ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HEPATİT B VE MAYMUN ÇİÇEĞİ EPİDEMİYOLOJİSİ İÇİN AYRIK VE SÜREKLİ ZAMANLI MATEMATİKSEL MODELLERDE KARARLILIK VE NİTEL DAVRANIŞ

MATEMATİK ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

KEMAL TÜRK

ARALIK 2025

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HEPATİT B VE MAYMUN ÇİÇEĞİ EPİDEMİYOLOJİSİ İÇİN AYRIK VE SÜREKLİ ZAMANLI MATEMATİKSEL MODELLERDE KARARLILIK VE NİTEL DAVRANIŞ

MATEMATİK ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

Kemal TÜRK

DANIŞMAN: Doç. Dr. Mehmet GÜMÜŞ

ZONGULDAK

Aralık 2025

KABUL:

Kemal TÜRK tarafından hazırlanan "Hepatit B ve Maymun Çiçeği Epidemiyolojisi İçin Ayrık ve Sürekli Zamanlı Matematiksel Modellerde Kararlılık ve Nitel Davranış" başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Matematik Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir. 29/12/2025

Danışman: Doç. Dr. Mehmet GÜMÜŞ .....
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Fakültesi, Matematik Bölümü

Üye: Doç. Dr. İsmet GÖLGELEYEN .....
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Fakültesi, Matematik Bölümü

Üye: Prof. Dr. Hüseyin BUDAK .....
Kocaeli Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Matematik Bölümü

Üye: Prof. Dr. Mehmet Zeki SARIKAYA .....
Düzce Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Matematik Bölümü

Üye: Prof. Dr. Fuat USTA .....
Düzce Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Matematik Bölümü

ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. ..../..../20....

Prof. Dr. Fikret GÖLGELEYEN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

"Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim."

Kemal TÜRK

ÖZET

Doktora Tezi

HEPATİT B VE MAYMUN ÇİÇEĞİ EPİDEMİYOLOJİSİ İÇİN AYRIK VE SÜREKLİ ZAMANLI MATEMATİKSEL MODELLERDE KARARLILIK VE NİTEL DAVRANIŞ

Kemal TÜRK

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Matematik Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet GÜMÜŞ
Aralık 2025, 179 sayfa

Bulaşıcı hastalıklar, insan sağlığı için ciddi tehdit oluşturan ve yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürebilen global problemlerdir. İnsanlık, tarihin farklı dönemlerinde veba, verem ve zatürre gibi pek çok salgınla karşı karşıya kalmış ve ağır kayıplar vermiştir. Ancak patojenlerin sürekli evrim geçirmesi, geçmişte görülen hastalıkların yeni varyantlarla yeniden ortaya çıkmasına veya tamamen yeni hastalıkların meydana gelmesine neden olmaktadır. Günümüzde HIV, hepatit B, COVID-19, maymun çiçeği ve kolera gibi birçok bulaşıcı hastalık hala önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bu bağlamda matematiksel modelleme, bulaşıcı hastalıkların yayılma dinamiklerini anlamak, gelecekteki seyrini öngörmek ve etkili kontrol stratejileri geliştirmek için güçlü ve sistematik bir yaklaşım sunar. Matematiksel modeller hastalıkların bulaşma mekanizmasını açıklamada, kritik parametreleri belirlemede, olası müdahalelerin etkisini değerlendirmede ve karar vericilere bilimsel temelli yol gösterici bilgiler sağlamada kritik bir rol oynar.

ÖZET (devam ediyor)

Bu tezde özellikle hepatit B ve maymun çiçeği hastalıklarının bulaşma ve yayılma dinamikleri matematiksel modelleme çerçevesinde incelenmektedir. Hepatit B günümüzde ciddi sorunlara yol açabilen ve global ölçekte yaygınlığını koruyan önemli bir halk sağlığı problemiyken, son yıllarda hızla artan maymun çiçeği vakaları bu hastalığa yönelik detaylı incelemeleri gerekli kılmaktadır. Bu doğrultuda her iki hastalık için matematiksel modeller geliştirilmiş, modellerin biyolojik ve matematiksel tutarlılığı sağlanarak kararlılık analizi, çatallanma analizi, hassaslık analizi ve optimal kontrol yöntemleri uygulanmıştır. Analiz sonuçlarını destekleyen çok sayıda simülasyon çalışması yapılmıştır.

Elde edilen sonuçlar, etkili önleme ve müdahale stratejilerinin belirlenmesine katkı sunmakta ve hastalıkların gelecekteki seyrine ilişkin önemli öngörüler sağlamaktadır. Yapılan çalışma, bulaşıcı hastalıklarla mücadelede halk sağlığı uzmanlarına ve karar vericilere bilimsel temelli bir bakış açısı kazandırarak toplumsal düzeyde anlamlı katkılar sağlamayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Matematiksel epidemiyoloji, hepatit B, maymun çiçeği, matematiksel modelleme.

Bilim Kodu: 403.06.01

ABSTRACT

Ph. D. Thesis

STABILITY AND QUALITATIVE BEHAVIOR IN DISCRETE AND CONTINUOUS-TIME MATHEMATICAL MODELS FOR THE EPIDEMIOLOGY OF HEPATITIS B AND MONKEY POX

Kemal TÜRK

Zonguldak Bülent Ecevit University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Mathematics

Thesis Advisor: Assoc. Prof. Dr. Mehmet GÜMÜŞ
December 2025, 179 pages

Infectious diseases are global problems that pose serious threats to human health and can significantly reduce the quality of life. Humanity has faced numerous epidemics, such as plague, tuberculosis, and pneumonia, throughout history, and suffered heavy losses. However, the constant evolution of pathogens leads to the reemergence of past diseases with new variants or the emergence of entirely new diseases. Today, many infectious diseases, such as HIV, hepatitis B, COVID-19, monkeypox, and cholera, remain significant public health problems. In this context, mathematical modeling offers a powerful and systematic approach to understanding the spread of infectious diseases, predicting their future course, and developing effective control strategies. Mathematical models play a critical role in explaining disease transmission mechanisms, identifying critical parameters, assessing the impact of potential interventions, and providing scientifically based guidance to decision-makers.

This thesis examines the transmission and spread dynamics of hepatitis B and monkeypox within the framework of mathematical modeling. While hepatitis B is a significant public health

problem that can cause serious problems and maintains its global prevalence, the rapid increase in monkeypox cases in recent years necessitates detailed investigations of this disease. To this end, mathematical models were developed for both diseases, ensuring the biological and mathematical consistency of the models and applying stability analysis, bifurcation analysis, sensitivity analysis, and optimal control methods. Numerous simulation studies were conducted to support the analysis results.

