



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



YÜKSEK LİSANS TEZİ

**LOTKA-VOLTERRA TİPİNDEKİ BAĞLAŞIK DENKLEMLER
İÇİN KAOS ANALİZİ**

Muhammed SEYF

Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalı

Yüksek Enerji ve Plazma Fiziği Programı

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ekrem AYDINER**

Aralık, 2022

İSTANBUL

Bu çalışma 28.12.2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalı Yüksek Enerji ve Plazma Fiziğı Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Prof. Dr. Ekrem AYDINER (Danışman)
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi

Prof. Dr. Osman Teoman TURGUT
Boğaziçi Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi

Prof. Dr. Suat ÖZKORUCUKLU
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi

- **İntihal Programı Beyanı**

20.04.2016 tarihli resmi gazetede yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi'nin aboneli olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

- **Proje Destekleri**

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin numaralı projesi ile desteklenmiştir. Bu tez numaralı proje ile tarafından desteklenmiştir.

- **Tezden Üretilmiş Yayınların Künye Bilgileri**

□

ÖNSÖZ

Bize ruh veren, bizi doğru yola ileten ve bu yolda hayırlı bir iş olarak bu tezi bitirmemi nasip eden Allah'a hamd-ü senalar olsun.

Tabiki de bu tez çalışmamı anlamlandıran, bütün zorlukları kolaylaştıran, her durumda bana yardımcı olan ve sonuç bulmam için sürekli maddi ve manevi destek veren Prof. Dr. Ekrem Aydın'ın'e teşekkürü bir borç olarak bilirim. Yüksek lisans tez danışmanımın Ekrem hocamdan başka birisinin olması düşünülemez ve bu kadar tat veremezdi. Gerek kişiliği ve gerekse akademik bilgisi ve yönlendirmeleri beni bu konuma getiren en önemli etkenlerdir.

Diğer yandan tezimi hazırlamamda desteği ve emeği olan bütün arkadaşlarıma teşekkür ederim. Zor durumlarda yanımda olan eşime, akşam sıkıldığım zaman karşıma geçerek benimle oynamasını isteyen çocuklarıma, kardeşlerime ve anneme yaptıkları her şeyden ötürü minnettarım. Gerek Suriye'de gerekse Türkiye'de her zaman arkamda duran ve benim başarılı bir birey olmam için yıllarını harcayan Rahmetli babama dualar eder ve mekanının cennet olmasını Allah'tan niyaz ederim.

Aralık, 2022

Muhammed SEYF

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
SUMMARY	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL KISIMLAR	3
2.1. LİNEER OLMAYAN DİNAMİK SİSTEMLER	3
2.1.1. Lineer Olmayan Diferansiyel Denklemler	3
2.1.2. İteratif Denklemler	4
2.2. KAOS TEORİSİ	4
2.2.1. Başlangıç Koşuluna Hassas Bağlılık	6
2.2.2. Tahmin Edilememe	6
2.2.3. Periyod Katlanması	9
2.2.4. Feigenbaum Sabiti	9
2.2.5. Lyapunov Üsteli	10
2.2.6. Fraktal	12
2.2.7. Sabit Noktalar	12
2.3. ÇEKİCİLER	13
2.3.1. Lorenz Çekicisi	13
2.3.2. Peter De Jong Çekicisi	16
2.3.3. Henon Çekicisi	16
2.4. REKABETÇİ SİSTEMLERİN MATEMATİKSEL MODELLERİ	17
2.4.1. Deterministik Modeller	18
2.4.2. Stokastik Modeller	20
2.5. KANSER YAYILMA DİNAMİĞİN MODELLENMESİ	21
2.5.1. Kanser Nedir?	23

2.5.2. İyi Huylu Ve Kötü Huylu Tümör	24
2.5.3. Kanser Büyümesi Ve Metastazı	24
2.5.4. Tümörün Farklı Evreleri	25
2.5.5. Kanser Büyümesinin Matematiksel Modellenmesi	26
2.5.6. Geçmişte Çalışılmış Tümör Büyüme Modelleri	28
3. MALZEME VE YÖNTEM	30
3.1. YÜKSEK BOYUTLU LOTKA-VOLTERRA SİSTEMİ	30
3.2. KANSER YAYILMA MODELİ	32
4. BULGULAR	35
4.1. YÜKSEK BOYUTLU BAĞLAŞIK DENKLEM SİSTEMİ İÇİN BULGULAR ...	35
4.1.1. Lotka-Volterra Sisteminin Faz Uzayı Çözümleri	35
4.1.2. Sabit Noktaların Bulunması	39
4.1.3. Sabit Noktaların Kararlılık Analizi	40
4.1.4. 4-Boyutlu Lotka-Volterra Sistemi İçin Lyapunov Üsteli	44
4.2. KANSER YAYILMA DİNAMİĞİ İÇİN BULGULAR	46
4.2.1. Kanser Dinamiğinin Faz Uzayı Çözümleri	46
4.2.2. Denklem Sisteminin Sabit Noktaları	49
4.2.3. Sabit Noktaların Kararlılık Analizi	49
4.2.4. Kanser Yayılımının Denklemleri İçin Lyapunov Üsteli	50
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	51
KAYNAKLAR	54
ÖZGEÇMİŞ	61

ŞEKİL LİSTESİ

	Page No
Şekil 2.1: $x_0 = 0.18$ ve $\mu=0.6$ için zaman içindeki nüfus artış hızı.	7
Şekil 2.2: $x_0 = 0.26$ ve $\mu=0.6$ için zaman içindeki nüfus artış hızı.	7
Şekil 2.3: $x_0 = 0.18$ ve $\mu=0.9$ için zaman içindeki nüfus artış hızı.	8
Şekil 2.4: $x_0 = 0.26$ ve $\mu=0.9$ için zaman içindeki nüfus artış hızı.	8
Şekil 2.5: Lojistik map için bifurkasyon diyagramı.	9
Şekil 2.6: Bifurkasyon diyagramına karışık gelen Lyapunov üsteli gösterimi.	11
Şekil 2.7: Fraktal bifurkasyon diyagramında kendine benzer yapıların gösterilmesi	12
Şekil 2.8: Üç boyutlu Lorenz Çekicisi	14
Şekil 2.9: Üç boyutlu Lorenz çekicinin $x_1 - x_3$ faz grafiği.	15
Şekil 2.10: Üç boyutlu Lorenz çekicinin $x_2 - x_1$ faz grafiği.	15
Şekil 2.11: Üç boyutlu Lorenz çekicinin $x_2 - x_3$ faz grafiği.	16
Şekil 2.12: Peter de Jong çekici.	17
Şekil 2.13: Henon çekici.	17
Şekil 2.14: İyi huylu tümör (solda), kötü huylu tümör (sağda).	24
Şekil 2.15: Normal ve kanserli hücreler arasındaki fark.	25
Şekil 4.1: 4-boyutlu Lotka-Volterra çekicinin $x_1 - x_2$ faz grafiği. Başlangıç noktaları: $t = 0, x_1 = 0.859; x_2 = 1.975; x_3 = 0.0003; x_4 = 1.046$. Cizim $t_1 = 100$ 'den $t_2 = 1000$ 'e kadardır.	35
Şekil 4.2: 4-boyutlu Lotka-Volterra çekicinin $x_1 - x_3$ faz grafiği. Başlangıç noktaları: $t = 0, x_1 = 0.859; x_2 = 1.975; x_3 = 0.0003; x_4 = 1.046$. Cizim $t_1 = 100$ 'den $t_2 = 1000$ 'e kadardır.	36
Şekil 4.3: 4-boyutlu Lotka-Volterra çekicinin $x_1 - x_4$ faz grafiği. Başlangıç noktaları: $t = 0, x_1 = 0.859; x_2 = 1.975; x_3 = 0.0003; x_4 = 1.046$. Cizim $t_1 = 100$ 'den $t_2 = 1000$ 'e kadardır.	36
Şekil 4.4: 4-boyutlu Lotka-Volterra çekicinin $x_2 - x_3$ faz grafiği. Başlangıç noktaları: $t = 0, x_1 = 0.859; x_2 = 1.975; x_3 = 0.0003; x_4 = 1.046$. Cizim $t_1 = 100$ 'den $t_2 = 1000$ 'e kadardır.	37
Şekil 4.5: 4-boyutlu Lotka-Volterra çekicinin $x_2 - x_4$ faz grafiği. Başlangıç noktaları: $t = 0, x_1 = 0.859; x_2 = 1.975; x_3 = 0.0003; x_4 = 1.046$. Cizim $t_1 = 100$ 'den $t_2 = 1000$ 'e kadardır.	37
Şekil 4.6: 4-boyutlu Lotka-Volterra çekicinin $x_3 - x_4$ faz grafiği. Başlangıç noktaları: $t = 0, x_1 = 0.859; x_2 = 1.975; x_3 = 0.0003; x_4 = 1.046$. Cizim $t_1 = 100$ 'den $t_2 = 1000$ 'e kadardır.	38

Şekil 4.7: Sabit noktaların faz uzayındaki konumları.	40
Şekil 4.8: Lyapunov dinamiği Lotka-Volterra 4-boyutlu sistemlerin temsilcisi. $t \in [100, 1000]$ için Lotka-Volterra 4-boyutlu sistemi için LE'lerin zaman gelişimi. $LE = (1.3435, 0.3377, -0.2265, -0.9253)$	45
Şekil 4.9: Bu şekil, kanser yayılım büyümesinin kaotik modelini temsil eder. Lorenz çekicisine benzer üç boyutlu kaotik bir çekicidir. Başlangıç noktaları: $\alpha = 0.06, \eta = 50, \kappa = 1, \nu = 0.5, \omega = 0.57, \phi = 0.025, \beta = 0.05, \gamma = 26.5, \delta = 40, t = [0, 200]$	46
Şekil 4.10: Üç boyutlu çekicinin m-f faz grafiği. Başlangıç noktaları: $\alpha = 0.06, \eta = 50, \kappa = 1, \nu = 0.5, \omega = 0.57, \phi = 0.025, \beta = 0.05, \gamma = 26.5, \delta = 40, t = [0, 200]$	47
Şekil 4.11: Üç boyutlu çekicinin m-c faz grafiği. Başlangıç noktaları: $\alpha = 0.06, \eta = 50, \kappa = 1, \nu = 0.5, \omega = 0.57, \phi = 0.025, \beta = 0.05, \gamma = 26.5, \delta = 40, t = [0, 200]$	47
Şekil 4.12: Üç boyutlu çekicinin f-c faz grafiği. Başlangıç noktaları: $\alpha = 0.06, \eta = 50, \kappa = 1, \nu = 0.5, \omega = 0.57, \phi = 0.025, \beta = 0.05, \gamma = 26.5, \delta = 40, t = [0, 200]$	48
Şekil 4.13: Sabit noktaların koordinat eksenleri üzerindeki konumları (m, f, c, n)	49
Şekil 4.14: Lyapunov dinamiği kanser yayılımının 3-boyutlu sistemlerin temsilcisi. $t \in [0, 3000]$ için kanser yayılımının 3-boyutlu sistemi için LE'lerin zaman gelişimi, $LE = (3.876, 0.3377, 2.992, 0.144)$	51

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

LOTKA-VOLTERRA TİPİNDEKİ BAĞLAŞIK DENKLEMLER İÇİN KAOS ANALİZİ

Muhammed SEYF

İstanbul Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ekrem AYDINER

Bu tezde Lotka-Volterra tipindeki bağlaşıklık denklemler için kaos analizi yapılmıştır. Tez çalışması kapsamında iki farklı Lotka-Volterra modeli ele alınmıştır. Bunlardan birincisi dört boyutlu bağlaşıklık Lotka-Volterra denklemi diğeri ise kanser yayılımını modellemek için geliştirilen bağlaşıklık denklem sistemidir. Her iki denklem sistemi Matlab yardımıyla nümerik olarak çözülerek denklemlerin kararlı noktalar elde edilerek kararlılık analizleri yapılmıştır. Ayrıca her iki model sistem ayrı ayrı çözülerek zamana bağlı dinamikleri incelenmiş sonuçlar faz uzaylarında gösterilmiş ve her iki model sistemin farklı başlangıç koşulları için kaotik dinamik üreteceği gösterilmiştir. Kaos analizi yöntemleri kullanılarak kaotik çekiciler elde edilerek Lyapunov üstelleri hesaplanmıştır. Düşük boyutlu Lotka-Volterra denklemlerinde kaotik dinamik gözlenmezken biz bu tez çalışmasında hem yüksek boyutlu Lotka-Volterra bağlaşıklık denklem sisteminde hemde kanser yayılımını modellemek için kullanılan bağlaşıklık denklem sisteminde, kaotik dinamik ortaya çıkacağını göstermiş olduk. Her iki çalışmada literatürde mevcut olan model sistemlerin daha detaylı ve daha ileri düzey analizine dayandırılmıştır.

Aralık, 2022, 69 sayfa.

Anahtar kelimeler: Lotka-Volterra modeli, Kaos, Garip çekici, Lorenz çekici, Kararlılık analizi, Sabit noktalar, Kanser dinamiği, Lyapunov üsteli.

SUMMARY

M.Sc. THESIS

CHAOS ANALYSIS FOR THE LOTKA-VOLTERRA TYPE COUPLED EQUATIONS

Muhammed SEYF

İstanbul University

Institute of Graduate Studies in Sciences

Department of Enstitue

Supervisor: Prof. Dr. Ekrem AYDINER

In this thesis, chaos analysis was performed in Lotka-Volterra type correlative equations. Within the scope of the thesis, two different Lotka-Volterra models are discussed. The first one is the four-dimensional correlated Lotka-Volterra equation and the other is the correlated equation system developed to model cancer spread. Both equation systems were solved numerically with the help of Matlab, and stability analyzes were performed by obtaining stable points of the equations. In addition, both model systems are solved separately and their time dependent dynamics are examined, the results are shown in phase spaces and it is shown that both model systems will produce chaotic dynamics for different initial conditions. Lyapunav exponents were calculated by obtaining chaotic attractors using chaos analysis methods. While chaotic dynamics is not observed in low-dimensional Lotka-Volterra equations, in this thesis, we have shown that chaotic dynamics will occur in both the high-dimensional Lotka-Voplterra correlated equation system and the correlated equation system used to model cancer spread. Both studies are based on a more detailed and advanced analysis of the model systems available in the literature.

December 2022, 69 pages.

Keywords: Lotka-Volterra model, Chaos, Strange attractor, Lorenz attractor, Stability analysis, Fixed points, Canser dynamics, Lyapunov exponent.

1. GİRİŞ

Lotka-Volterra denklemleri av-avcı denklemi olarak bilinen birinci mertebeden lineer olmayan diferansiyel denklemlerdir. Lotka-Volterra denklemleri ilk defa 1910 yılında kimyasal reaksiyonları modellemek için Alfred J. Lotka tarafından ileri sürülmüştür. 1920 yılında bu denklemler Lotka tarafından rekabetçi hayvan türlerinin ilişkisini modellemek için kullanılmıştır [1]. Benzer matematiksel modeller 1926 yılında Vito Volterra tarafından balık türleri arasındaki rekabeti modellemek için kullanılmıştır [2]. Günümüzde Lotka-Volterra denklemleri olarak bilinen bu denklem sistemleri kullanılarak etkileşim halindeki tüm sistemleri modellemek fizik, kimya, ekoloji, biyoloji, ekonomi, sosyoloji ve hatta kozmoloji alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Standart Lotka-Volterra denklemi av ve avcı etkileşimini modelleyen iki değişkenli bir diferansiyel forma sahip bağışık ve lineer olmayan bir denklemdir ve

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= ax - bxy \\ \frac{dy}{dt} &= cxy - dy\end{aligned}\tag{1.1}$$

şeklinde verilir. Buarada x av y ise avcıyı temsil eden değişkenler iken; a , b , c ve d pozitif parametreler olup türler arasındaki etkileşimleri temsil ederler.

(1.1) denklem sistemi lineer olmayan bir diferansiyel sistem olmasına rağmen faz uzayındaki çözümleri periyodiktir. Yani kapalı bir yörünge verir. Bu kapalı çevrimsel yörünge a , b , c ve d parametrelerinin değerine göre büyüyebilir veya küçülebilir. Fakat çözümün çevrimsel ve periyodik (ya da yarı-periyodik) karakteri değişmez. Bu denklemler lineer olmamasına rağmen kaotik çözümler vermezler [3].

Fakat çok sayıda lineer olmayan fiziksel sistem kaotik dinamik üretir. Örneğin atmosfer dinamiğini modellemek için kullanılan Lorenz denklemleri [4] buna çok iyi bir örnek oluşturmaktadır. Fizik ve diğer alanlarda bu tür fiziksel sistemlerin analizleri çok önemli bir yer tutmaktadır. Bu anlamda hem Lotka-Volterra denkleminin genelleştirilmesi hemde Lotka-Volterra tipindeki denklemleri fiziksel sistemlere uygulamak çok önemli bir araştırma

konusudur.

Genelleştirilmiş Lotka-Volterra denkleminin kaotik dinamik üreteceği ilk kez Vano ve ark. tarafından yapılmıştır [5]. Vano ve ark. dört değişkenli Lotka-Volterra denkleminin faz uzayı analizlerini yaparak kaos üreteceğini göstermiştir. Aydıner bu denklemleri kozmolojiye uygulayarak yeni bir kozmoloji teorisi önermiştir [6]. Öte yandan, Ivancevic ve ark. benzer bir denklemi kanser dinamiğini analiz etmekte kullanarak kanserli hücrelerin yayılma dinamiğinin kaos üreteceğini göstermişlerdir [7]. Bu nedenle bu tip denklemlerin detaylı olarak çalışılması yeni uygulama alanları bulabilmek ve yeni problemlere uygulayabilmek açısından çok önemlidir.

Bu motivasyondan hareket ederek Vano ve ark.'nın çalıştığı dört değişkenli Lotka-Volterra denklemi ve Luna ve ark. ile Ivancevic ve ark.'nın çalıştığı Lotka-Volterra tipindeki bağlaşıklık denklemleri yeniden inceleyerek daha detaylı analitik ve nümerik analizler yapacağız. Bu tür denklemlerin kaos analizlerini, faz uzayı analizlerini, kararlılık analizlerini detaylandırarak yeni çalışmalara teorik alt yapı oluşturmaya çalışacağız. Özet olarak bu tez boyunca iki farklı Lotka-Volterra modeli üzerinde duracağız. Bunlardan birincisi dört boyutlu bağlaşıklık Lotka-Volterra tipi denklem diğeri ise kanser yayılımını modellemek için geliştirilen bağlaşıklık denklem sistemidir.

İlk olarak tezin ikinci bölümünde lineer olmayan sistemler kısaca tanıtılacaktır. Bu bölümde kaos ve kaos analizinde kullanılan temel kavramlar verilecek ve matematiksel alt yapı oluşturulacaktır. Aynı zamanda Lotka-Volterra tipindeki denklemler kısaca tanıtıldıktan sonra kanser ve kanser dinamiğini modellemek için kullanılan bağlaşıklık denklem sistemi tanıtılacaktır. Malzeme Yöntem tezin dördüncü bölümünü oluşturmaktadır. Bu bölümde Lotka-Volterra denklemi ve onun matematiksel temsilleri verilecektir. Öte yandan kanser yayılma modelinin matematiksel temsilleri verilecektir. Tezin beşinci bölümünde ise her iki denklem sistemi nümerik olarak çözülerek derinlemesine bir kaos analizi yapılacaktır.

Her iki örnek çalışma literatürde iyi bilinen denklem sistemlerinin tekrar ve genişletilmiş detaylı çözümlerini içermekte olup geliştirilmeye açıktır. Bu denklem sistemleri fizikte, kimyada, ekosistemde veya biyoloji gibi alanlarda pek çok probleme uygulanabilir olması bakımından önemlidir.

2. GENEL KISIMLAR

2.1. LİNEER OLMAYAN DİNAMİK SİSTEMLER

Doğadaki tüm fiziksel sistemler bir model ile temsil edilebilir. Bu sistemlerin dinamiği bir diferansiyel denklem ya da iteratif denklem ile tasvir edilebilir. Diferansiyel yada iteratif denklem sistemleri lineer veya lineer olmayan (non-linear) formda olabilirler. Bu durum sistemin doğasına bağlıdır. Lineer sistemlerin bileşenleri birbirinden ayrılabilirken lineer olmayan sistemi oluşturan bileşenler birbirinden ayrılmazlar. Dolayısıyla lineer olmayan sistemleri çözmek diğerine göre daha zordur.

2.1.1. Lineer Olmayan Diferansiyel Denklemler

Örneğin Laplace denklemini ele alalım. Laplace denklemi kartezyen koordinatlarda

$$\nabla^2 \phi(x, y, z) = 0 \quad (2.1)$$

şeklinde verilir. Bunu daha açıkça

$$\frac{\partial^2 \phi(x)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \phi(y)}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \phi(z)}{\partial z^2} = 0 \quad (2.2)$$

şeklinde yazabiliriz. Bu denklem lineerdir. Dolayısıyla $\phi(x)$, $\phi(y)$ ve $\phi(z)$ çözümleri ayrı ayrı elde edilebilir. Fakat bu denklem örneğin

$$\frac{\partial^2 \phi(x)}{\partial x^2} \phi(y) + \frac{\partial^2 \phi(y)}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \phi(z)}{\partial z^2} = 0 \quad (2.3)$$

şeklinde olmuş olsaydı birinci terimdeki $\phi(y)$ katkısı denklemi lineer olmayan forma sokacağından bileşenler ayrı ayrı çözülemeyecektir. Kabaca söylersek lineer denklemlerin türev mertebesi kadar çözümü varken lineer olmayan denklemlerin çözüm kümesi sonsuz olabilir. Biz burada denklemlerin karakterleri ve diğer özelliklerin girmeyeceğiz. Fakat lineer ve lineer olmayan denklemleri ayır etmek gerektiğini aklımızda tutacağız.

2.1.2. İteratif Denklemler

Benzer davranış iteratif denklemler için de geçerlidir. Örneğin

$$x_{k+1} = 4\mu x_k + 1 \quad (2.4)$$

denklemini lineer iken

$$x_{k+1} = 4\mu x_k(1 - x_k) \quad (2.5)$$

denklemini lineer değildir. Biz bu tezde lineer olmayan denklem sistemleri üzerinde çalışacağız. Bu nedenle bu konunun ayrımı çok önemlidir.

Denklem (2.5) Lojistik harita (Logistic map) olarak bilinir. John von Neumann, 1940'ların sonlarında lojistik harita kullanmayı önerdi. Ayrıca nüfus ekolojistleri, popülasyon dinamiklerini modellemek için çeşitli matematiksel yöntemler kullanmaktadır. Popülasyonların matematiksel modelleri, bir popülasyonda meydana gelen değişiklikleri doğru bir şekilde tanımlamak ve daha da önemlisi gelecekteki değişiklikleri öngörmek için kullanılabilir.

2.2. KAOS TEORİSİ

Klasik fizikte fiziksel sistemler lineer sistemler olarak ele alınır ve öyle incelenir. Bunun nedeni lineer olmayan sistemleri çözmek zordur. Ayrıca lineer sistemlerin açık kesin çözümleri varken lineer sistemlerin analitik çözümü olmayabilir. Klasik dünya tasvirinde her şey kurulu ve bilinenilir bir düzene sahiptir. Newtoncu ve Leibniz dünya görüşüne göre basit bir sarkaçtan evrenin tamamına kadar herşey kurulu bir saat gibi düzenli bir işleyişe sahiptir.

