of Washington Press. Washington, USA.

- Tiselius HG, Ackermann D, Hess B, Boeve E (2002). Stone disease: Diagnosis and medical management. *European Urology*, 41(5): 1-11.
- Tracqui P, Cruywagen GC, Woodward DE, Bartoo GT, Murray JD, Alvord EC (1995). A mathematical model of glioma growth: the effect of chemotherapy on spatio-temporal growth. *Cell Proliferation*, 28: 17–31.
- Turing A (1952). The chemical basis of morphogenesis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*, 237: 37-72.
- Woodward DE, Cook J, Tracqui P, Cruywagen GC, Murray JD, Alvord EC (1996). A mathematical model of glioma growth: the effect of extent of surgical resection. *Cell Proliferation*, 29: 269– 288.
- Zauner R, Jones AG (2000). Determination of nucleation, growth, agglomeration and distuption kinetics from experimental precipitation data: the calcium oxalate system. *Chemical Engineering Science*, 55: 4219-4232.

ÖZGEÇMİŞ

1993 yılında Tekirdağ'da doğdu. İlk öğrenimini Cumhuriyet İlköğretim Okulunda tamamladı. Orta öğrenimine 2007 yılında Tekirdağ Namık Kemal Lisesinde başladı ve 2011 yılında mezun oldu. 2011 yılında Yıldız Teknik Üniversitesi Matematik Bölümünü kazandı ve 2015 yılında mezun oldu. Aynı yıl Namık Kemal Üniversitesi Matematik Bölümünde Uygulamalı Matematik alanında yüksek lisans öğrenimine başladı. Yüksek lisans ile eş zamanlı olarak Trakya Üniversitesi Eğitim Fakültesi İlköğretim Matematik Öğretmenliği lisans programına da devam etmektedir.