The obtained results contribute to the identification of effective prevention and intervention strategies and provide important insights into the future course of the diseases. This study aims to provide public health experts and decision-makers with a scientifically based perspective in the fight against infectious diseases, thus making meaningful contributions to society.

Keywords: Mathematical epidemiology, hepatitis B, monkeypox, mathematical modeling.

Science Code: 403.06.01

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının yürütülmesi sırasında bilgi birikimi, rehberliği ve yapıcı eleştirileriyle gelişimime katkı sağlayan danışmanım Doç. Dr. Mehmet GÜMÜŞ'e teşekkür ederim. Doktora sürecimde sabırları, teşvikleri ve koşulsuz sevgileriyle her zaman yanımda olarak bana güç veren, hayatımın her anında desteklerini esirgemeyen kıymetli aileme şükranlarımı sunarım.

Bu tez çalışması, TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) 2211 – Yurt İçi Lisansüstü Burs Programı kapsamında desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL:.....ii

ÖZET iii

ABSTRACT.....v

TEŞEKKÜR.....vii

İÇİNDEKİLER.....ix

ŞEKİLLER DİZİNİ.....xiii

ÇİZELGELER DİZİNİ.....xv

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....xvii

BÖLÜM 1 GİRİŞ.....1

1.1 BULAŞICI HASTALIKLARIN KISA BİR TARİHÇESİ.....1

1.2 BULAŞICI HASTALIKLARIN SINIFLANDIRILMASI.....3

1.3 BULAŞICI HASTALIKLARIN EPİDEMİYOLOJİSİNDE TEMEL TANIMLAR.....5

1.3.1 Demografi.....7

1.3.2 İnsidans.....7

1.4 KONTROL STRATEJİLERİ.....11

1.4.1 Karantina ve İzolasyon.....11

1.4.2 Tedavi.....12

1.4.3 Aşı.....13

1.5 BİYOLOJİK SÜREÇLERN MATEMATİKSEL MODELLEMESİ.....14

1.6 MATEMATİKSEL MODELLERİN SINIFLANDIRILMASI.....14

1.7 KONAKLAR ARASI MODELLEME.....15

1.8 KONAK İÇİ MODELLEME.....16

1.8.2 Hücre İçi Patojenlerin Replikasyonunun Modellenmesi.....17

1.8.3 Patojenin Bağışıklık Sistemiyle Etkileşiminin Modellenmesi.....18

1.9 LİTERATÜR ÖZETİ.....18

1.9.1 Hepatit B.....19

1.9.2 Maymun Çiçeği.....25

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

Sayfa

1.10 TEZİN HEDEFİ 30

BÖLÜM 2 MATEMATİKSEL ARAÇLAR 33

2.1 LİNEER CEBİR 33
2.2 DİFERANSİYEL DENKLEMLER 36
2.2.1 Kararlılık Analizi 36
2.2.2 Temel Üreme Sayısı 46
2.2.3 Çatallanma Analizi 53
2.2.4 Hassaslık Analizi 56
2.2.5 Optimal Kontrol 57
2.3 FARK DENKLEMLERİ 59
2.3.1 Kararlılık Analizi 60
2.3.2 Temel Üreme Sayısı 63
2.4 DİFERANSİYEL DENKLEMLERİ SONLU FARK ŞEMALARI 70
2.4.1 Euler Metodu 71
2.4.2 Runge-Kutta Metotları 72
2.4.3 Standart Olmayan Sonlu Farklar Metodu 76

BÖLÜM 3 BEDDINGTON-DEANGELIS İNSİDANSLI BİR HEPATİT B MODELİ VE NSFD ŞEMASI 81

3.1 MODELİN FORMÜLASYONU 81
3.2 MODELİN TEMEL ÖZELLİKLERİ 82
3.2.1 Pozitif İnvaryant Bölge 82
3.2.2 Denge Noktaları 84
3.2.3 Temel Üreme Sayısı 85
3.3 KARARLILIK ANALİZİ 86
3.4 ÇATALLANMA ANALİZİ 87
3.5 NSFD ŞEMASI 88
3.5.1 Payda Fonksiyonunun Hesaplanışı 89
3.5.2 Denge Noktaları 91
3.5.3 Kararlılık Analizi 92
3.6 NÜMERİK SİMÜLASYONLAR 93

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

Sayfa

3.7 SONUÇLAR 96

BÖLÜM 4 KONAK İÇİ BİR HEPATİT B MODELİNİN DİNAMİK TUTARLI NSFD ŞEMASI 99

4.1 NSFD ŞEMASI 100
4.1.1 Payda Fonksiyonunun Hesaplanışı 102
4.1.2 Denge Noktaları 104
4.1.3 Temel Üreme Sayısı 105
4.2 KARARLILIK ANALİZİ 106
4.3 NÜMERİK SİMÜLASYONLAR 110
4.4 SONUÇLAR 113

BÖLÜM 5 HÜKÜMET TEDBİRLERİNİN ETKİSİNİ İÇEREN BİR MAYMUN ÇİÇEĞİ MODELİ 115

5.1 MODELİN FORMÜLASYONU 115
5.2 MODELİN TEMEL ÖZELLİKLERİ 117
5.2.1 Pozitif İnvaryant Bölge 117
5.2.2 Denge Noktaları ve Temel Üreme Sayısı 119
5.2.2.1 Temel Üreme Sayısı 119
5.2.2.2 Hayvan-Hastalıksız Denge Noktası 120
5.2.2.3 Endemik Denge Noktası 121
5.3 KARARLILIK ANALİZİ 122
5.4 ÇATALLANMA ANALİZİ 128
5.5 HASSASLIK ANALİZİ 131
5.6 NÜMERİK SİMÜLASYONLAR 133
5.7 SONUÇLAR 135