Fakat basit sarkacın dinamiğini inceleyen Smale [8] lineer olmayan sistemlerin ilginç bir fiziğe sahip olduğunu göstermiştir. Smale yaptığı bilgisayar çözümlerinde dinamiğin kestirilemez olduğunu yani kaotik olduğunu göstermiştir.

Gelinen noktada açıkça biliyoruz ki kaos yani öngörülemez düzen lineer olmayan sistemler

tarafından üretilmektedir. Kaos için şunları söyleyebiliriz: i) Lineer olmayan sistemlerin dinamiği kaos üretebilir, ii) Kaos başlangıç koşullarına hassas bağlıdır, iii) Kaotik dinamik tahmin edilemez. Bu üç özellik kaosu ifade etmek için kullanılır [10].

Kaos teorisi, mekanik ve matematikte, deterministik yasalarla yönetilen sistemlerde görünüşte rastgele veya öngörülemeyen davranışların incelenmesi ile ilgilenir. Daha doğru bir terim olan deterministik kaos birbiriyle uyumsuz görünen rastgelelik ve düzen gibi iki kavramı birbirine bağladığı için bir paradoks önerir.

Kaos karmaşa veya karışıklık değildir. Kaosda karmaşa ve düzen içiçedir. Yani karmaşanın içinde bir düzen vardır. Öğrenğin bir gaz kümesi içerisinde yer alan bir taneciğin küme içerisinde rastgele hareketin izlemek, parçacığın zaman içerisinde davranışını tahmin etmek olanaksızdır. Bu nedenle parçacıkların kaotik davranışı sistem içerisinde oldukça büyük karmaşa yaratır. Fakat öte yandan tüm sistemin genel dinamiği örneğin termodinamik makro parametreleri parçacıkların olasılıksal davranışları üzerinden elde edilebilir. Hatta böyle bir sistemin dinamiğini tasvir eden deterministik diferansiyel denklemleri yazabilmek mümkündür. Bu açıklamalara en iyi uyan örnek gazların difüzyonu olabilir.

Kaos teorisi, karmaşık düzenlerin üzerine odaklanan disiplinler arası bir teori olup fizik ve matematiğin dalıdır. Dışarıdan bakıldığında rastgele düzensizlik ve düzensizlik koşulları, aslında başlangıç durumlarına oldukça duyarlı olan kalıplar ve belirleyici yasalar tarafından yönetilen hareketli sistemlerdir. Kaos teorisi, içerisinde, örüntüler, birbirine bağlılık, devamlı geri besleme döngüleri, tekrar etme, benzerlik, fraktallar ve kendini düzenleme özellikleri bulundurulur. Kaos teorisi üzerindeki ilk çalışma 19. Yüzyılda yaşamış bilim adamı Henri Poincarè'nin güneş sistemi üzerindeki bulgularında rastlanılmıştır. Edward Lorenz'in 1950 yaptığı çalışma ile ise günümüzde üzerinde uğraşılan kaos teorisinin en temel hali çalışılmıştır. Bu çalışmaya göre kaos teorisinin altında kelebek etkisi yatmaktadır. Bu etkiye göre doğrusal olmayan deterministik bir durumun ufak bir etki sonucundaki değişimi başka bir yerde gereğinden fazla etkilere yol açabileceğini savunur.

Kaotik davranış, doğanın birçok yerinde görülmektedir. Buna sıvı akışı, kalp atışı düzensizlikleri, iklim koşulları ve hava durumları örnek olarak gösterilebilir. Bunun yanı sıra hücrelerin deformasyona uğradıktan sonra sergiledikleri davranışlarda kaotik olarak davranış göstermektedir. Bu sebeple kanserli hücrelerin kaotik modellemelerle incelenebileceği konusunda üzerinde durulması öngörülmektedir.

Bu sebepten dolayı davranış dinamiğini geniş ölçekte tahmin etmek imkansız hale gelmektedir. Yapısal olarak deterministik bile olsa, bu sistemler başlangıçtaki koşullarına bağlı olarak ilerleyen bir dönüşüme sahiptir. Diğer bir deyişle, deterministik halleri bu oluşumların tahmini kesin olacağını sağlayamaz. Bu davranışların tümüne kaos denilmektedir [12].

Şimdi kaosu betimleyen kavramlara yakından bakalım. Bunun için Denklem (2.5) ile verilen Lojistik map üzerinde çalışarak bu kavramları ve kaos teorisinden ne anlaşılması gerektiğini kısaca anlatalım.

2.2.1. Başlangıç Koşuluna Hassas Bağlılık

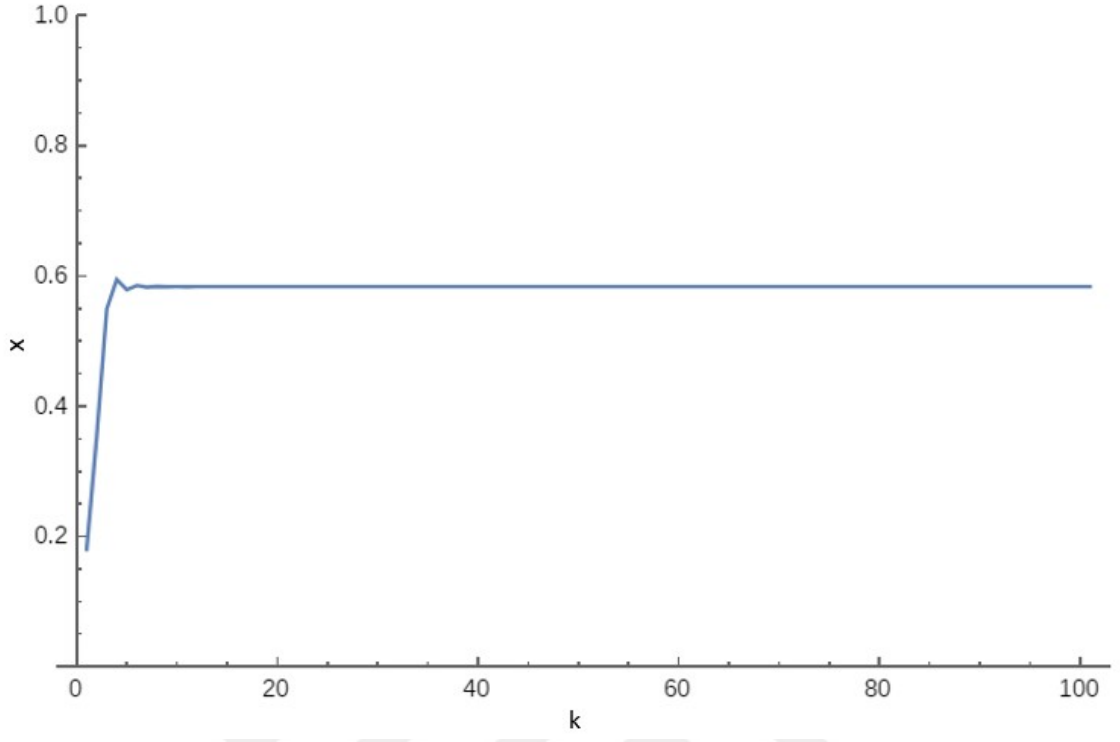
Tekrar Denklem (2.5) dönelim

$$x_{k+1} = 4\mu x_k(1 - x_k) \quad (2.6)$$

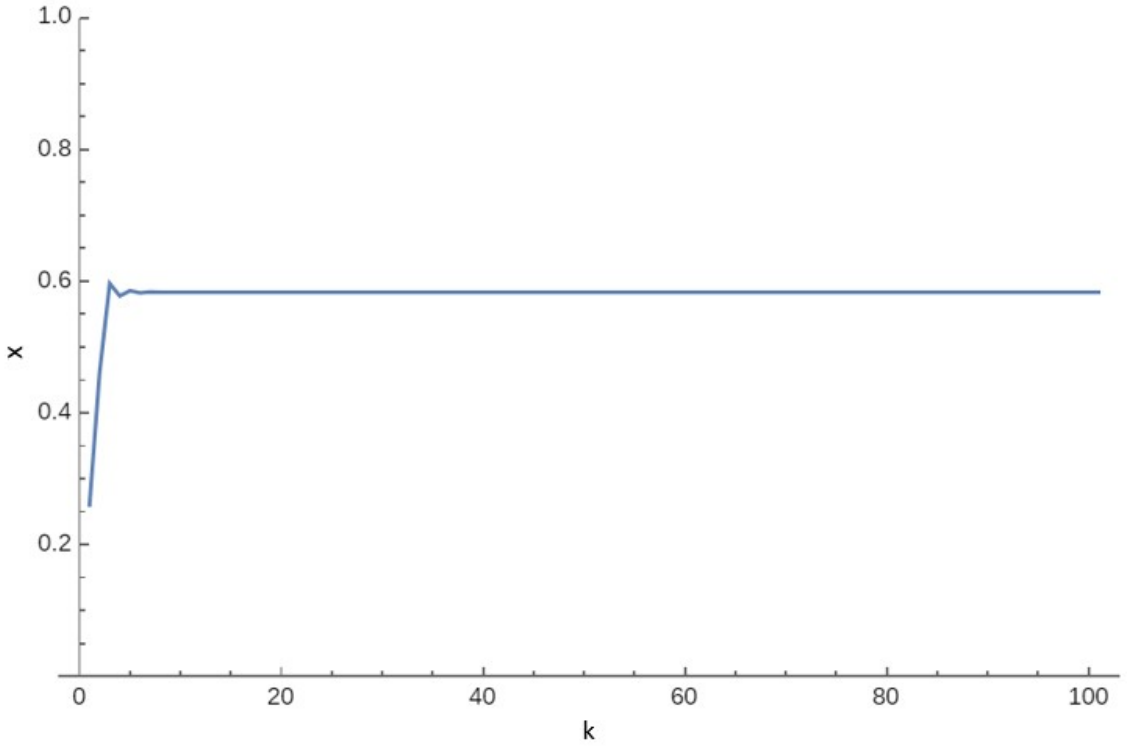
bu denklem rekabetçi bir türün nüfusunun değişimini veren Logistic Map (Lojistik harita) olarak bilinen denklemdir. Burada x_{k+1} gelecek nesildeki birey sayısı, x_k mevcut nesildeki birey sayısı, μ kontrol parametresidir. Bu denklemin farklı başlangıç koşulları için çözümleri **Şekil 2.1:** - **Şekil 2.4:** arasında verilmiştir. Görüldüğü gibi $k = 0$ için birbirine çok yakın x_0 başlangıç değerleri seçerek çözümleri elde ettik. Şekilden de görüleceği gibi çözümler birbirinden oldukça farklı yörüngeler oluşturmaktadır. Bu durum kaotik bir sistemin başlangıç koşullarına hassas bir şekilde bağlı olduğunu göstermektedir. Bu durumun başlangıç koşuluna hassas bağlılık olarak ifade edilir [9].

2.2.2. Tahmin Edilememe

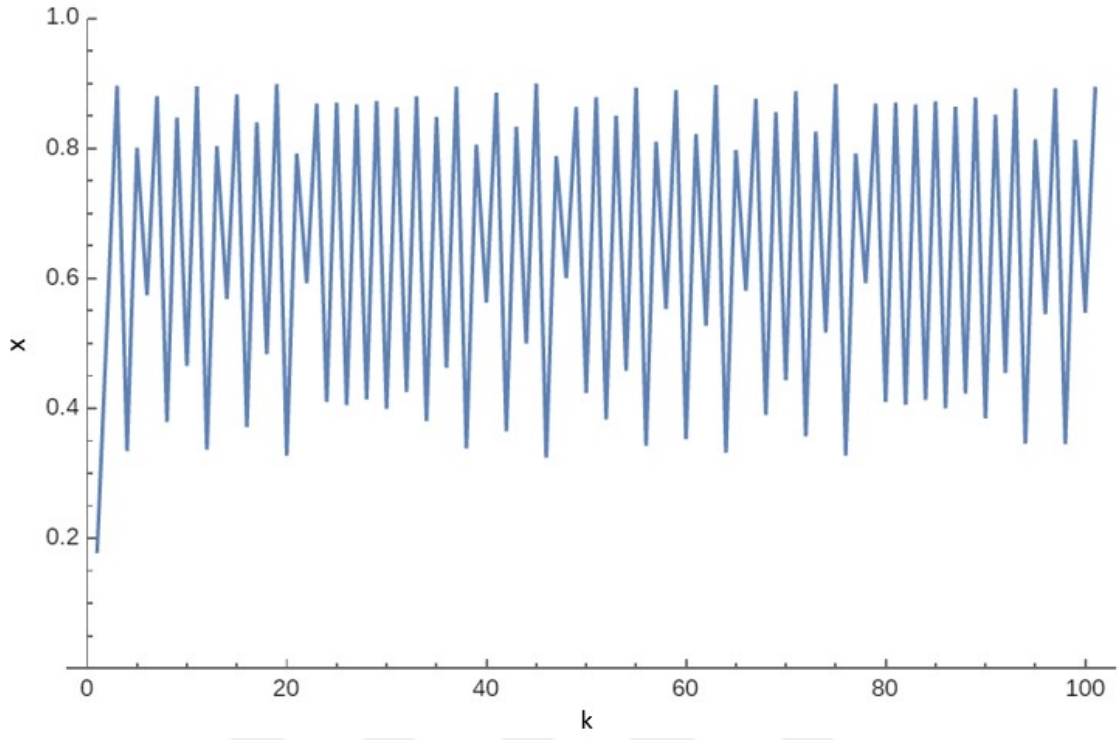
Kaosun en ayırıcı özelliği zaman içindeki evriminin kestirilemez oluşudur. Yani farklı başlangıç koşulu için sistemin nereye evrileceğini bilemediğimiz gibi bir sonraki zaman adımında da sistemin ne yapacağını öngörmek mümkün değildir. Bu durum bütün kaotik sistemler için böyledir. Örneğin ne zaman gök gürültüsü meydana geleceğini, ne zaman şimşek çakacağını veya ne zaman deprem olacağını tam bir kesinlikle bilmek mümkün değildir.



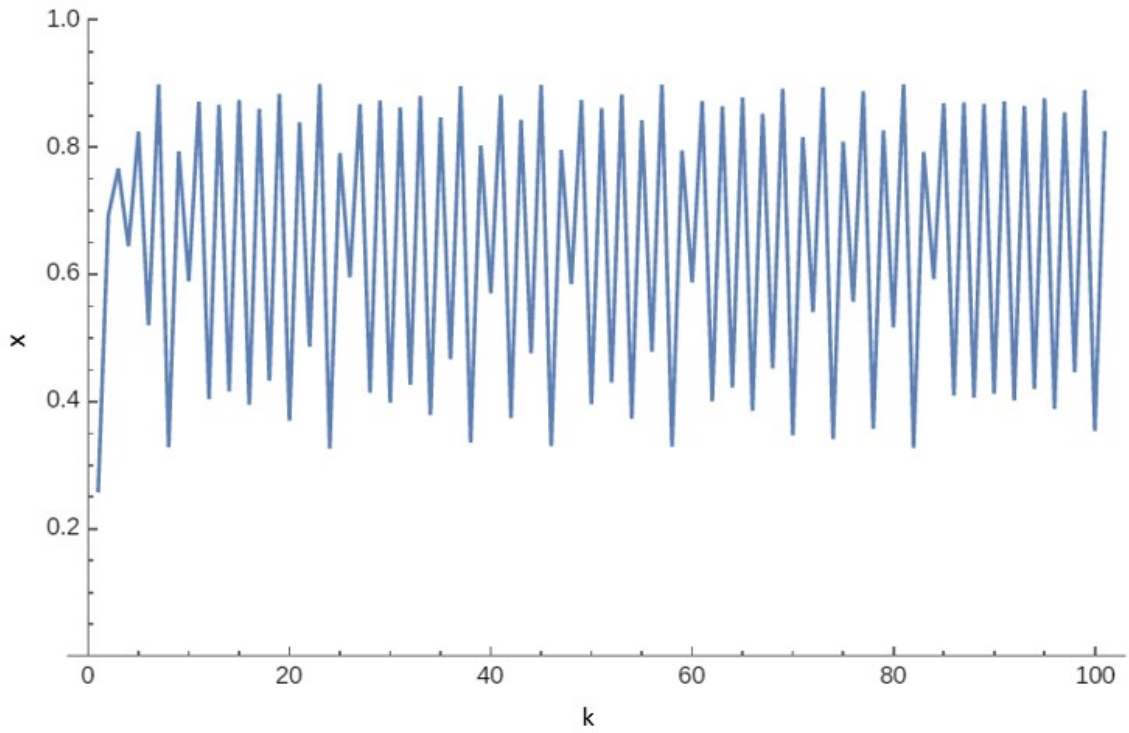
Şekil 2.1: $x_0 = 0.18$ ve $\mu=0.6$ için zaman içindeki nüfus artış hızı.



Şekil 2.2: $x_0 = 0.26$ ve $\mu=0.6$ için zaman içindeki nüfus artış hızı.



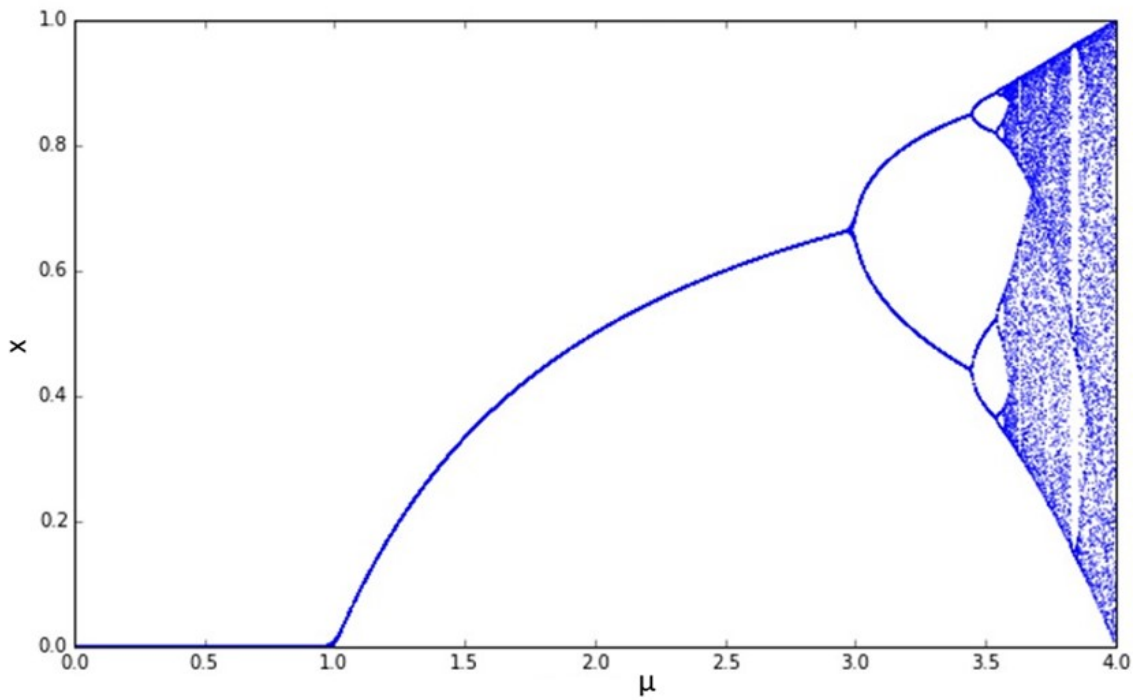
Şekil 2.3: $x_0 = 0.18$ ve $\mu=0.9$ için zaman içindeki nüfus artış hızı.



Şekil 2.4: $x_0 = 0.26$ ve $\mu=0.9$ için zaman içindeki nüfus artış hızı.

2.2.3. Periyod Katlanması

Periyod katlanması (bifurcation) periyodun ikiye katlanmasıdır. Bir diğer ifadeyle N -noktalı çekiciden $2N$ -noktalı çekiciye geçiştir. Bir bifurkasyon diyagramı **Şekil 2.5:** de verilmiştir. Şekilden görüldüğü gibi periyod katlanması kontrol parametresi μ 'ye göre değişmektedir. Periyod katlanması arttıkça sistem kaosa girmektedir. Sağdaki yoğun izli bölge kaotik rejimin yoğun olduğu bölgedir.



Şekil 2.5: Lojistik map için bifurkasyon diyagramı.

2.2.4. Feigenbaum Sabiti

Feigenbaum sabiti tıpkı π sayısı gibi irrasyonel ve evrensel bir sabittir. Bu sabit periyod katlanmaları arasındaki evrensel ilişkiyi vermektedir. Bu sabit yinelenen fonksiyonun sabit noktalarını incelerken 1975 yılında Feigenbaum tarafından keşfedildi [11]. Bir parametrelili harita

$$x_{i+1} = f(x_i) \quad (2.7)$$

şeklinde verilmiş olsun. Burada $f(x)$ fonksiyonunun periyod katlanmalarının a ile parametrize edilmiş olduğunu varsayalım. Bu durumda periyod katlanma aralıkları arasındaki oran δ

$$\delta = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{a_{n-1} - a_{n-2}}{a_n - a_{n-1}} = 4.669201609..., \quad (2.8)$$

şeklinde verilir. Burada n ardışık her hangi bir katlanma noktasını temsil eder.

2.2.5. Lyapunov Üsteli

Lyapunov üsteli, faz uzayında birbirine yakın iki yörüngenin birbirinden ne kadar saptığını ölçen bir parametredir. Bu tamamıyla başlangıç koşuluna hassa bağlılıkla ilgili bir olaydır. Kaotik sistemlerde birbirine çok yakın başlangıç koşulu farklı dinamikler üretebilir. Örneğin bir başlangıç koşulu kaos üretirken ona çok yakın bir başlangıç koşulu kaosa neden olabilir.

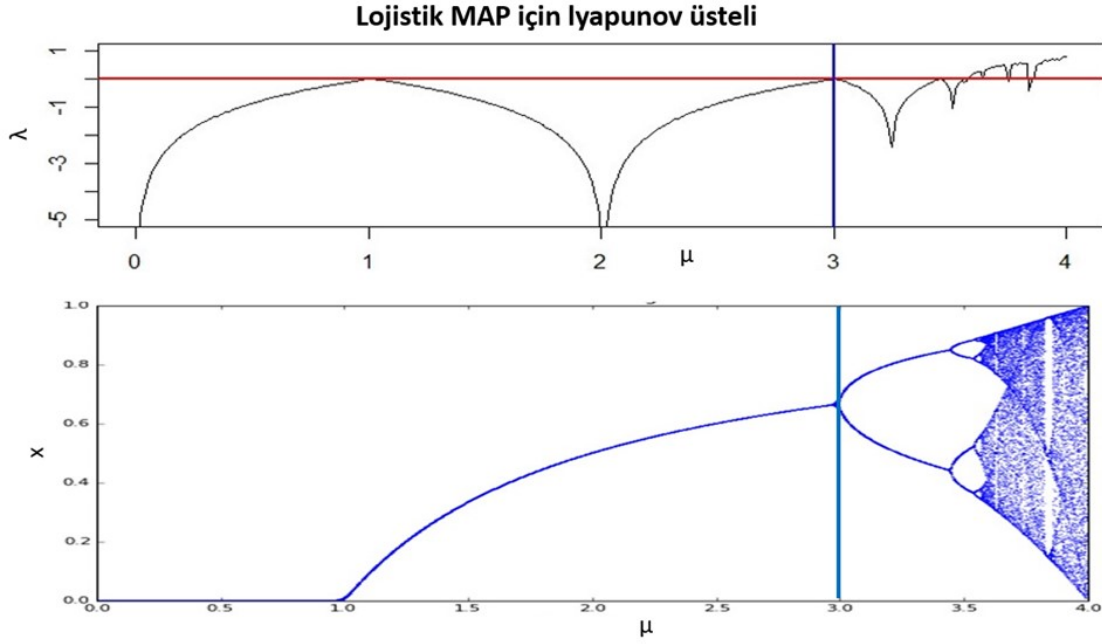
Lyapunov üsteli kaosu ölçebilmenin en iyi matematiksel aracıdır. Lyapunov üsteli pozitif ise sistemin ilgili parametre değerleri için kaotik davrandığını söyleyebiliriz. Tersine Lyapunov üsteli negatif değer alması durumunda sistemin dinamiği kaotik değildir.

