

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

MATEMATİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DİFERANSİYEL DENKLEMLER VE MATEMATİKSEL
BİYOLOJİ**

BUSHRA BAJJAH

KOCAELİ 2016

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MATEMATİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DİFERANSİYEL DENKLEMLER VE MATEMATİKSEL
BİYOLOJİ

BUSHRA BAJJAH

Prof.Dr. Serdal PAMUK
Danışman, Kocaeli Üniv.

Prof.Dr. Zahir MURADOĞLU
Jüri Üyesi, Kocaeli Üniv.

Prof.Dr. Nalan ANTAR
Jüri Üyesi, İTÜ


.....

.....

.....

Tezin Savunulduğu Tarih: 16.12.2016

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜRLER

Tez araştırma konusunun seçimi, çalışmaların yürütülmesi sürecinde yardımlarını esirgemeyen danışmanım sayın Prof. Dr. Serdal Pamuk' a bana göstermiş olduğu ilgi, sabır, değerli önerileri ve desteğinden dolayı teşekkür eder, saygılarımı sunarım. Ayrıca, emeği olan Matematik Bölüm Başkanı Prof. Dr. Halis AYGÜN'e teşekkürlerimi sunarım.

Özellikle bu tezin Türkçe yazımında bana yardımcı olan Arş. Gör. Süleyman ÇETİNKAYA'na ve Arş. Gör. İrem ÇAY'a minnettarım.

Yine, üzerimde beni maddi olarak destekleyen Türkiye Bursları'a ve tezin hazırlanması sırasında her konuda fedakarlık gösteren, maddi manevi desteğini esirgemeyen AİLEME teşekkür ederim.

Aralık – 2016

Bushra BAJJAH

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
GİRİŞ	1
1. TEK VE İKİ TÜRLÜ BİYOLOJİK MODELLERİ.....	2
1.1. Tek Türü Nüfus Büyüme Modelleri.....	2
1.1.1. Üstel büyüme modeli	3
1.1.2. Lojistik büyüme modeli	3
1.1.3. Gecikme modelleri	5
1.1.4. Çoklu gecikmeler.....	8
1.1.5. Gıda-sınırlı modelleri.....	11
1.2. İki Türü Av-Avcı Modelleri	13
1.2.1. Lotka-Volterra modeli.....	13
1.2.2. Dengenin kararlılık analizi	15
1.2.3. Kararlılık üzerinde karmaşıklık etkisi	16
1.2.4. Rekabet modelleri	18
1.2.5. Karşılıklılık modelleri	21
2. KALP ATIŞI	24
2.1. E.C. Zeeman'ın Kalp Atışının Modeli	25
2.2. Kalp Atışının Yerel Modeli.....	26
2.3. Eşik Etkisi Ve Faz Düzleminin Analizi	29
3. REAKSİYON KİNETİĞİ	33
3.1. Temel Enzim Reaksiyonu	33
3.1.1. Yarı - kararlı durumunun varsayımı ve analizi	35
3.2. Difüzyon Denklemi	36
3.2.1. Rastgele yürüyüş ve difüzyon süreci.....	36
3.2.2. Analitik çözümü	39
3.2.3. Rastgele, kemotaksisi ve haptotaksisi mikroorganizmaların hareketi	41
3.2.4. EH çoğalma terimi yokken tümör anjiyogenez modeli için matematiksel analiz	46
4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR	58
EKLER.....	63
KİŞİSEL YAYINLAR VE ESERLER	69
ÖZGEÇMİŞ	70

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	$x_0 < \frac{k}{2}$ ve $k > x_0 > \frac{k}{2}$ iki durum için nitel fark ile lojistik nüfus büyümesi	4
Şekil 1.2.	Model (1.6) için çatallanma diyagramı	7
Şekil 1.3.	Model (1.6)'nın periyodik çözümü	7
Şekil 1.4.	Model (1.6) için sayısal simülasyonlar. Burada $r = 0,15$ ve $k = 1,00$ dır. $T = 8$ iken, $x = 1$ 'de kararlıdır ve $T = 11$ iken, periyodik çözümü $x = 1$ 'de dallanır	7
Şekil 1.5.	$r = 0,15, b_1 = 0,25$ ve $b_2 = 0,75$ alarak Denklem (1.11) için gecikmiş lojistik modeli. (a) $T_1 = 15$ ve $T_2 = 5$ iken kararlı. (b) $T_1 = 15$ ve $T_2 = 10$ iken kararsız ve Hopf çatallanma oluşur	8
Şekil 1.6.	Gecikmiş gıda-sınırlı Model (1.24) için kararlılık durumu küçük $T = 8$ gecikmesi için kararlıdır ve $T = 12,8$ gecikmesi için kararsızdır. Burada $r = 0,15$ ve $k = a = 1,00$ dır.....	13
Şekil 1.7.	Modeller (1.25) ve (1.26) için H farklı değerleri Model (1.27)'den elde edilen kapalı (x, y) faz düzlem yörüngeleri. Burada, $H_1 = 2,1, H_2 = 2,4, H_3 = 3,0$ ve $H_4 = 4$ tür.....	15
Şekil 1.8.	Faz yörüngeleri, farklı durumlarda Model (1.36)'ını sağlayan rekabetçi nüfusların dinamik davranışları için denge noktalarına aklaşır. Kalın düz çizgiler $1 - u_1 - a_{12}u_2 = 0$ ve $1 - u_2 - a_{21}u_1 = 0$ denge eğrileridir	21
Şekil 1.9.	Boyutsuzlaştırılmış Model (1.41) tarafından verilen sınırlı taşıma kapasitesi ile iki tür için karşılıklı modelinde faz yörüngeleri.....	23
Şekil 2.1.	İnsan kalbi dört odaları ve dört subap vardır. Kalbin içinde ve dışında kanın hareketinin yönüne oklar gösterir	25
Şekil 2.2.	Model (2.9) için faz düzlemi.....	28
Şekil 2.3.	Kalp atışının devri	29
Şekil 2.4.	Model (2.11)'inin faz gösterimi.	30
Şekil 2.5.	Model (2.13)'ünün faz gösterimi	32
Şekil 3.1.	$n(x, y, t), D = 0,0000003, x_0 = 0,02, p_0 = 0,05, m_1 = 0,0009,$ $m_2 = 0,00012, m_3 = 0,00022$ ve $t = 4,53$	45
Şekil 3.2.	$n(x, y, t), D = 0,0000003, x_0 = 0,02, p_0 = 0,05, m_1 = 0,00011,$ $m_2 = 0,00022, m_3 = 0,00044$ ve $t = 4,53$	45
Şekil 3.3.	$D = 0,0000003, x_0 = 0,02, p_0 = 0,05, m_1 = 0,00011, m_2 = 0,00022,$ $m_3 = 0,00044$ ve $t = 4,53$ ile Model (3.56) kararlılığı.....	46
Şekil 3.4.	Doku matrisi.....	47
Şekil 3.5.	$c_1 = c_2 = -5$ ile $\tau(x, y)$ ihtimal yoğunluk fonksiyonu.....	56

Şekil 3.6. $N(x, y, t)$, $c_1 = c_2 = -5$, $\psi = 0,7 \times 10^{-18}$, $B_1 = 100$, $B_2 = 200$, $\beta_1 = 30$,
 $\beta_2 = 50$, $\sigma_1 = \alpha_1 = 0,000002$, $\sigma_2 = \alpha_2 = 0,0000012$, $C_{11} = 10$, C_{21}
 20 , $C_{12} = C_{22} = 30$, $\mu_{11} = \mu_{22} = \mu_{12} = \mu_{21} = 1$ ve $D = 3,6 \times 10^{-3}$
ve $t = 10^5$ 56



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

$\text{grad } c$: c 'in eğimi
$\text{Re } \lambda$: λ 'nın reel kısmı
$\text{tr}(A)$: A 'nin transı
$ u $: u 'nun mutlak değeri
x^T	: x 'in matris transpozesi
Δc	: c 'in Laplacian
\rightarrow	: İleri tepkime
\leftrightarrow	: Tersinebilir tepkime
\approx	: Yaklaşma

Kısaltmalar

EH	: Endotel Hücreleri
F_{hapto}	: Haptotaktik Akı
F_{kemo}	: Kemotaktik Akı
F_{rast}	: Hücrelerinin Rastgele Hareketinin Akısı
TAF	: Tümör Anjiyogenz Faktörü

DİFERANSİYEL DENKLEMLER VE MATEMATİKSEL BİYOLOJİ

ÖZET

Son yıllarda, biyolojik olayların modellenmesinde adi yada kısmi diferansiyel denklemlerinin kullanılması daha yaygın hale gelmiştir.

Bu çalışmada, bazı biyolojik olaylar için diferansiyel denklemlerin uygulamaları incelenmiştir. Nüfus artışına, av-avcı etkileşimine, kalp atışına ve reaksiyon kinetiğine odaklanılmıştır. Ayrıca, tümör anjiyogenezinde kılcal damar oluşumunda bir matematiksel modelin analizini yaparak, bu modellerin kararlılığı ele alınmış ve bazı şekiller ile sayısal sonuçlar sunulmuştur. MATLAB kodları da verilmiştir. Matematiksel analiz sonuçları biyolojik gerçekler ile yaklaşık sonuçlar vermektedir.

Anahtar Kelimeler: Av-Avcı Modelleri, Kalp Atışı, Matematiksel Analiz, Nüfus Artışı, Tümör Oluşumu.

DIFFERENTIAL EQUATIONS AND MATHEMATICAL BIOLOGY

ABSTRACT

The use of ordinary or partial differential equations in the modeling of biological phenomena has become more prevalent in recent years.

In this thesis, differential equations applications for some biological phenomena are studied, focusing on population growth, predator-prey interaction, heartbeat and reaction kinetics. It's important to say that chemical reaction is not biological but an entrance to study a mathematical model for capillary formation in tumor angiogenesis. Also, the stability of these models is discussed and some figures numerical results are presented. MATLAB codes are written. Mathematical analysis results are approximately similar to the biological facts.

Keywords: Predator-Prey Models, Heartbeat, Mathematical Analysis, Population Growth, Tumor Formation.

GİRİŞ

Son yıllarda, matematik ve biyoloji bilimleri arasındaki etkileşim oldukça artmıştır (Allman ve Rhodes, 2004). Biyoloji, matematikçiler için faydalı ve ilgi çekiçi çalışma alanları açmıştır (Murray, 2002).

Matematiksel modelleme, matematiksel yapıları kullanarak karmaşık biyolojik olayları doğru ifade etmek için araçtır (Allman ve Rhodes, 2004). Pek çok alanda matematiksel modelleme kullanılmaktadır. Örneğin, biyoloji, kimya, meteoroloji, elektrik, inşaat, ekonomi, sosyoloji ve buna benzer.

Matematiksel modeller çok sayıda farklılık gösterir. Örneğin, diferansiyel denklemler, istatistiksel modeller, dinamik sistemler. Matematiksel modeller, olayların etkilerini açıklamada ve davranışları hakkında yorum yapmakta yardımcı olabilir.

Malthus, Verhulst, Lotka ve Volterra tarafından ortaya konan çeşitli diferansiyel denklemler, biyolojik olayları modellemek için uzun zamandır kullanılmaktadır (Forde, 2005). Bu diferansiyel denklemler, nüfus büyümesi (Murray, 2002), ilaç yönetimi (Jones ve Sleeman, 2003), kemostat modelleri (Zhao, 1995) ve tümör büyümesi (Villasana ve Radunskaya, 2003) gibi alanlarda biyolojik olayların birkaç dalının açıklamasında meydana gelmiştir.

Bu çalışma matematiksel biyolojide bazı diferansiyel denklemleri sunacaktır; örneğin, nüfus büyümesi, av - avcı etkileşimi ve kalp atışı modelleri. Çalışma matematiksel modelin kararlılığına ve modelin nasıl oluştuğuna odaklanır. Bu çalışma, kimyasal reaksiyon ve moleküler difüzyon arasındaki ilişkiyi anlamak için reaksiyon kinetiği, difüzyon denklemi ve onlar ile ilişki olan kavramlarda bazılarını ele alır.

1. TEK VE İKİ TÜR İÇİN BİYOLOJİK MODELLERİ

1.1. Tek Tür İçin Nüfus Büyüme Modelleri

Yıllardır nüfus büyüme oranı ve nüfus yoğunluğu arasındaki ilişki tartışılmaktadır ve çalışılmaktadır. Bu ilişkiyi tanımlamak için çeşitli matematiksel modeller önerilmiştir. Bu konu geniş olarak Allee, Emerson, Park, Schmidt (1949), Andrewartha ve Birch (1954) tarafından ele alınmıştır. Tür büyüme oranının yoğunluk arttıkça azaldığı ve bu yüzden zamanla sınırlı sistemde nüfus eğrisinin şeklinin sigmoid şekline sahip olduğu kabul edilmektedir.

Lojistik model, 1838 yılında Verhulst tarafından ortaya atılmıştır (Smith, 1963). Ayrıca, 1789 yılında Malthus'un çalışması nüfus ilkesinde birinci çalışma modeli olarak göz önüne alınır (Berck ve diğ., 2012).

$x(t)$, t zamanında tek türlü nüfusun büyüklüğünü gösterebilir. O halde, nüfusun değişim oranı aşağıdaki gibi verilir;

$$\frac{dx}{dt} = B(t) - D(t) + I(t) - E(t) \quad (1.1)$$

Burada, t zamanında, $B(t)$ doğumların sayısını, $D(t)$ ölümlerin sayısını, $I(t)$ iç göçmenlerin sayısını, $E(t)$ dış göçmenlerin sayısını göstermektedir (Jones ve Sleeman, 2003), (Thieme, 2003).

Model (1.1) eşdeğer olarak aşağıdaki gibi yazılabilir;

$$x(t) - x(d) = \int_d^t B(s)ds - \int_d^t D(s)ds + \int_d^t I(s)ds - \int_d^t E(s)ds, t > d$$

1988 de İsveç örneğinde, t , 1 Ocak 1989, d , 1 Ocak 1988, $x(t) = 8461554$ ve $x(d) = 8416599$ olarak verilmiştir. Doğumların ve ölümlerin sayısı;

$$\int_d^t B(s)ds = 112080, \quad \int_d^t D(s)ds = 96756$$

iken , iç göçmenlerin ve dış göçmenlerin sayısı;

$$\int_d^t I(s)ds = 51092, \quad \int_d^t E(s)ds = 21461$$

dır. Bireyler küçük ise, nüfus büyüklüğünün açıklaması daha iyi olabilir (Thieme, 2003).

1.1.1. Üstel büyüme modeli

En basit büyüme modelinde, $I(t)$ ve $E(t)$ terimleri yoktur. Hatta, $B(t)$ ve $D(t)$ terimleri x ile orantılıdır. Yani, Model (1.1);

$$\frac{dx}{dt} = (b - d)x \quad (1.2)$$

halini alır. Burada, b ve d pozitif sabitlerdir. Model (1.2)'nin çözümü aşağıdaki gibi verilir;

$$x(t) = x_0 e^{(b-d)t} \quad (1.3)$$

Burada, x_0 , $t = 0$ 'da başlangıç nüfus büyüklüğüdür. Böylece, $b > d$ ise nüfus sınırsız olarak büyür, fakat, $b < d$ ise nüfus azalır. Model (1.3)'e üstel büyüme modeli denir (Murray, 2002). Model Malthus'un üstel büyümesinin varsayımını gösteriliştir (Seidl ve Tisdell, 1999).

1.1.2. Lojistik büyüme modeli

Verhulst (1838, 1845), nüfus çok arttığı zaman kendini - sınırlayan sürecin çalışılması gerektiğini önermiştir. O, aşağıdaki lineer olmayan adi diferansiyel denklemi tanımlamıştır;

$$\frac{dx}{dt} = rx \left(1 - \frac{x}{k}\right) \quad (1.4)$$

Burada, r ve k pozitif sabitlerdir. O, Model (1.4)'ünü lojistik büyüme olarak adlandırmış (Kapur ve Khan, 1979), (Keshet, 1988), (Murray, 2002). Ayrıca, $r(1 - \frac{x}{k})$ nüfusun içsel büyüme oranı (Keshet, 1988) ve k , genellikle mevcut besleyici kaynakları ile belirlenen çevrenin taşıma kapasitesidir (Murray, 2002).

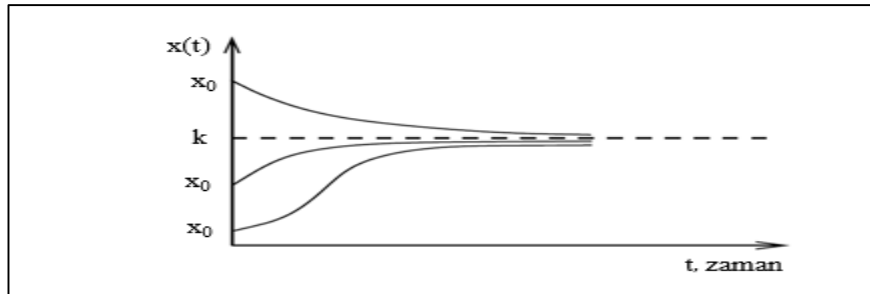
Denklem (1.4), $x = 0$ ve $x = k$ 'de iki denge durumuna sahiptir. Bu modeli, $x = 0$ civarında boyutsuzlaştırarak $\frac{dx}{dt} \approx rx$ elde edilir, bu yüzden, $x = 0$ kararsızdır ve x , herhangi küçük başlangıç bir değerinden sınırsız olarak büyür. Diğer denge durumu, $x = k$ kararlıdır çünkü $x = k$ civarında boyutsuzlaştırma $\frac{d(x-k)}{dt} \approx -r(x-k)$ dır.

Ayrıca, modelin çözümü;

$$t \rightarrow \infty \text{ iken } \frac{x_0 k}{x_0 + (k - x_0)e^{-rt}} \rightarrow k$$

dir. Burada, x_0 , $t = 0$ 'da başlangıç nüfus büyüklüğüdür (Murray, 2002).

Lojistik eğri, $x_0 = \frac{k}{2}$, $k > x_0$ iken bir dönüm noktasına sahiptir (Jones ve Sleeman, 2003). Denklem (1.4)'dan $0 < x_0 < k$ ise $\frac{dx}{dt} > 0$ olduğunu ve x nüfusunu, k 'ya kadar monoton olarak arttığını görürüz, fakat, $k < x_0$ ise nüfusunu, k 'ya kadar monoton olarak azalttığını görürüz (Kapur ve Khan, 1979), (Murray, 2002).



Şekil 1.1. $x_0 < \frac{k}{2}$ ve $k > x_0 > \frac{k}{2}$ iki durum için nitel fark ile lojistik nüfus büyümesi (Murray, 2002), (Keshet, 1988)

1.1.3. Gecikme modelleri

Gecikme modellerinin biyolojik modellenmesi birçok dalda sunulmuştur. Gecikme modelleri, kemostat modelleri (Zhao, 1995), tümör büyümesi, (Villasana ve Radunskaya, 2003) sinir ağlarının (Campbell ve diğ., 2004) ve bunun gibi çalışmalarda kullanılmıştır (Forde, 2005).

Gecikme modeli aşağıdaki gibi gösterilir;

$$\frac{dx}{dt} = f(x(t), x(t-T)) \quad (1.5)$$

Burada, $T > 0$ gecikme parametresidir. Model (1.4) aşağıdaki gibi genişletilebiliriz;

$$\frac{dx}{dt} = rx(t)\left(1 - \frac{x(t-T)}{k}\right) \quad (1.6)$$

Burada r , k ve T pozitif sabitlerdir (Arino ve diğ., 2006), (Murray, 2002). Bu model, genellikle Hutchinson'un modeli veya gecikmiş lojistik modeli olarak belirtilir (Arino ve diğ., 2006).