BÖLÜM 6 İNSANDAN HAYVANA BULAŞI İÇEREN BİR MAYMUN ÇİÇEĞİ MODELİ VE OPTİMAL KONTROLÜ 137

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

Sayfa

6.1 MODELİN FORMÜLASYONU 137

6.2 MODELİN TEMEL ÖZELLİKLERİ 138

6.2.1 Pozitif İnvaryant Bölge 138

6.2.2 Denge Noktaları ve Temel Üreme Sayısı 140

6.2.2.1 Temel Üreme Sayısı 141

6.2.2.2 Hayvan-Hastalıksız Denge Noktası 143

6.2.2.3 İnsan-Hastalıksız Denge Noktası 143

6.2.2.4 Endemik Denge Noktası 143

6.3 KARARLILIK ANALİZİ 144

6.4 HASSASLIK ANALİZİ 147

6.5 OPTİMAL KONTROL 149

6.6 NÜMERİK SİMÜLASYONLAR 153

6.7 SONUÇLAR 158

BÖLÜM 7 SONUÇLAR VE ÖNERİLER 161

KAYNAKLAR 165

ÖZGEÇMİŞ 179

ŞEKİLLER DİZİNİ

No Sayfa

Şekil 1.1 Modelleme diyagramı 15
Şekil 1.2 Kermack-McKendrick epidemik modelinin akış diyagramı 16
Şekil 1.3 Konak-içi ve konaklar arası yayılım diyagramı 17
Şekil 1.4 Bir virüsün hedef hücre ile etkileşimi 17
Şekil 1.5 Bağışıklık sisteminin bir patojenle aktivasyonu 18
Şekil 2.1 x* dengesinin tiplerini gösteren bir çatallanma diyagramı 43
Şekil 2.2 Orijinde kararlı düğümler 43
Şekil 2.3 Orijinde eyerler 43
Şekil 2.4 Orijinde kararlı bir spiral ve merkez 43
Şekil 2.5 Γ bir homoklinik orbit, Γ_1 ve Γ_2 birer heteroklinik orbittir 44
Şekil 2.6 Bir eyer noktasını içeren ve faz düzlemini farklı özelliklere sahip bölgelere ayıran dört separatris Γ_1, Γ_2, Γ_3, Γ_4 44
Şekil 2.7 Γ bir homoklinik orbit, Γ, Γ_1, Γ_2 birer separatris ve $\Gamma \cup \{x^*\}$ bir separatris döngüsü ve grafiktir 45
Şekil 2.8 Γ_1, Γ_2 heteroklinik orbitler, Γ_i, i=1,2,…,6 birer separatris ve $\Gamma_1 \cup \Gamma_2 \cup \{x_1^*\} \cup \{x_2^*\}$ bir separatris döngüsü ve grafiktir 45
Şekil 2.9 Γ_1, Γ_2 birer homoklinik orbitler ve separatris, $\Gamma_1 \cup \{x*\}$ ve $\Gamma_2 \cup \{x*\}$ separatris döngüleri ve $\Gamma_1 \cup \Gamma_2 \cup \{x*\}$ bir grafiktir 45
Şekil 2.10 $\phi=\phi^*$ çatallanma değerinde meydana gelen eyer-düğüm çatallanmaları 53
Şekil 2.11 $\phi=\phi^*$ çatallanma değerinde meydana gelen transkritik çatallanmalar 54
Şekil 2.12 $\phi^*, \phi_1^*, \phi_2^*$ çatallanma değerinde meydana gelen dirgen çatallanmalar 54
Şekil 2.13 $\mathcal{R}_0=1$'de meydana gelen ileri ve geri çatallanmalar 54
Şekil 3.1 (3.1) modelinin akış diyagramı 82
Şekil 3.2 p aşılama oranının duyarlı ve enfekte popülasyonlara etkisi 94
Şekil 3.3 α_1 parametresinin duyarlı ve enfekte popülasyonlara etkisi 94
Şekil 3.4 α_2 parametresinin duyarlı ve enfekte popülasyonlara etkisi 94
Şekil 3.5 Euler, RK4 ve NSFD şemasından elde edilen nümerik çözümlerin bir karşılaştırması 95
Şekil 3.6 h=4, h=2.5, h=1 ve h=0.5 zaman adımları için NSFD şemasından elde edilen çözümlerin davranışı 96
Şekil 3.7 h=0.08 için NSFD şemasıyla E* dengesinin global asimptotik kararlılığıdavranışı. 96
Şekil 4.1 h=5 için üç şemadan elde edilen çözümler 111
Şekil 4.2 h=4.1 için üç şemadan elde edilen çözümler 111

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

No Sayfa

Şekil 4.3 h=2.6 için üç şemadan elde edilen çözümler 111
Şekil 4.4 NSFD şemasının farklı zaman-adımı değerleri için faz portreleri 112
Şekil 4.5 h=0.1 için üç şemadan elde edilen çözümler 112
Şekil 4.6 h=0.058 için üç şemadan elde edilen çözümler 112
Şekil 4.7 h=0.045 için üç şemadan elde edilen çözümler 113
Şekil 4.8 NSFD şemasından farklı zaman-adımı değerleri için faz portreleri 113
Şekil 5.1 Mpox modelinin şematik diyagramı 116
Şekil 5.2 İleri çatallanma olgusu 129
Şekil 5.3 $\mathcal{R}_0^h$ ve $\mathcal{R}_0^a$ değerlerinin I_h ve I_a popülasyonlarına etkisini gösteren çatallanma diyagramları 131
Şekil 5.4 $\mathcal{R}_0$ ile ilişkili parametrelerin hassaslık indeks diyagramı 132
Şekil 5.5 Hükümet tedbirlerinin insan ve hayvan popülasyonlarına etkisi 133
Şekil 5.6 Bulaşma oranlarının I_h ve I_a popülasyonlarına etkisi 134
Şekil 5.7 $\mathcal{R}_0^h<1$ ve $\mathcal{R}_0^a<1$ için E_0'ın kararlılık davranışı 134
Şekil 5.8 $\mathcal{R}_0^h>1$ ve $\mathcal{R}_0^a<1$ için E**'ın kararlılık davranışı 134
Şekil 5.9 $\mathcal{R}_0^h<1$ ve $\mathcal{R}_0^a>1$ için E**'ın kararlılık davranışı 135
Şekil 6.1 Modelin akış diyagramı 137
Şekil 6.2 $\mathcal{R}_0$ (a), $\mathcal{R}_0^h$ (b) ve $\mathcal{R}_0^a$ (c) için parametrelerin hassaslık indislerinin bar gösterimleri 148
Şekil 6.3 İnsan ve hayvan popülasyonlarının zamanla değişimi 153
Şekil 6.4 $\mathcal{R}_0^h<1$, $\mathcal{R}_0^a<1$ ve $\mathcal{R}_0<1$ için E_0 dengesinin kararlılığı 154
Şekil 6.5 Teorem 6.3.2 ile verilen koşullar altında E* dengesinin kararlılığı 155
Şekil 6.6 u_i*, i=1,2,3 optimal kontrollerinin zamanla değişimi 155
Şekil 6.7 u_1* kontrolünün maruz kalan ve enfekte insan popülasyonlarına etkisi 156
Şekil 6.8 u_2* kontrolünün hastane yatışlı ve iyileşen insan popülasyonlarına etkisi 156
Şekil 6.9 u_3* kontrolünün hastane yatışlı ve iyileşen insan popülasyonlarına etkisi 156
Şekil 6.10 u_1*- u_2* ikili kontrol stratejisinin etkisi 157
Şekil 6.11 u_1*- u_3* ikili kontrol stratejisinin etkisi 157
Şekil 6.12 u_2* - u_3* ikili kontrol stratejisinin etkisi 157
Şekil 6.13 u_1*- u_2* - u_3* üçlü kontrol stratejisinin etkisi 158