Fiziksel sistemler birden fazla Lyapunov üsteline sahip olabilirler. Eğer bir fiziksel sisten en az bir tane pozitif Lyapunov üsteline sahip ise o sistem kaotiktir. Buna ek olarak sistemin kaotiklik derecesi en büyük pozitif Lyapunov üsteli tarafından belirlenir.

Nicel olarak, başlangıç ayırma vektörü δZ_0 ile faz uzayındaki iki yörünge (ıraksaklığın doğrusallaştırılmış yaklaşım içinde ele alınabilmesi koşuluyla) ile verilen bir oranda birbirinden uzaklaşır.

$$|\delta Z(t)| \approx e^{\lambda t} |\delta Z_0| \quad (2.9)$$

Burada λ Lyapunov üssüdür. Pozitif maksimum Lyapunov üsteli (MLÜ) genellikle sistemin kaotik olduğunun bir göstergesi olarak alınır. Kaotik bir sistemde birden fazla pozitif Lyapunov üsteli bulunabilir. Fakat sistemin kaotik dinamiğinde baskın rol MLÜ ye attır çünkü MLÜ sistemde dominanttır.



Şekil 2.6: Bifurkasyon diyagramına karşılık gelen Lyapunov üsteli gösterimi.

Lyapunov üsteli aşağıdaki gibi tanımlanabilir:

$$\lambda = \lim_{t \rightarrow \infty} \lim_{|\delta Z_0| \rightarrow 0} \frac{1}{t} \ln \frac{|\delta Z(t)|}{|\delta Z_0|} \quad (2.10)$$

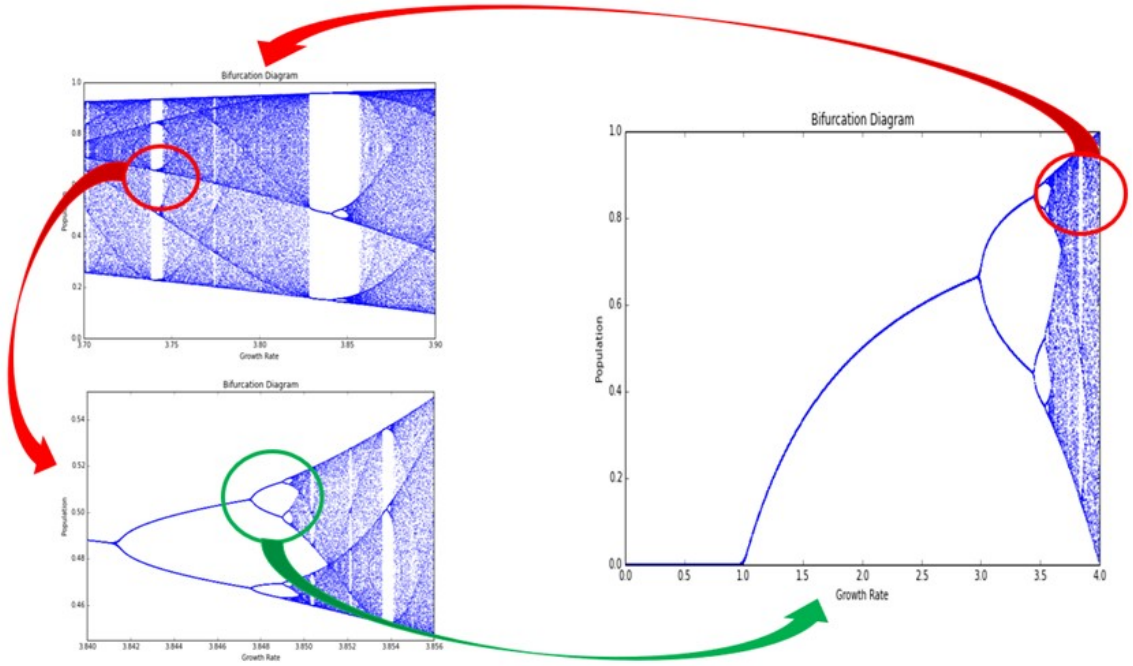
Limit $|\delta Z_0| \rightarrow 0$ herhangi bir düzeydeki geçerliliğini sağlar [13].

x_0 ile başlayan bir yörünge için ayrık zaman sistemi (haritalar veya sabit nokta yinelemeleri) $x_{n+1} = f(x_n)$ için bu şu anlama gelir:

$$\lambda(x_0) = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \sum_{i=0}^{n-1} \ln |f'(x_i)| \quad (2.11)$$

n -boyutlu bir faz uzayında evrim denklemi $\dot{x}_i = f_i(x)$ olan dinamik bir sistem için, Lyapunov üstelilerinin spektrumu $(\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n)$ şeklinde verilir.

Genel olarak, x_0 başlangıç noktasına bağlıdır. Bununla birlikte, biz genellikle dinamik bir sistemin çekicisi (veya çekicileri) ile ilgileneceğiz ve normal olarak her bir çekici ile ilişkili bir üsler kümesi olacaktır [14]. Örnek olarak Lojistik harita için periyod katlanma diyagramı ve ona karşı gelen Lyapunov üsteli **Şekil 2.6:** de verilmiştir. Lyapunov üstelinin pozitif değerler aldığı rejimlerde sistem kaotik davranmaktadır.



Şekil 2.7: Fraktal bifurkasyon diyagramında kendine benzer yapıların gösterilmesi

2.2.6. Fraktal

Fraktal nesneler kaotik dinamiklerin geometrik tasvirleridir. Fraktal nesnelerin örüntüleri ölçekten bağımsızdır. Ölçek değiştiğinde örüntü aynı kalmaya devam eder. Buna kendine benzerlik denir. Kaotik sistemler her zaman bir ölçekten bağımsız örüntü üretir. Bunu Şekil 2.7: de görmek mümkündür. Şekilden de görülebileceği gibi bir periyod katlanmasına çok dikkatli bir şekilde bakıldığında sisteme ait bir örüntünün aynısını bulmak mümkündür.

2.2.7. Sabit Noktalar

Sabit noktalar (fixed points) verilen denklemi sağlayan değişken değerleridir. Bir denklem sisteminin kararlı çözümler üretilip üretilmediklerine sabit noktalara bakarak karar verilir. Bu noktalar kararlı (stable), kararsız (unstable) veya ilgisiz (indifferent) olabilir. Kararlı noktalar etrafındaki çözüm tahmin edilebilir yörüngeler oluştururken, kararsız noktalar etrafındaki çözümler ise periyodiklikten uzaklaşır ve gelişigüzel çözümler üretebilir. İlgisiz noktalarda ise çözümlerden bazıları kararlı bazıları ise kararsız gibi davranarak daha karmaşık çözümler

üretebilir.

Sabit noktalar teorisi geçtiğimiz yüzyılda gelişimi artan diğer önemli konulardan biridir. Bu teoremin gelişme sebeplerinden birisi multidisipliner alanlarda yani matematik, fizik, kimya, biyoloji ve ekonomi gibi birçok bilim dalından uygulamaya sahip olmasındandır.

Matematikte, sabit nokta teoremi, bir F fonksiyonunun en az bir sabit noktasına ($F(x) = x$ olan bir x noktası) sahip olacağını söyleyen bir sonuçtur [15].

Banach sabit nokta teoremi (1922), yerine getirildiği takdirde, bir fonksiyonu yineleme prosedürünün sabit bir nokta vereceğini garanti eden genel bir kriter verir [16].

Buna karşılık, Brouwer sabit nokta teoremi (1911) n -boyutlu Öklid uzayda tanımlı olan sürekli bir fonksiyon kapalı bir yörünge üretiyorsa sabit bir noktaya sahip olması gerektiğini söyler [17].

Sabit nokta teoremlerinin kullanımı, özellikle diferansiyel denklemlerin spesifik çözümlerinin belirlenmesinde ve integral denklemin çözümünde birçok alanda geliştirilmiştir.

2.3. ÇEKİCİLER

Çekici (attractor) bir çözüm kümesinin yer aldığı havza ya da bölgeyi tarif etmek için kullanılır. Denklemin tüm çözümleri bu havza içerisine düşer. Kaotik yörüngeler birbirini kesmeden bu havza içerisinde yer alır. Burada literatürde bilinen bazı çekicilerden söz edeceğiz.

2.3.1. Lorenz Çekicisi

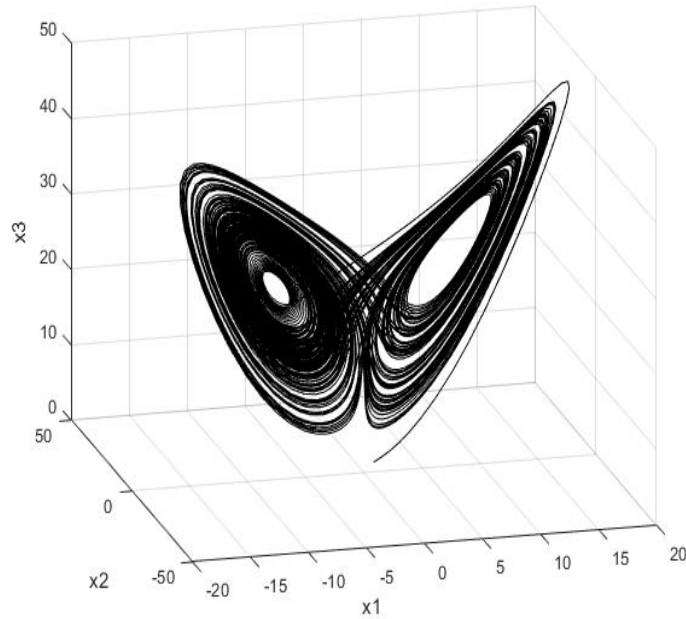
Ünlü Lorenz çekicisinin adı, bir bilgisayar yardımıyla hava değişikliklerini modelleme çabalarında, üç denklemi bir araya getiren ve onları yineleyerek, başlangıç koşullarındaki küçük farklılıkların bir süre sonra büyük sonuçlara yol açabileceğini bulan meteorolog Edward Lorenz'den almıştır. Bu etkiye kelebek etkisi denir. Aşağıdaki Lorenz çekicisi şu

şekildedir:

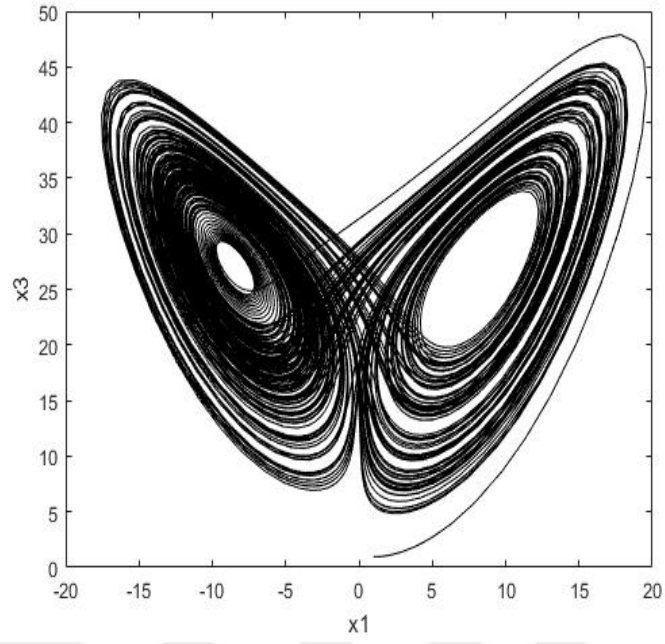
$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \sigma d(y - x), \\ \frac{dy}{dt} &= x(\rho - z) - y, \\ \frac{dz}{dt} &= xy - \beta z,\end{aligned}\tag{2.12}$$

burada σ , ρ ve β parametrelerdir. $\rho = 28$, $\sigma = 10$ ve $\beta = 8/3$ için Lorenz sistemi kaotik çözüme sahiptir.

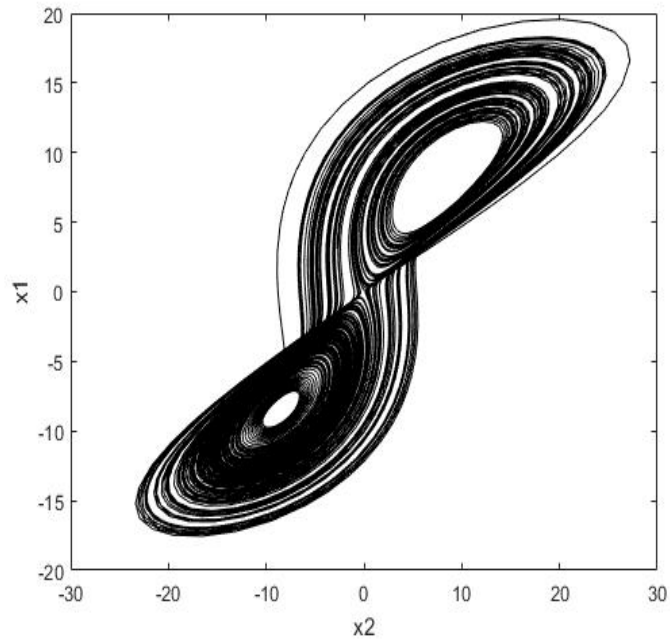
Lorenz çekicisi, Lorenz sisteminin bir dizi kaotik çözümüdür. Popüler medyada "kelebek etkisi", Lorenz çekicisinin gerçek dünyadaki etkilerinden kaynaklanır, yani herhangi bir fiziksel sistemde, başlangıç koşullarının tam bilgisinin yokluğunda (hatta bir kelebeğin kanat çırpmasından kaynaklanan havanın ufacık tedirgemesi bile) kanatları, gelecekteki rotasını tahmin etme yeteneğimiz her zaman başarısız olacaktır. Bu, fiziksel sistemlerin tamamen deterministik olabileceğinin fakat doğası gereği tahmin edilemez olduğunun altını çiziyor. Lorenz çekicisinin kendisinin şekli, grafiksel olarak çizildiğinde, bir kelebeğe benzediği de görülebilir. Lorenz çekicileri faz uzayında çizilerek **Şekil 2.8:** - **Şekil 2.11:** de verilmiştir. Grafiklerde $x \rightarrow x_1$, $y \rightarrow x_2$ ve $z \rightarrow x_3$ seçilmiştir.



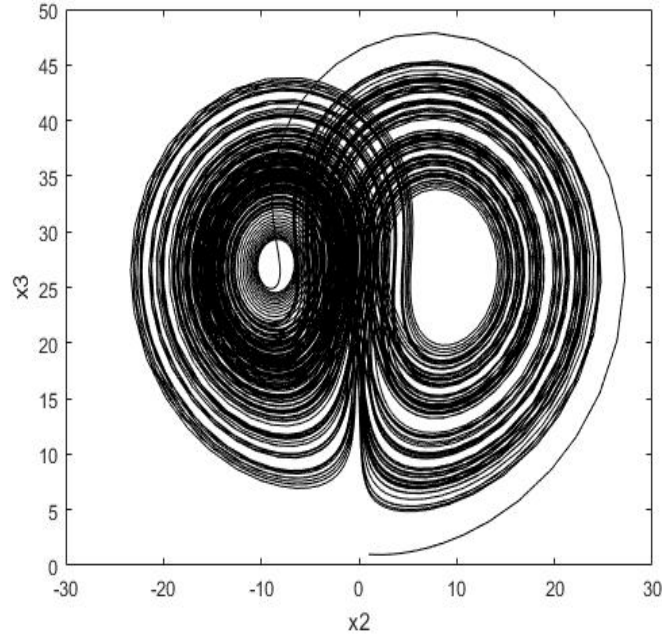
Şekil 2.8: Üç boyutlu Lorenz Çekicisi



Şekil 2.9: Üç boyutlu Lorenz çekicinin $x_1 - x_3$ faz grafiği.



Şekil 2.10: Üç boyutlu Lorenz çekicinin $x_2 - x_1$ faz grafiği.



Şekil 2.11: Üç boyutlu Lorenz çekicinin $x_2 - x_3$ faz grafiği.

2.3.2. Peter De Jong Çekicisi

Bu sistem, dört parametrenin yinelenen etkileşimi tarafından belirlenen gerçekten "garip bir çekicinin" güzel bir örneğini sağlar. Sistem aşağıdaki denklemlerle tanımlanır:

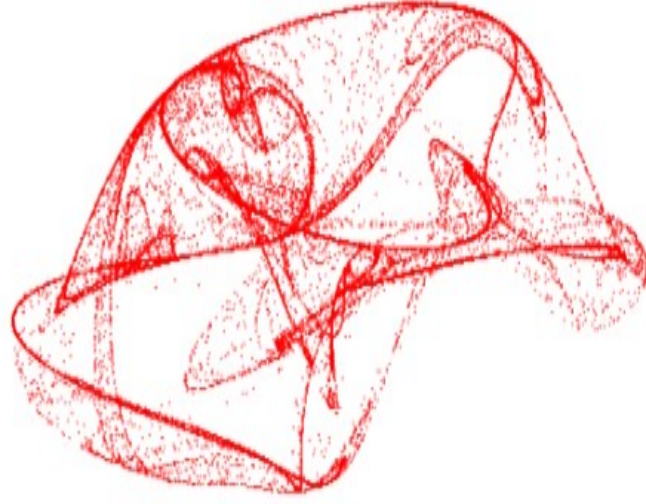
$$\begin{aligned} x_{n+1} &= \sin(ay_n) - \cos(bx_n) \\ x_{n+1} &= \sin(cx_n) - \cos(dx_n). \end{aligned} \quad (2.13)$$

Peter de Jong çekicisi **Şekil 2.12:** de gösterilmiştir [18].

2.3.3. Henon Çekicisi

En çok çalışılan dinamik sistemlerden biri, astronom Michel Henon tarafından Lorenz denklemlerinin Poincaré bölümünün basitleştirilmiş bir modeli olarak tanıtılan Henon çekicisi veya Henon haritasıdır. Henon map aşağıdaki denklemlerle tanımlanır.

$$\begin{aligned} x_{n+1} &= 1 - ax_n^2 + y_n, \\ y_{n+1} &= bx_n. \end{aligned} \quad (2.14)$$



Şekil 2.12: Peter de Jong çekici.

Henon çekici **Şekil 2.13:** de verildiği gibidir [19].



Şekil 2.13: Henon çekici.

2.4. REKABETÇİ SİSTEMLERİN MATEMATİKSEL MODELLERİ

Matematiğin dünyamızda gerçekleşen ve ardın sıra belirli davranışları bir düzene göre hareket eden yapılara uygulamaya matematiksel modelleme denir [20]. Adriyatik Denizi'ndeki balık türlerinin zamana göre dalgalanması ile endişelenen balıkçıların sorusunu ilk olarak 1920'li yıllarda Vito Volterra kendince sormuştur. Acaba bu tür av ve avcı ilişkisi matematiksel olarak modellenenir mi? Bu düşünce sonucunda buna yakın fakat farklı bir bağlamda bir modellemeyi Volterra inşa etmiştir. Bacaer ve Brauer kurduğu modelde balıkların av ve köpek balıklarının avcı düşüncesini esas alarak kaotik bir durum için ilk

matematiksel modellerden birisini ortaya koymuştur [3, 21].

Belirtildiği gibi matematiksel olarak oluşturulan model gerçek yaşamdan alınan bir kesitin matematikle açıklanması veya formülize edilmesidir. Eğer kurulan bu model gerçek yaşamda bulunan davranışı sergiliyorsa, uygun matematiksel araçlar kullanılarak sistemi matematiksel analiziyle daha iyi kavrayabiliriz. Bunun yanı sıra, kurulan model aşamasında, bu düzeni yöneten ve ortaya koyan parametreleri, sistemin çeşitli yönleriyle ele alarak birbirleri arasındaki ilişkilerini ortaya koyabilir ve değişik olasılıkları keşfedebiliriz.

19. ve sonrasında ortaya koyulan matematiksel modelleme algılayışı günümüzde gelişime açık büyük bir araştırma alanıdır. Son yıllarda ortaya konan matematiksel modeller deneysel sonuçlarla elde edilen verilerin hipotezlerinin doğrulama için kullanılırken aynı zamanda yeni model tasarımı, test edilebilmesi ve ihtimalleri olan deneysel yollara kapılar açmıştır. Matematiksel modellerin biyolojik sistemlere, fiziksel sistemlere, karar verme problemlerine, uzay modellerine, endüstriyel problemlere, ekonomik problemlere vb. dair taze bilgiler sağladığı etkileyici durumlar vardır.

Böylece matematiksel modellemenin gelişimi ile hesaplamalı matematik alanındaki gelişmeler doğrudan ilişkilendirilmiştir [20]. Doğanın içerisindeki sistemler karmaşık bir halde birçok ilişkilerin birleşimi sonucu var olmaktadır. İyi bir matematiksel model ise bu dünyadaki tüm kritik şartları ve birbirleriyle ilişkileri birleştirebilmelidir. En azından bu çabada çalışılarak hazırlanmalıdır. Tabi ki bu istenilen model her zaman oluşturulamayabilir. Bazen oluşturulan modelde ilişkilendirmesi önemli görülmeyen faktörler aslında modelin önemli bir şartı olabilir.

Üzerinde çalışılan sistemin temel yönleri bir modelde yetersiz şekilde ele alındığında veya eksik modellere yol açabilecek karmaşıklıklardan kaçınmak için göz ardı edildiğinde sorunlar ortaya çıkar. Geleceğin geçmiş gibi olacağı varsayımları kesin durum olarak ele alınması ise bu matematiksel model için bir sınırlama olacaktır. Böylece girdi verilerinin belirsizliği bu modelin kullanışlılığının asıl amacından saptıracaktır [22].

2.4.1. Deterministik Modeller

Üstel, lojistik, Gompertz ve Bertalanffy şeklindeki deterministik model, kanser hücresi büyümesini modellemek için yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Modeller, zamandaki

değişikliklere göre tümörün hacmindeki değişim oranını tahmin etmek için tasarlanmıştır. Lojistik, Gompertz ve Bertalanffy modelleri ortak bir üstel model modelini paylaşır.

1. Üstel Modeli

Üstel model, kanser büyümesinin erken evrelerinin doğal açıklamasıdır. Üstel modelde, her kanser hücresi, etkilenen bölgede sabit a oranında iki yavru hücreye bölünür. Üstel model

$$dv(t) = av(t) \quad (2.15)$$

şekilde verilir. Burada a kinetik parametredir ve $v(t)$ nser hücrelerinin hacmidir. Üstel modeldeki kanser hücresi büyümesi, kanser popülasyonu ile orantılıdır.