Model (1.6), $x = 0$ ve $x = k$ 'de iki denge durumuna sahiptir. Açıkça, $x = 0$ sınırsız büyüme ile kararsızdır. $x = k$ pozitif dengesinin kararlılığını belirlemek için $X = x - k$ varsayalım. Bu durumda Model (1.6);

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= rX((t) + k)\left(1 - \frac{(x(t-T) + k)}{k}\right) \\ &= -rX(t-T) - \frac{r}{k}X(t)X(t-T) \end{aligned}$$

halini alır. Yani, bu denklemin lineerizasyonu aşağıdaki gibidir (Arino ve diğ., 2006);

$$\frac{dX}{dt} \approx -rX(t-T) \quad (1.7)$$

$X(t) = Ae^{\lambda t}$ (A bir sabit) formunda çözümleri bulmak istiyoruz, burada, λ özdeğerleri aşağıdaki karakteristik denkleminin çözümleridir;

$$\lambda - (-re^{-\lambda t}) = 0 \quad (1.8)$$

Denklem (1.8)'inn herhangi bir çözümünün reel kısmının negatif olduğunu göstererek başlarız. $\lambda = \mu + i\sigma$ olmak üzere (Arino ve diğ., 2006), (Forde, 2005) ve karakteristik Denklem (1.8)'inin reel ve sanal kısımlarını ayırarak;

$$\mu + re^{-\mu T} \cos \sigma T = 0$$

$$\sigma - re^{-\mu T} \sin \sigma T = 0 \quad (1.9)$$

elde edilir.

$T = 0$ olduğunda karakteristik Denklem (1.8)'in özdeğerlerinin $\lambda = -r$ negatif reel sayı olduğu görülür. Amacımız, T 'nin koşullarını aramak, öyleki, $\text{Re} \lambda$, negatiften pozitifte değişir. Süreklilikten, T artarken eğer λ , $-r$ den $\text{Re} \lambda = \mu > 0$ sağlayan bir değere kadar değişirse, $\text{Re} \lambda(T_0) = \mu(T_0) > 0$ olan bir T_0 değeri var olmalıdır. karakteristik Denklem (1.8)'in sanal köklerinin $\pm i\sigma_0$, $\sigma_0 = \sigma(T_0)$ olması gerekir. O halde,

$$\cos \sigma_0 T = 0 \Rightarrow \sigma_0 T_0 = \frac{\pi}{2} + 2\pi n, \quad n = 0, 1, \dots$$

dır ve Sistem (1.9)'dan $\sigma_0 = r$ olduğu görülür. Ayrıca, $T_n = \frac{\pi}{2r} + \frac{2\pi n}{r}$, $n = 1, 2, \dots$

elde edilir. Bu nedenle, $T = T_0 = \frac{\pi}{2r}$ iken Denklem (1.8) $\pm ir$ sanal köklerine sahiptir

ve diğer tüm kökleri negatif reel kısımlara sahiptir. Ayrıca, $0 < T < \frac{\pi}{2r}$ iken Denklem

(1.8)'inin tüm kökleri kesinlikle negatif reel kısımlara sahiptir (Arino ve diğ., 2006).

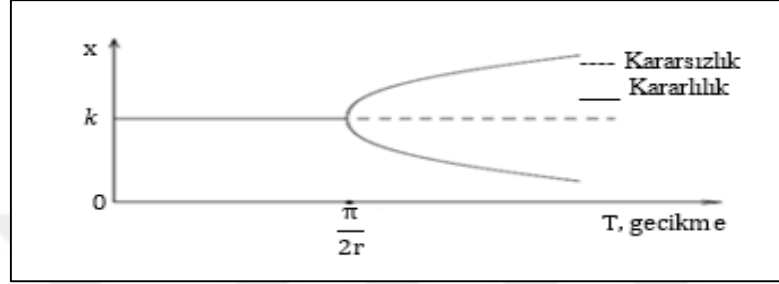
Teorem 1.1.

a) $0 < rT < \frac{\pi}{2}$ ise Model (1.6)'ının $x = k$ pozitif denge noktası kararlıdır.

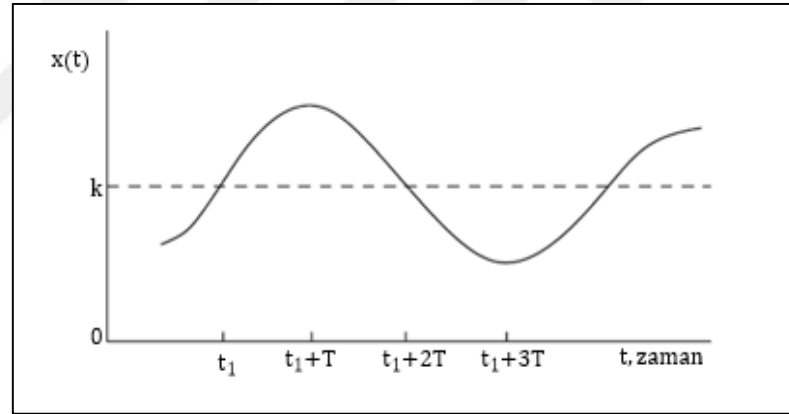
b) $rT > \frac{\pi}{2}$ ise $x = k$ kararsızdır.

c) $rT = \frac{\pi}{2}$ ise $x = k$ 'de Hopf çatallanması oluşur, yani, periyodik çözümler $x = k$ 'den çatallanır. $rT > \frac{\pi}{2}$ için periyodik çözümler oluşur ve kararlıdır.

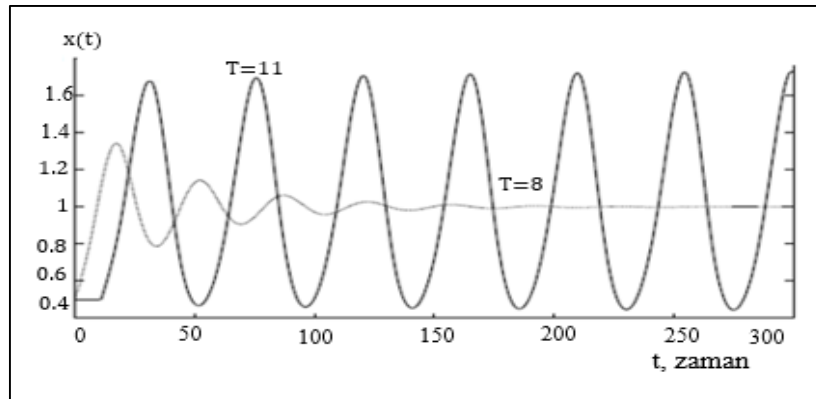
c den, gecikmeli lojistik Modeli (1.6) r doğum oranı ve T gecikme olmak üzere rT nin çok büyük değerleri için periyodik çözümlere sahip olabilir.



Şekil 1.2. Model (1.6) için çatallanma diyagramı (Arino ve diğ.,2006)



Şekil 1.3. Model (1.6)'nın periyodik çözümü (Murray, 2002)



Şekil 1.4. Model (1.6) için sayısal simülasyonlar. Burada $r = 0,15$ ve $k = 1,00$ dir. $T = 8$ iken, $x = 1$ 'de kararlıdır ve $T = 11$ iken, periyodik çözüm $x = 1$ 'de dallanır (Arino ve diğ., 2006)

1.1.4. Çoklu gecikmeler

Çoklu gecikmeler nörolojik, tıbbi, fizyolojik, epidemiyolojik ve bunun gibi modellerde meydana gelir (Arino ve diğ., 2006).

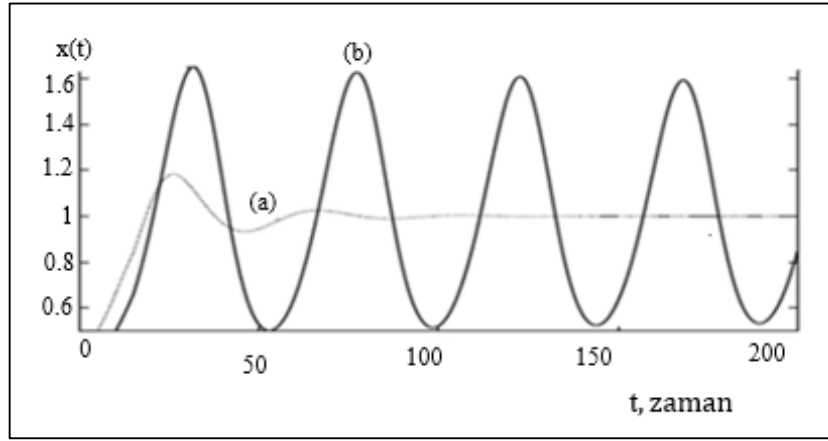
T_1 ve T_2 pozitif sabitler olmak üzere aşağıdaki denklemin iki gecikmeli olduğu varsayalım;

$$\frac{dx}{dt} = f(x(t-T_1), x(t-T_2)) \quad (1.10)$$

Denklem (1.10)'unun aşikar sabit çözüme sahip olduğunu, yani $f(0,0) = 0$ ve $f : \mathbb{R} \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ sürekli türevlenebilir olduğunu varsayalım (Piotrowska, 2007).

Braddock ve Van Den Driessche 1983 de, r, b_1, b_2, T_1 ve T_2 pozitif sabitler olmak üzere iki gecikmeli lojistik denkleminin aşağıdaki gibi olduğunu varsaymışlardır;

$$\frac{dx}{dt} = rx(t)[1 - b_1x(t-T_1) - b_2x(t-T_2)] \quad (1.11)$$



Şekil 1.5. $r = 0,15, b_1 = 0,25$ ve $b_2 = 0,75$ alarak Denklem (1.11) için gecikmiş lojistik modeli. (a) $T_1 = 15$ ve $T_2 = 5$ iken kararlı. (b) $T_1 = 15$ ve $T_2 = 10$ iken kararsız ve Hopf çatallanma oluşur (Arino ve diğ., 2006)

Denklem (1.11), $x^* = \frac{1}{b_1 + b_2}$ pozitif denge noktasına sahiptir. Şimdi,

$x(t) = x^* (1 + X(t))$ olsun. Buradan Denklem (1.11)'i aşağıdaki gibi yeniden yazılabilir;

$$\frac{dX}{dt} = -(1 + X(t)) [B_1 X(t - T_1) + B_2 X(t - T_2)] \quad (1.12)$$

Burada, $B_1 = rb_1 x^*$ ve $B_2 = rb_2 x^*$. Aşık çözümün civarında Denklem (1.12) için boyutsuzlaştırılmış denklemini aşağıdaki gibi verilir (Piotrowska, 2007), (Arino ve diğ., 2006);

$$\frac{dX}{dt} = -[B_1 X(t - T_1) + B_2 X(t - T_2)] \quad (1.13)$$

Denklem (1.13) için karakteristik denklem;

$$\lambda = -B_1 e^{-\lambda T_1} - B_2 e^{-\lambda T_2} \quad (1.14)$$

dir.

$B_1, B_2 > 0$, $z = \frac{\lambda}{B_1}$, $B = \frac{B_2}{B_1}$, $r_1 = B_1 T_1$ ve $r_2 = B_1 T_2$ olsun. Bu varsayım altında

Denklem (1.14) (Piotrowska, 2007), (Li ve diğ., 1999);

$$z = -e^{-z r_1} - B e^{-z r_2} \quad (1.15)$$

halini alır. Ayrıca, $B = 0$ iken, Denklem (2.15);

$$z = -e^{-z r_1} \quad (1.16)$$

halini alır ve $\pm i$ sanal köklerine sahip olmak için gerek ve yeter koşul

$r_{1_n} = \frac{\pi}{2} + 2n\pi, n = 0, 1, 2, \dots$ olmasıdır (Li ve diğ., 1999).

Yardımcı Teorem 1.1. $0 \leq r_1 < \frac{\pi}{2}$ ise, Denklem (1.16)'nın tüm kökleri kesinlikle pozitif olmayan reel kısımlara sahiptir. $\frac{\pi}{2} + 2n\pi < r_1 < \frac{\pi}{2} + 2(n+1)\pi$ ise, Denklem (1.16)'ı negatif olmayan reel kısımlı tam olarak $2n$ tane köke sahiptir.

Yardımcı Teorem 1.2. $r_1 \neq \frac{\pi}{2} + 2n\pi$ şartını sağlayan herhangi bir $r_1 > \frac{\pi}{2}$ ve sabit $r_2 \geq 0$ için bir $\varepsilon > 0$ için $B = \frac{B_2}{B_1} < \varepsilon$ ise Denklem (1.15)'i reel kısmı negatif olmayan en az bir köke sahiptir.

Yardımcı Teorem 1.3. $0 < B < 1$ ve $r_1 \leq \frac{1}{1+B}$ varsayılırsa, Denklem (1.15)'inin tüm köklerinin reel kısımları kesinlikle pozitif değildir.

İspat

$r_1 = 0$ iken, Denklem (1.15)'inin tüm kökleri pozitif olmayan reel kısımlara sahiptir.

Farzedelim bu sonuç doğru değilse, o halde bazı $0 < r_1 \leq \frac{1}{1+B}$ var olmalı, öyleki

Denklem (1.15)'i Şartlar (1.17)'ini sağlayan $\pm iv, v > 0$ sanal köklerine sahiptir;

$$\cos vr_1 = -B \cos vr_2$$

$$v - \sin vr_1 = B \sin vr_2 \quad (1.17)$$

Şimdi, her iki denklemin karesini alarak ve toplayarak;

$$\sin vr_1 = \frac{v^2 + 1 - B^2}{2v}$$

elde edilir.

$$g(v) = \frac{v^2 + 1 - B^2}{2v} = \sin vr_1, v \in (0, +\infty) \quad (1.18)$$

olsun. Çünkü $v \in [1-B, 1+B]$ olduğunda $|\sin vr_1| \leq 1$ dir. Aksi takdirde;

$$g(v) = \frac{1}{2}v \left[1 + \frac{1-B^2}{2v} \right]$$

$$\geq \frac{1}{2}v \left[1 + \frac{1-B^2}{(1+B)^2} \right]$$

$$= v \frac{1}{1+B}$$

$$\geq v r_1 > \sin v r_1$$

çelişkisi elde edilir. Bu nedenle, Denklem (1.15)' inin tüm köklerinin reel kısımları pozitif değildir (Li ve diğ., 1999).

Teorem 1.2. $B_1, B_2 > 0$ varsayımı altında Denklem (1.10)'u için aşağıdakiler elde edilir:

a) $T_1 \neq \frac{\left(\frac{\pi}{2} + 2n\pi\right)}{B_1}$, $n=1,2,\dots$ şartını sağlayan herhangi bir $T_1 > \frac{\pi}{2B_1}$ ve sabit

$T_2 > 0$ için öyle bir $\epsilon > 0$ vardırki $\frac{B_2}{B_1} < \epsilon$ olduğunda Denklem (1.10)'unun sıfır çözümü kararsızdır.

b) $B_2 < B_1$ ve $T_1 \leq \frac{1}{B_1 + B_2}$ olduğunda Denklem (1.10)'unun sıfır çözümü kararlıdır.

r, b_j ve T_j pozitif sabitler olmak üzere birkaç değişken gecikmesiyle lojistik denklem aşağıdaki gibi olur (Kuang, 1993);

$$\frac{dx}{dt} = rx(t) \left[1 - \sum_{j=1}^{\infty} b_j x(t - T_j) \right] \quad (1.19)$$

1.1.5. Gıda-sınırlı modelleri

Denklem (1.4)'ü aşağıdaki gibi yeniden yazılabilir;

$$\frac{1}{x} \frac{dx}{dt} = r \left(1 - \frac{x}{k} \right) \quad (1.20)$$

$\frac{1}{x} \frac{dx}{dt}$ nüfusun ortalama büyüme oranı x yoğunluğu ile lineer bir fonksiyondur (Arino

ve diğ., 2006). Halbuki, Smith 1963 de $\frac{1}{x} \frac{dx}{dt}$ 'in x yoğunluğunun lineer bir fonksiyonu

olmadığını ve nüfusun kişi başı oranının nüfus tarafından kullanılmayan gıda kaynağı oranı ile orantılı olduğu bulmuştur. Yani,

$$\frac{1}{x} \frac{dx}{dt} = r \left(1 - \frac{F}{H} \right) \quad (1.21)$$

dır. F , x biyokütle nüfusunun tükettiği yiyecek, H doygunluk durumunda toplam

kullanma oranı ve F , x ve $\frac{dx}{dt}$ 'ye bağlı olduğu varsayılmaktadır. Hatta, F için

aşağıdaki form alınabilir:

$$F = a_1 x + a_2 \frac{dx}{dt}, a_1 > 0, a_2 \geq 0$$

Doygunluk gerçekleştiği zaman, $\frac{dx}{dt} = 0$, $x = k$ ve $H = F$ dir. Bu nedenle, $H = a_1 k$ ve

Denklem (1.21);

$$\frac{1}{x} \frac{dx}{dt} = r \left(1 - \frac{a_1 x + a_2 \frac{dx}{dt}}{a_1 k} \right) \quad (1.22)$$

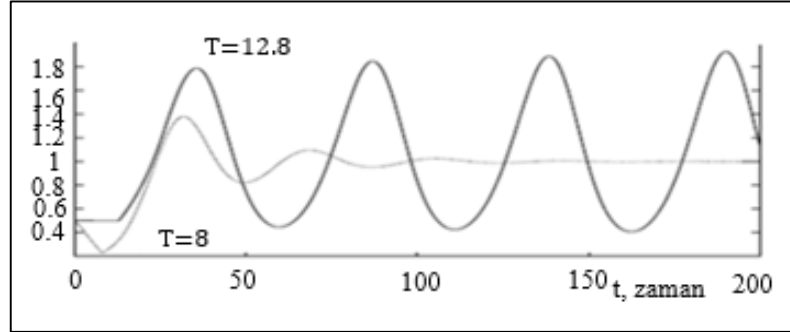
halini alır.

$a = \frac{a_2}{a_1} \geq 0$ olsun, o halde Denklem (1.22)'ni gıda-sınırlı nüfus modeli olarak belirtilen;

$$\frac{1}{x} \frac{dx}{dt} = r \left(\frac{k - x}{k + rax} \right) \quad (1.23)$$

halini alır. Ayrıca, gecikmiş gıda-sınırlı modelini aşağıdaki sunulmuştur (Gopalsamy ve diğ., 1988);

$$\frac{1}{x} \frac{dx}{dt} = r \left(\frac{k - x(t-T)}{k + rax(t-T)} \right) \quad (1.24)$$



Şekil 1.6 Gecikmiş gıda-sınırlı Model (1.24) için kararlılık durumuküçük $T = 8$ gecikmesi için kararlıdır ve $T = 12,8$ gecikmesi için kararsızdır. Burada, $r = 0,15$ ve $k = a = 1,00$ dır (Arino ve diğ., 2006)

1.2. İki Tür İçin Av-Avcı Etkileşim Modelleri

Avcı ve avlar arasındaki ilişki matematiksel ekoloji biliminde ana temalardan biri olarak düşünülür. Biyoloji için matematiksel uygulamaların önemli bir örneği farklı türler arasında etkileşimi açıklayan diferansiyel denklemler modelidir (Berryman, 1992), (Canale, 1970), (Holling, 1965), (Gatto, 2009).