ÇİZELGELER DİZİNİ

No Sayfa

Çizelge 2.1 Routh-Hurwitz koşulları. 38
Çizelge 2.2 Karakteristik polinomun katsayıları ile dengenin tipi arasındaki ilişki. 42
Çizelge 2.3 Çatallanma diyagramlarında dikey eksen x* denge noktalarını, yatay eksen ϕ parametresini temsil etmektedir. Düz ve kesikli çizgiler sırasıyla kararlılık ve kararsızlığı belirtmektedir. 56
Çizelge 2.4 Schur-Cohn koşulları. 62
Çizelge 3.1 Örneklerde kullanılan parametre değerleri. 94
Çizelge 4.2 Farklı h değerleri için tutarlılık sonuçlar. 114
Çizelge 5.1 Model parametrelerinin açıklamaları ve simülasyonlarda kullanılan değerler. 117
Çizelge 5.2 $\mathcal{R}_0$ ile ilişkili parametrelerin hassaslık indeksleri. 132
Çizelge 6.1 Model parametrelerinin açıklamaları ve simülasyonlarda kullanılan değerler. 139
Çizelge 6.2 $\mathcal{R}_0$ (sol), $\mathcal{R}_0^h$ (orta) ve $\mathcal{R}_0^a$ (sağ) için hassaslık indeksleri 148

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

$\mathcal{R}_0$	: Temel üreme sayısı
$\mathbb{R}$	: Reel sayılar kümesi
$\text{div}(f_1, f_2)$	: f_1 ve f_2 fonksiyonlarının diverjansı
$\rho(A)$	: A matrisinin spektral yarıçapı
E_o	: Hastalıksız denge noktası
E^*	: Endemik denge noktası
$\lvert\varphi\rvert \ll 1$	: ϕ, 0'a yeterince yakın pozitif bir reel sayı

KISALTMALAR

HBV	**: Hepatit B Virüsü**
Mpox	**:** Maymun Çiçeği
NSFD	**:** Standart Olmayan Sonlu Fark Şeması
RK	**:** Runge-Kutta

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Epidemiyoloji, bir popülasyonda sağlık, hastalık ve bunlarla ilgili faktörleri inceleyen bir bilim dalıdır. Hastalıklar ile çevresel faktörler arasındaki ilişkileri tanımlayan Yunan Hekim Hipokrat, epidemiyolojinin babası olarak bilinir [1]. Epidemiyoloji teriminin ilk kez 1802'de İspanyol doktor de Villalba'nın *Epidemiologia Espanola*'da yaptığı epidemik çalışmalarda kullanıldığı bilinmektedir [2]. Epidemiyoloji kelimesi Yunanca "üzerine" anlamına gelen *epi*, "insanlar" anlamına gelen *demos* ve "çalışma" anlamına gelen *logos* kelimelerinden türetilmiştir. Matematik kelimesinin kökenleri ise Yunanca "bilgi, bilim" anlamına gelen *mathema* kelimesine dayanmaktadır [3].

Yirminci yüzyıla kadar epidemiyolojik çalışmalar çoğunlukla bulaşıcı hastalıklar ile ilgiliydi. Ancak günümüzde bulaşıcı olmayan bazı hastalıkların da dünya çapında ciddi ölümlere sebep olduğu bilinmektedir. Bu hastalıklara felç ve koroner kalp rahatsızlığı gibi örnekler verilebilir. En yüksek ölümlere sebep olan hastalıkların başında ise alt solunum yolu enfeksiyonları (zatürre ve bronşit gibi) ve HIV gelmektedir. Ortaya çıkan bulaşıcı hastalıkların çoğu salgına dönüşebilmektedir. AIDS, SARS, ebola, hepatit B, maymun çiçeği ve yakın zamanda ortaya çıkan COVID-19 bu hastalıklara örnek gösterilebilir [4–6].

1.1 BULAŞICI HASTALIKLARIN KISA BİR TARİHÇESİ

Görünmez canlıların bir hastalık etmeni olduğu düşüncesi, Aristoteles'in yazılarına kadar dayanır. Bu düşünce teorik olarak 16. yüzyılda ortaya atılmıştır. Leeuwenhoek (1632-1723), ilk mikroskopları kullanarak mikroorganizmaların varlığını göstermiştir. Mikrop teorisi ilk kez 1840 yılında Jacob Henle tarafından ortaya atılmıştır. Bu teori 19. yüzyılın sonları ve 20. yüzyılın başlarında Robert Koch, Joseph Lister ve Louis Pasteur tarafından geliştirilmiştir. Günümüzde çoğu hastalığın bulaşma mekanizması iyi bilinmektedir. Grip, kızamık, kızamıkçık ve su çiçeği gibi virüsle bulaşan hastalıklara karşı bağışıklık sağlanırken, verem, menenjit ve bel soğukluğu gibi bakterilerle bulaşan hastalıklara karşı bağışıklık kazanılmaz. Sıtma gibi insandan insana doğrudan bulaşmayan hastalıklar da vardır. Bu hastalıklar, insanların enfekte ettiği bir taşıyıcı tarafından diğer insanlara bulaşır. Ayrıca Batı Nil virüsü gibi bazı hastalıkların hayvanlar ve taşıyıcılar arasında bulaşabildiği bilinmektedir [5].