2. Lojistik Modeli

Üstel model, kanser hücresi çoğalmasının uzun vadeli büyüme oranını tahmin etmek için sınırlamalara sahiptir. Bu sorunların üstesinden gelmek için, kanser hücresi büyümesi ve çoğalmasının davranışını açıklamak için bir lojistik model tanıtıldı [23].

Lojistik model denklemi, hücrelerin büyümesi taşıma kapasitesine ulaşana kadar büyümenin boyutla doğrusal olarak orantılı olduğunu açıklar. Bu model, hücreler arasındaki karşılıklı rekabeti yorumlayabilir ve kanser hücresini modellemek için kullanılmıştır [24].

$$\frac{dv}{dt} = av \left(1 - \frac{v}{b} \right) \quad (2.16)$$

3. Gompertz Modeli

Bu model, lojistik modelin genelleştirilmesidir. Bu model, kanser tümörünün gizli aşamalarını çizme yeteneğine sahiptir. Sigmoidal bir eğriye sahiptir ve nihai olarak tüm organizmalar için hücre büyümesinin boyutunu modellemek için uygulanmıştır. Meme ve akciğer kanserinin büyümesi için en iyi tahmin kalitesini sağladığı gösterilmiştir. Bu model ilk olarak 1825'te Gompertz tarafından insan ölüm eğrisini açıklamak için geliştirildi ve bu da birçok araştırmacı tarafından tümör büyüme verilerini uyumlu ve tanımlamak için kullanıldı. Modelin matematiksel denklemi

$$\frac{dv}{dt} = aV \ln \left(\frac{b}{v+c} \right) \quad (2.17)$$

şekilde verilir. a , b ve c , belirli bir veri setini tanımlamak için ayarlanabilen parametrelerdir. V tümörün hacmi ve t zamanın fonksiyonudur. $\frac{dv}{dt}$, tümördeki hücre sayısı ile doğru orantılıdır. Bu model, tümör büyümesini modellemek için geçerlidir [25].

4. Bertalanffy Modeli

Bu model, organizma büyüme modeli olarak tanıtıldı. Bu model, hücre ölümü ile tümör hacminin azaldığını ve yüzey alanı ile ilgili olarak arttığını göstermektedir. Vaidya'ya göre bu model, yeterli insan tümör büyümesini öngörmektedir [24]. Bu modelin denklemi

$$\frac{dv}{dt} = aV^{\frac{2}{3}} - bV \quad (2.18)$$

şekilde verilir. Burada, a içsel büyüme hızıdır, b , antianjiyogenik sürecin büyüme hızı beyan faktörüdür, V toplam tümör hacmi için tanımlayıcı değişkendir ve t , zamandır. Denkleminiz meme kanseri büyüme modelini tanımlar ve klinik verilerle tutarlıdır. Erken tümör büyümesi için bu model, deneysel verilere en uygun olanı gösterir. Ancak Bertalanffy modeli kanser büyümesinin ilerlemesini tahmin etmede iyi olmaya uygundur [25].

2.4.2. Stokastik Modeller

Stokastik model, tümör büyüme süreci ve gelişiminin analizini sağlamak için uygundur. Hücresel metabolizma, enerji gereksinimleri, hormonal salınımlar, solunum ve vücut kitle indeksi, genler, sigara içme ve stres etkisi gibi bireysel özelliklerin kontrolsüz faktörlerini dikkate alır [26].

1. Stokastik Gompertz Modeli

Stokastik Gompertz modelinin sayısal sonuçlarının, deterministik modele kıyasla meme ve serviks kanserlerinin klinik verileriyle tutarlı olduğu gösterilmiştir. Stokastik Gompertz modelinin matematiksel denklemi, büyüme hızı parametresi a 'nın bir Wiener süreci, $W(t)$ ile karıştırılmasıyla formüle edilir.

$$dV(t) = aV(t) - bV(t)\ln V(t)dt + \sigma V(t)dW(t) \quad (2.19)$$

Burada $\sigma > 0$ difüzyon katsayısıdır ve $W(t)$, ortalama sıfır ile Gauss dağılımına sahip bir Wiener sürecidir ve varyans dt , zaman artışı, t ile verilir. Bu matematiksel model, ortalama karekök hatasının (RMSE) düşük değeri ile iyi bir tahmin sağlar. Kansere hücrenin büyümesini etkileyen kontrolsüz faktörleri tanımlar.

2. Stokastik Lojistik Modeli

Deterministik ve stokastik modeller, kanser hücresi sürecinin davranışını tanımlamak için anlamlı modellerdir. Deterministik modeller, Wiener süreci ile gürültülü davranışın varlığını yansıtan en önemli parametreleri bozarak stokastik karşılıklarına genişletilebilir. Lojistik ve Gompertz modelleri, kanser büyüme sürecinin deneysel ve klinik verilerine en iyi şekilde uyar. Üstel ve Bertalanffy modelleri erken kanser büyümesinin ilerlemesini açıklamada iyidir [25].

2.5. KANSER YAYILMA DİNAMİĞİN MODELLENMESİ

İsmi Latince’ de yengeç kelimesinden alan kanser ilk olarak M.Ö. 5. Yüzyılda Hipokrat tarafından bahsedildiği bilinmektedir. Hipokrat’a göre bu hastalık sonucu dokular anormal bir şekilde büyüyerek vücudun diğer bölgesine yayılması sonucunda hastaların ölümüne yol açmaktaydı, aynı sonucunda ölümcül bir hastalık olduğunu tanıtıldı. Milattan öncesine kadar bir tarihe sahip olsa da kanserin hayatımızdaki etkinliğini son 50 yılda oldukça arttığı görülmektedir.

Bu oran günümüz ve 1950 yılı ile kıyaslandığında ise arada iki kat fark olduğu araştırmalar sonucunda tespit edilmiştir [27]. Kalp hastalıkları gibi dünyanın her bölgesinde ölümcül hastalık olarak düşünülen hastalıklar arasına kanser de girmiştir. Dünya Sağlık Örgütü’nün paylaştığı verilere göre 1950-2003 yılları arasında diğer hastalıklardan ölen insanların oranı kanserden ölen hastaların oranına göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu örgütün verilerine göre 2008 yılında kanserden ölen insan sayısı toplam 58 milyonluk ölümün 7.6 milyonudur. Başta Kuzey Amerika ve ardından Batı Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda da yetişkinlerde görülen kanser miktarının büyük bir kısmını kapsamaktadır.

Verilen bu bilgiler sonucunda Birleşik Krallıkta yapılan bir araştırma sonucu her üç bireyden birinin kanser hastalığına ilerleyeceğimiz yıllarda yakalanma beklentisindedir. Kanserle yakalanma eğiliminin bu denli artması, doğrusal davranış sergilememesi ve bu hastalığın

tedavisinin de kesin olarak henüz bilinmemesinden kaynaklıdır. Araştırmalar sonucunda elde edilen istatistiksel rakamlar daha iyi başarılı tedavilerin ortaya çıkabilmesi için bu hastalığın üzerinde durulmasını desteklemiştir. Son on yıl içerisinde kansere sebep olan bazı hücresel ve moleküler mekanizmaların keşfi ile önemli bir ilerleme yakalanmıştır. Bu bulgular sonucunda gözlemlenen yaklaşık 100 adet kanser türü tespit edilmiştir. Kanserlere verilen isimler ise vücut içerisindeki konuma ve temel olarak bozulan hücrenin tipine göre ayrıştırılmıştır.

Bazı bilim adamlarına göre kanser hücrelerini anlamadaki çaba ve bilgiler sonucunda normal hücrelerinde çalışma mekanizmalarındaki anlayış ve kabullerin ilerlettiğini söylemektedir [27–29]. Bu verilerin elde edilmesine rağmen dünya üzerinde birçok hasta şu anda kanser hastası durumundadır. Kanserden oluşan ölümlerin azaltılması için gerekli çok şey bulunmaktadır. Öncelikle tümörün büyümesindeki karmaşık yapıyı anlamak gereklidir. Bu en temel zorluklardan biridir. Diğer taraftan, kanser hücresi davranışının mekanizmaları ile ilgili bilgileri elde etmek, yararlı veriler toplamak için doğru laboratuvar ve yatak başı deneyleri yapmaktır. Çağın getirisi ile, elde edilen yüksek verimli veri yapısı oluşturma ve sürekli artan veri tabanları ile kanser çözüm bulma sürecinde yeni bir umut yarattı. Görünürde büyük bir başarı gibi dursa dahi ve lokal olarak tedavi başarısı vakalarına rağmen, kanser için kesin bir başarı hala beklenilenden uzak bir haldedir. Geliştirilmekte olan kuantum bilgisayarları ve kullanılan algoritmalar ile yakın gelecekte bir sonuca varışın göstergesi olacaktır. Bu sayede veri birikimi, hızlı medikal çözüm, kanserin modellenmesi ve gerekli alternatif yöntemler hız kazanacaktır. Kanser hakkında şu ana kadar yayınlanmış en kapsamlı çalışma 2011’de Hanahan ve Weinberg tarafından ortaya konulmuştur.

Bu çalışma da kanserin birkaç ayırt edici özellik ve etkinleştirme yetenekleriyle incelenirken, tümör ile üç aşamalık bir yaklaşım sunulmuştur. İlk olarak çoğalma, sonrasında büyüme ve üçüncü olarak hücre ölümüne direnme şeklindedir [30].

En önemli sorunlardan biri kanserin yayılmasıdır. Unutulmamalıdır ki kanserin yayılma mekanizmasının tam olarak bilinmemektedir, bu nedenle araştırmacılar kanser hücrelerinin yayılma mekanizmasını matematiksel modeller aracılığıyla tahmin etmenin mümkün olduğunu düşünmektedirler.

Tümör tipi, her hastada büyüklük ve görünüm açısından olduğu kadar zamansal davranış açısından da farklılık gösterir. Çalışmamızda, hareketin ve yayılmanın doğasını ve başlangıç

koşullarına duyarlılığını doğrulamak için fraktal çekici bir tümör büyümesi modeli üzerinde duracağız.

2.5.1. Kanser Nedir?

Hücrelerin normal olmayan bir şekilde büyümesi kanser için yapılacak en basit tanımlardan bir tanesidir. Kanserli hücreler, istenilen birçok çabaya, bunlar içinde bölge kısıtlaması ve besin taşınmamasına rağmen hızla büyümesi devam etmektedir. Yapısal itibari ile normal hücrelerin tam tersine düzensiz bir hal alır, istenilen görevleri yapamaz ve vücut içerisinde istemsiz yayılımlar gösterir. Anormal doku büyümesi sonucu ortaya çıkan tümörler, istemsiz ve kontrolsüzce büyüeyebilen ve bölünerek dağılım gerçekleştiren hücre kümelerinden ibarettir. İnsan vücudunda bu tarz bir bozunma sonucunda dokuların ve organların hasar görerek anormal bir şekilde çoğalması ise o bölgelerin kanserli yapıya sahip olduğunu gösterir.

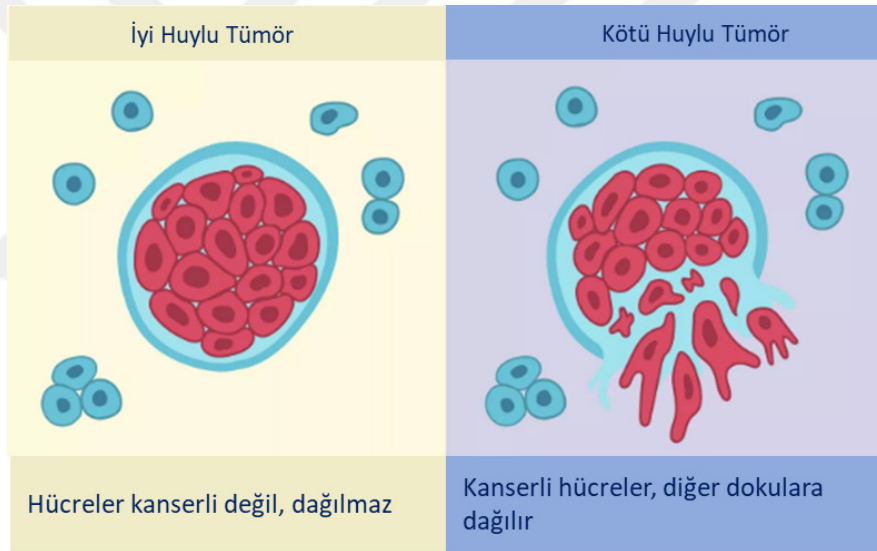
Normal olmayan bir kanser hücresi, DNA da gerçekleşen bir hasarının birikmesi sonucunda normal hücreden gelişir. Gerçekleşen bu DNA hasarı ile genetik mutasyonlar olur ve hücre dağılarak müdahalesiz öldürülmesi çok zorlaşır. Aile bireylerinden taşınan genlerde kanser için doğal bir yönelim ve yatkınlık olabilir. Bu tarz bir kanser riskine yönelimli genin morötesi radyasyonu, kanserojen kimyasallar veya başka bir kanser etkisi sağlayan dış etkenlere kalması sonucunda gen üzerinde mutasyon oluşması beklenir ve böylece yapı kanser hücresine dönüşmüş olur. Burada hücrenin ölmemesini sağlayan şey yapısal mutasyondur. Etraftan gelen hücre için büyüme sinyalinin etkisi artık ortada kalmaz ve mutasyona uğramış hücre dağınık bir şekilde büyümeye başlar [30, 31].

Mutasyonla oluşan kanser hücresi çevresindeki dokulardan besin arayışına girer ve düzenli hücrelere nazaran gereğinden hızlı çoğalır [32]. Vücuttaki tümörün gelişimi tümörün bulunduğu yer hücre tipine ve elde edeceği besin kaynağına dayanır. Büyüme şekillerine göre tümörleri iki kategoride inceleyebiliriz. İlk grup olarak gelişimi itibariyle daralmış bir alanda bulunan ve iyi huylu farklılaşmış hücrelerden oluşur. İkinci grup ise dokuları hakimiyeti altına alan, vücut içerisinde başka bölgelere taşınabilen ve kötü huylu farklılaşmış hücrelere dönüşebilen grup olarak bilinir.

2.5.2. İyi Huylu Ve Kötü Huylu Tümör

Kanserli olmayan tümörler iyi huylu veya kanserli olan tümörler kötü huylu olarak tanımlanır. Bu tümör çeşitleri **Şekil 2.14:** de verilmiştir. İyi huylu tümörler yayılcı olmazken yavaş büyümektedir. Diğer yandan kötü huylu tümörler beklenen hücre büyümesinden daha hızlı büyürler ve yakındaki dokuları işgal edip vücudun diğer noktalarına saçılabilirler [33].

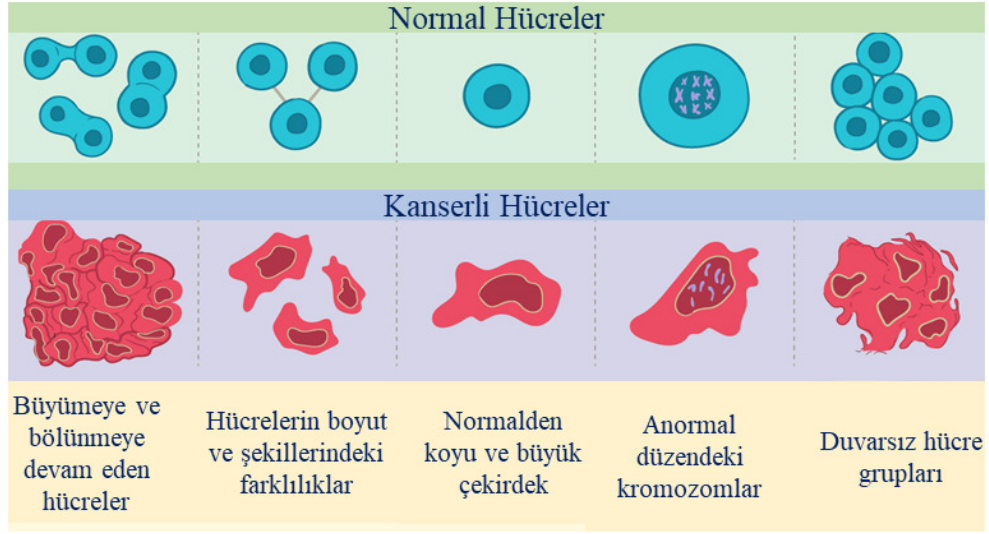
Bu iki tümörlerden yola çıkılarak kısaca kötü huylulara sahip kişilere kanserli hasta tanısı koyulabilmektedir ve derecesine göre hastanın ölümle yaşam arasındaki sınırını belirlemektedir [34].



Şekil 2.14: İyi huylu tümör (solda), kötü huylu tümör (sağda).

2.5.3. Kanser Büyümesi Ve Metastazı

Bir bireyin sağlıklı olma koşulunda, hayatını idame ettirebilmesi için gerek duyduğu aktivitelerde trilyonlarca hücre büyür ve bölünür. Karakterlerine ve tipine göre sağlıklı olan nitelendirilen hücrelerin belirli bir doğum ve ölüm döngü mekanizması vardır. Her ölen hücrenin yerinin veya hasarlı olan hücrelerin yerini yeni doğan hücreler yer alır. Fakat, işini içerisine giren DNA mutasyonu ile hücre yapısını bozar ve kanserli bir hal alır. Bu sebepten dolayı yapısal anormallikler ortaya çıkar. Normal ve kanserli hücreler arasındaki temel farklar **Şekil 2.15:** da verilmiştir.



Şekil 2.15: Normal ve kanserli hücreler arasındaki fark.

Her bireyin genlerinde nesillerce aktarılan bir yapı bulunur ve buna DNA denir. Hücrenin yerine getireceği görevleri ve yaşamsal olarak göstereceği faaliyetleri bu DNA sarmalındaki kodlama belirler. DNA üzerinde mutasyonlar sürekli olarak gerçekleşir ancak bu mutasyon kötü yapıya sahip olan sarmalın düzene girmesi şeklindedir. Kısacası bu mutasyon şekli kanserin tam tersi görevini üstlenmektedir.

Eğer ki bu hata sarmalı düzenlenemezse o zaman hücre içerisindeki genetik bozukluk başlar ve hücre kanserli hale gelir. Mutasyonlar ile yenilenmesi gereken hücre ölmek, yeniden oluşturulmak yerine farklı bir hale dönüşerek istenmeyen bir hücre ortaya çıkartır. Bu hücreler tümör olarak bilinip bulunduğu bölge ve boyuta göre çeşitli sağlık sorunlarını ardında getirir [35].

2.5.4. Tümörün Farklı Evreleri

Kanser hücrelerinin büyümesi genel olarak, avasküler, anjiyogenez ve metastaz olmak üzere üç aşamaya ayrılır [32]. İlk aşama olarak bahsedilen avaskülerde, tümör lokal bir alanda büyür ve yakın dokulardan gerekli ihtiyaçları karşılar. İlk aşama olarak ve iyi huylu kanserin olduğu bilinen bu aşamada tümör yavaş büyüme hızına ve hayatı tehdit etmeyen davranış sergiler. Diğer iki aşamaya nazaran avasküler evresinde kendini sağlamlaştırma ve büyütme odaklı tümör besin ve hücre gelişimi odaklıdır. Geçen zaman itibarıyla tümörün büyüme hızında ivmelenme olur. Yetersiz besin alımı diye düşünülen o bölgeden başka alanlara yayılma isteği doğurur. İkinci aşama olan anjiyogenezde, yeterli besini bulunmayan

tümör en yakındaki kan damarlarına besin ihtiyacı için uyarı verir. Tümörün bu evrede gelişmesine sebep olan şey kan damarlarından elde ettiği besindir. Ardından, kan damarları ile kurulan bağdan ötürü tümör hücreleri çoğalır ve hücre artıkları damarların içine akar. Artık damarların içerisinde bulunan bu hasarlı hücreler ilk bulunduğu konumdan ayrılarak vücudun diğer bölgelerine dağılabilir. Bu aşamaya ise üçüncü aşama yani metastaz ismi verilir.

Metastaz evresi sonucunda tümör yayılımcı bir davranış sergileyip ilk noktadaki gelişimini gösterdiği gibi dağıldığı yerlerde de aynı şekilde üremeye ve gelişime devam eder. Farklı noktalara konumlanan tümörler artık başka bir noktanın da hasarlı olabilmesi için av üssü olarak davranış gösterir. Anjiyogenez ve metastaz aşamalarında kanser rasgele dağılım ile gelişir ve büyür. Bu evreler kötü huylu olarak tabir edilen aşamalardır [27]. Tedavi şekli bu durumda zorlaşır, verimsizleşir ve etkisiz hale gelebilir. İlk aşama olan avasküler evrede tümörün saptanması, kanserin tedavisini oldukça yüksek oranda başarıya ulaştırır.

2.5.5. Kanser Büyümesinin Matematiksel Modellenmesi

Matematiksel modeller kurarak kanser üzerinde araştırmalar yapmak biyolog, klinisyen, onkolog, eczacı, pratisyen hekim, radyolog, matematikçi ve mühendisleri bir arada bulundurabilecek disiplinler arası önemli bir çalışmanın iyi örneğidir. Tümörün davranışını açıklamak için birçok matematiksel model geliştirilmiş olsa da bu konuda matematikçilerin ve mühendislerin önemi son zamanlarda anlaşılmıştır ve bu sayede modellerdeki gelişim çok hızlı bir şekilde geliştirilebilmiştir [36].

1995 ile 2008 yılları arasında tümör üzerinde yapılan araştırmaların artış eğilimi üzerinde olduğu literatürde görünmektedir [37]. Önerilecek modeller, üzerinde çalışılan sistemlerin tarama alanına bağlı olarak sürekli, ayırık ve hibrit modeller adları altında sıralanabilir [75]. Bilindiği üzere dokular ve hücre ölçekleri süreklilik ve kesikli modeller tasarlanarak incelenir. Bu aşamadan sonra dokuların üzerindeki hücre ölçeği tesirini öğrenebilmek için hibrit modellerden yardım alınır. Tabi burada kullanılan her modelin avantajı olduğu gibi dezavantajı da bulunmaktadır. Tümörlü hücrelerin büyüyerek geçtiği aşamaları matematiksel modellerle ele alan ayrıntılı çalışılmış birçok derleme makalesi literatürde bulunmaktadır [38–41]. Başka bir çalışmada ise 20. yüzyılın başlarından şu ana kadar hazırlanmış katı tümör hücresinin matematiksel modelleme ve yaklaşımlarından derinlemesine bahsedilmiştir.