Etkileşimin üç ana tipi vardır:

- Rekabet:** Bu türlerin her biri diğerinin büyümesi üzerinde önleyici bir etkiye sahiptir, yani, her bir türün büyüme oranı azalır.
- Karşılıklılık:** Bu türlerin her biri diğerinin büyümesi üzerinde arttırıcı bir etkiye sahiptir, yani, her bir türün büyüme oranı artar.
- Avcılık:** Avcı, diğer türün büyümesi üzerinde önleyici etkiye sahiptir ve av, avcının büyümesi üzerinde arttırıcı etkiye sahiptir, yani, bir türün büyüme oranı azalır ve diğer türün büyüme oranı artar.

1.2.1. Lotka-Volterra modelleri

Lotka-Volterra modelleri 1925 yılında Alfred J. Lotka ve 1926 yılında Vito Volterra tarafından bulunmuştur. Volterra, Adriyatik denizinde avcı ve balık av türlerinin büyümesini açıklamak için bir model sunmuştur (Murray, 2002).

$t \geq 0$ zamanda, $x(t)$ av türlerinin boyutunu ve $y(t)$ avcı türlerinin boyutunu gösterebilir.

Sınırsız büyüme ile iki boyutlu av-avcı modeli için Lotka-Volterra'nın modeli aşağıdaki lineer olmayan adi diferansiyel denklem sistemi ile tanımlanır;

$$\frac{dx}{dt} = x(a - by) \quad (1.25)$$

$$\frac{dy}{dt} = y(cx - d) \quad (1.26)$$

Burada, a avın doğum oranı, b , av tüketiminden avcının oranı, c , av üzerinde beslenme sonucu olarak avcının büyüme oranı ve d , avcının ölüm oranıdır.

Bu model, aşağıdaki varsayım ile basitleştirilir (Murray, 2002):

- Avcıların yokluğunda ($y = 0$), av sınırsız olarak artar. Yani, Denklem (1.25)'de (ax) terimidir.
- Av yokluğunda ($x = 0$), avcı sınırsız olarak azalır. Yani, Denklem (1.26)'da $(-dy)$ terimidir.
- Av türleri, avlanmanın sonucu olarak avcılar ve avların karşılaşma sıklığı ile göreceli olarak azalır. Yani, Denklem (1.25)'de $(-bxy)$ terimidir.
- (cxy) terimi, avcılarının büyüme oranına avın katkısıdır. Yani, mevcut av yanı sıra avcının nüfusunun büyüklüğü ile orantılıdır.

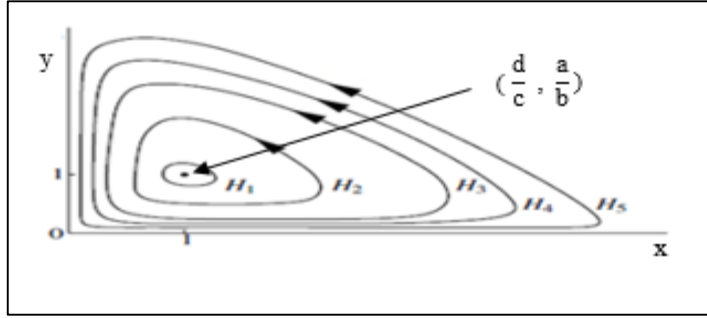
Modeller (1.25) ve (1.26), modellerine aşağıdaki gibi değişkenlere ayırma yöntemi ile yaklaşılabilir;

$$\frac{dy}{dx} = \frac{y(cx - d)}{x(a - by)} \Rightarrow \left(\frac{a}{y} - b\right)dy + \left(\frac{d}{x} - c\right)dx = 0$$

$$H(x, y) = a \ln y - by + d \ln x - cx \quad (1.27)$$

Burada, H başlangıç koşullarına bağlı olan ve t 'ye bağlı olmayan keyfi bir sabittir (Jones ve Sleeman, 2003), (Lotka, 1925), (Murray, 2002). Model $\left(\frac{d}{c}, \frac{a}{b}\right)$ 'de bir

minimumuna sahiptir. Denklem (2.27)'inin bu noktanın komşuluğunda kapalı eğriler oluşturması gerekir. Bu durum Şekil 2.7'de gösterilmektedir.



Şekil 1.7. Modeller (1.25) ve (1.26) için H nin farklı değerleri ile Model (1.27)'den elde edilen kapalı (x, y) faz düzlemi $H_3 = 3,0$ ve $H_4 = 4$ zlem yörüngeleri. Burada, $H_1 = 2,1, H_2 = 2,4$, tür (Murray, 2002)

1.2.2. Dengenin kararlılık analizi

Modeller (1.25) ve (1.26), $(0,0)$ ve $\left(\frac{d}{c}, \frac{a}{b}\right)$ noktalarında iki denge durumuna sahiptir.

İlk denge durumunda $(0,0)$, Lotka-Volterra modelleri için topluluk matrisi;

$$A = \begin{bmatrix} a & 0 \\ 0 & -d \end{bmatrix}$$

dir. Ayrıca, $\lambda_1 = a$ ve $\lambda_2 = -d$ özdeğerlerdir, çünkü a ve d her zaman sıfırdan büyüktür ve özdeğerlerin bu tip işaretleri her zaman farklı olacaktır, bu nedenle,

$(0,0)$ denge durumu kararsızdır (bir eyer noktası). Diğer denge durumu $\left(\frac{d}{c}, \frac{a}{b}\right)$ 'de

topluluk matrisi;

$$A = \begin{bmatrix} 0 & \frac{-bd}{c} \\ \frac{ca}{b} & 0 \end{bmatrix}$$

dır ve $\lambda_1, \lambda_2 = \pm\sqrt{ad}$ i özdeğerleridir, çünkü özdeğerlerin reel kısımları sıfırdır, $\left(\frac{d}{c}, \frac{a}{b}\right)$ bir nötr kararlı noktadır (Keshet, 1988), (Murray, 2002).

1.2.3. Kararlılık üzerinde karmaşıklık etkisi

n tane av türü ve n tane avcı türünün var olduğu genelleştirilmiş Lotka-Volterra modellerini varsayalım. Öyleyse, Modeller (1.25) ve (1.26) yerinde aşağıdaki gibi;

$$\begin{aligned} \frac{dx_i}{dt} &= x_i \left[a_i - \sum_{j=1}^n b_{ij} y_j \right] \\ \frac{dy_i}{dt} &= y_i \left[\sum_{j=1}^n c_{ij} x_j - d_i \right], \quad i = 1, 2, \dots, n \end{aligned} \quad (1.28)$$

elde edilir. Burada a_i, b_{ij}, c_{ij} ve d_i lerin her biri pozitif sabitleridir (Murray, 2002) (Shakil ve diğ., 2014).

Aşıkâr denge durumu tüm i ler için $(x_i, y_j) = (0, 0)$ dır ve buradaki topluluk matrisi;

$$A = \left(\begin{array}{cc|cc} a_1 & 0 & & \\ & \ddots & & \\ & 0 & a_n & \\ \hline & & & -d_1 & 0 \\ & 0 & & & \ddots \\ & & & 0 & -d_n \end{array} \right)$$

dır.

2n tane özdeğer $\lambda_i = a_i > 0$ ve $\lambda_{n+i} = -d_i < 0$, $i = 1, 2, \dots, n$ dir, çünkü $i = 1, 2, \dots, n$ için tüm $\lambda_i > 0$ dır, bu yüzden $(0, 0)$ denge durumu kararsızdır (eyer noktasıdır).

Halbuki, aşıkâr olmayan denge durumu (x^*, y^*) sütun vektör çözümdür. Burada,

$$\sum_{j=1}^n b_{ij} y_j^* = a_i, \quad \sum_{j=1}^n c_{ij} x_j^* = d_i, \quad i = 1, 2, \dots, n$$

veya x^*, y^*, a ve d ile;

$$By^* = a, Cx^* = d \quad (1.29)$$

sütun vektörleridir. Burada, B ve C sırasıyla $[b_{ij}]$ ve $[c_{ij}]$ $n \times n$ matrisleridir. Şimdi, Denklem (1.28) aşağıdaki gibi yazılabilir;

$$\frac{dx}{dt} = x^T(a - By)$$

$$\frac{dy}{dt} = y^T(Cx - d)$$

Bu yüzden, $|u|$ ve $|v|$, $|x^*|$ ve $|y^*|$ ile kıyaslandığında çok küçük sayılar üzere $x = x^* + u$ ve $y = y^* + v$ olarak Denklem (1.29)'u (x^*, y^*) noktası civarında boyutsuzlaştırılabilir. Buradan ise;

$$\frac{du}{dt} \approx -x^{*T}(Bv)$$

$$\frac{dv}{dt} \approx -y^{*T}(Cu) \quad (1.30)$$

elde edilir. Ayrıca, Model (1.30) için topluluk matrisi ;

$$A = \begin{pmatrix} 0 & | & -x^{*T} B \\ \hline y^{*T} C & | & 0 \end{pmatrix} \quad (1.31)$$

dır. Burada, Matris (1.31) sıfır diyagonal blokları ile $2n \times 2n$ blok matrisidir. λ_i , $i = 1, 2, \dots, 2n$ özdeğerlerinin toplamı;

$$\sum_{i=1}^{2n} \lambda_i = \text{tr}(A) = 0 \quad (1.32)$$

sağladığı için ve Matris (1.31)'in elemanları reel olduğu için özdeğerler birbirinin kompleks eşlenikleri olur. Bu nedenle, Toplam (1.32)'den iki durum elde edilir (Murray, 2002):

- a) $\text{Re } \lambda_i = 0$ ise, (x^*, y^*) denge durumu nötr kararlıdır (bir merkez).
- b) $\text{Re } \lambda_i \neq 0$ ise, özdeğerler kompleks eşlenik olduğundan Denklem (1.8) en az bir $\text{Re } \lambda_i > 0$ için çözüme sahiptir. Dolayısıyla, (x^*, y^*) kararsızdır.

1.2.4. Rekabet modelleri

Türler arasındaki rekabetin ana nedenlerinden biri gıda kaynaklarıdır. Matematiksel açıdan, Lotka-Volterra rekabet modeli, bir türün lojistik büyümesinin yanı sıra taşıma kapasitesinin diğer türlerin azalmasına neden olduğunu belirtmektedir. Diğer bir deyişle, sınırlı kaynak durumunda rekabetin ortaya çıkması genellikle türlerden birinin yok olması ile sonuçlanır (Shakil ve diğ., 2014).

Rekabet modelleri aşağıdaki gibi varsayılabilir;

$$\frac{dx_1}{dt} = r_1 x_1 \left[1 - \frac{x_1}{k_1} - b_{12} \frac{x_2}{k_1} \right] \quad (1.33)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = r_2 x_2 \left[1 - \frac{x_2}{k_2} - b_{21} \frac{x_1}{k_2} \right] \quad (1.34)$$

Burada, $r_1, r_2, k_1, k_2, b_{12}$ ve b_{21} pozitif sabitlerdir r_1 ve r_2 lineer büyüme oranlarıdır ve k_1 ve k_2 taşıma kapasiteleridir ve b_{12} ve b_{21} sırasıyla x_1 'in x_2 üzerinde ve x_2 'nin x_1 üzerinde rekabet etkilerini ölçekler. Hatta, Modeller (1.33) ve (1.34) Lotka-Volterra (av-avcı) modelleri gibi ölçülü bir model değildir. Modeller (1.33) ve (1.34);

$$v_1 = \frac{x_1}{k_1}, v_2 = \frac{x_2}{k_2}, \tau = r_1 t, p = \frac{r_2}{r_1}, a_{12} = b_{12} \frac{k_2}{k_1}, a_{21} = b_{21} \frac{k_1}{k_2} \quad (1.35)$$

alınarak boyutsuzlaştırılabilir. Bundan dolayı, Modeller (1.33) ve (1.34);

$$\frac{dv_1}{dt} = v_1 (1 - v_1 - a_{12} v_2) = f_1(v_1, v_2)$$

$$\frac{dv_2}{dt} = pv_2(1-v_2-a_{21}v_1) = f_2(v_1, v_2) \quad (1.36)$$

halini alır. Model (1.36) için deneye durumları $(0,0), (1,0), (0,1)$ ve

$Q = \left(\frac{1-a_{12}}{1-a_{12}a_{21}}, \frac{1-a_{21}}{1-a_{12}a_{21}} \right)$ dır ve topluluk matrisi aşağıdaki gibidir;

$$A = \begin{pmatrix} 1-2v_1-a_{12}v_2 & -a_{12}v_1 \\ -pa_{21}v_2 & p(1-2v_2-a_{21}v_2) \end{pmatrix} \quad (1.37)$$

Şimdi, $(0,0)$ ilk denge durumunda topluluk matrisi;

$$A = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & p \end{pmatrix}$$

dır ve $\lambda_1 = 1$ ve $\lambda_2 = p$ pozitif özdeğerlerdir. Bu nedenle, $(0,0)$ kararsız bir noktadır. Ayrıca ikinci denge durumu $(1,0)$ 'daki topluluk matrisi;

$$A = \begin{pmatrix} -1 & -a_{12} \\ 0 & p(1-a_{21}) \end{pmatrix}$$

dır ve $\lambda_1 = -1$ ve $\lambda_2 = p(1-a_{21})$ özdeğerlerdir. $(1,0)$ noktası, $a_{21} > 1$ de kararlı ve $a_{21} < 1$ de kararsızdır (bir eyer noktası). Aynı şekilde, $(0,1)$ denge durumunda $\lambda_1 = -p$ ve $\lambda_2 = 1-a_{12}$ özdeğerlerdir. $(0,1)$ noktası, $a_{12} < 1$ de kararlı ve $a_{12} > 1$ de kararsızdır (bir eyer noktası). Son olarak, son denge durumu Q daki topluluk matrisi;

$$\begin{aligned} \lambda_{1,2} &= [2(1-a_{12}a_{21})]^{-1} [(a_{12}-1) + p(a_{21}-1) \\ &\pm \left\{ [(a_{12}-1) + p(a_{21}-1)]^2 - 4p(1-a_{12}a_{21})(a_{12}-1)(a_{21}-1) \right\}^{1/2}] \end{aligned} \quad (1.38)$$

özdeğerlerine sahip olan;

$$A = (1-a_{12}a_{21})^{-1} \begin{pmatrix} a_{12}-1 & a_{12}(a_{12}-1) \\ pa_{21}(a_{21}-1) & p(a_{21}-1) \end{pmatrix}$$

dır. Ayrıca, denge durumunun kararlılığı p , a_{12} ve a_{21} boyutuna bağlıdır.

Aslında, dört farklı durum vardır ve her birinde faz için taslaklar oluşturulur (Keshet, 1988) (Murray, 2002):

a) $a_{12} < 1$ ve $a_{21} < 1$

Q denge durumu kararlı ve tüm yörüngeleri, Q 'a çeker.

b) $a_{12} > 1$ ve $a_{21} > 1$

Q denge durumu kararsızdır. Seperatriks, faz düzlemi iki bölgeye böler; yukarı seperatriks yörüngeleri kararlı oldukları $(0,1)$ denge noktasına gider ve aşağı yörüngeleri kararlı oldukları $(1,0)$ denge noktasına gider. Ayrıca, bu durumda sadece $(1,0)$ ve $(0,1)$ noktaları kararlıdır.

c) $a_{12} < 1$ ve $a_{21} > 1$

Bu durumda sadece $(1,0)$ denge noktası kararlı ve tüm yörüngeleri ona çeker.

d) $a_{12} > 1$ ve $a_{21} < 1$

Bu durumda sadece $(0,1)$ denge noktası kararlı ve tüm yörüngeleri ona çeker.

Önceki dört durum için ekolojik hususlar aşağıdaki gibidir (Shakil ve diğ., 2014):

a) $a_{12} < 1$ ve $a_{21} < 1$;

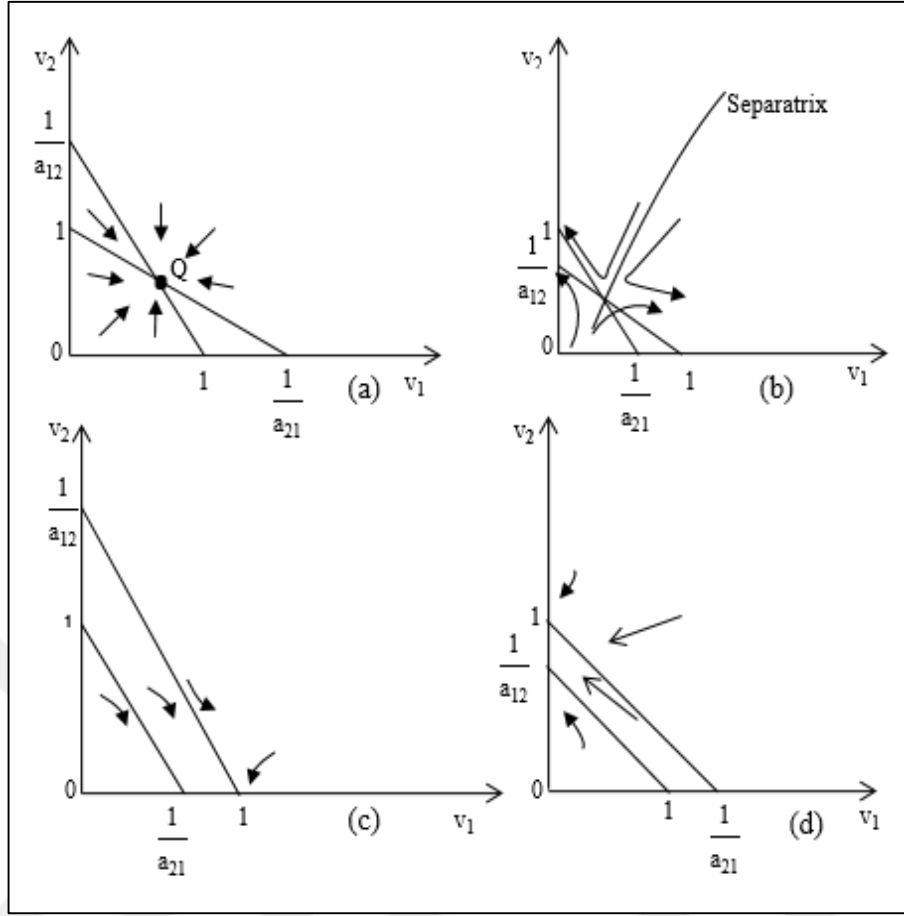
Türler arasındaki rekabet çok güçlü değilse av ve avcı bir arada yaşayabilirler.

b) $a_{12} > 1$ ve $a_{21} > 1$;

Türler arasındaki rekabet çekişmeli olur ve sonunda avcı yada av kazanır, halbuki kaybeden yok olmaya doğru gider.

c) $a_{12} < 1$ ve $a_{21} > 1$ yada $a_{12} > 1$ ve $a_{21} < 1$;

Türler arasındaki rekabet onlardan birinin diğerini kontrol altında tutmasıdır. Ayrıca, daha güçlü rekabete sahip olan tür diğer türün neslini yok olmaya doğru götürür.



Şekil 1.8. Faz yörüngeleri, farklı durumlarda Model (1.36)'ını sağlayan rekabetçi nüfusların dinamik davranışları için denge noktalarına akları. Kalın düz çizgiler $1 - u_1 - a_{12}u_2 = 0$ ve $1 - u_2 - a_{21}u_1 = 0$ denge eğrileridir (Murray, 2002)

1.2.5. Karşılıklılık modelleri

Karşılıklılık modellerinde, bir tür diğer türün taşıma kapasitesi üzerinde olumlu etkiye sahiptir, örneğin bitki ve tohum dağılımı gibi (Shakil ve diğ., 2014).