Bulaşıcı hastalıklar çağlar boyunca insanlığı ciddi şekilde etkilemiştir. Büyük tıbbi ve sıhhi

gelişmelere rağmen halen de etkilemeye devam etmektedir. Bulaşıcı hastalıkların yayılması tarihin akışında da önemli etkilere sahiptir. MÖ 8. yüzyılın başlarında meydana gelen bir salgının Asurlular'ın Kudüs'ü fethini engellediği düşünülmektedir. MÖ 5. yüzyılda Yunanistan'da, Peloponez Savaşı sırasında muhtemelen çiçek hastalığı, benekli humma ve tifo karışımı olan Thucydides vebası ortaya çıkmıştır. Dönemin siyasi lideri Perikles ve tüm oğulları da dahil popülasyonun üçte biri bu salgın sebebiyle hayatını kaybetmiştir. Bu nedenle Thucydides vebası Atina'nın altın çağını sonlandıran en büyük etmenlerden biridir. 1200 yılında Çin popülasyonu 123 milyon civarında iken 1393 yılında 65 milyon olduğu tahmin edilmektedir. Bu büyük düşüşün Moğollar ile olan savaşlarının yanı sıra veba salgınından kaynaklandığı bilinmektedir. Veba salgını Moğolları da etkilemiş ve imparatorluğun gerilemesinde önemli bir rol oynamıştır. 14. yüzyılda kara veba olarak adlandırılan salgın, Avrupa'daki 100 milyonluk popülasyonun kabaca 25 milyon kadarının ölümüne sebep olmuştur. Bu salgın yüzünden İngiltere'deki popülasyon artışı birkaç yüzyıl boyunca durma noktasına gelmiştir. 18. yüzyılın başlarında İsveç'teki ölümlerin %20'sine çiçek hastalığının sebep olduğu tahmin edilmektedir. Avrupalı sömürgecilerle birlikte Kuzey Amerika'ya yayılan çiçek hastalığı ve kızamık, Kızılderili popülasyonunun %90'dan fazla azalmasına sebep olmuştur. Avrupalılar muhtemelen bu hastalıkları çocukluklarında geçirdikleri için daha dirençliydiler. Amerika'dakilerin ise bu hastalığa karşı bağışıklıkları yoktu. 1881-1888 yılları arasında 50.000'den fazla inşaat çalışanının sarı humma veya sıtmadan hayatını kaybetmesi nedeniyle Panama Kanalı'nın inşası gecikmiştir. Daha sonra kanal bölgesindeki larvaların bulunduğu bataklıklar ilaçlanarak, üç yıllık bir uğraş sonunda bu bölgeler sivrisineklerden temizlenmiştir. Bu ilaçlama aşamasında binlerce ton ham petrol kullanılmıştır. 20. yüzyılın başlarında grip salgını nedeniyle dünya genelinde 20 milyon civarı insan hayatını kaybetmiştir. Yakın geçmişte meydana gelen COVID-19 salgını yaklaşık 6.5 milyon insanın ölümüne sebep olmuştur. Bulaşıcı hastalıklar, meydana gelen ölümlerin dışında sağlık sistemlerine aşırı yüklenmeye ve ciddi sosyo-ekonomik bozulmalara da sebep olmaktadır [5–7].

Bulaşıcı hastalıklar bilim, sanat ve siyaset dünyasından da birçok insanın ölümüne sebep olmuştur. Filozof Friedrich Hegel koleradan, İtalyan ressam Michelangelo sıtmadan, Fransa Kralı I. François ve filozof Friedrich Nietzsche siflizden, piyanist ve besteci Frédéric Chopin veremden hayatını yitirmiştir. Ne yazık ki bu listeye dahil edilebilecek büyük matematikçilerin sayısı da az değildir:

Grip: Karl W. T. Weierstrass, E. Eduard Kummer, Sonja Kowalewski

Zatürre: George Boole, René Descartes

Verem: Niels H. Abel, G. F. Bernhard Riemann

Çiçek Hastalığı: Carl G. J. Jacobi

Ayrıca Pierre de Fermat'ın son büyük veba salgınından sağ kurtulduğu ancak bu hastalıktan

kalıcı olarak etkilendiği düşünülmektedir [6].

Epidemiyoloji uzun bir geçmişe sahip olsa da hastalıkların matematiksel olarak incelenmesi yaklaşık 350 yıl öncesine dayanır. Bulaşıcı hastalıklara ilişkin ilk istatistiksel çalışma, halk sağlığı istatistikleri yöntemleriyle ilgili ve John Graunt'a ait olan 1663 tarihli *Natural and Political Observations Made on the Bills of Mortality* adlı kitaba atfedilir. Bundan yaklaşık bir asır sonra Daniel Bernoulli, çiçek hastalığından kaynaklı ölümleri analiz etmek için matematiksel yöntemler kullanmıştır. 1766 yılında, şu anda ilk epidemiyolojik model olarak kabul edilen modeli geliştirmiştir [8–10]. Bernoulli, çiçek hastalığını hafif geçiren bir vakadan elde edilen canlı virüsle yapılan aşılamanın, sonuçlar ara sıra ölümcül olsa bile ölüm oranını azaltacağını ve böylece popülasyonun artacağını savunmuştur. Bulaşıcı hastalıkların matematiksel modellemesi 20. yüzyılın başlarında önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Sir Ronald Ross, modern matematiksel epidemiyolojinin babası olarak kabul edilir. Kendisi sıtma konusunda çalışmalar yapmıştır. Sıtmanın sivrisineklerle insanlar arasında bulaştığını keşfetmiştir. Sıtma üzerine yaptığı çalışmalardan dolayı 1902 yılında Nobel Ödülü kazanmıştır. Matematiksel epidemiyoloji, Kermack ve McKendrick'in 1927-1933 yılları arasında yayımlanan çalışmalarıyla bir üst seviyeye taşınmıştır [11–13]. Çalışmalarında hastalığa karşı duyarlı, enfekte ve iyileşen bireyleri içeren deterministik bir kompartmanlı epidemik model ele almışlardır. 1980'li yıllarda HIV salgınlarının ortaya çıkmasıyla birlikte, bulaşıcı hastalıkların matematiksel modelleme çalışmaları hız kazanmıştır. Günümüzde matematiksel epidemiyoloji, geniş bir literatüre sahiptir ve bu alanda yapılan modelleme çalışmaları halk sağlığına önemli katkılar sunmaktadır [4].