Farklı modellerin üzerinde yürütülen çalışmalar sonucunda bu matematiksel modellerin üzerinde dengeli bir şekilde durulması öngörülmüştür. Bu tarz bir çalışmanın deneysel ve teorik sonuçların birbirlerini tamamlaması için yapılması oldukça yararlıdır. Aksi halde oluşturulacak matematiksel metotların hastalar için kesin sonuçlar vermesi beklenmemelidir. Bu duruma örnek verilmek gerekirse avasküle ve vasküler tümör gelişiminin matematiksel modellemeleri istenilen birçok şartı sağladığı bilinmektedir. Avasküler tümör modelleri içerisinde vasküler, sferoid, tümör yayılımı ve metastaz modellerini kapsamaktadır. Geniş kapsamlı tümör büyüme modelleri bu konu hakkındaki en gerekli kaynak olacaktır. Tina ve arkadaşları avasküler tümör büyümesi üzerinde sürekli ve ayrık matematiksel modeller kurarak bu tarz bir çalışmanın örneğini göstermiştir [32]. Çalışmada, avasküler tümörünün gelişiminin karmaşık biyokimyasını, biyolojisini ve başlangıç parametreleri tam olarak düşünmeden kurulan matematiksel modellerin basit seviyede kaldığının üzerinde bahsedilmiştir. Bu çalışmadaki diğer bir katkı ise kanserin iki yönlü modellemesinin örnekleridir. Böylece deneysel sonuçlarla bilimsel adımlar test edilirken diğer bir taraftan teorik fikirler ile sonuçların yaklaşık değeri üzerinde bir bakış sağlamışlardır. Yalnızca bununla kalmayıp süreklilik modeli sekmesi ile tümörün matematiksel modellenmesinin biyolojik etkisine bakmışlardır. Farklı alanlar ve mekanikler ele alınarak yapılan bu modelleme doku ve ayrık model teorisini incelemektedir. Bu veriler ışığında ayrık modelin iyileştirilmesi ile 10nm ye kadar yani mezoskopik ve mikroskopik alanlarda ortaya çıkan olayların incelenmesi ve bu sayede teknolojik olarak kanserdeki gelişmelerin artacağından bahsedilmektedir [32]. Hücre çapında elde edilen bilgiler genelleme yapılarak büyük ölçekli modellenir ve tümörün makro boyutlardaki davranışında kullanılır. Bulunan diğer bir makalede ise matematiksel modellemelerin kapsamlı bir kategorizesi literatüre sunulmuştur [40]. Temelde göze alınan özellikler tümörün morfolojik yapısı ve gelişiminin yaklaşık zamansal hesabı kliniklerde elde edilen verilerin doğrultusunda süreklilik modeli, yorumlanması ve model çaplandırılması üzerinedir. Güncel veriler ile farklı boyutlarda kanserin yapısal kaotikliği için içine katılması modeli çok daha karmaşık bir hale getirmektedir. Başlangıç parametrelerinin önemi yukarıdaki yapılan çalışmaların ikisinde de bahsedilmiştir. Kurulan modelin parametreleri iyi tayin edilirse istenilen tarama alanı ve fiziksel olarak anlamlı bir modelin oluştuğunu garanti edebilir. Önemli olan daha geniş kapsamlı kriterler belirlemek ve bu kriterlerin ışığında daha gerçekçi bir matematiksel model kurabilmektir.

2.5.6. Geçmişte Çalışılmış Tümör Büyüme Modelleri

Günümüze kadar tümörle ilgili alanda oldukça fazla hesaplama modeli ortaya koyulmuştur. Avasküler tümör büyümesi [42], anjiyogenez [43], vasküler tümör büyümesi [44], istila [42], metastaz [44], mikro çevresel faktörlerin tümör büyümesi üzerindeki etkisini inceleyen [45], ve hatta tedavi üzerinde bile örnekleri bulunmaktadır [38]. Literatürde birçok çalışmanın içeriğinin tümörün gelişimi ve istilasının matematiksel modellerinin ve ayrıca hesaplandığını bilinmektedir [46]. Hibrit ve büyük skalalı modellerin geniş çaplı birçok çalışmanın yapıldığı bilinmektedir [47, 48]. Başka çalışmalarda kanserin biyolojik yapısı hücre bazlı ve büyük ölçekli alanlarda matematiksel olarak modellenmiştir. Tümörün düzensiz yayılımı ve artışı, tümörün ölüme karşı bağışıklığı, anjiyogenez, istila ve metastaz gibi bazı fark yaratıcı özelliklerin modellenmesi, bağışıklık zayıflatılması ve metabolik değişiklikler üzerinde ayrıntılı bir şekilde durulmuştur [49–51].

Yakın zamanda Züleyha ve arkadaşları bir GBM gelişimini izleyebilmek için iki boyutta kurulan ve Creutz hücresel otomat algoritmasıyla çalışan bir model tanıttılar. Bu modelin adı Ising modelidir. Çalışmada sağlıklı hücreler ve tümörlü hücreler arasındaki faz geçişleri matematiksel olarak modellenmiştir [52]. Tamamlayıcı bir teori olarak Anderson, sağlıklı bir hücrenin tümör invazyonu sonucu durumunu inceleyecek hibrit bir model önerisinde bulunmuştur. Kanser artımıyla, mutasyona uğrayan hücrelerin heterojen bir hücre gruplaşmasına yol açtığı öğrenildi [70]. Bunu takip eden başka bir modellemede vaskülarize dokuda hibrit kurulmuş matematiksel tümör modelinin uzay ve zamana dağılmış bir heterojen yapısı araştırılmıştır [54]. Kanser ilerlemesi ve tümörden kaynaklı heterojen metabolizmanın tedavideki tepkileri ve ortaya çıkan sonuçları araştırılmıştır. Sonuçlara göre, ilaç seçimi ile tümör kaynaklı yapı bozulmasının bir tümörün genotip saldırganlığını farklılaştıracağını öne sürdüler. Avasküler bir tümör gelişiminin farklı bir matematiksel modeli ise yine literatürde bulunabilmektedir [55]. Bu çalışmada hücrenin dinamikliği, üremesi, ölümü, besin aktarımı ile gen taşınım ve mutasyonu belli ilkeler altında düşünülerek iyi ve kötü huylu tümör diyagramı kurulmuştur.

Tümörlerin gelişimi ve büyümesi üzerindeki çevre faktörleri bazı çalışmalarda incelenmiştir [56]. Bununla birlikte, Patel ve arkadaşlarının çalışmasında oksijen dolaşımının diğer metabolik faktörlerden daha az alakası üzerinde durulması, çalışmalarının odak noktasının

tümör invazyonunun özellikle mikro çevresel şartlardan etkilenmesi olduğu savunulmuştur [57]. Başka bir yerde oksijen dağılımının matematiksel modeli sunularak kan damarları fizyolojisi ve yoğunluklarının dağılımı incelenmiştir [58].

Tümör hücresinin tahmini olarak dönüşümüne de basit denklemler yardımıyla biyolojik hipotez ve edilen bulgularla ulaşmaya çalışılmıştır. Karmaşık yapıya sahip olan tümörlü hücreyi anlamadaki diğer bir katkı ise düzensiz yapısından kaynaklı dağılımıdır. Oksijen, glikoz ve laktik asit gibi uzaysal dağılım parametreleri de tümörün gelişiminde önemli bir yere sahiptir.

Bazı araştırmacılar tümör büyümesi ve metastazını modellemek için garip-çekicilerin kullanılmasını önermişlerdir [59]. Lineer davranış göstermeyen ilişkilerle sahip dört boyutta hazırlanan uzay-zaman bazlı kanser modelidir. Tümörün cinsi aynı olsa bile hastalar arasında gösterdiği uzay-zaman davranışları ayrıdır. Bunun sebebi kaotik sistemlerde başlangıç koşullarının sonuca etkisinin farklı sonuçlar üretmesidir. Yani başlangıçtaki bireyin durumu diğer bireyden genetik ve fizyolojik olarak farklılıklar göstereceğinde elde edilecek sonuçta da değişiklikler ortaya çıkması beklenmektedir.

Bahsedilen modelin amacı matematiksel olarak kalsongenez ve metastaz evrelerini veren davranış haritasının çıkartılmasını sağlamaktır. Uygun bir kaotik büyük ölçekli kanser istilası ve çürüme modeli sunulmuştur. Yeni modelde, mevcut hibrit büyük ölçekli Anderson-Chaplain modelinde lineer olmayan bağlantı eklenerek formülize edilmiştir. Bu model istenilen kaotik davranışın yanında bir de tümör gelişiminin başlangıç parametrelerine hassas bağımlılığını açıklar. Tümörün efektif bir şekilde kontrolü kanserden ortaya çıkan ölüm oranlarındaki azalmayla karşımıza çıkar. Ayrıca bu model karsinogenez için gerekli bir çözüm sunarak metastaz için bir matematiksel yaklaşım sunar.

Bir diğer araştırmada ise tümör hücrelerinin evrimi için yeni bir model kurulup analizler yapılmıştır [60]. Modelde topluluk hareketlerinin davranışlarından feyz alınmış ve tümör hücreleri ile sağlıklı olan hücreler arasındaki etkileme ve çekişmeler göz önünde bulundurulmuştur. Ayrıca Lyapunov üsteli ve fraktal geometrinin de dinamikte etkili olduğu bu çalışmada gösterilmiştir.

3. MALZEME VE YÖNTEM

Bu bölümde yüksek boyutlu Lotka-Volterra bağlaşıklık denklem sistemi ve kanser yayılmasını modellemek için önerilen denklem sistemleri tanıtılacaktır.

3.1. YÜKSEK BOYUTLU LOTKA-VOLTERRA SİSTEMİ

Lotka-Volterra'nin n -boyutlu rekabetçi sistemi aşağıdaki gibi verilir [61].

$$\frac{dx_i}{dt} = r_i x_i \left(1 - \sum_{j=1}^n a_{ij} x_j \right) \quad i = 1, \dots, n. \quad (3.1)$$

burada x_i herhangi bir t anında i popülasyondaki birey sayısı, r_i büyüme oranı ve a_{ij} ise etkileşim parametresidir. Etkileşim matrisi taşıma kapasitesi içine sürüklenirse, Eğer ($r_i = \gamma_i$) ve ($a_{ij} r_i = v_{ij}$) ise, rekabetçi Lotka-Volterra n -boyutlu sistem aşağıdaki gibi yazılabilir:

$$\frac{dx_i}{dt} = x_i \left(\gamma_i - \sum_{j=1}^n v_{ij} x_j \right) \quad i = 1, \dots, n. \quad (3.2)$$

Rekabetin oluşabilmesi için v_{ij} değerlerinin pozitif olması gerekir. Türler arasındaki karşılıklı rekabet, i ve j için $v_{ij} > 0$ olmasını zorunlu kılar çünkü v_{ij}, j türünün i türünün popülasyonu üzerindeki etkisini gösterir [63]. Eğer $v_{ij} > 0$ ise Lotka-Volterra sistemi rekabetçidir [63]. Genel olarak, rekabetçi bir Lotka-Volterra sistemi (3.2), v_{ij} etkileşim matrisindeki tüm değerlerin kesinlikle pozitif olduğu bir sistem olarak tanımlanır [64].

Denklem (3.1) veya (3.2) düşük ve yüksek boyutlu Lotka-Volterra bağlaşıklık denklemlerine genelleştirilebilir [5, 66]. Örneğin üç türün etkileşimi için

$$\frac{dx_i}{dt} = \gamma_i x_i - \sum_{j=1}^3 K_{ij} x_i x_j \quad i = 1, 2, 3. \quad (3.3)$$

ya da dört türün etkileşimini

$$\frac{dx_i}{dt} = \gamma_i x_i - \sum_{j=1}^4 v_{ij} x_i x_j \quad i = 1, \dots, 4. \quad (3.4)$$

şeklinde yazabiliriz. Bu denklemlerin çözümleri için γ_i , v_{ij} elemanlarını aşağıdaki gibi bir etkileşim matrisi olarak seçeceğiz [66].

$$v_{ij} = \begin{bmatrix} K_{11} + v_{41} & K_{12} + v_{42} & K_{13} + v_{43} & v_{44} - \gamma_1 \\ K_{21} + v_{41} & K_{22} + v_{42} & K_{23} + v_{43} & v_{44} - \gamma_2 \\ K_{31} + v_{41} & K_{32} + v_{42} & K_{33} + v_{43} & v_{44} - \gamma_3 \\ v_{41} & v_{42} & v_{43} & v_{44} \end{bmatrix} \quad (3.5)$$

Daha önce belirtildiği gibi, dört grup arasında rekabet olması için etkileşim matrisindeki v_{ij} tüm değerlerin kesinlikle pozitif olması gerekir [5, 66]. Bu denklem sistemini çözmek için matris içerisinde yer alan sabitlerin değerlerini $v_{41} = v_{42} = v_{43} = 0.5$, $v_{44} = 1.8$, $\gamma = 3.3$, $\gamma_1 = 1.1$, $\gamma_2 = -0.5$, $\gamma_3 = 1.75$ ve etkileşim matrislerini

$$K_{ij} = \begin{bmatrix} 0.5 & 0.5 & 0.1 \\ -0.5 & -0.1 & 0.1 \\ 1.55 & 0.1 & 0.1 \end{bmatrix} \quad (3.6)$$

şeklinde seçeceğiz. Bu parametreler bu denklem sistemleri için test edilen ve kaotik çözüm veren değerlerdir. Bu parametreler kullanılarak etkileşim matrisin v_{ij} son formu

$$v_{ij} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 0.6 & 0.7 \\ 0 & 0.4 & 0.6 & 2.3 \\ 2.05 & 0.6 & 0.6 & 0.05 \\ 0.5 & 0.5 & 0.5 & 1.8 \end{bmatrix} \quad (3.7)$$

şekline gelir.

3.2. KANSER YAYILMA MODELİ

Bu model, hücresel ve çevresel faktörleri aynı anda ve etkileşimli olarak dikkate alır. Bu Model, hibrit olarak sınıflandırılır, çünkü sürekli deterministik bir model (bir reaksiyon-difüzyon kemotaksis denklemleri sistemine dayanan) kimyasal ve hücre dışı matris *ECM* kinetiğini kontrol eder ve ayrı bir hücresel otomata benzeri model de hücre göçünü ve etkileşimini kontrol eder [68–76].

Tümör hücreleri, matris-metalloproteinazlar *MMs*, matris parçalayıcı enzimler *MDEs* ve oksijenin etkileşimleri dört birleştirilmiş oranlı *PDEs* ile tanımlanır.

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D_n \nabla^2 n - \chi \nabla \cdot (n \nabla f), \quad (3.8)$$

$$\frac{\partial f}{\partial t} = -\delta m f, \quad (3.9)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = D_m \nabla^2 m + \mu n - \lambda m, \quad (3.10)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D_c \nabla^2 c + \beta f - \gamma n - \alpha c, \quad (3.11)$$

burada n tümör hücre yoğunluğunu gösterir,

f , *MM* konsantrasyonudur,

m , *MDE* konsantrasyonuna karşılık gelir, ve c oksijen konsantrasyonunu belirtir, dört değişken (n, m, f, c) 3-boyutlu uzaysal değişken x ve zamanın t fonksiyonlarıdır,

MDE konsantrasyonuna bağlı *MM* konsantrasyonunun sadece zamansal gelişimini gösteren (3.9) hariç tüm denklemler difüzyonu temsil eder,

D_n , tümör hücre katsayısıdır,

D_m , *MDE* katsayısıdır ve $D_c > 0$, oksijen difüzyon katsayısıdır,

$\chi, \mu, \lambda, \delta, \alpha$, ise pozitif sabitlerdir.

Diğer terimler sırasıyla:

$\chi \nabla \cdot (n \nabla f)$, Haptotaksis (Hücrelerin doğrusal hareketliliği),

μn , Tümör hücresi tarafından MDE üretimi,

λm , MDE 'nin bozulması,

$\delta m f$, MM' nin MDE tarafından bozulması,

αc , oksijenin doğal çürümesi,

γn , oksijen alımı ve βf , MM ile oksijen üretimi.

Hibrit yapısı nedeniyle (ayrık varlıklar olarak ele alınan hücreler ve sürekli konsantrasyonlar olarak ele alınan mikro-çevresel parametreler).

4-boyutlu (4D) model (3.8)-(3.11), kanser biyologları tarafından kanser istilasında önemli olarak kabul edilen hücresel ve mikro-çevresel parametrelerin deneysel ölçümleriyle doğrudan bağlantılı olabilir.

Ayrıca, modelin temel birimi hücredir ve tümörün karmaşık kolektif davranışı, yaşam döngüsüne etki eden faktörler ile tek tek hücrelerin hareketi arasındaki etkileşimlerin bir sonucu olarak ortaya çıkar [68, 70, 71, 74–76].

Gerçekçi parametre değerleri kullanmak için, (3.8)-(3.11) hız denklemleri sistemi boyutsuzlaştırılırsa 4-boyutlu ölçekli hız PDE'leri [70] sistemi

$$\frac{\partial n}{\partial t} = d_n \nabla^2 n - \rho \nabla \cdot (n \nabla f), \quad (3.12)$$

$$\frac{\partial f}{\partial t} = -\eta m f, \quad (3.13)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = d_m \nabla^2 m + \kappa n - \sigma m, \quad (3.14)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = d_c \nabla^2 c + \nu f - \omega n - \phi c. \quad (3.15)$$

elde edilir. Ref.,[70]'da boyutsuz parametrelerin değerleri şu şekilde seçildi: $d_n = 0.0005$, $d_m = 0.0005$, $d_c = 0.5$, $\rho = 0.01$, $\eta = 50$, $\kappa = 1$, $\sigma = 0$, $\nu = 0.5$, $\omega = 0.57$. $\phi = 0.025$. Seçilen bu parametre değerleri deneysel verilele uyumludur.

Boyutsuz uzaysal-zamansal AC modelinden (3.12)-(3.15), tüm uzaysal türevler ihmal edilerek ayrıklaştırma yapıldı ve aşağıdaki basit 4-boyutlu zamansal dinamik sistem elde

edildi:

$$\dot{n} = 0, \quad (3.16)$$

$$\dot{f} = -\eta mf, \quad (3.17)$$

$$\dot{m} = \kappa n - \sigma m, \quad (3.18)$$

$$\dot{c} = \nu f - \omega n - \phi c. \quad (3.19)$$

Bu denklem sistemi verilen parametre kullanılarak çözüldüğünde tamamen farklı kantitatif değerlere sahip dört konsantrasyon arasında neredeyse hiç eşleşme olmaksızın neredeyse doğrusal bir zaman davranışı gösterilmiştir [68, 70, 71, 74–76]. Sistemin (3.16)-(3.19) değiştirilmiş bir versiyonunun tümör büyümesinin kaotik bir tanımına yol açıp açmayacağını görmek için dört yeni parametre tanıtıldı, α , β , γ ve δ parametreleri kullanılarak

$$\dot{n} = 0, \quad (3.20)$$

$$\dot{f} = \alpha \eta (m - f), \quad (3.21)$$

$$\dot{m} = \beta \kappa n + f(\gamma - c) - m, \quad (3.22)$$

$$\dot{c} = \nu f m - \omega n - \delta \phi c. \quad (3.23)$$

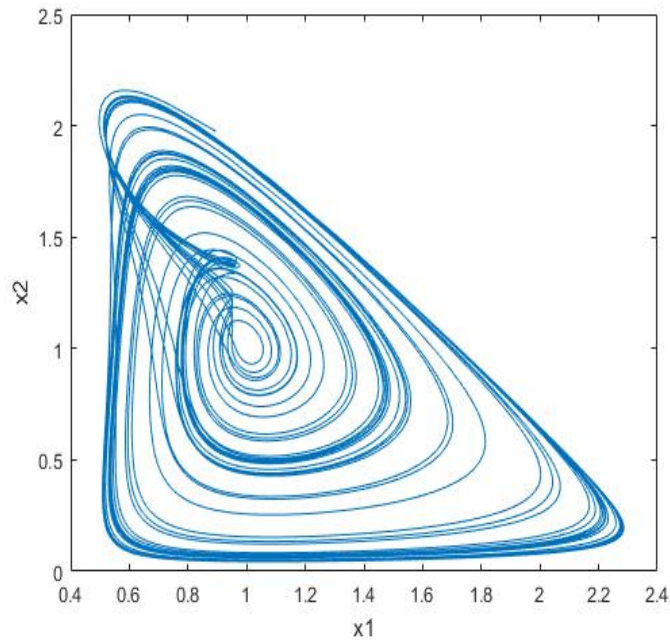
burada α , tümör hücre hacmi (proliferasyon/proliferasyon olmayan fraksiyon), β Glikoz seviyesi, γ tümör hücrelerinin sayısı ve δ , yüzeyden difüzyon doyma seviyesidir. Parametrelerin (α , β , γ , δ) tanıtılması, tümör hücre şeklinin temeldeki kuvvetler dengesinin ve kimyasal reaksiyonların görsel bir tezahürünü temsil etmesi gerçeğiyle motive edildi [77]. Bu denklem sistemini çözmek için parametre değerleri $\alpha = 0.06$, $\eta = 50$, $\kappa = 1$, $\nu = 0.5$, $\omega = 0.57$, $\phi = 0.025$, $\beta = 0.05$, $\gamma = 26.5$, $\delta = 40$ şeklinde seçilecektir. Bu değerler deneysel verilerle uyumludur.

4. BULGULAR

4.1. YÜKSEK BOYUTLU BAĞLAŞIK DENKLEM SİSTEMİ İÇİN BULGULAR

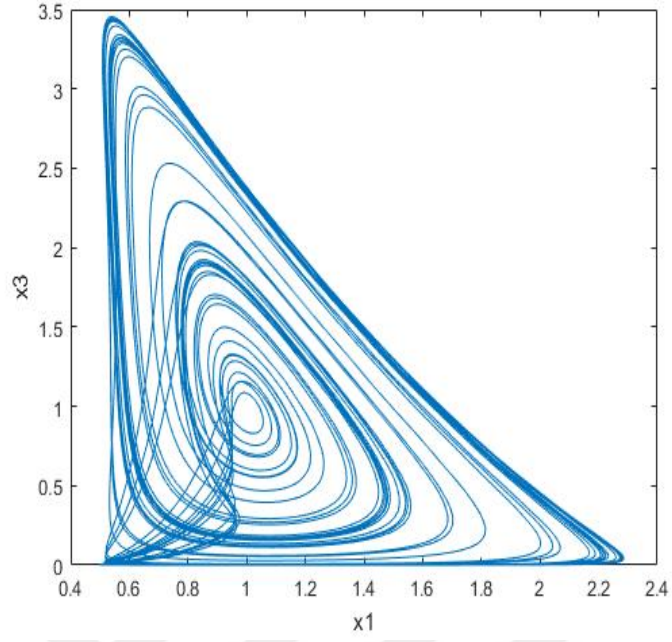
4.1.1. Lotka-Volterra Sisteminin Faz Uzayı Çözümleri

4-değişkenli Lotka-Volterra denklemi seçilen parametreler kullanılarak Matlab yardımıyla nümerik olarak çözüldü ve her değişkenin zaman evrimi elde edildi. Bu denklem sisteminin faz uzayı grafikleri elde edilerek **Şekil 4.1:** - **Şekil 4.6:** da verildir. Her bir faz uzayı grafiğinden görüleceği üzere çözümler bir çekici etrafında kümelenmektedir. Yani faz uzayı temsilleri çekicilere sahiptir. Yörüngelere dikkatlice bakıldığında birbirini kesmediği görülmektedir. Bu şekiller burada ele aldığımız 4-değişkenli Lotka-Volterra tipindeki bağlaşıklık denklemin kaotik çözümler vermekte olduğunu ifade etmektedir.