Karşılıklılık modelleri aşağıdaki gibi verilebilir;

$$\frac{dx_1}{dt} = r_1 x_1 \left[1 - \frac{x_1}{k_1} + b_{12} \frac{x_2}{k_1} \right] \quad (1.39)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = r_2 x_2 \left[1 - \frac{x_2}{k_2} + b_{21} \frac{x_1}{k_2} \right] \quad (1.40)$$

Burada, $r_1, r_2, k_1, k_2, b_{12}$ ve b_{21} pozitif sabitlerdir. Rekabet modellerinde olduğu gibi boyutsuzlaştırma kullanırsa;

$$\frac{dv_1}{dt} = v_1(1 - v_1 + a_{12}v_2) = f_1(v_1, v_2)$$

$$\frac{dv_2}{dt} = pv_2(1 - v_2 + a_{21}v_1) = f_2(v_1, v_2) \quad (1.41)$$

elde edilir. Burada

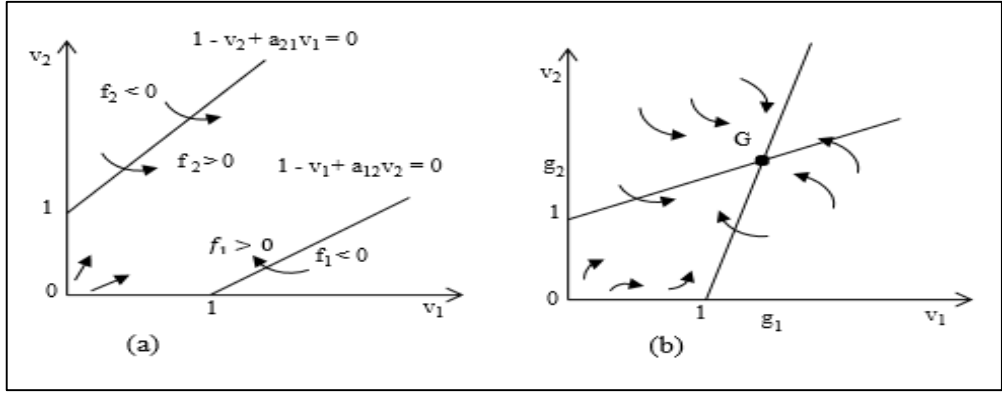
$$v_1 = \frac{x_1}{k_1}, v_2 = \frac{x_2}{k_2}, \tau = r_1 t, p = \frac{r_2}{r_1}, a_{12} = b_{12} \frac{k_2}{k_1}, a_{21} = b_{21} \frac{k_1}{k_2} \quad (1.42)$$

dır. Model (1.41) için $(0,0), (0,1), (1,0)$ ve $G = (g_1, g_2) = \left(\frac{1 + a_{12}}{1 - a_{12}a_{21}}, \frac{1 + a_{21}}{1 - a_{12}a_{21}} \right)$

denge durumlarıdır.

Model (1.41) için topluluk matrisi hesaplandıktan ve bu denge durumlarının her biri için özdeğerler bulunduktan sonra $(0,0)$ in kararsız nokta, $(1,0)$ in eyer noktası ve $a_{12} < 1$ iken $(0,1)$ in eyer nokta ve $a_{12} > 1$ iken $(0,1)$ in kararlı noktası oldukları açıktır. $1 - a_{12}a_{21} < 0$ ise sadece $(0,0), (0,1)$ ve $(1,0)$ denge durumlarıdır ve türler sınırsız olarak büyür.

Model (1.41) için faz düzleminde denge eğrileri çizerek göre biliriz, $v_1, v_2 \rightarrow \infty$ olduğu zaman yörüngelerin Şekil 1.9a olduğu gibi sonsuza gittiğini gözlenlenebilir. Ayrıca, $1 - a_{12}a_{21} > 0$ olduğu zaman dördüncü denge durumu pozitif kadranda yer alır ve tüm yörüngeler G denge noktasına gider. $g_1, g_2 > 1$ olduğuna dikkat ediniz, bu yüzden Şekil 2.9b de görüldüğü gibi türler taşıma kapasitelerinin üstüne yaklaşır (Murray, 2002).



Şekil 1.9. Boyutsuzlaştırılmış Model (1.41) tarafından verilen sınırlı taşıma kapasitesi ile iki tür için karşılıklılık modelinde faz yörüngeleri (Murray, 2002)

2. KALP ATIŞI

İnsan kalbi, sağ atrium, sağ ventrikül, sol atrium ve sol ventrikül olmak üzere dört odacıktan oluşur, insan kalbinde pulmoner kapakçık, aort kapakçık, triküspit kapakçık ve mitral kapakçık olmak üzere dört kapakçık bulunur.

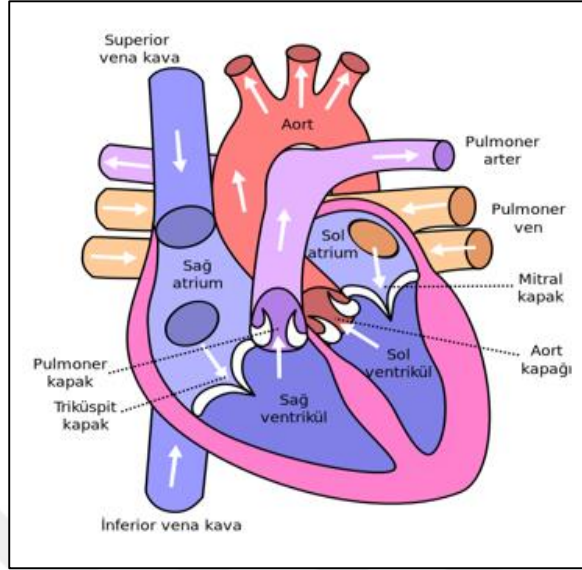
İnsan kalbinde iki kan dolaşımı vardır. Birincisi, kalbin sağ tarafındadır , kirli kanı vücut dokularından alır , daha sonra oksijeni almak ve karbondioksiti vermek için bu kanı akciğere pompalar (Marieb ve Hoehn, 2012), bu dolaşıma pulmoner (küçük) kan döngüsü denir (Silbernagl, 2008). İkincisi, kalbin sol tarafındadır , temiz kanı akciğerdan alır , daha sonra bu kanı vucüt dokularına oksijen ve besin alışverişi için pompalar (Marieb ve Hoehn, 2012), bu dolaşıma sistemik (büyük) kan döngüsü denir (Silbernagl, 2008).

Sađ ve sol atrium, sistemik ve pulmoner dolaşımından geri gelen kanı alır . Ayrıca, sağ ve sol ventrikül iki dolaşım etrafında kan pompalamaktadır (Guyton ve Hall, 2006), (Marieb ve Hoehn 2012), (Silbernagl, 2008), (Silbernagl ve Lang, 2000).

Kalp dakikada ortalama 72 kez atmaktadır. Kan basıncı, vücut içerisinde kan damarlar arasından geçmesiyle oluşan basıncın etkisiyle meydana gelmektedir. Ventriküller kasılınca, kan pulmoner ve aortaya pompalanmaktadır. Ventriküler kontraksiyon süresince meydana gelen yüksek basınç sistolik basınç olarak adlandırılır ve bu faza sistol faz denir. Ventriküller rahatlayınca, pulmoner arterlerde ve aortada basınç düşmektedir. Ventrikül kontraksiyonundan önceki düşük basınç diastolik basınç olarak adlandırılmaktadır ve bu faza diastol faz denir (Guyton ve Hall, 2006). Sistol ve diastol denge durumu olarak adlandırılır (Jones ve Sleeman, 2003).

Kalp atışı atrium içinde lokalize olan pacemaker hücreleri vasıtasıyla meydana gelmektedir. Pacemaker mekanizma kalbin sistolde kasılmasını sağlamaktadır. Pacemaker hücreleri atrium boyunca yavaşca yayılan elektrokimyasal dalgaları tetikleyerek kas fiberlerinin kontrakte olmasını sağlar ve kanı ventriküllere yöneltir. Daha sonra ventriküler boyunca yayılırak ventrikülün sistolde kontrakte olmasını sağlar ve kanı büyük arterlere pompalar. Son olarak, kas fiberleri hızlıca gevşer ve

kalbi diastole geri getirir. Bu süreç devamlı olarak tekrar etmektedir (Jones ve Sleeman, 2003).



Şekil 2.1. İnsan kalbi dört odaları ve dört subap vardır. Kalbin içinde ve dışında kanın hareketinin yönüne oklar gösterir

2.1. E. C. Zeeman'ın Kalp Atışı Modeli

Kalp atışının davranışını gösteren bir matematiksel model Zeeman tarafından geliştirilmiştir (Zeeman, 1972). Böyle, bir model aşağıdaki özellikleri içermektedir (Jones ve Sleeman, 2003), (Thanom ve Loh, 2011):

- Model diyastole karşılık gelen bir denge durumu sunar.
- Sistol içine kalp daralmasını yaptıran elektrokimyasal dalgayı tetiklemek için bir eşik olması gerekir.
- Model denge durumuna hızlı bir şekilde geri gelmelidir.

Önceki özellikleri içeren model, aşağıdaki lineer olmayan birinci mertebeden model ile verilir;

$$\varepsilon \frac{dx_1}{dt} = -(x_1^3 - Tx_1 + x_2), \quad T > 0$$

$$\frac{dx_2}{dt} = x_1 - x_c \quad (2.1)$$

Burada, x_1 ve x_2 sırasıyla kas lifinin uzunluğu ve elektrokimyasal aktivitesi değişkeni göstermektedir. Ayrıca, x_1 ve x_2 t zamanına bağlıdır. x_c diyastolik durumda kas lifinin tipik uzunluğu göstermektedir. ε , modelin hızlı özdeğerleri üzerinde önemli bir rol oynayan küçük bir pozitif sabittir ve T kas lifindeki gerilimdir (Jones ve Sleeman, 2003), (Sargolzaei ve diğ., 2014), (Thanom ve Loh, 2011). Model (2.1) E. C. Zeeman tarafından ortaya atılmıştır (Jones ve Sleeman, 2003).

Model (2.1), $(x_c, Tx_c - x_c^3)$ noktasında denge durumuna sahiptir ve topluluk matrisi;

$$A = \begin{pmatrix} -\frac{1}{\varepsilon}(3x_c^2 - T) & -\frac{1}{\varepsilon} \\ 1 & 0 \end{pmatrix}$$

dir. Özdeğerlerin reel kısmının negatif olması için $3x_c^2 - T > 0$ olmalıdır. Bu nedenle,

$$-\sqrt{\frac{T}{3}} \geq x_c \geq \sqrt{\frac{T}{3}} \text{ ise, Model (2.1) kararlı olabilir. } T = 1, \varepsilon = 0,2 \text{ ve } x_c = 1,024 \text{ ise,}$$

x_s noktasındaki denge durumu kararlıdır (Sargolzaei ve diğ., 2014), (Thanom ve Loh, 2011), çünkü diyastol denge durumunu nitelendiren $\lambda_1 = -0,489$ ve $\lambda_2 = -10,240$ dır, yani, ilk özelliği sağlarlar.

2.2. Kalp Atışının Yerel Modeli

E. C. Zeeman'ın kalp atışının modelinde daha önce bahsedilen özelliklere bağlı olarak denir (Jones ve Sleeman, 2003);

$$\frac{dx_1}{dt} = f(x_1, x_2)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = g(x_1, x_2) \tag{2.2}$$

olduğunu varsayalım. Burada, x_1 ve x_2 sırasıyla kas lifinin uzunluğu ve elektrokimyasal aktivitesi değişkenini göstermektedir ve ayrıca, onlar t zamanına

bağılırlar. Hatta, bu modeli, (x_{1_0}, x_{2_0}) noktasında bir denge durumuna sahip olduğunu varsayalım ve bu nokta civarında boyutsuzlaştırılırsa;

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= a_{11}(x_1 - x_{1_0}) + a_{12}(x_2 - x_{2_0}) \\ \frac{dx_2}{dt} &= a_{21}(x_1 - x_{1_0}) + a_{22}(x_2 - x_{2_0})\end{aligned}\quad (2.3)$$

elde edilir. Burada,

$$\begin{aligned}a_{11} &= \frac{\partial f(x_{1_0}, x_{2_0})}{\partial x_1}, \quad a_{12} = \frac{\partial f(x_{1_0}, x_{2_0})}{\partial x_2} \\ a_{21} &= \frac{\partial g(x_{1_0}, x_{2_0})}{\partial x_1}, \quad a_{22} = \frac{\partial g(x_{1_0}, x_{2_0})}{\partial x_2}\end{aligned}$$

dır.

(x_{1_0}, x_{2_0}) noktasının komşuluğunda Model (2.3)'ün kararlılığı aşağıdaki kuadratik denklemin λ_1 ve λ_2 kökleri ile verilir;

$$\lambda^2 - (a_{11} + a_{22})\lambda + a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21} = 0 \quad (2.4)$$

Ayrıca, λ_1 ve λ_2 nin reel kısımları negatif olduğu zaman Model (2.3) (x_{1_0}, x_{2_0}) noktasının civarında kararlıdır. Yani, λ_1 ve λ_2 nin reel ve negative olduğunu varsayalım ve bu varsayım, modelde herhangi bir istenmeyen titreşim davranışını kaldırır. Yani, bu durum;

$$a_{11} + a_{22} < 0, \quad a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21} > 0 \quad (2.5)$$

olmasını gerektirir. Bu nedenle, a_{ij} , $i, j=1,2$ sabitlerini seçmek için sonsuz farklı yol vardır. Bu yüzden, aşağıdaki varsayım olası bir modelde daha fazla ilerleme kaydeder:

a) Kas lifinin daralmasının değişim oranı lifin gerilimine ve elektrokimyasal aktiviteye bağlıdır.

b) Elektrokimyasal aktivite değişiklikleri kas lifinin uzaması ile doğru orantılıdır. Şimdi, (b) varsayımı basitçe;

$$\frac{dx_2}{dt} = x_1 - x_{1_0} \quad (2.6)$$

denklemler ile ifade edilmektedir. Model (2.6)'nda, $a_{21} = 1$ ve $a_{22} = 0$ dır. Bu nedenle, Eşitsizlikler (2.5);

$$a_{11} < 0, a_{12} < 0 \quad (2.7)$$

halini alır. Bu eşitsizlikler, $\frac{dx_2}{dt}$ (b) varsayımından dolayı $x_1 - x_{1_0}$ ile orantılı olduğu için a_{21} büyük ve negatif olduğunu varsaymaktadır. Hatta, a_{12} büyük ve negatiftir.

Bu bilgilerle,

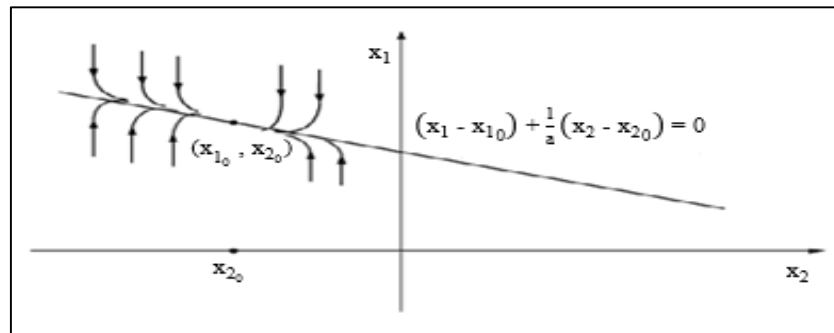
$$a_{11} = -\frac{a}{\varepsilon}, a_{12} = -\frac{1}{\varepsilon} \quad (2.8)$$

olduğunu varsayalım. Burada, ε küçük bir pozitif sabit ve a pozitif bir sabittir. Bu açıklamalar ve koşullarla, Model (2.3) aşağıdaki gibi yazılabilir;

$$\varepsilon \frac{dx_1}{dt} = -\left[a(x_1 - x_{1_0}) + (x_2 - x_{2_0}) \right]$$

$$\frac{dx_2}{dt} = x_1 - x_{1_0} \quad (2.9)$$

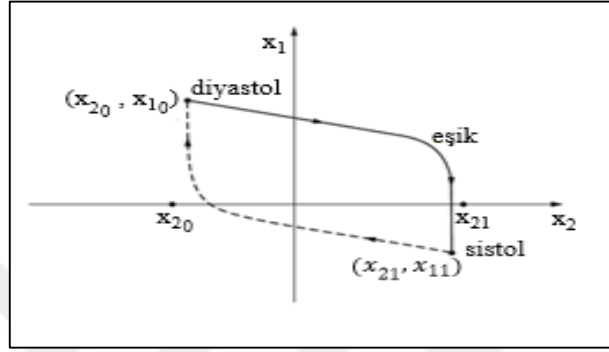
Model (2.9)'una bir yerel kalp atışı modeli denir (Jones ve Sleeman, 2003).



Şekil 2.2. Model (2.9) için faz düzlemi (Jones ve Sleeman, 2003)

2.3. Eşik Etkisi Ve Faz Düzlem Analizi

x_1 kas lifi, kalp atışının devrinin ilk kısmında yavaş yavaş daralır ve bundan sonra sistolik denge durumuna ulaşılan kadar belli bir noktada hızla daralır. Hızlı daralma'da oluşan noktaya bir eşik denir. Daralma devam ederken, x_2 elektrokimyasal aktivite değişkeni sistole karşılık gelen x_2 'e doğru yükselecektir.



Şekil 2.3. Kalp atışının devri (Jones ve Sleeman, 2003)

Burada, genel özellikleri birleştirmek için Model (2.9)'unu güncelleyelim. Dolayısıyla, Model (2.9)'unu aşağıdaki lineer olmayan formda güncellendiği varsayalım (Jones ve Sleeman, 2003);

$$\varepsilon \frac{dx_1}{dt} = - \left[a(x_1 - x_{10}) + (x_2 - x_{20}) + (x_1 - x_{10})^3 + 3x_{10}(x_1 - x_{10})^2 \right]$$

$$\frac{dx_2}{dt} = x_1 - x_{10} \quad (2.10)$$

Model (2.10), aşağıdaki şekilde yazmak istiyoruz;

$$\varepsilon \frac{dx_1}{dt} = - (x_1^3 - Tx_1 + x_2), \quad T > 0$$

$$\frac{dx_2}{dt} = x_1 - x_{10} \quad (2.11)$$

Model (2.11)'inin ilk denklemi aşağıdaki gibi yeniden yazılabilir;

$$\varepsilon \frac{dx_1}{dt} = - \left[x_{1_0}^3 - T x_{1_0} + x_{2_0} + (3x_{1_0}^2 - T)(x_1 - x_{1_0}) + 3x_{1_0}(x_1 - x_{1_0})^2 + (x_1 - x_{1_0})^3 + (x_2 - x_{2_0}) \right] \quad (2.12)$$

Model (2.12) ile Model (2.10) karşılaştırılırsa;

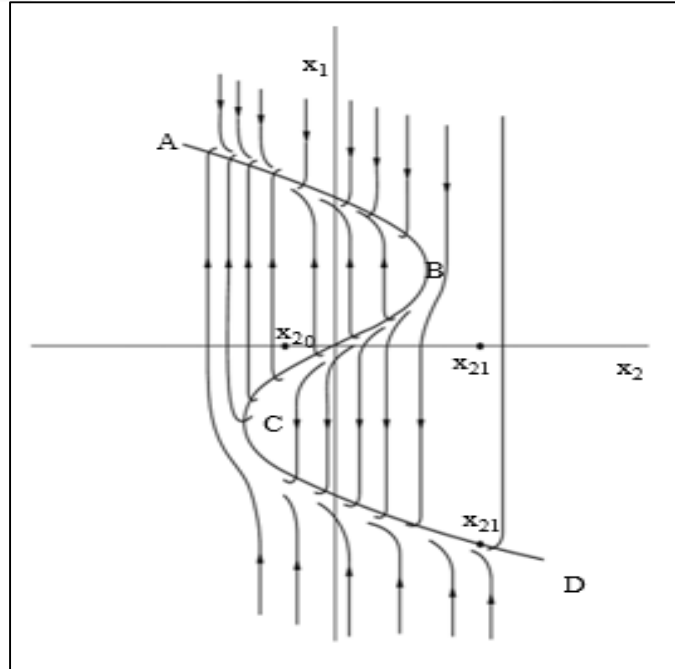
$$x_{1_0}^3 - T x_{1_0} + x_{2_0} = 0 \text{ ve } 3x_{1_0}^2 - T = a$$

elde edilir. Bu nedenle,

$$T = 3x_{1_0}^2 - a \text{ ve } x_{2_0} = 2x_{1_0}^3 - a x_{1_0}$$

dır.