1.2 BULAŞICI HASTALIKLARIN SINIFLANDIRILMASI

Patojenik bir mikrobiyal ajanın varlığından kaynaklanan ve klinik olarak belirgin bir hastalığa enfeksiyon hastalığı denir. Hastalığa neden olan mikrobiyal ajan bakteriyel, viral, mantar, parazitik olabileceği gibi prion adı verilen toksik proteinler de olabilir. Bakterilerin neden olduğu bulaşıcı hastalıklar arasında verem ve zatürre; viral hastalıklar arasında HIV ve grip bulunur; en yaygın mantar hastalıkları dermatomikozlardır; parazitik enfeksiyonlara protozoa, helmint, trematod ve sestod gibi makroparazitler neden olur. Prion kaynaklı bir hastalığa örnek olarak Creutzfeldt-Jakob hastalığı verilebilir. Bulaşıcı hastalıklar, bulaşıcı bir kişiden sağlıklı birine doğrudan veya dolaylı olarak bulaşabilen hastalıklardır. Çoğu zaman bulaşıcı hastalıklar ile enfeksiyon hastalıkları arasında bir ayrım yapılmaz, çünkü enfeksiyon hastalıklarının çoğu aslında bulaşıcı hastalıklardır. Bununla birlikte, enfeksiyon hastalığı olup bulaşıcı olmayan hastalıklar da vardır. Tetanoz böyle bir hastalıktır. Aktarılabilir hastalıklar, bir kişiden diğerine doğal olmayan yollarla bulaşabilen bulaşıcı hastalıklardır. Örneğin, Creutzfeldt-Jakob hastalığı bir hastadan diğerine cerrahi aletler veya nakiller yoluyla geçebilir. Enfeksiyon hastalıkları, bulaşıcı hastalıklar ve aktarılabilir hastalıklar arasındaki ayrım incedir. Enfeksiyon hastalıkları, bir kişiden diğerine bulaşma potansiyelleri nedeniyle genellikle bulaşıcı hastalık veya aktarılabilir

hastalık olarak adlandırılır [4].

Bulaşıcı hastalıkların bulaşması çeşitli yollardan gerçekleşebilir. Bulaşma yollarına göre bulaşıcı hastalıklar şu şekilde sınıflandırılabilir:

- **Kişiden kişiye bulaşan hastalıklar**, **doğrudan** veya **dolaylı temas** gerektiren hastalıklardır. Doğrudan temas, dokunma veya cinsel teması içerir. Cinsel temas yoluyla bulaşan hastalıklara cinsel yolla bulaşan hastalıklar denir. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında HIV, bel soğukluğu ve sifliz bulunur. Dolaylı temas ise enfekte bir nesnenin, kanın veya diğer vücut sıvılarının değişimini içerir. Örneğin grip dolaylı temas yoluyla bulaşabilir.
- **Hava yoluyla bulaşma**, enfekte havanın solunması ile gerçekleşir. Grip, çiçek hastalığı, kızamık, su çiçeği ve verem hava yoluyla bulaşan hastalıklar arasındadır.
- **Gıda ve su kaynaklı hastalıklar**, kontamine gıda veya su tüketimiyle bulaşır. Kolera sudan bulaşan bir hastalıktır. Salmonella ve mide gribi ise gıda kaynaklı hastalıklar arasındadır.
- **Vektör kaynaklı hastalıklar**, genellikle sivrisinek veya kene gibi bir eklembacaklı veya salyangoz gibi bir yumuşakça olan vektörler tarafından bulaşır. Vektör kaynaklı hastalıklara örnek olarak sivrisinekler tarafından bulaşan sıtma, dang humması ve Batı Nil virüsü verilebilir.
- **Dikey bulaşma**, bir hastalığın doğumdan önce veya doğum esnasında plasenta yoluyla anneden bebeğe bulaşmasıyla meydana gelir. Bu tür hastalıklara örnek olarak HIV, hepatit B, sifliz, kızamıkçık ve herpes simpleks verilebilir.

Bulaşma türleri, modelleme amacıyla dörde ayrılabilir. Hastalığa sebep olan patojen bir kişiden diğerine iletildiğinde **doğrudan**; hastalığa sebep olan ajan bir vektörden bir insana iletildiğinde **vektör kaynaklı**; bir insan çevrede bulunan bir patojenle temas ederek enfekte olduğunda **çevresel bulaşma**; patojen anneden çocuğa doğumda bulaştığında **dikey** bulaşma. Genellikle kişiden kişiye ve hava yoluyla bulaşan hastalıklar, bulaşma iki kişinin temasıyla gerçekleştiğinde, doğrudan bulaşma olarak modellenir. Bu hastalıklarda bulaşma için yeterli olan temas kavramı, spesifik olarak hastalığa bağlıdır. Cinsel yolla bulaşan hastalıklarda cinsel temas gerekliyken, doğrudan bulaşma olarak modellenen hava yoluyla bulaşan hastalıklarda genellikle dokunma zorunluluğu olmaksızın belirli bir derecede fiziksel yakınlık gerekmektedir. Vektör kaynaklı bulaşmanın modellenmesi, enfekte bireylerin dinamiklerine vektör dinamiklerinin de dahil edilmesini gerektirir. Çevresel yolla bulaşan hastalıklar tipik olarak virüsün ortamdaki dinamikleri ve bir birey ile serbest patojen arasındaki temasla meydana gelen bulaşma şeklinde ayrı ayrı modellenir [4, 6].

Patojen rezervuarı, bir patojenin yaşadığı ve çoğaldığı ekolojik bir yerdir. Böyle bir rezervuar, patojenin yayılmasında önemli bir rol oynar. Mikrobiyal ajanlar rezervuarlarına göre **insan**, **hayvan** ve **çevresel** ajanlar olarak sınıflandırılır. İnsan patojenleri en çok insanlar arasında dolaşır ve bulaşmalarında insanlar rol oynar. Hayvan patojenleri rezervuar olarak omurgalı hayvanlara sahiptir ve öncelikle hayvanlar arasında dolaşmaktadır. Epidemiyolojik olarak bu önemlidir. Çünkü bu tür patojenlerin birçoğu hayvanlardan insanlara bulaşarak insanları enfekte etmeye uyum sağlar. Omurgalı hayvanlardan insanlara bulaşan enfeksiyonlara **zoonoz** denir. Çevresel patojenler öncelikli olarak çevrede, özellikle su ve toprakta çoğalır ve oradan hayvan ve insan popülasyonlarına bulaşır. Birçok bulaşıcı hastalığın birden fazla bulaşma yolu vardır. Örneğin, HIV birincil olarak cinsel temas yoluyla bulaşır, ancak kan nakli veya iğne paylaşımı yoluyla da bulaşabilir. Ayrıca HIV, enfekte bir anneden çocuğuna doğum esnasında dikey bulaşabilir. Kuş gribi H5N1, öncelikle enfekte kümes hayvanları ile doğrudan temas yoluyla ve nadiren kişiden kişiye doğrudan bulaşır. Bununla birlikte, artık H5N1'in çevrede kalabileceğine ve çevresel bulaşma yolunun daha fazla önem kazandığına dair önemli kanıtlar bulunmaktadır [4].