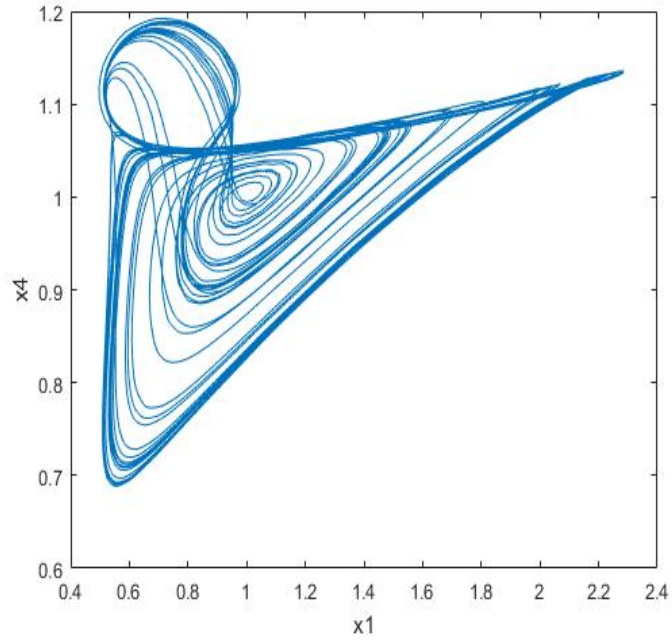


Şekil 4.1: 4-boyutlu Lotka-Volterra çekicinin $x_1 - x_2$ faz grafiği. Başlangıç noktaları: $t = 0$, $x_1 = 0.859$; $x_2 = 1.975$; $x_3 = 0.0003$; $x_4 = 1.046$. Çizim $t_1 = 100$ 'den $t_2 = 1000$ 'e kadardır.

Yukarıdaki faz uzayı temsillerini daha iyi yorumlamak için sabit noktaların analizlerini yapmak ve Lyapunov üsteli elde etmek gerekmektedir. Tezin ilerleyen aşamasında bu

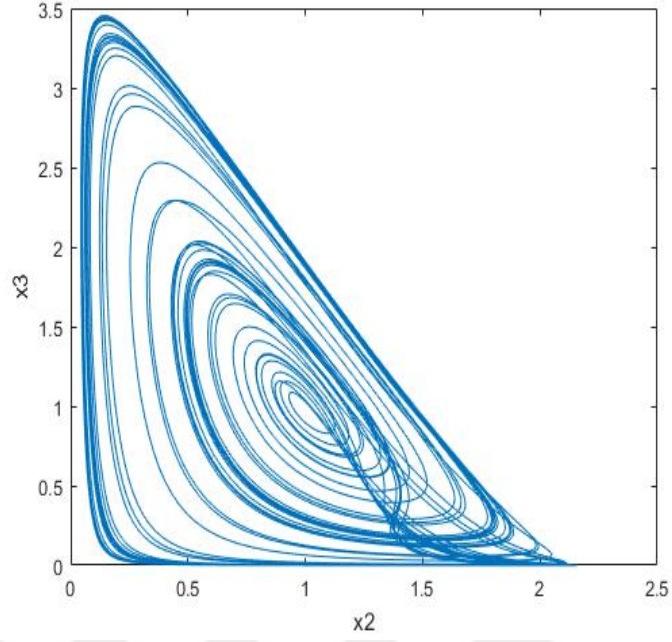


Şekil 4.2: 4-boyutlu Lotka-Volterra çekicinin $x_1 - x_3$ faz grafiği. Başlangıç noktaları: $t = 0$, $x_1 = 0.859$; $x_2 = 1.975$; $x_3 = 0.0003$; $x_4 = 1.046$. Çizim $t_1 = 100$ 'den $t_2 = 1000$ 'e kadardır.

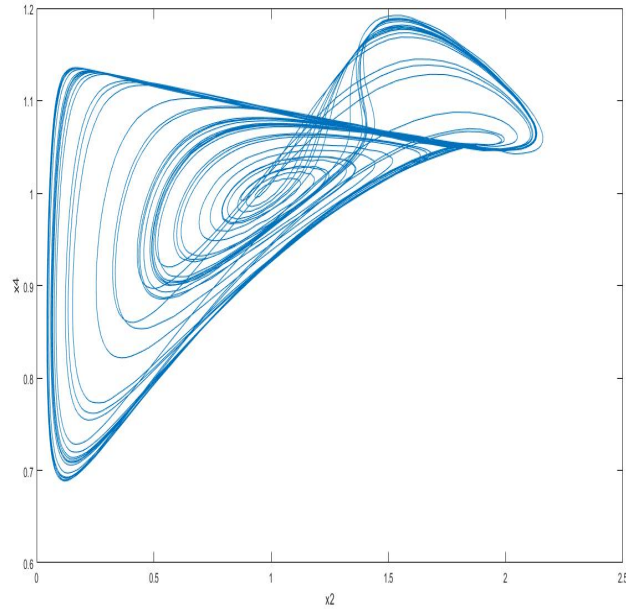


Şekil 4.3: 4-boyutlu Lotka-Volterra çekicinin $x_1 - x_4$ faz grafiği. Başlangıç noktaları: $t = 0$, $x_1 = 0.859$; $x_2 = 1.975$; $x_3 = 0.0003$; $x_4 = 1.046$. Çizim $t_1 = 100$ 'den $t_2 = 1000$ 'e kadardır.

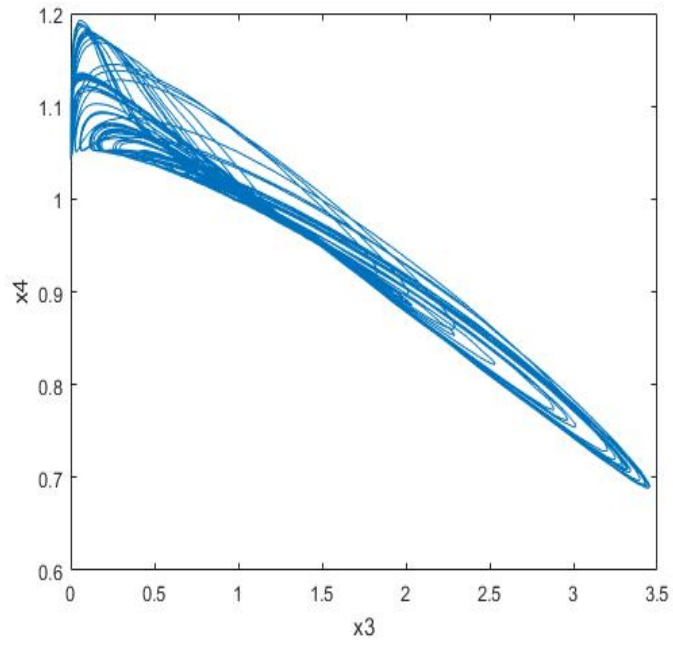
konuları ele alacağız ve kaos analizine devam edeceğiz.



Şekil 4.4: 4-boyutlu Lotka-Volterra çekicinin $x_2 - x_3$ faz grafiği. Başlangıç noktaları: $t = 0$, $x_1 = 0.859$; $x_2 = 1.975$; $x_3 = 0.0003$; $x_4 = 1.046$. Çizim $t_1 = 100$ 'den $t_2 = 1000$ 'e kadardır.



Şekil 4.5: 4-boyutlu Lotka-Volterra çekicinin $x_2 - x_4$ faz grafiği. Başlangıç noktaları: $t = 0$, $x_1 = 0.859$; $x_2 = 1.975$; $x_3 = 0.0003$; $x_4 = 1.046$. Çizim $t_1 = 100$ 'den $t_2 = 1000$ 'e kadardır.



Şekil 4.6: 4-boyutlu Lotka-Volterra çekicinin $x_3 - x_4$ faz grafiği. Başlangıç noktaları: $t = 0$, $x_1 = 0.859$; $x_2 = 1.975$; $x_3 = 0.0003$; $x_4 = 1.046$. Çizim $t_1 = 100$ 'den $t_2 = 1000$ 'e kadardır.

4.1.2. Sabit Noktaların Bulunması

Sabit noktaları elde etmek ve kararlılık analizleri yapmak için şimdi yeniden (3.4) denkleminde döneelim. Bu denklem

$$\frac{dx_i}{dt} = \gamma_i x_i - \sum_{j=1}^4 v_{ij} x_i x_j \quad i = 1, \dots, 4. \quad (4.1)$$

şeklindeydi. Bu denklemdeki toplamı sabit γ değeri için açarak yazarsak denklemimiz daha açık halde

$$\frac{dx_1}{dt} = x_1(\gamma - v_{11}x_1 - v_{12}x_2 - v_{13}x_3 - v_{14}x_4) = c(x_1, x_2, x_3, x_4), \quad (4.2)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = x_2(\gamma - v_{21}x_1 - v_{22}x_2 - v_{23}x_3 - v_{24}x_4) = f(x_1, x_2, x_3, x_4), \quad (4.3)$$

$$\frac{dx_3}{dt} = x_3(\gamma - v_{31}x_1 - v_{32}x_2 - v_{33}x_3 - v_{34}x_4) = w(x_1, x_2, x_3, x_4), \quad (4.4)$$

$$\frac{dx_4}{dt} = x_4(\gamma - v_{41}x_1 - v_{42}x_2 - v_{43}x_3 - v_{44}x_4) = z(x_1, x_2, x_3, x_4) \quad (4.5)$$

şeklinde verilebilir. Dört rakip türün seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmadığında, sistemin zamansal değişimi ortadan kalkar. Bu nedenle denklemde yer alan türevli ifadeler sıfıra eşit hale gelir. Böylece, yukarıdaki eşitlikler

$$x_1(\gamma - v_{11}x_1 - v_{12}x_2 - v_{13}x_3 - v_{14}x_4) = 0, \quad (4.6)$$

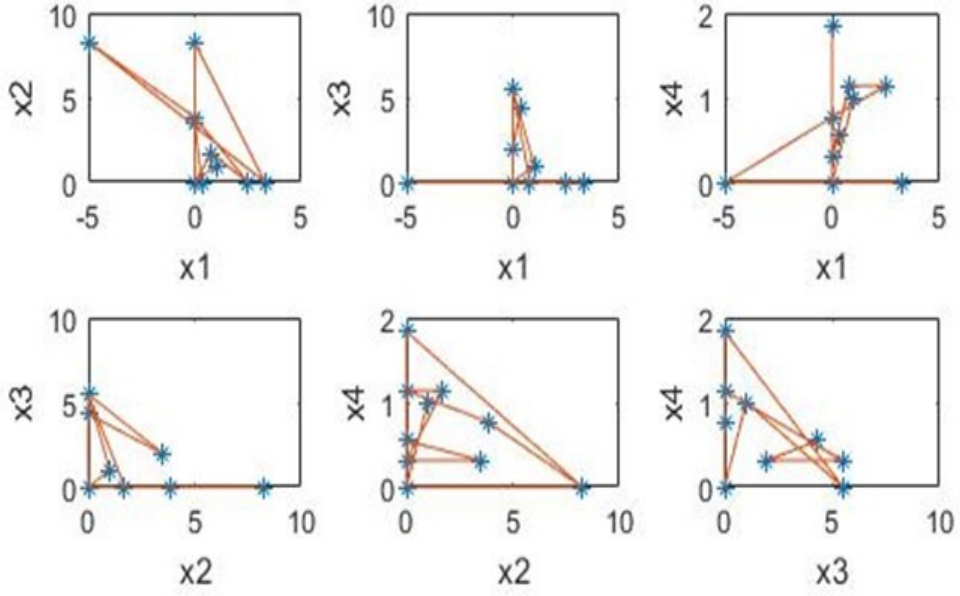
$$x_2(\gamma - v_{21}x_1 - v_{22}x_2 - v_{23}x_3 - v_{24}x_4) = 0, \quad (4.7)$$

$$x_3(\gamma - v_{31}x_1 - v_{32}x_2 - v_{33}x_3 - v_{34}x_4) = 0, \quad (4.8)$$

$$x_4(\gamma - v_{41}x_1 - v_{42}x_2 - v_{43}x_3 - v_{44}x_4) = 0 \quad (4.9)$$

şeklinde yazılabilir. Verilen parametre seti için bu denklemler Matlab yardımıyla çözülerek kökler yani sabit noktalar elde edilmiştir. Denklemi sağlayan 16 farklı çözüm kümesinin olduğu görülmektedir. Bu sabit noktalar: $P_1 = [-4.95, 8.25, 0, 0]$, $P_2 = [0, 0, 5.5, 0]$, $P_3 = [0, 0, 5.5, 0]$, $P_4 = [0, 0, 5.5, 0]$, $P_5 = [0, 0, 0, 0]$, $P_6 = [2.5034, 0, 0, 1.1379]$, $P_7 = [0, 3.8372, 0, 0.7674]$, $P_8 = [0, 0, 5.4739, 0.3128]$, $P_9 = [3.3, 0, 0, 0]$, $P_{10} = [0, 8.25, 0, 0]$, $P_{11} = [0, 0, 5.5, 0]$, $P_{12} = [0, 0, 0, 1.8333]$, $P_{13} = [0.7966, 1.7069, 0, 1.1379]$, $P_{14} = [0.337, 0, 4.3032, 0.5444]$, $P_{15} = [0, 3.519, 1.955, 0.3128]$, $P_{16} = [1, 1, 1, 1]$ şeklinde nümerik

olarak elde edilmiştir. Bu sabit noktaların faz uzayındaki pozisyonları **Şekil 4.7:** de verilmiştir:



Şekil 4.7: Sabit noktaların faz uzayındaki konumları.

4.1.3. Sabit Noktaların Kararlılık Analizi

v_{ij} matrisinin değerlerini (4.2)-(4.5) arasındaki denklemlerde yerine yazarsak aşağıdaki denklem sistemini elde ederiz:

$$\frac{dx_1}{dt} = 3.3 - x_1 - x_2 - 0.6x_3 - 0.7x_4 = c(x_1, x_2, x_3, x_4), \quad (4.10)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = 3.3 - 0.4x_2 - 0.6x_3 - 2.3x_4 = f(x_1, x_2, x_3, x_4), \quad (4.11)$$

$$\frac{dx_3}{dt} = 3.3 - 2.05x_1 - 0.6x_2 - 0.6x_3 - 0.05x_4 = w(x_1, x_2, x_3, x_4), \quad (4.12)$$

$$\frac{dx_4}{dt} = 3.3 - 0.5x_1 - 0.5x_2 - 0.5x_3 - 1.8x_4 = z(x_1, x_2, x_3, x_4). \quad (4.13)$$

Sabit noktaların kararlılığını analiz etmek için, Jacobian determinantı kullanılabilir. Bu ifade

$$\det(J(P_i) - \lambda I) = 0 \quad (4.14)$$

şeklinde verilir. Burada J Jacobian matrisi, I brim matristir. Birim matrisin boyutu denklem

sisteminin boyutuna bağılı olarak seçilebilir. Jacobian matrisi şu şekilde verilir:

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial c}{\partial x_1} & \frac{\partial c}{\partial x_2} & \frac{\partial c}{\partial x_3} & \frac{\partial c}{\partial x_4} \\ \frac{\partial f}{\partial x_1} & \frac{\partial f}{\partial x_2} & \frac{\partial f}{\partial x_3} & \frac{\partial f}{\partial x_4} \\ \frac{\partial w}{\partial x_1} & \frac{\partial w}{\partial x_2} & \frac{\partial w}{\partial x_3} & \frac{\partial w}{\partial x_4} \\ \frac{\partial z}{\partial x_1} & \frac{\partial z}{\partial x_2} & \frac{\partial z}{\partial x_3} & \frac{\partial z}{\partial x_4} \end{bmatrix} \quad (4.15)$$

Lotka-Volterra denklemlerinin (4.2)-(4.5) Jacobian matrisi

$$J = \begin{bmatrix} A_1 & A_2 & A_3 & A_4 \\ B_1 & B_2 & B_3 & B_4 \\ C_1 & C_2 & C_3 & C_4 \\ D_1 & D_2 & D_3 & D_4 \end{bmatrix} \quad (4.16)$$

formunda yazılabilir. Buradaki parametreler $A_1 = 3.3 - 2x_1 - x_2 - 0.6x_3 - 0.7x_4$, $A_2 = -x_1$, $A_3 = -0.6x_1$, $A_4 = -0.7x_1$. $B_1 = 0$, $B_2 = 3.3 - 0.6x_3 - 2.3x_4 - 0.8x_2$, $B_3 = -0.6x_2$, $B_4 = -2.3x_2$. $C_1 = 2.05x_3$, $C_2 = -0.6x_3$, $C_3 = 3.3 - 2.05x_1 - 0.6x_2 - 1.2x_3 - 0.05x_4$, $C_4 = -0.05x_3$. $D_1 = -0.5x_4$, $D_2 = -0.5x_4$, $D_3 = -0.5x_4$, $D_4 = 3.3 - 0.5x_2 - 0.5x_3 - 3.6x_4 - 0.5x_1$ şeklindedir.

Sabit noktaların her biri kararlık analizi yapabilmek için yukarıda sunulan matematiksel yöntemi kullanacağız. Bunun için basit olarak (x_1, x_2, x_3, x_4) değişkenlerin bulduğumuz sabit nokta değerlerini atayarak Jacobian determinantının köklerini elde edeceğiz.

Bunu daha iyi anlatabilmek için örneğin birinci sabit nokta setini ele alalım: $P_1 = [-4.95, 8.25, 0, 0]$. Bu set için Jacobian matrisi ve determinanı aşağıdaki gibi verilir:

$$J(-4.95, 8.25, 0, 0) = \begin{bmatrix} 4.95 & 4.95 & 2.97 & 3.465 \\ 0 & -3.3 & -4.95 & -18.975 \\ 0 & 0 & 8.4975 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1.65 \end{bmatrix}$$

$$\det(J(-4.95, 8.25, 0, 0) - \lambda I) = \begin{vmatrix} 4.95 - \lambda & 4.95 & 2.97 & 3.465 \\ 0 & -\lambda - 3.3 & -4.95 & -18.975 \\ 0 & 0 & 8.4975 - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1.65 - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

Bu determinanti ifadesi dördüncü dereceden bir polinom olarak

$$\lambda^4 - 11.7975\lambda^3 + 14.4293\lambda^2 + 142.6250\lambda - 229.0310 = 0$$

şeklinde yazılır. Bu denklemin $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ve λ_4 şeklinde dörd adet kökü mevcuttur. Bu kökler yine Matlab yardımıyla $\lambda_1 = 8.4975, \lambda_2 = -3.3, \lambda_3 = 4.95, \lambda_4 = 1.65$ şeklinde elde edilir.

Bu durumda, üç pozitif özdeğerimiz $\lambda_1, \lambda_3, \lambda_4 > 0$ ve bir negatif özdeğerimiz $\lambda_2 < 0$ var. Bu nedenle bu durumda bu sabit noktanın kararsız olduğunu söyleyebiliriz, bu da bir grubun diğer üç rakip grup üzerinde çatışmasına ve egemenliğine yol açar ve ayrıca tüm rakip türlerin neslinin tükenmesinin zor olduğu söylenebilir çünkü hayatta kalmak için birbirleriyle mücadele ederler.

Öte yandan aynı yöntem kullanılarak $P_2=P_3=P_4=P_{11}=[0, 0, 5.5, 0]$ sabit noktaları için özdeğerleri $\lambda_1 = -3.3, \lambda_2 = 0, \lambda_3 = 0, \lambda_4 = 5.5$ şeklinde elde edilir. Bu durumda, bir pozitif özdeğerimiz $\lambda_4 > 0$ ve bir negatif özdeğerimiz $\lambda_1 < 0$ bulunmaktadır. Ayrıca, $\lambda_2 = \lambda_3 = 0$, durumunda dengenin kararsız olduğunu söyleyebiliriz.

$P_5=[0, 0, 0, 0]$ noktası için özdeğerleri $\lambda_1 = 3.3, \lambda_2 = 3.3, \lambda_3 = 3.3, \lambda_4 = 3.3$ şeklinde elde ederiz. Bu durumda tüm özdeğerler $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4 > 0$ pozitifdir. Bu durumda denge noktasının kararsız olduğunu söyleyebiliriz.

$P_6 = [2.5034, 0, 0, 1.1379]$ noktası için özdeğerleri $\lambda_1 = -3.2999, \lambda_2 = -1.2516, \lambda_3 = 0.6828, \lambda_4 = -1.8889$ şeklinde elde ederiz. Bu durumda, bir pozitif özdeğerimiz $\lambda_3 > 0$ ve üç negatif özdeğerimiz $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_4 < 0$ negatif özdeğerimiz var, bu durumda denge noktasının kararsız olduğunu söyleyebiliriz.

$P_7 = [0, 3.8372, 0, 0.7674]$ noktası için özdeğerler $\lambda_1 = 0.3838, \lambda_2 = -3.2998, \lambda_3 = -1.0744, \lambda_4 = 0.9593$ şeklinde elde edilir. Bu durumda, iki pozitif $\lambda_1, \lambda_4 > 0$ özdeğerimiz ve iki negatif özdeğerimiz $\lambda_2, \lambda_3 < 0$ var, bu durumda denge noktasının kararsız olduğunu söyleyebiliriz.

$P_8 = [0, 0, 5.4739, 0.3128]$ noktası için özdeğerler $\lambda_1 = -3.3$, $\lambda_2 = -0.5474$, $\lambda_3 = -0.2033$, $\lambda_4 = -0.7038$ şeklinde elde edilir. Bu durumda, dört negatif özdeğerler $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4 < 0$ şeklinde negatif deperler almaktadır. Bu durumda denge noktasının kararlı olduğunu söyleyebiliriz. Bu durumda, sistem dinamikleri, ilk popülasyon seviyelerinin birçok vakası için dört rakip türün neslinin tükenmesine yol açmaktadır.

$P_9 = [3.3, 0, 0, 0]$ noktası için özdeğerler $\lambda_1 = -3.3$, $\lambda_2 = 3.3$, $\lambda_3 = -3.465$, $\lambda_4 = 1.65$ şeklinde elde edilir. Bu durumda, iki pozitif $\lambda_2, \lambda_4 > 0$ özdeğerimiz ve iki negatif özdeğerimiz $\lambda_1, \lambda_3 < 0$ var, bu durumda dengenin kararsız olduğunu söyleyebiliriz.

$P_{10} = [0, 8.25, 0, 0]$ noktası için özdeğerler $\lambda_1 = -4.95$, $\lambda_2 = -3.3$, $\lambda_3 = -1.65$, $\lambda_4 = -0.825$ şeklinde elde edilir. Bu durumda, dört negatif özdeğerimiz $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4 < 0$ var, bu durumda dengenin kararlı olduğunu söyleyebiliriz. Bu durumda, sistem dinamikleri, ilk popülasyon seviyelerinin birçok vakası için dört rakip türün neslinin tükenmesine yol açmaktadır.

$P_{12} = [0, 0, 0, 1.8333]$ noktası için özdeğerler $\lambda_1 = -3.2999$, $\lambda_2 = 2.0167$, $\lambda_3 = -0.9166$, $\lambda_4 = 3.2083$ şeklindedir. Bu durumda, iki pozitif $\lambda_2, \lambda_4 > 0$ özdeğerimiz ve iki negatif özdeğerimiz $\lambda_1, \lambda_3 < 0$ var, bu durumda dengenin kararsız olduğunu söyleyebiliriz.