Şimdi, $x_1^3 - T x_1 + x_2 = 0$ eğrisinin Şekil 2.4'de ABCD eğrisi ile gösterildiğini varsayalım (Jones ve Sleeman, 2003) ve Model (2.11)' inin ilk denkleminin kararlı durumu temsil ettiğini varsayalım (Thanom ve Loh, 2011).



Şekil 2.4. Model (2.11)' inin faz gösterimi (Jones ve Sleeman, 2003)

Yörüngeler, kübik çizginin üstünde başlar, yani, $x_1^3 - Tx_1 + x_2 > 0$ kübik çizgi boyunca orjine doğru aşağıya yönelir (Jones ve Sleeman, 2003), (Thanom ve Loh, 2011) ve $\frac{dx_1}{dt}$ büyük ve negatiftir (Jones ve Sleeman, 2003). Benzer bir şekilde, yörüngeler, kübik çizginin altında başlar, yani, $x_1^3 - Tx_1 + x_2 < 0$ kübik çizgi boyunca orjine doğru yukarıya yönelir (Jones ve Sleeman, 2003), (Thanom ve Loh, 2011).

AB ve CD parçalarında kübik çizgi boyunca herhangi bir denge noktası kararlıdır, fakat, BC parçası boyunca denge noktaları kararsızdır. Ayrıca, B noktasında diyastolik ve sistolik durumlar arasındaki eşik değerin $x_1 = \sqrt{\frac{T}{3}}$ olduğuna ve C noktasında $x_1 = -\sqrt{\frac{T}{3}}$ olduğuna dikkat ediniz (Thanom ve Loh, 2011).

Başlangıç koşullarına bakılmaksızın, yörüngelerin tümü diyastolik denge noktasında sonlandı. Model, modeli yeni bir denge noktasına zorlayan harici bir uyarıcı olmadıkça denge noktasında sonsuza kadar kalacaktır (Thanom ve Loh, 2011). (Jones ve Sleeman, 2003)'de bir $v(t)$ kontrol değişkeni eklenerek güncellenmiş modeli aşağıdaki gibi önerilmiştir;

$$\varepsilon \frac{dx_1}{dt} = -(x_1^3 - Tx_1 + x_2), \quad T > 0$$

$$\frac{dx_2}{dt} = (x_1 - x_{1_0}) + (x_{1_0} - x_s) v \quad (2.13)$$

Burada, x_s kalp sistolik durumunda iken tipik bir lif uzunluğunu ve $v(t)$ kalbi sistolik ve diyastolik durumlara yönelten kalp pili kontrol mekanizmasını belirtmektedir (Thanom ve Loh, 2011).

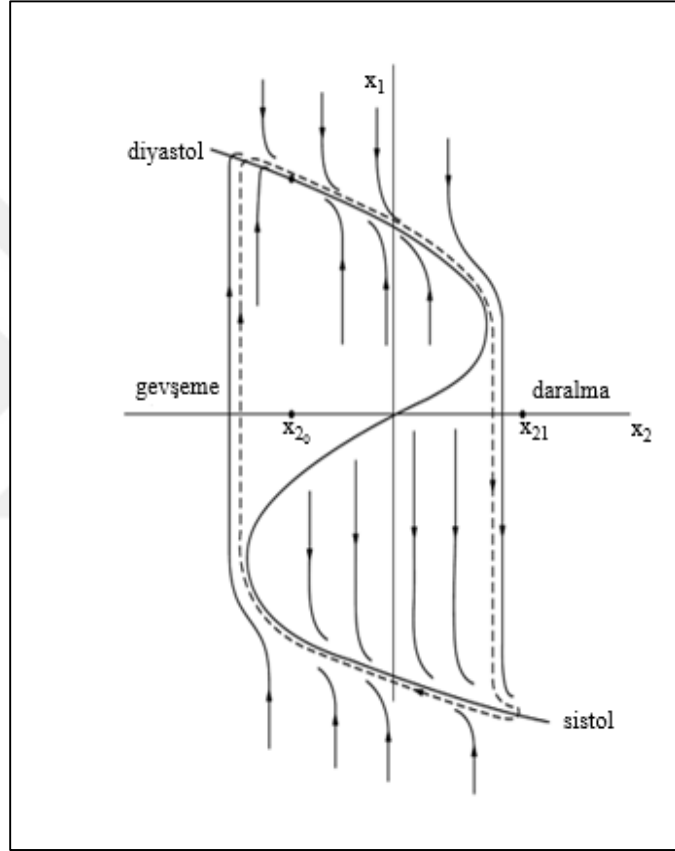
$v(t)$ aşağıdaki gibi tanımlamak üzere (Jones ve Sleeman, 2003);

$$v(t) = \begin{cases} 1; & \begin{cases} x_{2_0} \leq x_2 \leq x_{2_1} \text{ ve } x_1^3 - Tx_1 + x_2 > 0 \\ x_1 > x_{2_1} \end{cases} \text{ Her } x_1 \text{ için} \\ 0; & \text{diğer durumlarda} \end{cases}$$

Ayrıca,

$$\left((x_s - x_{l_0})v + x_{l_0}, T \left((x_s - x_{l_0})v + x_{l_0} \right) - \left((x_s - x_{l_0})v + x_{l_0} \right)^3 \right)$$

noktası Model (2.13)'ünün bir denge durumudur (Jones ve Sleeman, 2003). $v(t)$ (açma-kapama kontrolü) tanımlayarak, modelin denge noktası sistolik ve diyastolik durumlar arasında değiştirilebilir (Thanom ve Loh, 2011).



Şekil 2.5. Model (2.13)'ünün faz gösterimi (Jones ve Sleeman, 2003)

3. REAKSİYON KİNETİĞİ

3.1. Temel Enzim Reaksiyonu

En temel enzim reaksiyonlarından biri ilk kez 1913 yılında Leonor Michaelis ve Maud Menten tarafından önerilmiştir (Murray, 2002). Y enzimi ile X substratının reaksiyona girmesi sonucu XY nin enzim substrat kompleksini oluşturur ve bu da bir P ürününe ve enzime dönüştürülür (Segel ve Slemrod, 1989).

En basit Michaelis-Menten tipi modeli aşağıdaki gibi ele alınmıştır (Hammes, 1982) (Turner ve diğ., 2004);



burada k_1 , k_{-1} ve k_2 reaksiyon oranlarıdır.

Biyokimyada kütle etkisi kanunu, reaksiyon oranı reaktanların konsantrasyonlarının ürünü ile orantılı olduğunu belirtmektedir (Turner ve diğ., 2004).

$x = X$ substratın konsantrasyonu, $y = Y$ enzimin konsantrasyonu, $z = XY$ enzim substrat kompleksinin konsantrasyonu, $p = P$ ürünün konsantrasyonu olarak alınsın.

Denklem (3.1) için kütle etkisi kanunu uygulanırsa aşağıdaki lineer olmayan adi diferansiyel denklem sistemi elde edilir (Murray, 2002), (Palsson, 1987), (Segel ve Slemrod, 1989);

$$\frac{dx}{dt} = -k_1xy + k_{-1}z$$

$$\frac{dy}{dt} = -k_1xy + (k_{-1} + k_2)z$$

$$\frac{dz}{dt} = k_1xy - (k_{-1} + k_2)z$$

$$\frac{dp}{dt} = k_2z \quad (3.2)$$

Burada başlangıç koşulları;

$$x(0) = x_0, y(0) = y_0, z(0) = 0 \text{ ve } p(0) = 0 \quad (3.3)$$

ile verilir.

Sistem (3.2)'deki birinci, üçüncü ve dördüncü denklem toplanıp başlangıç Koşullar (3.3) kullanılırsa (Palsson, 1986);

$$x(t) + z(t) + p(t) = x_0 \quad (3.4)$$

ve Sistem (3.2)'deki ikinci ve üçüncü denklem toplanıp başlangıç Koşullar (3.3) kullanılırsa;

$$y(t) + z(t) = y_0 \quad (3.5)$$

elde edilir. Sistem (3.2)'inden birinci ve üçüncü denklem ve Denklem (3.5) kullanılırsa, Sistem (3.2) aşağıdaki sisteme indirgenmiş olur;

$$\frac{dx}{dt} = -k_1(y_0 - z)x + k_{-1}z$$

$$\frac{dz}{dt} = k_1(y_0 - z)x - (k_{-1} + k_2)z \quad (3.6)$$

ve buradaki başlangıç koşulları;

$$x(0) = x_0 \text{ ve } z(0) = 0 \quad (3.7)$$

dır.

3.1.1. Yarı-kararlı-durum varsayımı ve analizi

Yarı-kararlı-durum varsayımı, hızlı bir geçiş aşamasından sonra, substrat konsantrasyonunun zaman ile kayda değer bir değişiklik göstermediğini belirtmektedir (Briggs ve Haldane, 1925).

Sistem (3.6)'ındaki ikinci denkleme bu varsayım uygulanırsa aşağıdaki substrat kompleksinin konsantrasyonu elde edilir;

$$z(t) = \frac{y_0 x}{K_n + x} \quad (3.8)$$

burada, $K_n = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$ Michaelis sabiti olarak adlandırılır (Murray, 2002), (Palsson, 1986).

Sistem (3.6)'ındaki birinci denklemde Denklem (3.8) yerine yazılırsa (Murray, 2002), (Palsson, 1986), (Segel ve Slemrod, 1989)

$$\frac{dx}{dt} = -\frac{k_2 y_0 x}{K_n + x} \quad (3.9)$$

elde edilir ve başlangıç koşulu

$$x(0) = x_0$$

dır.

Sistem (3.6)'ında yarı-kararlı-durum analizini yapmak için önce bu sistemi boyutsuz hale getirmek gerekir. Bunun için;

$$h = k_1 y_0 t, u(h) = \frac{x(t)}{x_0}, v(h) = \frac{z(t)}{y_0} \quad (3.10)$$

denirse ve bu değişkenler Sistem (3.6)'ında yerine yazılırsa aşağıdaki denklem sistemi elde edilir (Murray, 2002);

$$\frac{du}{dt} = -u + (u + \mu - \lambda)v$$

$$\varepsilon \frac{dv}{dt} = u - (u + \mu)v \quad (3.11)$$

burada;

$$\mu = \frac{K_n}{x_0}, \lambda = \frac{k_2}{k_1 x_0}, \varepsilon = \frac{y_0}{x_0} \quad (3.12)$$

dır.

Lineer olmayan Sistem (3.11)'inin $(u, v) = (0, 0)$ denge noktasına sahip olduğu açıktır. Substrat ve substrat enzimin kompleksinin konsantrasyonları sırasıyla x ve z sıfırdır (Murray, 2002).

3.2. Difüzyon Denklemi

3.2.1. Rastgele yürüyüş ve difüzyon süreci

Kimyasal reaksiyonlar ve moleküler difüzyon arasındaki etkileşimler teorisi bir sistemdeki atom ve moleküllerden biyolojik yaşamın ortaya çıkışındaki temel olarak düşünülebilir (Salas ve Martinez, 2010).

Difüzyon, hücreler, bakteriler, kimyasal maddeler, hayvanlar, insanlar ve buna benzer partikülleri ve bunların rastgele moleküler hareketlerini içeren bir süreçtir (Crank, 1975).

Difüzyon için klasik yaklaşım 1955 yılında Fickian tarafından ortaya atılmıştır. O, malzemenin akışı, örneğin, hücreleri, miktar kimyasalları, hayvan sayısı ve buna benzer maddelerin konsantrasyonunun gradyanına yaklaşık olarak orantılı olduğunu belirtmiştir (Murray, 2002). Yani, bir boyutta;

$$F = -D \text{grad } c = -D \frac{\partial c}{\partial x} \quad (3.13)$$

Burada, F difüzyon, $c(x,t)$ maddenin konsantrasyonunu gösterir. D difüzyon (yayınım) katsayısı ve $(uzunluk)^2/(zaman)$ boyutuna sahiptir. Negatif işareti, difüzyonun maddeleri yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona taşıdığını gösterir (Crank, 1975), (Murray, 2002).

Genel korunum denklemi, $x_0 < x < x_0 + \Delta x$ ralığında maddelerin miktarının değişiminin oranının maddelerin sınırdaki akış oranına eşit olduğunu belirtmektedir. O halde,

$$\frac{\partial}{\partial x} \int_{x_0}^{x_0 + \Delta x} c(x, t) dx = F(x_0, t) - F(x_0 + \Delta x, t) \quad (3.14)$$

elde edilir. $\Delta x \rightarrow 0$ için limit alınıp Denklem (3.13) kullanılırsa aşağıdaki bir boyutlu klasik difüzyon denklemi elde edilir;

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\frac{\partial F}{\partial x} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial c}{\partial x} \right) \quad (3.15)$$

D , x veya t 'ye bağlı değilse Denklem (3.15) (Keshet, 1988), (Murray, 2002);

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \quad (3.16)$$

halini alır.

Herhangi boyutta, bu sonuç aşağıdaki yazılabilir (Keshet, 1988);

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \nabla^2 c = D \Delta c \quad (3.17)$$

Denklem (3.16) rastgele yürüyüş yaklaşımı genişleterek elde edilebilir. α sağa ve β sola hareketin olasılığının $\alpha = \beta = \frac{1}{2}$ eşit olduğunu varsayalım. Ayrıca, $c(x, t)$ 'nin $t - \Delta t$ zamanda $[x - \Delta x, x + \Delta x]$ aralığındaki moleküllerin sayısı olduğu varsayılırsa;

$$c(x, t) = \frac{1}{2} (c(x - \Delta x, t - \Delta t) + c(x + \Delta x, t - \Delta t)) \quad (3.18)$$

olur. Taylor serisi yardımıyla;

$$c(x + \Delta x, t - \Delta t) = c(x, t) + \Delta x \frac{\partial}{\partial x} c(x, t) - \Delta t \frac{\partial}{\partial t} c(x, t) + \frac{1}{2} [(\Delta x)^2 \frac{\partial^2}{\partial x^2} c(x, t) - 2\Delta x \Delta t \frac{\partial}{\partial xt} c(x, t) + [(\Delta t)^2 \frac{\partial^2}{\partial t^2} c(x, t)] + \dots \quad (3.19)$$

$$c(x - \Delta x, t - \Delta t) = c(x, t) - \Delta x \frac{\partial}{\partial x} c(x, t) - \Delta t \frac{\partial}{\partial t} c(x, t) + \frac{1}{2} [(\Delta x)^2 \frac{\partial^2}{\partial x^2} c(x, t) + 2\Delta x \Delta t \frac{\partial}{\partial xt} c(x, t) + [(\Delta t)^2 \frac{\partial^2}{\partial t^2} c(x, t)] + \dots \quad (3.20)$$

elde edilir.

Denklem (3.18)'inde Denklemler (3.19) ve (3.20) yerine yazılırsa;

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \left(\frac{(\Delta x)^2}{2\Delta t} \right) \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \left(\frac{\Delta t}{2} \right) \frac{\partial^2 c}{\partial t^2} + \dots \quad (3.21)$$

elde edilir. Şimdi, $\Delta x, \Delta t \rightarrow 0$ olmak üzere, limit alınırsa

$$\lim_{\Delta x, \Delta t \rightarrow 0} \frac{(\Delta x)^2}{2\Delta t} = D = \text{sabit denirse}$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}$$

elde edilir, ve bu da Denklem (3.16) ile aynıdır.

Eğer Denklem (3.15)'ine c , x ve t 'nin bir fonksiyonu olabilen (Murray, 2002) G büyüme etkileşmesi veya kinetik oranı terimi eklenirse (Cohen ve Murray, 1981);

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla(D\nabla c) + G \quad (3.22)$$

elde edilir, bu ise reaksiyon difüzyon denklemi olarak adlandırılır (Cohen ve Murray, 1981), (Murray, 2002).

3.2.2. Analitik çözümü

Difüzyon denkleminin aşıkâr olmayan çözümünü bulmaya çalışalım. Bir boyutlu denklemini göz önüne alırsak;

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \quad (3.23)$$

ve aşağıdaki başlangıç ve sınır koşulları ile;

$$c(0, t) = c(L, t) = 0 \quad (3.24)$$

$$c(x, 0) = f(x), \quad \forall x \in [0, L] \quad (3.25)$$

$c(x, t) = X(x)T(t)$ olarak değişkenlere ayırma yöntemini kullanalım. O halde, aşağıdaki diferansiyel denklemler elde edilir;

$$T'(t) + D\lambda T(t) = 0 \quad (3.26)$$

$$X''(x) + \lambda X(x) = 0 \quad (3.27)$$

Koşullar (3.24);

$$X(0) = 0, \quad (x = 0, L) \quad (3.28)$$

olur.

Denklem (3.26)'ın çözümü $T(t) = e^{-Dt}$ şeklindedir. Ayrıca, Denklem (3.27)'in çözümü;

$$X(x) = c_1 \cos \sqrt{\lambda} x + c_2 \sin \sqrt{\lambda} x$$

olarak elde edilir ve sınır koşullarını kullandıktan sonra özdeğerler ve buna karşılık gelen özfonksiyonlar aşağıdaki gibidir;

$$\lambda_n = \left(\frac{n\pi}{L} \right)^2, \quad (n = 1, 2, \dots)$$

$$X_n(x) = c_n \sin\left(\frac{n\pi}{L}x\right) \quad (3.29)$$

O halde, Denklem (3.23)'ün çözümü seri formunda aşağıdaki gibi yazılabilir;

$$c(x, t) = \sum_{n=1}^{\infty} A_n \sin\left(\frac{n\pi}{L}x\right) \exp\left(-D\left(\frac{n\pi}{L}\right)^2 t\right) \quad (3.30)$$

Şimdi, Koşul (3.25) kullanırsa;

$$\sum_{n=1}^{\infty} A_n \sin\left(\frac{n\pi}{L}x\right) = f(x) \quad (3.31)$$

elde edilir. Fourier serisine göre;

$$A_n = \frac{2}{L} \int_0^L f(x) \sin\left(\frac{n\pi}{L}x\right) dx \quad (3.32)$$

elde edilir.

Sonuç olarak, Denklem (3.23)'ün genel çözümü;

$$c(x, t) = \sum_{n=1}^{\infty} \left(\frac{2}{L} \int_0^L f(x) \sin\left(\frac{n\pi}{L}x\right) dx \right) \sin\left(\frac{n\pi}{L}x\right) \exp\left(-D\left(\frac{n\pi}{L}\right)^2 t\right) \quad (3.33)$$

halini alır.

Şimdi, Denklem (3.23)'ün kararlılığını araştıralım;

$$\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} = 0 \quad (3.34)$$

alınırsa;

$$c(x) = ax + b \quad (3.35)$$

Koşullar (3.28)'deki kullanırsa $a = b = 0$ elde edilir. Yani, Denklem (3.23)'ün kararlılığı aşikar bir çözümdür.