1.3 BULAŞICI HASTALIKLARIN EPİDEMİYOLOJİSİNDE TEMEL TANIMLAR

Epidemiyolojide bulaşıcı hastalıklarla doğrudan ilişkili bazı kavramlar bulunmaktadır. Bu kavramlar matematiksel modellerin çeşitli özellikler eklenerek inşa edilmesinde önemli bir rol oynar. En yaygın kullanılan kavramlardan bazıları aşağıda listelenmiştir.

- **Epidemi.** Bir popülasyonda veya bölgede, bir hastalığın beklenen sıklığın üzerinde veya alışılmadık biçimde ortaya çıkması durumudur. Lokal ölçekli epidemilere genellikle *salgın* denir.
- **Endemi.** Bir popülasyonda veya bölgede, bir hastalığın veya bulaşıcı ajanın sürekli olarak bulunması durumudur. Uygun koşullar oluştuğunda endemik hastalıklar epidemiye dönüşebilir.
- **Pandemi.** Geniş bir coğrafi alanı kapsayan ve oradaki popülasyonun önemli bir bölümünü etkileyen bir epidemidir.
- **Duyarlı bireyler.** Hastalığa yakalanma potansiyeli bulunan sağlıklı bireylerdir.
- **Maruz kalan bireyler.** Duyarlı bir birey, hastalık bulaştırma potansiyeli olan bir temas gerçekleştirdiğinde hastalığa maruz kalır. Maruz kalan bireyler hastalığı geliştirebilir veya geliştirmeyebilir. Bu bireyler genellikle bulaşıcı değildir. Matematiksel modellerde genellikle bu bireylerde sonunda hastalığın geliştiği varsayılır.
- **Enfekte ve bulaşıcı bireyler.** Patojen maruz kalan bir bireye yerleşirse o birey enfekte olur. Hastalığı bulaştırabilen enfekte bireylerin bulaşıcı olduğu söylenir. Ancak enfekte

bireyler, enfekte oldukları sürenin tamamında bulaşıcı olmayabilir.

- **Taşıyıcı bireyler.** Enfekte olup semptom göstermeyen bireylerdir.
- **Gizli bireyler.** Enfekte olup henüz bulaşıcı olmayan bireylerdir. Enfeksiyonun başka bir bireye aktarılabildiği zamana kadar geçen süreye gizli dönem denir.
- **Kuluçka dönemi.** Bulaşıcı bir ajana maruz kalma ile hastalığın semptomlarının ortaya çıkması arasında geçen süreye kuluçka dönemi denir. Kuluçka dönemi gizli dönemle örtüşmeyebilir. Örneğin gripte bireyler belirgin grip semptomları göstermeden yaklaşık bir gün önce bulaşıcı hale gelirler.
- **İyileşen bireyler.** Hastalığı atlatan bireylerdir. Bu bireyler hastalığa karşı bağışıklık kazanabilir veya tekrar duyarlı hale gelebilir.
- **Bağışık bireyler.** Hastalığa karşı direnç geliştirmiş bireylerdir. Bu direnç, geçmişteki bir maruziyet sonucu oluşmuş olabilir.
- **Vektör.** Bulaşıcı ajanları daha uzun mesafelere taşıyan ara konaklardır. Örneğin uyku hastalığı için tsetse sineği, sıtma için anofel sivrisineği birer vektördür.
- **İnsidans.** Birim zamanda hastalığa yakalanan bireylerin sayısıdır. Bazen bu sayının popülasyondaki toplam birey sayısına bölünmesiyle de ifade edilir.
- **Prevalans.** Belirli bir zamanda hasta olan bireylerin sayısıdır. Bazen bu sayının popülasyondaki toplam birey sayısına bölünmesiyle de ifade edilir.
- **Temel üreme sayısı.** Tamamen duyarlı bireylerden oluşan bir popülasyonda tek bir bulaşıcı bireyin yol açtığı ikincil vakaların sayısıdır ve $\mathfrak{R}_0$ ile gösterilir. Matematiksel epidemiyolojik modellerde sistemin dinamikleri bu eşik değere bağlı olarak değişebilir.
- **Ölüm oranı.** Ölüm oranı, bir hastalıktan ölenlerin bu hastalığa yakalananlara oranı ile verilir. Örneğin 27 Haziran 2014 itibariyle 667 kişiye H5N1 kuş gribi teşhisi konmuş ve bunlardan 393'ü hayatını kaybetmiştir. Buna göre ölüm oranı 0,59'dur.
- **Hastalık-kaynaklı ölüm oranı.** Birim zamanda hastalıktan ölen kişi sayısının toplam popülasyona bölünmesiyle elde edilir.

Bir popülasyon yukarıdaki hastalık evreleri göz önüne alınarak sınıflandırılabilir. Bu popülasyonda bulaşıcı bir hastalığı modellemek için her bir kompartmanda zamanla meydana gelen değişimlerin nasıl olduğu düşünülmelidir. Örneğin popülasyonda meydana gelen doğum, ölüm, iyileşme veya göç gibi durumlar bu değişimlerden bazılarıdır. Ayrıca duyarlı bir bireyin hastalığı bulaştırma potansiyeli olan bir temas gerçekleştirerek bu sınıftan ayrılma durumu insidans ile açıklanabilir [4, 6, 14].

1.3.1 Demografi

İnsan popülasyonlarının büyüme ve değişiminin incelenmesine demografi denir. Gelişmekte olan ülkelerde meydana gelen bulaşıcı hastalıklar, bebeklerde yüksek ölüm oranlarına ve yetişkinlerde kısa yaşam sürelerine neden olmasına rağmen, popülasyon artışı istikrarlı bir şekilde devam etmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise popülasyon artışı, yaşam standartlarındaki iyileşmeler ve bulaşıcı hastalıkların kontrolüyle paralel olarak kontrol altına alınmıştır [15, 16].