$P_{13} = [0.7966, 1.7069, 0, 1.1379]$ noktası için özdeğerler $\lambda_1 = -3.2999$, $\lambda_2 = -0.1138 + 0.5089i$, $\lambda_3 = -0.1138 - 0.5089i$, $\lambda_4 = 0.5859$ şeklindedir. Bu durumda, bir pozitif özdeğerimiz $\lambda_4 > 0$ ve üç negatif özdeğerimiz $Re \lambda_2, Re \lambda_3, \lambda_1 < 0$ var, bu durumda denge noktasının kararsız olduğunu söyleyebiliriz.

$P_{14} = [0.337, 0, 4.3032, 0.5444]$ noktası için özdeğerler $\lambda_1 = -3.3$, $\lambda_2 = 0.1924$, $\lambda_3 = -0.7913$, $\lambda_4 = 0.534$ şeklindedir. Bu durumda, iki pozitif özdeğerimiz $\lambda_2, \lambda_4 > 0$ ve iki negatif özdeğerimiz $\lambda_1, \lambda_3 < 0$ var, bu durumda dengenin kararsız olduğunu söyleyebiliriz.

$P_{15} = [0, 3.519, 1.955, 0.3128]$ noktası için özdeğerler $\lambda_1 = -3.3001$, $\lambda_2 = -0.3009$, $\lambda_3 = 0.4572$, $\lambda_4 = -1.6110$ şeklindedir. Bu durumda, bir pozitif $\lambda_3 > 0$ özdeğerimiz ve üç negatif özdeğerimiz $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_4 < 0$ var, bu durumda dengenin kararsız olduğunu söyleyebiliriz.

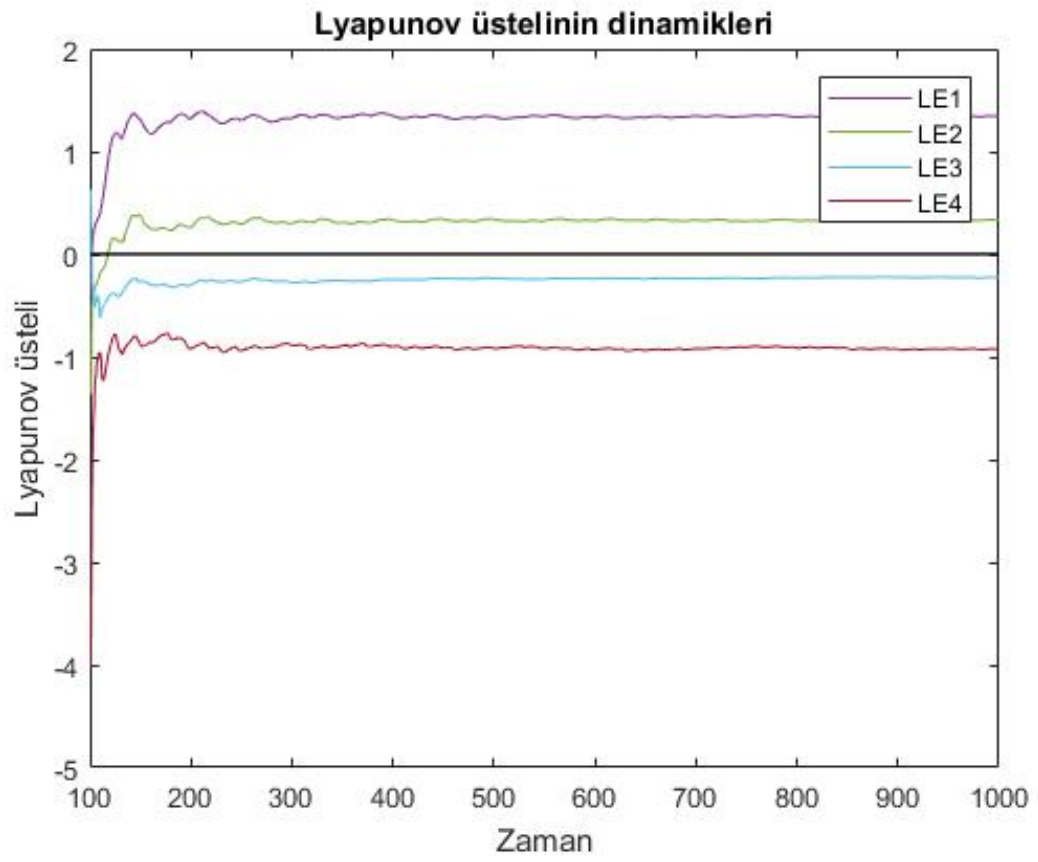
$P_{16} = [1, 1, 1, 1]$ noktası için özdeğerler $\lambda_1 = -3.3$, $\lambda_2 = -0.6364$, $\lambda_3 = 0.0682 + 0.3965i$, $\lambda_4 = -0.0682 - 0.3965i$ şeklindedir. Bu durumda, bir pozitif özdeğerimiz $Re \lambda_3 > 0$ ve üç negatif özdeğerimiz $\lambda_1, \lambda_2, Re \lambda_4 < 0$ var, bu durumda dengenin kararsız olduğunu söyleyebiliriz.

Sonuç olarak ele aldığımız dört değişkenli bağışık Lotka-Volterra tipindeki (4.1) denklem sisteminin ondört adet kararsız denge noktası ve sadece iki adet kararlı denge noktası olduğunu söyleyebiliriz. Kararlı bir sabit noktayı çekici olarak ve kararsız bir sabit noktayı ise itici olarak düşünebiliriz.

4.1.4. 4-Boyutlu Lotka-Volterra Sistemi İçin Lyapunov Üsteli

Yukarıda (4.1) denkleminin faz uzayı diyagramları ayrıntılı olarak analiz edilerek kaotik çekerlere sahip olduğu gösterildi. Buna ek olarak bu kesimde Lyapunov üstelini tartışacağız. Bu denklem sistemi için (2.11) denkleminde verilen Lyapunov bağıntısı seçilen parametre seti için Matlab yardımıyla nümerik olarak elde ettik. Elde edilen sonuçlar **Şekil 4.8:** de verilmiştir.

Şekil 4.8: den görüleceği gibi dört adet Lyapunov üsteli elde edilmiştir. Buna Lyapunov spektrumu dedilmektedir. Görüldüğü gibi t nin büyük değerleri için bunlardan iki tanesi pozitif ve iki tanesi negatiftir. Pozitif Lyapunov değerleri sistemin kaotik olduğunu göstermektedir. Negatif üsteller ise kaosa karşılık gelmezler. Negatif Lyapunov üsteli sistemin bir veya daha fazla sabit noktaya yakınsadığna işaret etmektedir. Sistemin kaotiklik derecesini maksimum Lyapunov üsteli belirler. Bizim örneğimizde verilen parametre seti için sistemin kaotik dinamiğe sahip olduğu pozitif Lyapunov üstelinin varlığından anlaşılmaktadır. Bu sonuçlar faz uzaylarında görünen çekerlerin gerçektende kaotik çekerler olduğunu matematiksel olarak kanıtlamaktadır.

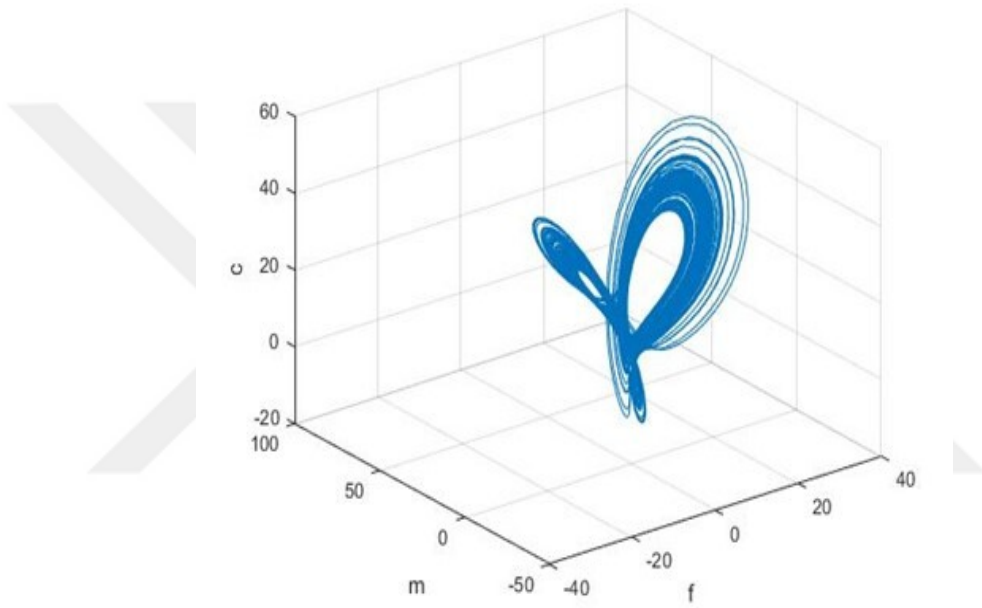


Şekil 4.8: Lyapunov dinamiği Lotka-Volterra 4-boyutlu sistemlerin temsilcisi. $t \in [100, 1000]$ için Lotka-Volterra 4-boyutlu sistemi için LE'lerin zaman gelişimi. $LE = (1.3435, 0.3377, -0.2265, -0.9253)$.

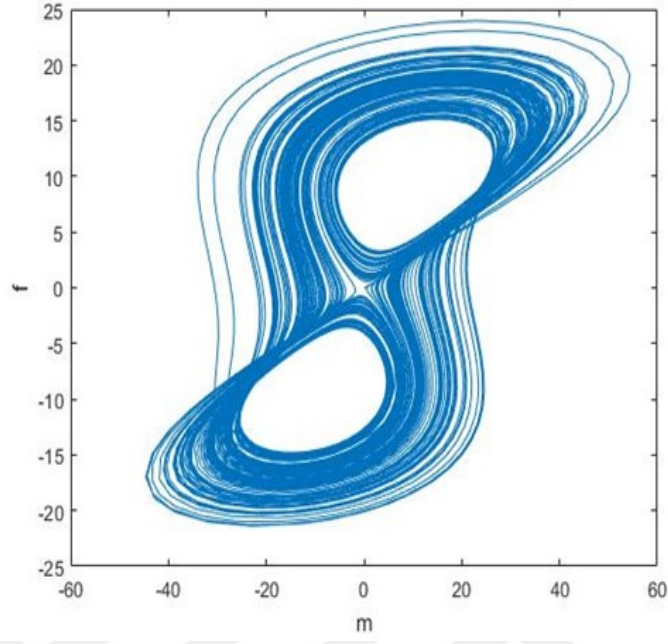
4.2. KANSER YAYILMA DİNAMIĞI İÇİN BULGULAR

4.2.1. Kanser Dinamiğinin Faz Uzayı Çözümleri

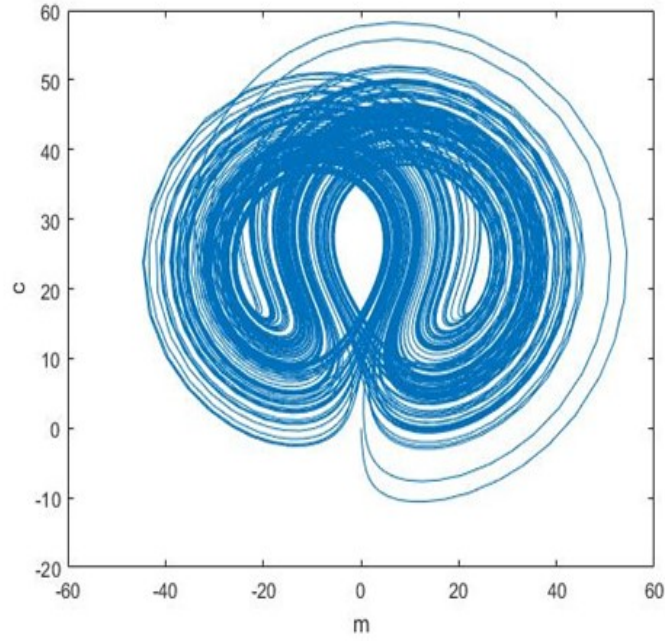
Kanser yayılım dinamiği için verilen (3.20)-(3.23) arasındaki denklem sistemi verilen parametre seti için Matlab yardımıyla çözülerek faz uzayı diyagramları oluşturuldu. Faz uzayı diyagramları **Şekil 4.9:** - **Şekil 4.12:** arasında verilmiştir. Bu şekillerde kaotik çekerler açıkça görülmektedir.



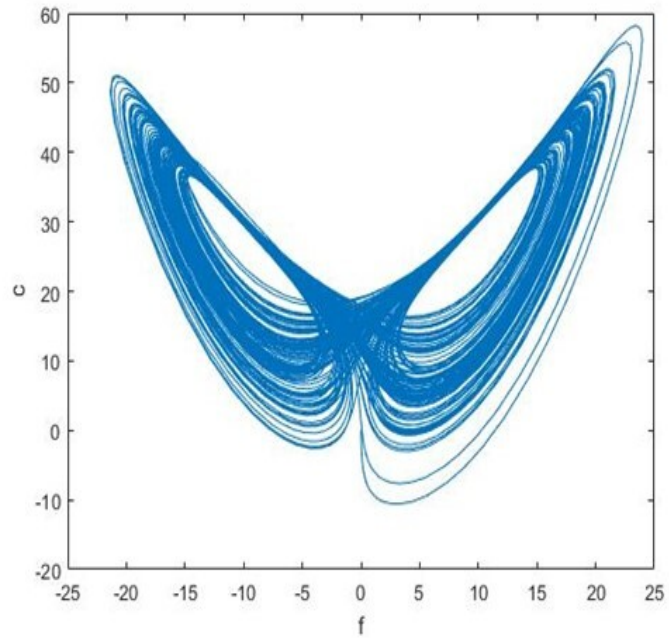
Şekil 4.9: Bu şekil, kanser yayılım büyümesinin kaotik modelini temsil eder. Lorenz çekicisine benzer üç boyutlu kaotik bir çekicidir. Başlangıç noktaları: $\alpha = 0.06$, $\eta = 50$, $\kappa = 1$, $\nu = 0.5$, $\omega = 0.57$, $\phi = 0.025$, $\beta = 0.05$, $\gamma = 26.5$, $\delta = 40$, $t = [0, 200]$.



Şekil 4.10: Üç boyutlu çekicinin m-f faz grafiği. Başlangıç noktaları: $\alpha = 0.06$, $\eta = 50$, $\kappa = 1$, $\nu = 0.5$, $\omega = 0.57$, $\phi = 0.025$, $\beta = 0.05$, $\gamma = 26.5$, $\delta = 40$, $t = [0, 200]$.



Şekil 4.11: Üç boyutlu çekicinin m-c faz grafiği. Başlangıç noktaları: $\alpha = 0.06$, $\eta = 50$, $\kappa = 1$, $\nu = 0.5$, $\omega = 0.57$, $\phi = 0.025$, $\beta = 0.05$, $\gamma = 26.5$, $\delta = 40$, $t = [0, 200]$.



Şekil 4.12: Üç boyutlu çekicinin f - c faz grafiği. Başlangıç noktaları: $\alpha = 0.06$, $\eta = 50$, $\kappa = 1$, $\nu = 0.5$, $\omega = 0.57$, $\phi = 0.025$, $\beta = 0.05$, $\gamma = 26.5$, $\delta = 40$, $t = [0, 200]$.

4.2.2. Denklem Sisteminin Sabit Noktaları

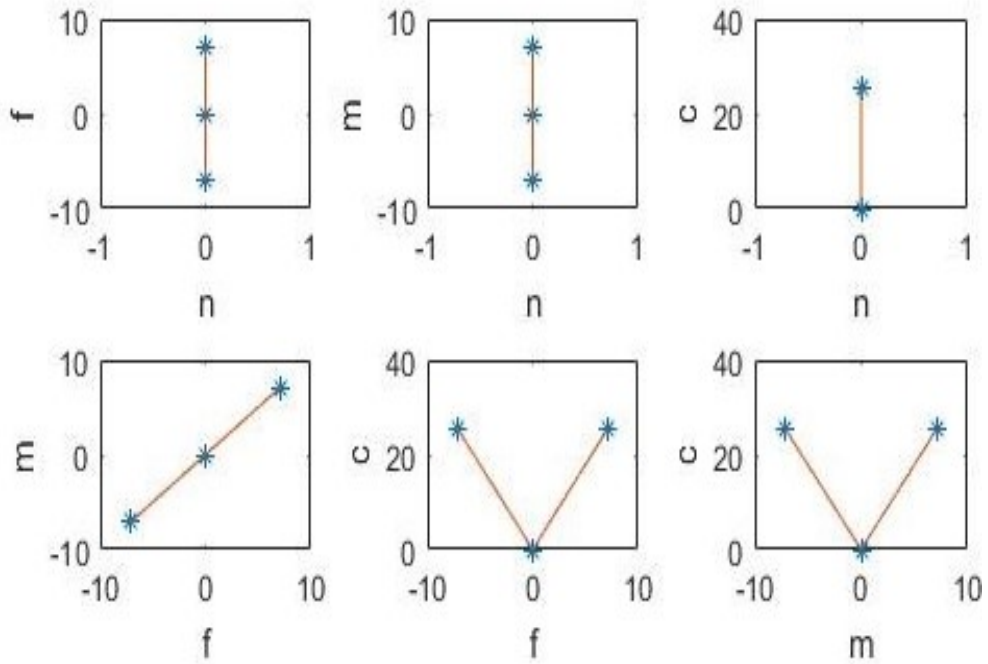
(3.20)-(3.23) arasında verilen denklem sisteminin sabit noktaları Matlab kullanarak nümerik olarak

$$P_1 = [\sqrt{51}, \sqrt{51}, 25.5],$$

$$P_2 = [0, 0, 0, 0],$$

$$P_3 = [-\sqrt{51}, -\sqrt{51}, 25.5].$$

şeklinde elde edilmiştir. Bu sabit noktalar, yani köşeli parantez içerisinde yer alan değerler değişkenlere yani sırasıyla m , f , c , n 'ye karşılık gelmektedir. Bu sabit noktaların faz uzayındaki konumları **Şekil 4.13:** de verilmiştir.



Şekil 4.13: Sabit noktaların koordinat eksenleri üzerindeki konumları (m , f , c , n).

4.2.3. Sabit Noktaların Kararlılık Analizi

Kesim 4.1.3 de verilen yöntemi kullanarak sabit noktaların kararlılık analizlerini yapılabilir. Bu noktaların kararlılık analizleri aşağıda verilmiştir.

$P_1 = [\sqrt{51}, \sqrt{51}, 25.5]$ noktası için özdeğerler $\lambda_1 = -5.0991$, $\lambda_2 = 0.0495 + 5.4775i$, $\lambda_3 = 0.0495 - 5.4775i$ şeklindedir. Bu durumda, iki pozitif özdeğerimiz $Re\lambda_2, Re\lambda_3 > 0$ ve bir negatif özdeğerimiz $\lambda_1 < 0$ var, bu sonuç bu denge noktasının kararsız olduğunu ifade eder.

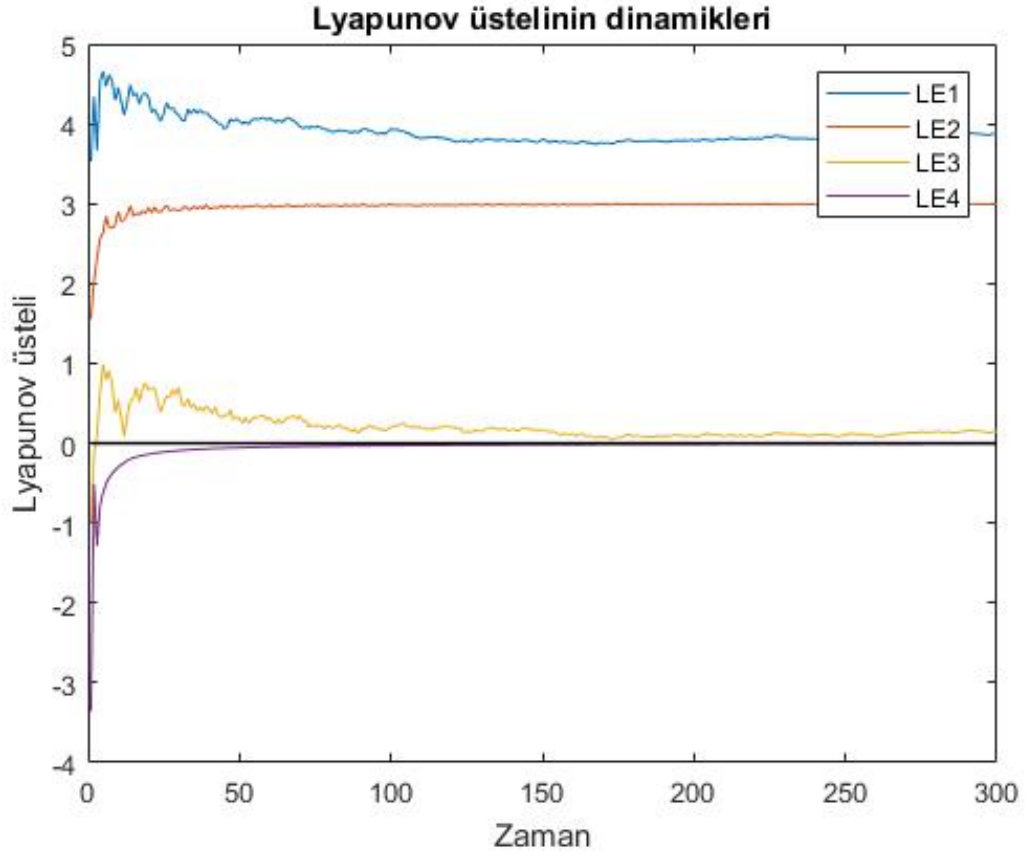
$P_2 = [0, 0, 0]$ sabit noktası için özdeğerler $\lambda_1 = -10.9722$, $\lambda_2 = 6.9722$, $\lambda_3 = -1$ şeklindedir. Bu durumda, bir pozitif özdeğerimiz $\lambda_2 > 0$ ve iki negatif özdeğerimiz $\lambda_1, \lambda_3 < 0$ var, bu durumda dengenin kararsız olduğunu söyleyebiliriz.

$P_3 = [-\sqrt{51}, -\sqrt{51}, 25.5]$ sabit noktası için özdeğerler $\lambda_1 = -5.0991$, $\lambda_2 = 0.0495 + 5.4775i$, $\lambda_3 = 0.0495 - 5.4775i$ şeklindedir. Bu durumda, iki pozitif özdeğerimiz $Re\lambda_2, Re\lambda_3 > 0$ ve bir negatif özdeğerimiz $\lambda_1 < 0$ var, bu durumda dengenin kararsız olduğunu söyleyebiliriz.

Bu kesimde kanser yayılımı denklemleri için üç adet kararsız sabit nokta elde edilmiştir. Bu kararsız noktaları itici denge konumları olarak düşünebiliriz.

4.2.4. Kanser Yayılımının Denklemleri İçin Lyapunov Üsteli

Daha önce de söz ettiğimiz gibi bir sistemin kaotik davranışını Lyapunov üstelinin değeri ile ölçebiliriz. Bu nedenle bu kesimde kanser yayılımını temsil eden (3.20)-(3.23) denklemleri için Lyapunov üsteli Matlab kullanılarak nümerik olarak elde edilmiş ve **Şekil 4.14:** de çizdirilmiştir. Bu denklem sistemleri seçilen parametreler için **Şekil 4.14:** den görüleceği gibi dört adet Lyapunov üsteli üretmiştir. Büyük zaman rejimi için dört adet pozitif üstel sistemin kaotik davrandığını göstermektedir. Bu model kanser yayılımının kaotik dinamiklere sahip olabileceğini göstermesi bakımından önemlidir. Dört adet pozitif üstel sistemin kuvvetli bir şekilde kaotik davrandığına işaret etmektedir.