3.2.3. Rastgele, kemotaktik ve haptotaktik mikroorganizmalarının hareketi

Birçok mikroorganizmalar kendi aralarında bilgi iletmeleri hücrelerinin duyarlılığının ölçüsüne bağlıdır (Keshet, 1988), (Murray, 2002). Bazı bakterilerin, oksijen, mineraller, ve organik besinlerin değişim gradyanına doğru hareket edebilen türleri vardır. Bu olay kemotaktik (organizmanın kimyasal uyarılara karşı verdiği cevap) olarak adlandırılır. F_{kemo} nın aşağıdaki gibi tanımlandığını varsayıyoruz (Keller ve Segel, 1971);

$$F_{kemo} = \chi(a)n\nabla a \quad (3.36)$$

Burada, $n = n(x, t)$, $a = a(x, t)$ ve $\chi(a)$ sırasıyla hücrelerin yoğunluğu, kimyasal konsantrasyonu ve kemotaktik fonksiyonudur.

Göçmen hücrelerin sabit veya sınır kimyasalların gradyanına doğru yönlendirilmiş hareketine haptotaktik denir (Anderson ve diğ., 1998). Ayrıca, n nın aşağıdaki gibi tanımlandığını varsayıyoruz (Anderson ve Chaplain, 1998);

$$F_{hapto} = p(f)n\nabla f \quad (3.37)$$

Burada, $f = f(x, t)$ ve $p(f)$ sırasıyla kimyasal konsantrasyonu ve haptotaktik fonksiyonudur.

Daha önce de belirtildiği gibi F_{rast} aşağıdaki gibi tanımlanmıştır;

$$F_{rast} = -D\nabla n \quad (3.38)$$

Şimdi, hücreler büyüme terimi $G(n) = 0$ iken, $n(x, t)$ için konsantrasyon denklemini aşağıdaki gibi verilmiştir (Anderson ve Chaplain, 1998);

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D\nabla^2 n - \nabla(\chi(a)n\nabla a) - \nabla(p(f)n\nabla f) \quad (3.39)$$

Örnek 3.1. İki boyutta hücreler çoğalma teriminin yokluğunda EH hareketini tanımlayan kısmi diferansiyel denklem aşağıdaki gibi verilmiştir (Anderson ve Chaplain, 1998), (Sleeman ve diğ., 1999);

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D\nabla n - \frac{\partial}{\partial x} \left(\chi(a)n \frac{\partial a}{\partial x} + p(f)n \frac{\partial f}{\partial x} \right) - \frac{\partial}{\partial y} \left(\chi(a)n \frac{\partial a}{\partial y} + p(f)n \frac{\partial f}{\partial y} \right) \quad (3.40)$$

ve akının bulunmadığı sınır koşulları (Sleeman ve diğ., 1999);

$$D \frac{\partial n}{\partial x} - n \left(\chi(a) \frac{\partial a}{\partial x} + p(f) \frac{\partial f}{\partial x} \right) = 0, \quad x = 0,1 \quad (3.41)$$

$$D \frac{\partial n}{\partial y} - n \left(\chi(a) \frac{\partial a}{\partial y} + p(f) \frac{\partial f}{\partial y} \right) = 0, \quad y = 0,1 \quad (3.42)$$

şeklindedir. Burada, $n(x, y, t)$ EH yoğunluğunu, D , EH difüzyon katsayısını, $\chi(a)$ kemotaktik fonksiyonu ve EH inin duyarlılığının ölçüsü, $p(f)$ haptotaktik fonksiyonu, $a(x, y)$ TAF nün konsantrasyonunu, ve $f(x, y)$ fibronektin konsantrasyonunu göstermektedir.

Şimdi, $\chi(a) = x_0$, $p(f) = p_0$ pozitif sabitler, $a(x, y) = 1 + m_1x + m_3y - (m_1 + m_3)$, $m_1 + m_3 \leq 1$ ve $f(x, y) = 1 - m_2x$, $m_2 \leq 1$ ifadesini göz önüne alalım, o halde Denklemler (3.40), (3.41) ve (3.42);

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D\nabla n - wn_x - x_0m_3n_y, \quad w = x_0m_1 - p_0m_2 \quad (3.43)$$

biçiminde olur ve sınır koşulları;

$$n_x - \frac{w}{D}n = 0, \quad x = 0,1 \quad (3.44)$$

$$n_y - \frac{x_0m_3}{D}n = 0, \quad y = 0,1 \quad (3.45)$$

halini alır (Sleeman ve diğ., 1999). Denklem (3.43)'ünü çözmek için,

$$n(x, y, t) = v(x, y, t) \exp \left(\frac{w}{2D}x + \frac{x_0m_3}{2D}y - \frac{1}{4D} \left(w^2 + (x_0m_3)^2 \right) t \right) \quad (3.46)$$

ile $v(x, y, t)$ gibi yeni bir değişken tanımlansın. Buradan, $n(x, y, t)$ Denklem (3.43), (3.44) ve (3.45)'inde yerine yazılırsa aşağıdaki balangıç sınır değer problemi elde edilir;

$$v_t = D[v_{xx} + v_{yy}] \quad (3.47)$$

$$v_x - \frac{w}{2D}v = 0, \quad x = 0, 1 \quad (3.48)$$

$$v_y - \frac{x_0 m_3}{2D}v = 0, \quad y = 0, 1 \quad (3.49)$$

Denklem (3.47)'ini $v(x, y, t) = X(x)Y(y)T(t)$ olarak değişkenlere ayırma yöntemi ile çözelim. $\lambda = \mu + \delta$ olmak üzere aşağıdaki diferansiyel denklemler elde edilir;

$$T'(t) + \lambda T(t) = 0 \quad (3.50)$$

$$DX''(x) + \mu X(x) = 0, \quad X'(x) - \frac{w}{2D}X(x) = 0, \quad x = 0, 1 \quad (3.51)$$

$$DY''(y) + \delta Y(y) = 0, \quad Y'(y) - \frac{x_0 m_3}{2D}Y(y) = 0, \quad y = 0, 1 \quad (3.52)$$

Denklem (3.50)'ünün çözümleri $T(t) = \exp(-\lambda t)$ biçimindedir. Denklem (3.51) için özdeğerleri ve buna karşılık gelen özfonksiyonları aşağıdaki gibi elde edilir;

$$\mu_m = \frac{w^2}{4D} + m^2 \pi^2 D, \quad \beta_m = \tan^{-1}\left(\frac{-w}{2m\pi D}\right), \quad m = 1, 2, \dots \text{ olmak üzere}$$

$$\begin{aligned} X_m(x) &= \cos(m\pi x) + \frac{w}{2m\pi D} \sin(m\pi x) \\ &= \sqrt{1 + \left(\frac{w}{2m\pi D}\right)^2} \cos(m\pi x + \beta_m) \end{aligned} \quad (3.53)$$

ve ayrıca Denklem (3.52) için,

$$\delta_n = \frac{x_0^2 m_3^2}{4D} + n^2 \pi^2 D, \quad \beta_n = \tan^{-1} \left(\frac{-x_0 m_3}{2n\pi D} \right), \quad n = 1, 2, \dots \text{ olmak üzere}$$

$$\begin{aligned} Y_n(y) &= \cos(n\pi y) + \frac{x_0 m_3}{2n\pi D} \sin(n\pi x) \\ &= \sqrt{1 + \left(\frac{x_0 m_3}{2n\pi D} \right)^2} \cos(n\pi x + \beta_n) \end{aligned} \quad (3.54)$$

elde edilir. Öyleyse, $\lambda_{m,n} = (m^2 + n^2)\pi^2 D$ dir. Bu durumda, seri çözümü aşağıdaki gibi elde edilir;

$$\begin{aligned} v(x, y, t) &= \sum_{m,n=1}^{\infty} \left(A_{mn} \sqrt{\left(1 + \left(\frac{w}{2m\pi D} \right)^2 \right) \left(1 + \left(\frac{x_0 m_3}{2n\pi D} \right)^2 \right)} \cos(m\pi x + \beta_m) \right. \\ &\quad \left. \cos(n\pi y + \beta_n) e^{-(m^2+n^2)\pi^2 D t} \right) \end{aligned} \quad (3.55)$$

Аyrıca,

$$X_0(x) = \exp \left(\int_0^x \frac{1}{D} \left(\chi(a) \frac{\partial a}{\partial x} + p(f) \frac{\partial f}{\partial x} \right) dx \right) = \exp \left(\frac{w}{D} x \right), \quad \mu_0 = 0$$

$$Y_0(y) = \exp \left(\int_0^y \frac{1}{D} \left(\chi(a) \frac{\partial a}{\partial y} + p(f) \frac{\partial f}{\partial y} \right) dy \right) = \exp \left(\frac{x_0 m_3}{D} y \right), \quad \delta_0 = 0$$

dır. Bu nedenle, Denklemler (3.43), (3.44) ve (3.45) genel çözümü;

$$\begin{aligned} n(x, y, t) &= \sum_{m,n=1}^{\infty} \left(A_{mn} \sqrt{\left(1 + \left(\frac{w}{2m\pi D} \right)^2 \right) \left(1 + \left(\frac{x_0 m_3}{2n\pi D} \right)^2 \right)} \cos(m\pi x + \beta_m) \cos(n\pi y + \beta_n) \right. \\ &\quad \left. \exp \left[\frac{w}{2D} x + \frac{x_0 m_3}{2D} y - \left(\frac{w^2 + x_0^2 m_3^2}{4D} + (m^2 + n^2)\pi^2 D \right) t \right] \right) \end{aligned} \quad (3.56)$$

şekindedir.

Denklem (3.43)'ün kararlılığını bulmak için $\frac{\partial n}{\partial t} = 0$ alınıp x ve y'ye göre integrali alırsa;

$$\left(\frac{\partial n}{\partial x} - \frac{w}{D}n\right) + \left(\frac{\partial n}{\partial y} - \frac{x_0 m_3}{D}n\right) = A$$

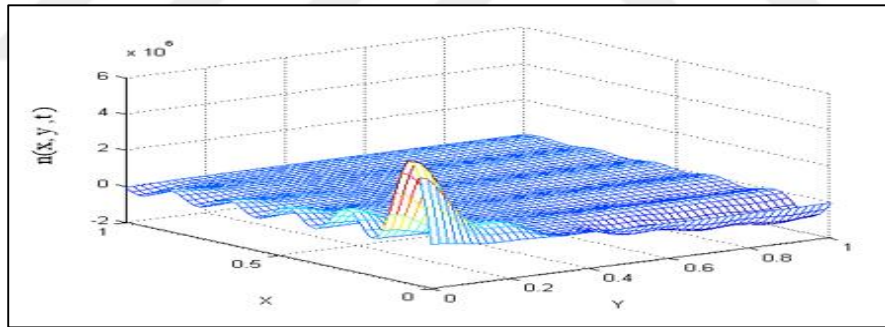
elde edilir, ve Koşullar (3.43), (3.44) ve (3.45) kullanırsa bu son denklem;

$$\left(\frac{\partial n}{\partial x} - \frac{w}{D}n\right) + \left(\frac{\partial n}{\partial y} - \frac{x_0 m_3}{D}n\right) = 0 \quad (3.57)$$

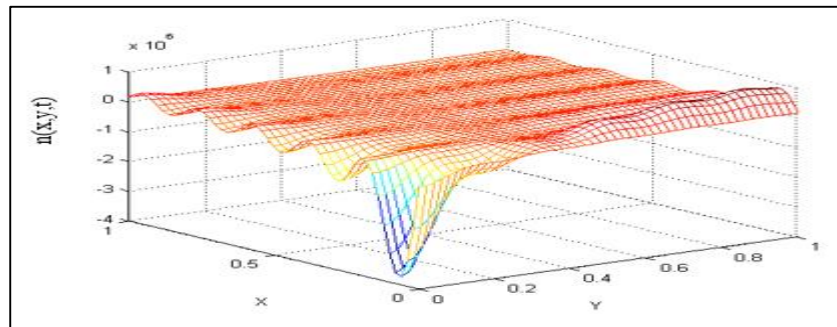
halini alır. Denklem (3.57) çözüldüğünde kararlı çözümü;

$$n(x, y) = A_0 \exp\left(\frac{w}{D}x + \frac{x_0 m_3}{D}y\right) \quad (3.58)$$

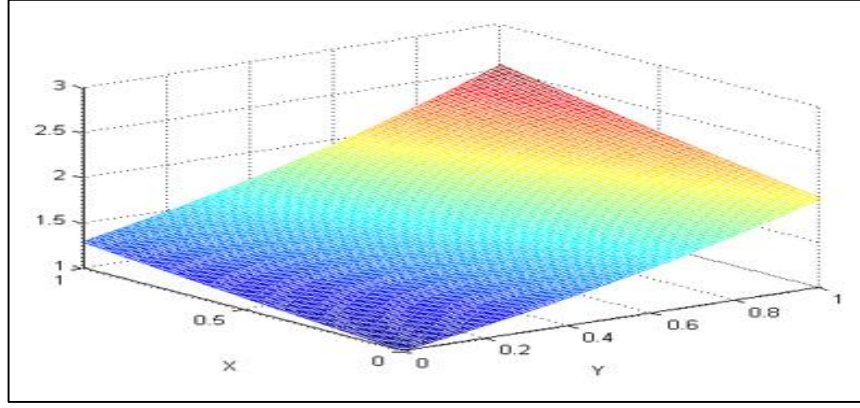
olarak elde edilir ve bu çözüm $t \rightarrow \infty$ için Denklem (3.56)'nın da bir çözümüdür.



Şekil 3.1. $n(x, y, t)$, $D = 0,0000003$, $x_0 = 0,02$, $p_0 = 0,05$, $m_1 = 0,0009$, $m_2 = 0,00012$, $m_3 = 0,00044$ ve $t = 4,53$



Şekil 3.2. $n(x, y, t)$, $D = 0,0000003$, $x_0 = 0,02$, $p_0 = 0,05$, $m_1 = 0,00011$, $m_2 = 0,00022$, $m_3 = 0,00044$ ve $t = 4,53$



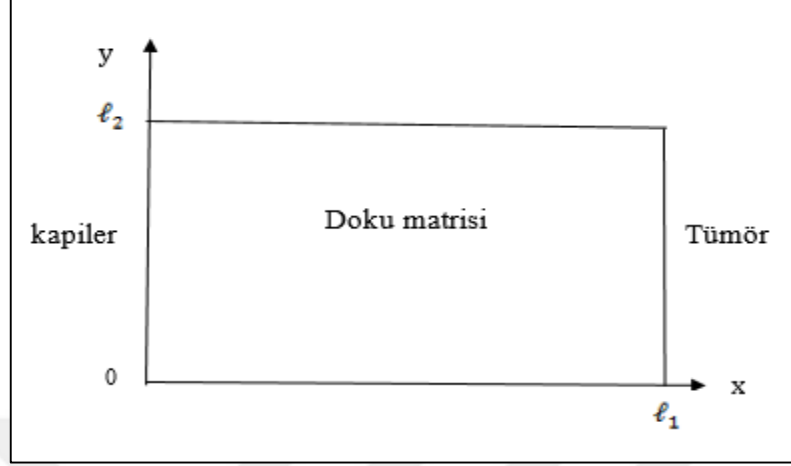
Şekil 3.3. $D = 0,0000003$, $x_0 = 0,02$, $p_0 = 0,05$, $m_1 = 0,00011$, $m_2 = 0,00022$, $m_3 = 0,00044$ ve $t = 4,53$ ile Model (3.56) kararlılığı

3.2.4. EH çoğalma terimi yokken tümör Anjiyogenez modeli için matematiksel analiz

Anjiyogenez, mevcut damar düzeninin uyarıldığı ve yeni kan damarlarının oluştuğu morfojenik bir süreçtir (Pamuk, 2003). Bu yaraların iyileşmesi ve kanser ilerlemesi gibi çeşitli patolojik süreçlerde önemli rol oynar. Anjiyogenezin, birbirini izleyen üç aşamada meydana geldiği bilinmektedir (Pawelitz ve Knierim, 1989). Birinci olarak, vasküler hücre duvarını kaplayan EH, bu membranı zayıflatır. İkinci olarak, EH doku matrisi içine taşınır ve bölünerek çoğalır (mitoz). Son olarak, damar yumağı (loop) oluşur. Yapılan çalışmalar (Carter, 1965), (Schleef ve Birdwell, 1982), (Schor ve Schor, 1983), tümörün, TAF olarak bilinen bazı kimyasalları ortaya çıkardığını göstermektedir. Kimyasallar, yakın kılcal damarlardaki EH uyararak tümöre doğru taşınmasına yol açar.

Tümör anjiyogenez mekanizmalarını bir veya daha yüksek boyutta açıklayan ve analiz eden pek çok matematiksel model (Ambrosi ve Preziosi, 2001), (Sleman ve diğ., 1999), (Angelis ve Preziosi, 2000), (Chaplin ve diğ., 1995), (Orme ve Chaplin, 1997) vardır. Çalışmamızda, bir kılcal (kapiler) çeperin y ekseninde $[0, \ell_2]$ aralığında bulunduğunu ve TAF kaynağının ise $x = \ell_1$ doğrusunun alt aralığında yer aldığını varsayıyoruz. Tümör - damar oluşumu problemini Şekil 3.4'de olduğu gibi ele alıyoruz. x 'i x/ℓ_1 ve y 'yi y/ℓ_2 olarak dikdörtgen bir bölgeyi birim kare olacak

şekilde yeniden ölçeklendiriyoruz (Pamuk, 2003), (Pamuk, 2004), (Pamuk, 2000). O nedenle, $0 \leq x, y \leq 1$ elde etmiş oluyoruz.



Şekil 3.4. Doku matrisi

Esasen, problem iki kısımdan oluşuyor; y eksenini üzerindeki dinamikler (kapiler üzerindeki 1D problemi) ve birim karedeki dinamikler (doku matrisi içindeki 2D problemi). Bu iki dinamiği, bazı sınır koşulları ile birleştiriyoruz (Pamuk, 2004), (Pamuk, 2000). Bu çalışmada doku matrisi içindeki EH yoğunluk denklemi için matematiksel bir analiz sunuyoruz. 1D ile ilgili analiz (Pamuk, 2003) de yapılmıştır. (Pamuk, 2003) de çoğalma terimi yokken EH denklemi (kapiler üzerinde), (Levine, 2000);

$$\frac{\partial \eta}{\partial t} = D \frac{\partial}{\partial y} \left(\eta \frac{\partial}{\partial y} \ln \left(\frac{\eta}{\tau(c, f)} \right) \right)$$

için bir 1D-matematiksel analiz sunulmaktadır. Burada, D kapiler üzerindeki EH difüzyon katsayısı, $\eta = \eta(y, t)$ EH yoğunluğu, $c = c(y, t)$ enzim yoğunluğu, $f = f(y, t)$ fibronektin yoğunluğu, özellikle plazma bağ dokusu matrisleri ve bazal membranlarda bol miktarda bulunan çok yüksek derecede yapışkan glikoprotein (Orme ve Chaplin, 1997), ve $\tau(c, f)$ ise ihtimal yoğunluk fonksiyonudur. (Pamuk, 2003) de, yazarlar, enzim ve fibronektin yoğunluklarının yarı kararlı durumunda, yani $c = c(y, t)$ ve $f = f(y, t)$ 'nin zamandan bağımsız olduğunu varsayarak $\lim_{t \rightarrow \infty} \eta(y, t) = \psi \tau(c, f)$ olduğunu göstermişlerdir. Burada, ψ pozitif bir sabittir.

Biyolojik olarak, $t \rightarrow \infty$ için, EH'in enzim ve fibronektinin ihtimal yoğunluk fonksiyonuna yaklaşma eğilimli olduğu anlamına gelir.

Örnek 3.2. İki boyutta, EH çoğalma terimi yokken tümör anjiyogenez modeli (Pamuk ve Bajjah, 2016);

$$\frac{\partial N}{\partial t} = D \nabla \cdot \left(N \nabla \ln \left(\frac{N}{\tau(C, F)} \right) \right) \quad (3.59)$$

ve aşağıdaki başlangıç ve sınır koşulları ise;

$$\begin{cases} N = 0 & , & t = 0, & 0 \leq x, y \leq 1 \\ N = \eta(y, t) & , & x = 0 \\ N_x - NP = 0 & , & x = 1 \\ N = 0 & , & y = 0 \\ N_y - NQ = 0 & , & y = 1 \end{cases} \quad (3.60)$$

Burada, D, EH difüzyon katsayısı, $N = N(x, y, t)$ EH yoğunluğu, $C = C(x, y, t)$ enzim yoğunluğu, $F = F(x, y, t)$ fibronektin yoğunluğu, $\eta(y, t)$ kapiler üzerinde EH yoğunluğu, $\tau(C, F)$ ise ihtimal yoğunluk fonksiyonu ve,

$$P = \frac{\partial}{\partial x} \ln(\tau(C, F)), \quad Q = \frac{\partial}{\partial y} \ln(\tau(C, F))$$

Koşullar (3.60)'nda bulunan ikinci denklem (sınır koşulu $x = 0$) bize EH'nin, kapilerden doku matrisine doğru hareket etmeye başladığını söyler. Böylece anjiyogenez başlamış olur.

Burada amacımız Denklem (3.59) ile gösterilen EH'in uzun zaman davranışlarını matematiksel olarak belirlemek ve analitik olarak elde edilen EH denkleminin kararlı denge durumundaki analitik ve sayısal çözümlerinin birbirine yakın olduğunu göstermektedir.

Denklem (3.59) aşağıdaki gibi yazılabilir;

$$\frac{\partial N}{\partial t} = D(N_{xx} - PN_x + N_{yy} - QN_y) \quad (3.61)$$

c_1 ve c_2 negatif sabitleri için, $\tau(C, F) = \tau(x, y) = e^{c_1x+c_2y}$ ifadesini göz önüne alalım. O halde açıkça görülürki $P = c_1$ ve $Q = c_2$ dir. Bu durumda Denklem (3.61) aşağıdaki şekle dönüşür;

$$\frac{\partial N}{\partial t} = D(N_{xx} - c_1N_x + N_{yy} - c_2N_y) \quad (3.62)$$

Ayrıca, hücrelerin uzun zaman dinamikleri ile ilgilendiğimiz için $\eta(y, t) = \psi\tau(0, y) = \psi e^{c_2y}$ alınabilir. Bu yüzden, Koşullar (3.60);

$$\begin{cases} N = 0 & , & t = 0, & 0 \leq x, y \leq 1 \\ N = \psi e^{c_2y} & , & x = 0 \\ N_x - c_1N = 0 & , & x = 1 \\ N = 0 & , & y = 0 \\ N_y - c_2N = 0 & , & y = 1 \end{cases} \quad (3.63)$$

halini alır. Şimdi,

$$N(x, y, t) = V(x, y, t) \exp\left(\frac{c_1}{2}x + \frac{c_2}{2}y - \frac{D}{4}(c_1^2 + c_2^2)t\right) \quad (3.64)$$

ile $V(x, y, t)$ yeni değişkeni tanımlansın. Buradan, Denklem (3.62) için ve Koşullar (3.63) için başlangıç-sınır değer problemi;

$$V_t = D[V_{xx} + V_{yy}] \quad (3.65)$$

$$\begin{cases} V(x, y, t) = 0, t = 0, & 0 \leq x, y \leq 1 \\ V(x, y, t) = \psi e^{\frac{c_2}{2}y + \frac{D}{4}(c_1^2 + c_2^2)t}, & x = 0 \\ V_x(x, y, t) - \frac{c_1}{2}V(x, y, t) = 0, & x = 1 \\ V(x, y, t) = 0, & y = 0 \\ V_y(x, y, t) - \frac{c_2}{2}V(x, y, t) = 0, & y = 1 \end{cases} \quad (3.66)$$

halini alır. Çözüm “kararlı - durum” ve “değişken” kısma ayrılınsın (Berg ve McGregor, 1966);

$$V(x, y, t) = \underbrace{s(x, y, t)}_{\text{kararlı-durum}} + \underbrace{u(x, y, t)}_{\text{değişken}} \quad (3.67)$$

Denklem (3.67), başlangıç-sınır değer Problem (3.65) ve (3.66)'ında yerine yazılırsa;

$$s_t + u_t = D[s_{xx} + u_{xx} + s_{yy} + u_{yy}]$$

$$s(x, y, 0) + u(x, y, 0) = 0$$

$$s(0, y, t) + u(0, y, t) = \psi e^{\frac{c_2 y + D}{4}(c_1^2 + c_2^2)t}$$

$$s_x(1, y, t) + u_x(1, y, t) - \frac{c_1}{2}(s(1, y, t) + u(1, y, t)) = 0 \quad (3.68)$$

$$s(x, 0, t) + u(x, 0, t) = 0$$

$$s_y(x, 1, t) + u_y(1, y, t) - \frac{c_2}{2}(s(x, 1, t) + u(x, 1, t)) = 0$$

elde edilir. Ayrıca, iki ayrı başlangıç-sınır değer problemi;

$$\begin{cases} s_{xx} + s_{yy} = 0 \\ s(0, y, t) = \psi e^{\frac{c_2 y + D}{4}(c_1^2 + c_2^2)t} \\ s_x(1, y, t) - \frac{c_1}{2}s(1, y, t) = 0 \\ s(x, 0, t) = 0 \\ s_y(x, 1, t) - \frac{c_2}{2}s(x, 1, t) = 0 \end{cases} \quad (3.69)$$

ve

$$\begin{cases} u_t = D[u_{xx} + u_{yy}] - s_t(x, y, t) \\ u(0, y, t) = 0 \\ u_x(1, y, t) - \frac{c_1}{2}u(1, y, t) = 0 \\ u(x, 0, t) = 0 \\ u_y(x, 1, t) - \frac{c_2}{2}u(x, 1, t) = 0 \end{cases} \quad (3.70)$$

elde edilir.

İlk olarak, Sistem (3.69)'unu $s(x, y) = X(x)Y(y)$ olarak değişkenlere ayırma yöntemi ile çözelim. Buradan aşağıdaki iki sınır değer problemi elde edilir;

$$X''(x) - \lambda X(x) = 0, \quad X'(1) - \frac{c_1}{2} X(1) = 0 \quad (3.71)$$

$$Y''(y) + \lambda Y(y) = 0, \quad Y(0) = Y'(1) - \frac{c_2}{2} Y(1) = 0 \quad (3.72)$$

$\lambda > 0$ durumundaki çözümler ($c_2 < 0$ ise $\lambda = 0$ ve $\lambda < 0$ durumları çelişki ile sonuçlanmaktadır);

$$X(x) = C \cosh(\sqrt{\lambda} x) + E \sinh(\sqrt{\lambda} x)$$

$$Y(y) = F \cos(\sqrt{\lambda} y) + G \sin(\sqrt{\lambda} y)$$

dır. Sınır koşulları kullanıldıktan sonra özdeğerler ve buna karşılık gelen özfonksiyonlar aşağıdaki gibidir;

$$\tan \alpha_n = \frac{2\alpha_n}{c_2}, \quad \alpha_n = \sqrt{\lambda_n}, \quad n = 1, 2, \dots$$

$$B_n = \frac{\alpha_n \cosh \alpha_n - \frac{c_1}{2} \sinh \alpha_n}{\frac{c_1}{2} \cosh \alpha_n - \alpha_n \sinh \alpha_n}$$

olmak üzere E ve G sabitleri için,

$$X_n(x) = E(B_n \cosh(\alpha_n x) + \sinh(\alpha_n x)), \quad Y_n(y) = G \sin(\alpha_n y)$$

dir. Bu nedenle,

$$s(x, y) = \sum_{n=1}^{\infty} A_n (B_n \cosh(\alpha_n x) + \sinh(\alpha_n x)) \sin(\alpha_n y) \quad (3.73)$$

elde edilir.

Şimdi Denklem (3.69)'unda verilen $x = 0$ 'daki sınır koşulu kullanırsa;

$$s(x, y, t) = 2\psi \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(B_n \cosh(\alpha_n x) + \sinh(\alpha_n x)) \sin(\alpha_n y)}{B_n (\alpha_n - \sin \alpha_n \cos \alpha_n) \left(1 + \frac{c_2^2}{4\alpha_n^2}\right)} e^{\frac{D}{4}(c_1^2 + c_2^2)t} \quad (3.74)$$

bulunur

İkinci olarak, Sistem (3.70) homojen olmayan sınır değer problemine karşılık gelen;

$$u_t = D[u_{xx} + u_{yy}] \quad (3.75)$$

homojen denklemini göz önüne alarak çözelim. Denklem $u(x, y, t) = T(t)X(x)Y(y)$ olarak değişkenlere ayırma yöntemi ile çözelim. $\mu = \rho + \delta$ olmak üzere aşağıdaki sınır değer problemleri elde edilir;

$$X''(x) - \rho X(x) = 0, \quad X(0) = X'(1) - \frac{c_1}{2} X(1) = 0 \quad (3.76)$$

$$Y''(y) - \delta Y(y) = 0, \quad Y(0) = Y'(1) - \frac{c_2}{2} Y(1) = 0 \quad (3.77)$$

Ayrıca,

$$T'(t) - \mu DT(t) = 0 \quad (3.78)$$

dır. $\rho, \delta < 0$ durumundaki çözümler ($c_1, c_2 < 0$ ise $\rho, \delta = 0$ ve $\rho, \delta > 0$ durumları çelişki ile sonuçlanmaktadır), A_1 ve A_2 sabitleri için özdeğerleri ve buna karşılık gelen özfonksiyonları aşağıdaki gibidir;

$$\tan \sigma_n = \frac{2\sigma_n}{c_1}, \quad \sigma_n = \sqrt{-\rho_n}, \quad \tan \beta_m = \frac{2\beta_m}{c_2}, \quad \beta_m = \sqrt{-\delta_m}, \quad n, m = 1, 2, \dots$$

$$X_n(x) = A_1 \sin(\sigma_n x), \quad Y_m(y) = A_2 \sin(\beta_m y)$$

Öyleyse Denklem (3.70)'ünün çözümü seri formunda aşağıdaki gibi yazılabilir;

$$u(x, y, t) = \sum_{m,n=1}^{\infty} T_{mn}(t) \sin(\sigma_n y) \sin(\beta_m y) \quad (3.79)$$

Şimdi Denklem (3.70)'nın homojen olmayan kısmını çözelim;

$$-s_t(x, y, t) =$$

$$-2\psi D(c_1^2 + c_2^2) e^{\frac{D}{4}(c_1^2 + c_2^2)t} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(B_n \cosh(\alpha_n x) + \sinh(\alpha_n x)) \sin(\alpha_n y)}{2B_n (\alpha_n - \sin \alpha_n \cos \alpha_n) \left(1 + \frac{c_2^2}{4\alpha_n^2}\right)} \quad (3.80)$$

ve

$$u(x, y, 0) = -s(x, y, 0) =$$

$$-2\psi \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(B_n \cosh(\alpha_n x) + \sinh(\alpha_n x)) \sin(\alpha_n y)}{2B_n (\alpha_n - \sin \alpha_n \cos \alpha_n) \left(1 + \frac{c_2^2}{4\alpha_n^2}\right)} \quad (3.81)$$

Üçüncü olarak, Denklem (3.79) kısmı diferansiyel denklemde yerine yazılırsa;

$$\sum_{m,n=1}^{\infty} (T'_{mn}(t) + D(\sigma_n + \beta_m) T_{mn}(t)) \sin(\sigma_n y) \sin(\beta_m y) = -s_t(x, y, t) \quad (3.82)$$

elde edilir.

$s_t(x, y, t)$ fonksiyonu aşağıdaki seri formuna sahip olsun;

$$-s_t(x, y, t) = \sum_{m,n=1}^{\infty} b_{mn}(t) \sin(\sigma_n y) \sin(\beta_m y) \quad (3.83)$$

Denklemler (3.83) ve (3.82) terim terime karşılaştırılırsa;

$$T'_{mn}(t) + D(\sigma_n + \beta_m) T_{mn}(t) = b_{mn}(t)$$

adi diferansiyel denklemi elde edilir, ve C_{mn} keyfi sabitleri için $T_{mn}(t)$ standart çözümü aşağıdaki gibi;

$$T_{mn}(t) = e^{-D(\sigma_n + \beta_m)t} \left(C_{mn} + \int_0^1 b_{mn}(t') e^{D(\sigma_n + \beta_m)t'} dt' \right) \quad (3.84)$$

bulunur.

Şimdi $t = 0$ için Denkelmer (3.79) ve (3.84)'ünden;

$$u(x, y, 0) = \sum_{m,n=1}^{\infty} C_{mn} \sin(\sigma_n x) \sin(\beta_m y) \quad (3.85)$$

elde edilir. Burada,

$$\begin{aligned} C_{mn} &= \frac{\int_0^1 \int_0^1 s(x, y, 0) \sin(\sigma_n x) \sin(\beta_m y) dx dy}{\int_0^1 \sin^2(\sigma_n x) dx \int_0^1 \sin^2(\beta_m y) dy} \\ &= \frac{-8\psi \sigma_n^2 \beta_m}{(\sigma_n - \sin \sigma_n \cos \sigma_n)(\beta_m - \sin \beta_m \cos \beta_m)} \\ &\times \sum_{k=1}^{\infty} \frac{\beta_m \cos \beta_m \sin \alpha_k - \alpha_k \cos \alpha_k \sin \beta_m}{(\sigma_n^2 - \alpha_k^2)(\alpha_k^2 - \beta_m^2)(\alpha_k - \sin \alpha_k \cos \alpha_k) \left(1 + \frac{c_2^2}{4\alpha_k^2}\right)} \end{aligned}$$

Bu nedenle,

$$\begin{aligned} b_{mn} &= \frac{\int_0^1 \int_0^1 s_t(x, y, t) \sin(\sigma_n x) \sin(\beta_m y) dx dy}{\int_0^1 \sin^2(\sigma_n x) dx \int_0^1 \sin^2(\beta_m y) dy} \\ &= \frac{D}{4} (c_1^2 + c_2^2) C_{mn} e^{\frac{D}{4}(c_1^2 + c_2^2)t} \end{aligned}$$

ve

$$T_{mn}(t) = \frac{C_{mn}}{\mu_{mn} + \frac{c_1^2 + c_2^2}{4}} \left(\mu_{mn} e^{-\mu_{mn}Dt} + \frac{c_1^2 + c_2^2}{4} e^{\frac{D}{4}(c_1^2 + c_2^2)t} \right) \quad (3.86)$$

dir. Öyleyse Denklem (3.70)'ın çözümü;

$$u(x, y, t) = \sum_{m,n=1}^{\infty} \frac{C_{mn}}{\mu_{mn} + \frac{c_1^2 + c_2^2}{4}} \sin(\sigma_n x) \sin(\beta_m y) \times \left(\mu_{mn} e^{-\mu_{mn} Dt} + \frac{c_1^2 + c_2^2}{4} e^{\frac{D}{4}(c_1^2 + c_2^2)t} \right) \quad (3.87)$$

olur.

Sonuç olarak, Denklemler (3.62) ve (3.63)'ünden oluşan başlangıç sınır değer probleminin seri çözümü;

$$N(x, y, t) = e^{\frac{1}{2}(c_1 x + c_2 y)} \left[2\psi \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(B_n \cosh(\alpha_n x) + \sinh(\alpha_n x)) \sin(\alpha_n y)}{2B_n (\alpha_n - \sin \alpha_n \cos \alpha_n) \left(1 + \frac{c_2^2}{4\alpha_n^2} \right)} + \sum_{m,n=1}^{\infty} \frac{C_{mn}}{\mu_{mn} + \frac{c_1^2 + c_2^2}{4}} \sin(\sigma_n x) \sin(\beta_m y) \right] \times \left(\mu_{mn} e^{-\mu_{mn} Dt} + \frac{c_1^2 + c_2^2}{4} e^{\frac{D}{4}(c_1^2 + c_2^2)t} \right) \quad (3.88)$$

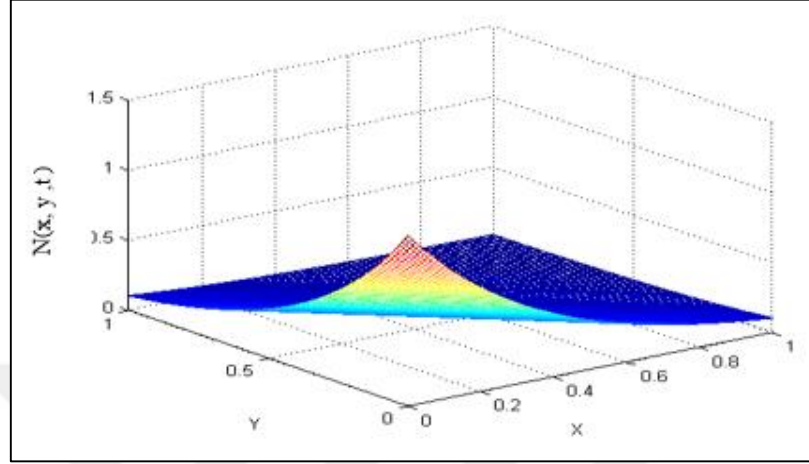
şeklinindedir. Burada B_n ve C_{mn} , yukarıdaki tanımlandığı gibidir.

Denklem (3.62)'inde $\frac{\partial N}{\partial t} = 0$ iken N nin, ihtimal yoğunluk fonksiyonu

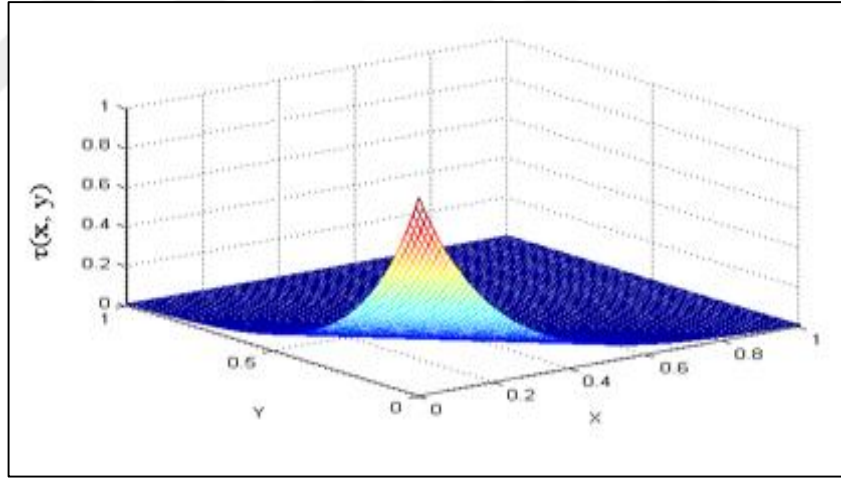
$\tau(x, y) = e^{c_1 x + c_2 y}$ ye eşit olduğu görülür. Ek olarak, bazı uzun hesaplamalardan sonra,

Denklem (3.88)'inden bir ψ_1 pozitif sabiti için, $\lim_{t \rightarrow \infty} N(x, y, t) = \psi_1 \tau(x, y)$ elde edilir ve böylece çözümün kararlı olduğu görülür. (Pamuk, 2004) da bir boyutta elde edildiği gibi, burada, (iki boyutta) zaman ilerledikçe EH'in ihtimal yoğunluk fonksiyonuna eğilimi olduğunu görürüz. Şekil 3.5'de $c_1 = c_2 = -5$ ile ihtimal yoğunluk fonksiyonu $\tau(x, y)$ gösterilmektedir. Halbuki, Şekil 3.6'de Denklem

(3.86)'ında seri çözümünden elde edilen EH yoğunluğunu sadece iki terim için gösterilmektedir. $N(x, y, t)$ için iki terimli seriye yeni terimler ekleyerek çok daha iyi yaklaşım elde edilebilir (Pamuk ve Bajjah, 2016).