Şekil 4.14: Lyapunov dinamiği kanser yayılımının 3-boyutlu sistemlerin temsilcisi. $t \in [0, 3000]$ için kanser yayılımının 3-boyutlu sistemi için LE'lerin zaman gelişimi, $LE = (3.876, 0.3377, 2.992, 0.144)$.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Evrendeki bir tanecikten bir galaksiye kadar hatta tüm evrenin kendisi olmak üzere tüm her şeyi bir fiziksel sistem olarak tanımlayabiliriz. Fiziksel sistemler bir yada daha fazla bileşene bir diğer ifadeyle serbestlik derecesine sahip olabilir. Bu bakımdan sistemi modelleyebilmek ve dinamiğini anlayabilmek için sistemi oluşturan bileşenleri ve bunların değişimlerini anlamak ve modele katmak önemlidir. Öte yandan fiziksel sistemlerin bileşenleri birbirinden bağımsız ya da birbirlerine bağımlı şekilde değişebilir. Bu nokta bir fiziksel sistemi anlayabilmek için çok önemlidir. Eğer bir fiziksel sistem birbirinden bağımsız değişen bileşenler içeriyor ise bu sisteme lineer sistem denir. Fakat bileşenlerin değişimleri birbirinden bağımsız değilse bu durumda sistem lineer olmaayan bir sistem

olarak adlandırılır.

Lineer sistemleri modellemek ve çözmek görece kolay olmasına karşın lineer olmayan sistemleri modellemek ve sistemin dinamiklerini anlamak oldukça güçtür. Fakat belirli yaklaşımlar ve yöntemler kullanarak lineer olmayan sistemleri anlamak mümkündür.

Sistemleri basit ve karmaşık ya da kompleks sistemler olarak da sınıflandırmak mümkündür. Kompleks sistemlerin modellenmesi ve dinamiklerinin anlaşılması oldukça zordur. Çünkü kompleks sistemler bir çok alt sistemi barındırabilir, içerisinde geri besleme, kaotik dinamikler yer alabilir. Örneğin biyolojik sistemler bu sınıftandır. Günümüzde kompleks sistemleri modelleme ve çözümleme çalışmaları fiziğin ana konularından birisi haline gelmiştir.

Hem lineer olmayan sistemler hem de kompleks sistemler için kaos teorisi önemli bir yer tutar. Çünkü kaotik dinamik oldukça özeldir. Karmaşık bir sistem yada karmaşık bir dinamik içerisinde eğer bir düzen oluşuyor ise ve dinamik başlangıç koşullarına hassas bağlı ise o sistemin dinamiği kaotiktir. Kaotik dinamiğin bir diğer özelliği zaman içerisindeki evriminin tam bir kesinlikle tahmin edilememesidir. Tüm bu özellikler kaos dinamiğinin ne kadar önemli olduğuna işaret eder.

Bir sistemin kaotik davranıp davranmadığını anlamak ve modellemek çok önemlidir. Kaotik olmayan dinamikler çoğunlukla sönümlüdür. Örneğin sağlıklı bir insanın EEG si kaotiktir. Sağlıklı bir kalp kaotik dinamiğe sahiptir. Piyasadaki tahvillerin değeri kaotik olarak değişir. Bu örnekleri çoğaltmak mümkündür. Yeryüzünde ve tüm evrende ortaya çıkan fraktal örüntülerin arkasında kaotik dinamik vardır. İşte tüm bu sayısız nedenler kaotik dinamiği özel kılar.

Bir sisteme müdahale etmek ve onu kontrol etmek açısından da bir sistemin kaotik olup olmadığının anlaşılması o sistemin dinamiklerini anlama noktasında önemlidir. İşte bu nedenle bu tez de iki ayrı problemi ele aldık ve bu modelleri detaylı olarak inceledik. Birinci örnekte Vano ve ark. [5] incelediği yüksek boyutlu bağlaşıklık Lotka-Volterra tipindeki denklem sistemini, ikinci örnekte ise Ivancevic ve ark. [7] incelediği kanser yayılma dinamiğini ele aldık.

Bu modeller Matlab yardımıyla nümerik olarak çözülerek ayrıntılı incelenmiştir. Denklem sistemlerin faz uzaylarına ait şekiller çizilerek kaotik çekerlerin varlığı gösterilmiştir.

Denklem sistemlerinin sabit noktaları elde edilerek kararlılık analizleri yapılmıştır. Bunlara ek olarak her iki sistem için Lyapunov üstelleri elde edilerek sistemlerin seçilen parametere aralıklarında kaotik davranışa sahip oldukları gösterilmiştir.

Bu tezdeki ana amacımız kaotik davranış gösteren bu iki sistemi inceleyerek bir teorik alt yapı kurmak ve benzer çalışmalara hazırlık yapmaktır. Burada elde edilen bilgiler yeni çalışmaların yapılmasına katkıda bulunacağı için de oldukça önemlidir.

Örneğin yüksek boyutlu bağlaşıklık Lotka-Volterra denklem sistemi benzer dinamiklere sahip fiziksel olayları modellemek için kullanılabilir. Bunun en güzel örneğini Aydınlar'ın Kaotik Evren Teorisi oluşturmaktadır [6]. Benzer şekilde bu denklem sistemleri etkileşen, rakabet eden sistemleri modellemek ve bu sistemlerde kaotik dinamiğin varlığını göstermek açısından da kullanışlı araçlar olması bakımında da önemlidir..

Öte yandan kanser yayılma modeli kanserin sağlıklı bir canlıda nasıl yayıldığını anlamak açısından önemlidir. Bu örnek çalışma kanserin bir etkileşimli sistem olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca kanserli hücrelerin kaotik dinamik yoluyla yayılmakta olduğunu göstermesi bakımından da dikkate değerdir. Çünkü kanserli hücreye uygulanacak cerrahi müdahale, kemoterapi, ilaç tedavisi ya da diğer uygulamaların belirlenmesi kritik öneme sahiptir. Çünkü tedaviye yönelik tüm bu müdahaleler esasında kaotik dinamiği kontrol altına almaya yöneliktir. Kaotik bir sistemi kontrol etmek yani kontrol altına almak henüz tam olarak çözülebilmüş bir problem olmamakla birlikte belirli yaklaşımlar mevcuttur. Kanserlin kaotik dinamikle yayılmakta olduğunu bilmek sistemi daha derinlikli anlamayı sağlayabilir. Şimdilik kaos kontrolü yoluyla kanserli hücrelerin çoğalmasını önlemek mümkün olmazsa bile sistemi tanımak açısından büyük önem arz etmektedir.

Sonuç olarak, etkileşen, rekabet eden basit veya kompleks sistemlerin dinamiğini modellemek ve çözmek, bu tür fiziksel sistemlerin evrimlerini anlamak açısından önemlidir. Bu nedenle, bu tezde etkileşen sistemlerin kaotik dinamiği iki örnek üzerinden incelenerek tartışılmıştır.

KAYNAKLAR

- [1]. Lotka, A. J., 1925, *Elements of Physical Biology*. (Williams-Wilkins, Baltimore) 460 pages.
- [2]. Volterra, V., 1962, *Variazioni e fluttuazioni del numero d'individui in specie animali conviventi*. Mem. Accad. Lincei 6, 31–113 (1926) Reprinted in: Opere matematiche, vol. 5, Accademia nazionale dei Lincei, Roma.
- [3]. Bacaër, N., 2011, *Lotka, Volterra and the predator–prey system (1920-1926)*, in *A Short History of Mathematical Population Dynamics*. London: Springer London, pp. 71–76. doi: 10.1007/978-0-85729-115-8-13.
- [4]. Lorenz, E. N., 1963, *Deterministic Nonperiodic Flow*, *Journal of the Atmospheric Sciences*. 20(2), pp. 130–141.
- [5]. Vano, J. A., Wildenberg, J. C., Anderson, M. B., Noel, J. K. and Sprott, J. C., 2006, *Chaos in low-dimensional lotka-volterra models of competition*. Nonlinearity 19, 2391.
- [6]. Aydiner, E., 2018, *Chaotic universe model*. Sci Rep 8, 721. Sci Rep 8, 721 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18681-4>.
- [7]. Ivancevic, T. T., Bottema M. J. and Jain L., C., 2008, *A Mathematical Model of Chaotic Attractor in Tumor Growth and Decay*.
- [8]. Smale, S., 1976, *On the Differential Equations of Species in Competition*.
- [9]. Baker, G. L. and Gollub, J. P., 1996, *Chaotic Dynamics: An Introduction*. 2nd edn. Cambridge: Cambridge University Press. doi: DOI: 10.1017/CBO9781139170864.
- [10]. Kundu, P. K., Cohen, I. M. and Dowling, D. R. B. T.-F. M. (Sixth E. (eds), 2016, *Front Matter*, in. Boston: Academic Press. p. iii. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405935-1.01001-7>.
- [11]. Feigenbaum, M., 1979, *The universal metric properties of non-linear transformations*. Journal of Statistical Physics. 21 (6): 669–706.
- [12]. Alejaily, E. et al., 2019, *Dynamics For Chaos and Fractals*. Berlin: Springer.
- [13]. Cencini, M. et al., 2010, *World Scientific (ed.). Chaos From Simple models to complex systems*. ISBN 978-981-4277-65-5.
- [14]. Hanson, J. E., Ott, E. and Russell, D. A., 1980, *Dimensionality and Lyapunov numbers of strange attractors*. Phys. Rev. Lett, 45, 1175-1178.
- [15]. Agarwal, Ravi, P., Meehan, Maria, O'Regan, Donal, 2001, *Fixed Point Theory and Applications*. Cambridge University Press. ISBN 0-521-80250-4.

- [16]. Berinde, V., 2005, *Iterative Approximation of Fixed Point*. pringer Verlag. ISBN 978-3-540-72233-5.
- [17]. Border, K. C., 1989, *Fixed Point Theorems with Applications to Economics and Game Theory*. Cambridge University Press. ISBN 0-521-38808-2.
- [18]. Bourke, P., 1989, *Peter de Jong Attractors*.
- [19]. Hénon, M., 1976, *A two-dimensional mapping with a strange attractor*. Communications in Mathematical Physics. 50 (1): 69–77. Bibcode:1976CMaPh 50 69H. doi:10.1007/BF01608556.
- [20]. Banerjee, S., 2014, *Mathematical Modeling: Models, Analysis and Applications*. 1st edn. Chapman and amp. Hall/CRC.
- [21]. Brauer, F. and Castillo-Chavez, C., 2001, *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*.
- [22]. Adamu, S. A., 2016, *The Non Linear Prey-Predator Model With Lags For Maturity*.
- [23]. Chamkha, A. J., EL-Kabeir S M M and Rashad A M., 2015, *Unsteady coupled heat and mass transfer by mixed convection flow of a micropolar fluid near the stagnation point on a vertical surface in the presence of radiation and chemical reaction Progress in Computational Fluid Dynamics*. An International Journal 15 3 pp 186-196.
- [24]. Roşca, N. C. and Pop, I., 2014, *Unsteady boundary layer flow of a nanofluid past a moving surface in an external uniform free stream using Buongiorno's model Computers and Fluids*. 95 pp 49-55.
- [25]. Tabassum, S. et al., 2019, *Mathematical Modeling of Cancer Growth Process: A Review* ,*ICentre for Mathematical Sciences*. Universiti Malaysia Pahang.26300 UMP Kuantan, Pahang, MALAYSIA.
- [26]. Mohamed, M. K. A. et al., 2014, *Effects of Magnetohydrodynamic on the Stagnation Point Flow past a Stretching Sheet in the Presence of Thermal Radiation with Newtonian Heating International Conference on Mathematical Sciences and Statistics 2013 Selected Papers (Springer)*. pp 155-163.
- [27]. Kleinsmith, L. J., 2014, *Principles of cancer biology*. San Francisco, Pearson Benjamin Cummings.
- [28]. Supervisor, P. et al., 2003, *Mathematical Modelling of Mechanical Stresses and Vascular Collapse in Solid Tumours*.
- [29]. Alberts , B. et al., 1983, *Molecular biology of the cell*. NEW SCIENTIST LTD 25 BEDFORD.
- [30]. Hanahan, D. and Weinberg, R. A., 2011, *Hallmarks of cancer: the next generation*, *Cell*. 144(5), pp. 646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [31]. Rowlands, M. A. et al., 2009, *Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis*, *International journal of cancer*. 124(10), pp. 2416–2429. doi: 10.1002/ijc.24202.

- [32]. Roose, T., Chapman, S. J. and Maini, P. K., 2007, *Mathematical Models of Avascular Tumor Growth*. SIAM Review. 49(2), pp. 179–208. doi: 10.1137/S0036144504446291.
- [33]. Aaltonen, L. A. et al., 1994, *Replication Errors in Benign and Malignant Tumors from Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Patients*, *Cancer Research*. 54(7), pp. 1645 LP – 1648. Available at: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/54/7/1645.abstract>.
- [34]. Wan, U. Z. et al., 2016, *Surgical treatment of a retroperitoneal benign tumor surrounding important blood vessels by fractionated resection*, A case report and review of the literature, *Oncol Lett*. pp. 3259–3264. doi: 10.3892/ol.2016.4395.
- [35]. Benedettini, E. et al., 2010, *Met Activation in Non-Small Cell Lung Cancer Is Associated with de Novo Resistance to EGFR Inhibitors and the Development of Brain Metastasis*, *The American Journal of Pathology*, Volume 177, Issue 1,
- [36]. Byrne, B. M., 2010, *Structural equation modeling with AMOS: Basic concepts, applications, and programming*. 2nd ed., New York, NY, US: Routledge/Taylor and Francis Group (Multivariate applications series).
- [37]. Witz, I. P., 2009, *The tumor microenvironment: the making of a paradigm*, *Cancer micro environment: official journal of the International Cancer Micro environment Society*. 2 Suppl 1(Suppl 1), pp. 9–17. doi: 10.1007/s12307-009-0025-8.
- [38]. Angelis, N. and Preziosi, L., 2003, *Review Article: Multiscale Modeling and Mathematical Problems Related to Tumor Evolution and Medical Therapy*. *Journal of Theoretical Medicine*, 5(2), pp. 111–136. doi: 10.1080/1027336042000288633.
- [39]. Byrne, B. M., 2006, *Structural equation modeling with EQS: Basic concepts, applications, and programming*. 2nd ed. Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- [40]. Lowengrub, J. S. et al., 2010, *Nonlinear modelling of cancer: bridging the gap between cells and tumours*, *Nonlinearity*. 23(1), pp. R1–R9. doi: 10.1088/0951-7715/23/1/r01.
- [41]. Sanga, S. et al., 2006, *Mathematical modeling of cancer progression and response to chemotherapy*, *Expert Review of Anticancer Therapy*. 6(10), pp. 1361–1376. doi: 10.1586/14737140.6.10.1361.
- [42]. Moreira, J. and Deursch, A., 2002, *CELLULAR AUTOMATON MODELS OF TUMOR DEVELOPMENT: A CRITICAL REVIEW*, *Advances in Complex Systems*. 05(02n03), pp. 247–267. doi: 10.1142/S0219525902000572.
- [43]. Ferreira, A. L., Lipowska, D. and Lipowski, A., 2012, *Statistical mechanics model of angiogenic tumor growth.*, *Physical review. E, Statistical, nonlinear, and soft matter physics*. 85(1 Pt 1), p. 10901. doi: 10.1103/PhysRevE.85.010901.
- [44]. Scott, J. G. et al., 2013, *Mathematical modeling of the metastatic process*, *Experimental Metastasis: Modeling and Analysis*. 189–208. doi: 10.1007/978-94-007-7835-19.

- [45]. Ungefroren, H. et al., 2011, *Interaction of tumor cells with the micro environment, Cell communication and signaling*. CCS, 9, p. 18. doi: 10.1186/1478-811X-9-18.
- [46]. Materi, W. and Wishart, D. S., 2007, *Computational systems biology in cancer: modeling methods and applications, Gene regulation and systems biology*. 1, pp. 91–110.
- [47]. Rejniak, K. A. and Anderson, A. R. A., 2011, *Hybrid models of tumor growth, Wiley interdisciplinary reviews. Systems biology and medicine*. 3(1), pp. 115–125. doi: 10.1002/wsbm.102.
- [48]. Wang, Z. et al., 2015, *Simulating cancer growth with multiscale agent-based modeling, Seminars in Cancer Biology*. 30, pp. 70–78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2014.04.001>.
- [49]. Metzcar, J. et al., 2019, *A Review of Cell-Based Computational Modeling in Cancer Biology, JCO Clinical Cancer Informatics*. (3), pp. 1–13. doi: 10.1200/CCI.18.00069.
- [50]. Warner, H. V. et al., 2019, *Multiscale computational models of cancer, Current Opinion in Biomedical Engineering*. 11, pp. 137–144. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cobme.2019.11.002>.
- [51]. Magi, S., Iwamoto, K. and Okada-Hatakeyama, M., 2017, *Current status of mathematical modeling of cancer – From the viewpoint of cancer hallmarks, Current Opinion in Systems Biology*. 2, pp. 39–48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coisb.2017.02.008>.
- [52]. Züleyha, A. et al., 2017, *Simulation of glioblastoma multiforme (GBM) tumor cells using ising model on the Creutz Cellular Automaton, Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*. 486, pp. 901–907. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physa.2017.05.09>
- [70]. Anderson, A. R. A., 2005, *A hybrid mathematical model of solid tumour invasion: the importance of cell adhesion, Mathematical medicine and biology: a journal of the IMA*. 22(2), pp. 163–186. doi: 10.1093/imammb/dqi005.
- [54]. Robertson-Tessi, M. et al., 2015, *Impact of metabolic heterogeneity on tumor growth, invasion, and treatment outcomes, Cancer research*, 75(8), pp. 1567–1579. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1428.
- [55]. Romero-Arias, J. R. et al., 2018, *Model for breast cancer diversity and spatial heterogeneity, Physical Review E*, p. 32401. doi: 10.1103/PhysRevE.98.032401.
- [56]. Byrne, H. M. et al., 2006, *Modelling aspects of cancer dynamics: a review, Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences*. 364(1843), pp. 1563–1578. doi: 10.1098/rsta.2006.1786.
- [57]. Patel, A. A. et al., 2001, *A Cellular Automaton Model of Early Tumor Growth and Invasion: The Effects of Native Tissue Vascularity and Increased Anaerobic Tumor Metabolism. Journal of Theoretical Biology*, 213(3), pp. 315–331. doi: <https://doi.org/10.1006/jtbi.2001.2385>.

- [58]. Milotti, E. et al., 2020, *Oxygen in the Tumor Microenvironment: Mathematical and Numerical Modeling*, *Advances in experimental medicine and biology*.1259, pp. 53–76. doi: 10.1007/978-3-030-43093.
- [59]. Ivancevic, T. T., Bottema, M. J. and Jain, L. C., 2008, *A Mathematical Model of Chaotic Attractor in Tumor Growth and Decay*. pp. 20–23. Available at: <http://arxiv.org/abs/0810.4580>.
- [60]. Itik, M. and Banks, S. P., 2010, *CHAOS IN A THREE-DIMENSIONAL CANCER MODEL*, *International Journal of Bifurcation and Chaos*. 20(01) pp. 71–79. doi: 10.1142/S0218127410025417.
- [61]. Munteanu, F., 2020, *A study of a three-dimensional competitive Lotka–Volterra system*. ITM Web of Conferences. Vol. 34. EDP Sciences,
- [62]. Zeeman, M. L. and Driessche, P. Van Den., 1998, *Three-dimensional competitive Lotka-Volterra systems with no periodic orbits*. SIAM J. Appl. Math., 58, 227-234.
- [63]. Hirsch, M. W., 1982, *Systems of Differential Equations which are Competitive or Cooperative*. I: Limit Sets, SIAM J. Math. Anal. 13 (2), 423-439.
- [64]. Hirsch, M. W., 1985, *Systems of Differential Equations that are Competitive or Cooperative II: Convergence Almost Everywhere*, SIAM J. Math. Anal. 16 (3), 423-439.
- [65]. Hirsch, M. W., 1988, *Systems of differential equations that are competitive or cooperative. III: Competing species*, Nonlinearity, 1, 51-71 (1988).
- [66]. Arneodo, A. et al., 1982., *Strange attractors in volterra equations for species in competition*. Journal of Mathematical Biology. Cilt 14, p. 153–157.
- [67]. Coste, J., Peyraud, J., Couillet, P., 1979., *Asymptotic behaviors in the dynamics of competing species*. SIAM J. Appl. Math. 36, 516-543.
- [68]. Anderson, A.R.A. and Chaplain, M.A.J., 1998, *On the Differential Equations of Species in Competition*.
- [69]. Anderson, A.R.A. et al., 2000, *Mathematical modelling of tumour invasion and metastasis*. J. Theor. Med. 2, 129–154.
- [70]. Anderson, A.R.A., 2005, *A hybrid mathematical model of solid tumour invasion: The importance of cell adhesion*. Math. Med. Biol. 22, 163–186.
- [71]. Anderson, A.R.A., Weaver, A.M., Cummings P.T. and Quaranta, V., 2006, *Tumor Morphology and Phenotypic Evolution Driven by Selective Pressure from the Microenvironment*. Cell 127, 905–915.
- [72]. Chaplain, M.A.J., Mc Dougal, S.R. and Anderson, A.R.A., 2006, *Mathematical modelling of tumor-induced angiogenesis*. Ann. Rev. Biomed. Eng. 8, 233-257.
- [73]. Enderling, H., Anderson, A.R.A and Chaplain, M.A.J., 2006, *On the Differential Equations of Species in Competition*. Math. Biosci. Eng. 3(4), 571-582.

- [74]. Enderling, H., Chaplain, M.A.J., Anderson, A.R.A. and Vaidya, J.S., 2007, *A mathematical model of breast cancer development, local treatment and recurrence*. J. Th. Biol. 246, 245–259.
- [75]. Ramis-Conde, I., Chaplain, M.A.J. and Anderson, A.R.A., 2008, *Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue*. Math. Comp. Mod. 47, 533–545.
- [76]. Gerish A. and Chaplain, M.A.J., 2008, *Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue: Local and non-local models and the effect of adhesion*. J. Th. Biol. 250, 684–704.
- [77]. Olive P.L. and Durand, R.E., 1994, *Drug and radiation resistance in spheroids: cell contact and kinetics*. Cancer Metastasis Rev. 13, 121.





ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Muhammed SEYF
Doğum Yeri	
Doğum Tarihi	
Uyruğu	☒ T.C. ☐ Diğer:
Telefon	
E-Posta Adresi	
Web Adresi	

Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Halep Üniversitesi
Fakülte	Fen Fakültesi
Bölümü	Fizik
Mezuniyet Yılı	2013

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri
Anabilim Dalı	Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalı
Programı	Yüksek Enerji ve Plazma Fiziği Programı
Mezuniyet Tarihi	2022

Doktora	
Üniversite	
Enstitü Adı	
Anabilim Dalı	
Programı	
Mezuniyet Tarihi	