Şekil 3.5. $c_1 = c_2 = -5$ ile $\tau(x, y)$ ihtimal yoğunluk fonksiyonu (Pamuk ve Bajjah, 2016)



Şekil 3.6. $N(x, y, t)$, $c_1 = c_2 = -5$, $\psi = 0,7 \times 10^{-18}$, $B_1 = 100$, $B_2 = 20$, $\beta_1 = 30$, $\beta_2 = 50$, $\sigma_1 = \alpha_1 = 0,000002$, $\sigma_2 = \alpha_2 = 0,0000012$, $C_{11} = 10$, $C_{21} = 20$, $C_{12} = C_{22} = 30$, $\mu_{11} = \mu_{22} = \mu_{12} = \mu_{21} = 1$ ve $D = 3,6 \times 10^{-3}$ ve $t = 10^5$ (Pamuk ve Bajjah, 2016)

4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, bazı biyolojik olaylar için nüfus artışı, av-avcı etkileşimi, kalp atışı ve EH çoğalma terimi yokken tümör anjiyogenez için diferansiyel denklemlerin uygulamaları incelenmiştir ve matematiksel analizi çalışılmıştır.

Bu olaylar, tek türlü (nüfus artışı modeli) ve iki ya da daha çok türlü (av-avcı etkileşimi ve kalp atışı modelleri) olarak sunulmuştur. Tek türlü nüfus büyüme modeli incelemek için üstel büyüme modeli, lojistik büyüme modeli, gecikme modeli ve gıda-sınırlı modeli örnek olarak ele alınmıştır. Ayrıca, iki tür için av-avcı modeli incelemek için Lotka-Volterra modeli örnek olarak ele alınmıştır, ve kalp atışı modeli incelemek için E.C. Zeeman'ın kalp atışının modeli ve kalp atışının yerel modeli örnek olarak ele alınmıştır. Önceki modellerinin denge çözümlerinin kararlılık analizi yapılmıştır.

İki boyutta çoğalma terimi yokken EH hareketini tanımlayan parabolik kısmi diferansiyel denklemi için matematiksel analizi ve çözümün kararlılığı incelenmiştir.

Son olarak, iki boyutta, EH çoğalma terimi yokken tümör anjiyogenez modeli için bir parabolik kısmi diferansiyel denklem incelenmiştir. Modelin kararlı durum çözümü, "kararlı - durum" ve "değişken" kısma ayrılarak elde edilmiştir. Daha sonra, homojen olmayan sınır verileri ile model için özdeğer ve özfonksiyon elde edilmiş olup, çözüm bunlar yardımıyla elde edilmiştir. Ayrıca, zamandan bağımsız çözümü incelenmiştir. Yaptığımız analizin kararlılığı homojen olmayan sınır verileri bulunan kısmi diferansiyel denklemleri çözmeye katkı sağlayacağına inanıyoruz.

Biyolojik olarak, bir ya da iki boyutta yapılan matematiksel analizden zaman ilerledikçe EH'in ihtimal yoğunluk fonksiyonuna yaklaşma eğilimi olduğu gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

Allman E. S., Rhodes J. A., *Mathematical Models in Biology: An Introduction*, 1st ed., Cambridge University Press, USA, 2004.

Ambrosi D., Preziosi L., On the Closure of Mass Balance Models for Tumour Growth, *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 2002, **12**(5), 737-754.

Anderson A. R. A., Chaplain M. A. J., A Mathematical Model for Capillary Network Formation in the Absence of Endothelial Cell Proliferation, *Applied Mathematics Letters*, 1998, **11**(3), 109-114.

Anderson A. R. A., Chaplain M. A. J., Continuous and Discrete Mathematical Models of Tumor-induced Angiogenesis, *Bulletin of Mathematical Biology*, 1998, **60**, 857-900.

Anderson A. R. A., Chaplain M. A. J., Newman E. L., Steele R. J. C., Thompson A. M., Mathematical Modelling of Tumor Invasion and Metastasis, *Journal of Theoretical Medicine*, 2000, **2**, 129-154.

Angelis E. D., Preziosi L., Advection-diffusion models for solid tumour evolution in vivo and related free boundary problem, *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 2002, **10**(3), 379-407.

Arino O., Hbid M. L., Dads E. A., *Delay Differential Equations and Applications*, Springer, Berlin, 2006.

Berck P., Levy A., Chowdhury K., An Analysis of the World's Environment and Population Dynamics with Varying Carrying Capacity, Concerns and Skepticism, *Ecological Economics*, 2012, **73**, 103-112.

Berg P. W., McGregor J. L., *Elementary Partial Differential Equations, Holden-Day series in mathematics Oakland, CA, USA*, 1966.

Berryman A. A., The Origins and Evolution of Predator-Prey Theory, *Ecology*, 1992, **73**(5), 1530-1535.

Braddock R. D., Van Den Driessche P., On a Two Lag Differential Delay Equation, *The Journal of the Australian Mathematical Society. Series B.*, 1983, **24**(3), 292-317.

Briggs G. E., Haldane J. B. S., A Note on the Kinetics of Enzyme Action, *Biochemical Journal*, 1925, **19**(2), 338-339.

Canale R. P., An Analysis of Models Describing Predator-Prey Interaction, *Biotechnology and Bioengineering*, 1970, **12**, 353-358.

Carter S. B., Principles of cell motility: the direction of cell movement and cancer invasion, *Nature*, 1965, **208**, 1183-1187.

Chaplin M. A. J., Giles S. M., Sleeman B. D., Jarvis R. J., A Mathematical Analysis of a Model for Tumour Angiogenesis, *Journal of Mathematical Biology*, 1995, **33**, 774-770.

Cohen D. S., Murray J. D., A Generalized Diffusion Model for Growth and Dispersal in a Population, *Journal of Mathematical Biology*, 1981, **12**, 237-249.

Crank J., *The Mathematics of Diffusion*, 2nd ed., Oxford University Press, Great Britain, 1975.

Forde J. E., Delay Differential Equation Models in Mathematical Biology, Doctoral Thesis, Michigan University, Michigan, 2005.

Gatto M., On Volterra and D'Ancona's Footsteps: The Temporal and Spatial Complexity of Ecological Interactions and Networks, *Italian Journal of Zoology*, 2009, **76**(1), 3-15.

Gopalsamy K., Time Lags in A "Food-Limited" Population Model, *Applicable Analysis*, 1988, **31**(3), 225-237.

Guyton A. C., Hall J. E., *Textbook of Medical Physiology*, 11th ed., Elsevier Saunders, China, 2006.

Hammes G. G., *Enzyme Catalysis and Regulation*, 2nd ed., Academic Press, New York, 1982.

Holling C. S., The functional response of predators to prey density and its role in mimicry and population regulations, *Memoirs of the Entomological Society of Canada*, 1965, **45** (97), 3-60.

Jones D. S., Sleeman B. D., *Differential Equation and Mathematical Biology*, 1st ed., Chapman Hall/CRC, USA, 2003.

Kapur J. N., Khan Q. J. A., Some Mathematical Models for Population Growth, *Indian Journal of Pure and Applied Mathematics*, 1979, **10**(3), 277-286.

Keller E. F., Segel L. A., Traveling Bands of Chemotactic Bacteria: A Theoretical Analysis, *Journal of Theoretical Biology*, 1971, **30**, 235-248.

Keshet L. E., *Mathematical Models in Biology*, 1st ed., Random House, New York, 1988.

Kuang Y., *Delay Differential Equations with Applications in Population Dynamics*, Academic Press, USA, 1993.

Levine H. A., Sleeman B. D., Nilsen-Hamilton M., Mathematical modeling of the onset of capillary formation initiating angiogenesis, *Journal of Mathematical Biology*, 2001, **42**(3), 195-238.

- Levine H. A., Sleeman B. D., Nilsen-Hamilton M., A mathematical model for the roles of pericytes and macrophages in the initiation of angiogenesis. I. The role of protease inhibitors in preventing angiogenesis, *Mathematical Biosciences*, 2000, **168**(1), 77-115.
- Levine H. A., Pamuk S., Sleeman B. D., Nilsen-Hamilton M., Mathematical modeling of capillary formation and development in tumor angiogenesis: Penetration into the stroma, *Bull. Math. Biol.*, 2001, **63**(5), 801-863.
- Li X., Ruan S., Wei J., Stability and Bifurcation in Delay-Differential Equations with Two Delays, *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 1999, **236**, 254-280.
- Lotka A. J., *Elements of Physical Biology*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1925.
- Marieb E. N., Hoehn K. N., *Human Anatomy & Physiology*, 9th ed., Pearson, 2012.
- Murray J. D., *Mathematical Biology I: An Introduction*, 3rd ed., Springer-Verlag, Maple-Vail Book Manufacturing Group, York, PA., USA, 2002.
- Murthy D. N. P., Page N. W., Rodin E. Y., *Mathematical Modelling: A Tool for Problem Solving in Engineering, Physical, Biological and Social Sciences*, 1st ed., Pergamon Press, Headington Hill Hall, Oxford, 1990.
- Orme M. E., Chaplin M. A., Two-dimensional models of tumor angiogenesis and anti-angiogenesis strategies, *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine & Biology*, 1997, **14**(3), 189-205.
- Palsson B. O., On the Dynamics of the Irreversible Michaelis-Menten Reaction Mechanism, *Chemical Engineering Science*, 1987, **42**(3), 447-458.
- Pamuk S., Qualitative Analysis of a Mathematical Model for Capillary Formation in Tumor Angiogenesis, *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 2003, **13**(1), 19-33.
- Pamuk S., Steady-State Analysis of a Mathematical Model for Capillary Network Formation in the Absence of Tumor Source, *Mathematical Bioscience*, 2004, **189**, 21-38.
- Pamuk S., Bajjah B., Steady-State Analysis of a Two Dimensional Model for Tumor Angiogenesis in the Absence of Endothelial Cell Proliferation, *Academic Journal of Applied Mathematical Sciences*, 2016, **2**(9), 102-108.
- Pamuk S., Two dimensional models of tumor angiogenesis, Doctoral Thesis, Iowa State University, Graduate College, Iowa, 2000, 9962835.
- Pawletz N., Knierim M., Tumor-related angiogenesis, *Crit. Rev. Oncology/Hematology*, 1989, **9**, 197-243.
- Piotrowska M. J., A Remark on the ODE with Two Discrete Delays, *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 2007, **329**, 664-674.

- Salas A., Martinez L. J., Reaction-Diffusion Equations: A Chemical Application, *Scientia Et Technica*, 2010, **46**, 134-137.
- Sargolzaei A., Yen K. K., Abdelghani M N., Control of Nonlinear Heartbeat Models under Time-Delay-Switched Feedback Using Emotional Learning Control, *International Journal on Recent Trends in Engineering and Technology*, 2014, **10**(2), 85-91.
- Schleef R. R., Birdwell C. R., The effect of proteases on endothelial cell migration in vitro, *Experimental Cell Research*, 1982, **141**(2), 503-508.
- Schor A. M., Schor S. L., Tumor angiogenesis, *The Journal of Pathology*, 1983, **141**(3), 385-413.
- Segel L. A., Slemrod M., The Quasi-Steady-State Assumption: A Case Study in Perturbation, *Society for Industrial and Applied Mathematics*, 1989, **31**(3), 446-477.
- Seidl I., Tisdell C. A., Carrying Capacity Reconsidered: from Malthus' Population Theory to Cultural Carrying Capacity, *Ecological Economics*, 1999, **31**, 395-408.
- Shakil M., Wahab H. A., Muhammad Naeem M., Saira Bhatti S., A quasi chemical approach for the modeling of predator-prey interactions, *Network Biology*, 2014, **4**(3), 130-150.
- Silbernagl S., *Color Atlas of Pathophysiology*, 6th ed., Thieme, Germany, 2008.
- Silbernagl S., Lang F., *Color Atlas of Pathophysiology*, Thieme, Germany, 2000.
- Sleeman B. D., Anderson A. R. A., Chaplain J., A Mathematical Analysis of a Model for Capillary Network Formation in the Absence of Endothelial Cell Proliferation, *Applied Mathematics Letters*, 1999, **12**, 121-127.
- Smith F. E., Population Dynamics in *Daphnia magna* and a New Model for Population Growth, *Ecology*, 1963, **44**(4), 651-663.
- Thanom W., Loh R. N. K., Nonlinear Control of Heartbeat Models, *Journal on Systemics, Cybernetics and Informatics*, 2011, **9**(1), 21-27.
- Thieme H. R., *Mathematics in Population Biology*, Princeton University Press, USA, 2003.
- Turner T. E., Schnell S., Burrage K., Stochastic Approaches for Modelling in Vivo Reactions, *Computational Biology and Chemistry*, 2004, **28**, 165-178.
- Villasana M., Radunskaya A., A Delay Differential Equation Model for Tumor Growth, *Journal of Mathematical Biology*, 2003, **47**(3), 270-294.
- Zeeman E. C., Differential Equations and Nerve Impulse, *Towards a Theoretical Biology*, 1972, **4**, 8-67.

Zhao T., Global Periodic Solutions for A Differential Delay System Modeling a Microbial Population in The Chemostat, *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 1995, **193**(1), 329-352.





EKLER

EK-A

(3.56) EH yonluğunun $n(x, y, t)$ modeli için matlab kodu ve Şekil (3.1)-(3.2) elde edildi

```
[x,y]=meshgrid(0:.02:1);
D=3*10^(-6); x0=0.02; p0=0.05;
m1=0.0009; m2=0.00012; m3=0.00022;t=4.53
N=0;
for n=1:10
for m=1:10
w=(x0*m1-p0*m2)/D;
Xmn=(exp(w*x/2*D)).*(sin(m*pi.*x)+ (w/(2*pi*m*D)).*cos(m*pi.*x));
Ymn=(exp(x0*m3*y/2*D)).*(sin(n*pi.*y)+ (x0*m3/(2*pi*n*D)).*cos(n*pi.*y));
Tmn=exp(-((w^2+(x0)^2*(m3)^2)/4*D +(m^2+n^2)*D*pi^2)*t);
N=N+Xmn.*Ymn.*Tmn
end
end
mesh(x,y,N),grid on
xlabel('Y')
ylabel('X')
```

EK-B

```
[x,y]=meshgrid(0:.02:1);
D=3*10^(-6); x0=0.02; p0=0.05;
m1=0.00011; m2=0.00022; m3=0.00044; t=4.53
N=0;
for n=1:10
for m=1:10
w=(x0*m1-p0*m2)/D;
Xmn=(exp(w*x/2*D)).*(sin(m*pi.*x)+ (w/(2*pi*m*D)).*cos(m*pi.*x));
Ymn=(exp(x0*m3*y/2*D)).*(sin(n*pi.*y)+ (x0*m3/(2*pi*n*D)).*cos(n*pi.*y));
Tmn=exp(-((w^2+(x0)^2*(m3)^2)/4*D +(m^2+n^2)*D*pi^2)*t);
N=N+Xmn.*Ymn.*Tmn
end
end
mesh(x,y,N),grid on
xlabel('Y')
ylabel('X')
```

EK-C

(3.56) kararlılığın modeli için matlab kodu ve Şekil (3.3) elde edildi

```
function N= STAEDY(x,y )
n=length(x);
m=length(y)
D=3*10^(-6);
x0=0.02; p0=0.05;
m1=0.0009; m2=0.00012; m3=0.00022;
for i=1:n
for j=1:m
N(i,j)=exp(((x0*m1-p0*m2)\D)*x(i)+(x0*m3\D)*y(j));
end
end
```

EK-D

$\tau(x, y) = e^{c_1x + c_2y}$ ihtimal yoğunluk fonksiyonu için matlab kodu ve Şekil (3.4) elde edildi

```
function z=tpf(x,y)
n=length(x); m=length(y);
for i=1:n
for j=1:m
z(i,j)=exp(-5*x(i)-5*y(j));
end
end
```



EK-E

(3.86) EH yonluğunun $N(x, y, t)$ modeli için matlab kodu ve Şekil (3.5) elde edildi

```
function N = TPFQ(x,y )
```

```
n=length(x);
```

```
m=length(y);
```

```
c1=-5;c2=-5;
```

```
psi=0.7*10^(-18);
```

```
b1=100;b2=200;
```

```
B1=30;B2=50;
```

```
a1=.000002; a2=.0000012;
```

```
c11=10;c12=30;c21=20;c22=30;
```

```
mu=1; D_N=3.6*10^(-3); t=100000000000;
```

```
for i=1:n
```

```
for j=1:m
```

```
N(i,j)=2*psi*exp(c1/2*x(i)+c2/2*y(j))*(((b1*cosh(a1*x(i))+sinh(a1*x(i)))*...
```

```
sin(a1*y(j)))/(b1*(0.2-sin(a1)*cos(a1))*(1+c2^2/(4*a1^2))))+...
```

```
((b2*cosh(a2*x(i))+sinh(a2*x(i)) *sin(a2*y(j)))/...
```

```
(b2*(a2-sin(a2)*cos(a2))*(1+c2^2/4*a2^2))))+exp(c1/2*x(i)+c2/2*y(j))*...
```

```
((c11/(mu+(c1^2+c2^2)/4))*(mu*exp(-
```

```
(mu+(c1^2+c2^2)/4)*D_N*t)+(c1^2+c2^2)/4)*sin(a1*x(i))*sin(B1*y(j))+...
```

```
(c21/(mu+(c1^2+c2^2)/4))*(mu*exp(-
```

```
(mu+(c1^2+c2^2)/4)*D_N*t)+(c1^2+c2^2)/4)*sin(a2*x(i))*sin(B1*y(j))+...
```

```
(c12/(mu+(c1^2+c2^2)/4))*(mu*exp(-
```

```
(mu+(c1^2+c2^2)/4)*D_N*t)+(c1^2+c2^2)/4)*sin(a1*x(i))*sin(B2*y(j))+...
```

```
(c22/(mu+(c1^2+c2^2)/4))*(mu*exp(-
```

```
(mu+(c1^2+c2^2)/4)*D_N*t)+(c1^2+c2^2)/4)*sin(a2*x(i))*sin(B2*y(j))));
```

```
end
```

```
end
```

KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

- [1] Pamuk S., **Bajjah B.**, Steady-State Analysis of a Two Dimensional Model for Tumor Angiogenesis in the Absence of Endothelial Cell Proliferation, *Academic Journal of Applied Mathematical Sciences*, 2016, **2**(9), 102-108.



ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Dhamar/Yemen de doğdu. İlköğretim ve lise eğitimini Dhamar’ da tamamladı. 2004 yılında girdiği Dhamar Üniversitesi Uygulamalı Fen Fakültesi Matematik Bölümü’nden 2008 yılında mezun oldu. Aynı yıl Dhamar Üniversitesi Uygulamalı Fen Fakültesi Matematik Bölümü’nde Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktadır. 2014 yılında Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Matematik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı’nda yüksek lisans öğrenimine başladı.