Doğum ve ölümlerin dahil edilmediği modellere demografisiz modeller denir. Popülasyonda doğum ve ölümlerin meydana gelebileceği süreçleri göz ardı edebilecek kadar kısa sürede gelişen hastalıklar bu şekilde modellenebilir. Örneğin kızamık, kabakulak, suçiçeği gibi çocukluk dönemi hastalıkları ile grip hastalığı modellenirken demografik etkiler göz ardı edilebilir. Diğer taraftan HIV, verem ve hepatit B gibi yavaş ve uzun sürede gelişen hastalıklar modellenirken popülasyondaki demografik etkiler görmezden gelinmemelidir. Modellere demografik etkileri dahil etmek için bireylerin doğum ve ölüm oranını gösteren parametreler eklenir [4].

1.3.2 İnsidans

Bir popülasyonda birim zamanda enfekte olan bireylerin sayısına insidans adı verilir. Epidemiyolojik modellerde hastalığın bulaşma süreci, insidansı belirlemede önemli bir rol oynar. Şimdi insidansın nasıl belirlenebileceği açıklanacaktır. Bir popülasyonda bulunan duyarlı bireylerin sınıfı S, enfekte bireylerin sınıfı I ve toplam popülasyon büyüklüğü N ile gösterilsin. Tek bir enfekte birey göz önüne alınsın.

- Bu enfekte bireyin yaptığı temasların sayısının toplam popülasyon büyüklüğüne oranı c olsun. Bu durumda birim zamanda girdiği temasların sayısı cN olur.
- Enfekte bireyin duyarlı bir bireyle temasa girme olasılığı $\frac{S}{N}$'dir. Dolayısıyla enfekte bireyin duyarlı bireylerle girdiği temas sayısı $cN\frac{S}{N} = cS$ olur.
- Duyarlı bireylerle girilen temasların tamamı hastalığın bulaşmasına yol açmayabilir. Girilen temasın hastalığı bulaştırma olasılığı p olsun. Böylece tek bir enfekte bireyle temasa girerek enfekte hale gelen duyarlı bireylerin sayısı pcS olur.
- $\beta = pc$ denir ve tüm enfekte bireyler göz önüne alınırsa, popülasyonda birim zamanda enfekte olan bireylerin sayısı (insidans) βSI olur.

Burada β pozitif sabitine hastalığın bulaşma oranı adı verilir. $\lambda(t) = \beta I(t)$ fonksiyonu ise enfeksiyon gücü olarak adlandırılır. Yukarıda elde edilen βSI insidansı epidemik modellerde çok

sık kullanılır. Buna bilineer insidans adı verilir. Bu ifade toplam popülasyon büyüklüğü ile normalleştirilerek $\frac{\beta SI}{N}$ standart insidans elde edilir. N sabit olduğunda bu iki insidans aynı fikirdedir. Ancak N değişken olduğunda farklılık gösterirler. Popülasyon büyüklüğü arttıkça hastalığa sebep olan temasların da arttığı hastalıklar modellenirken bilineer insidans kullanılabilir. Örneğin grip ve SARS salgınlarında, popülasyon büyüklüğü arttıkça temasların artması beklenir. Popülasyon büyüklüğü artsa bile temasların sınırlı olacağı hastalıklar modellenirken standart insidans tercih edilebilir. Cinsel yolla bulaşan hastalıklarda bu durum geçerlidir [4, 5].

$f(S,I)$ insidans fonksiyonunun matematiksel ve biyolojik olarak anlamlı olabilmesi için aşağıdaki özelliklere sahip olması gerekir [17–19]:

(i) $f : \mathbb{R}^2_+ \to \mathbb{R}_+$ sürekli diferansiyellenebilir bir fonksiyondur. Her $S,I \geq 0$ için $f(S,0) = f(0,I) = 0$ ve her $S,I > 0$ için $f(S,I) > 0$ sağlanır.

(ii) Her $S,I \geq 0$ için $f(S,I) \leq \eta S$ olacak şekilde bir $\eta > 0$ vardır.

(iii) Her $S \geq 0, I > 0$ için $\frac{\partial f(S,I)}{\partial S} > 0$.

(iv) Her $S,I \geq 0$ için $\frac{\partial f(S,I)}{\partial I} \geq 0$.

(v) Her $S,I \geq 0$ için $I\frac{\partial f(S,I)}{\partial I} - f(S,I) \leq 0$.

Yukarıdaki koşullar biyolojik olarak gerçekçi yorumlara sahiptir. (i) koşulu, popülasyonda duyarlı veya enfekte birey bulunmadığında bulaşma meydana gelmeyeceğini söyler. Aksine, bu bireyler mevcut olduğunda ise bulaşma meydana gelecektir. (ii) koşuluna göre meydana gelen yeni enfeksiyonların sayısı, duyarlı bireylerin sayısıyla belirli bir oranda sınırlı olacaktır. (iii) koşulu, popülasyonda enfekte bireylerin sayısı sabit iken duyarlı bireylerin sayısı arttıkça yeni enfeksiyonların sayısının artacağını söyler. (iv) ise enfekte bireylerin sayısının artmasıyla, yeni enfeksiyonların sayısının azalmayacağını garanti eder. Son olarak (v) koşulu şöyle düzenlenebilir: $I > 0$ için

$$I\frac{\partial f(S,I)}{\partial I} - f(S,I) = I^2\left[\frac{\partial}{\partial I}\left(\frac{f(S,I)}{I}\right)\right] \leq 0 \quad \Leftrightarrow \quad \frac{\partial}{\partial I}\left(\frac{f(S,I)}{I}\right) \leq 0.$$

Buna göre, enfekte bireylerin bazı inhibe edici etkilerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, enfekte birey sayısı arttıkça birey başına bulaşma azalır. Sonuç olarak enfekte bireylerin sayısı arttıkça, meydana gelen yeni enfeksiyonların sayısı artacak ancak enfekte bireylerin hastalığı bulaştırma oranı artmayacaktır. Örneğin bilineer insidansta birey başına bulaşma oranı

$$\frac{f(S,I)}{I} = \beta S$$

sabittir.

Enfeksiyon gücüyle ilgili yapılan varsayımlara dayanarak farklı tipte insidanslar tanımlanabilir. Kermack-McKendrick temel SIR modeli dahil birçok çalışmada bilineer insidans ile matematiksel modeller incelenmiştir [11–13, 20–25]. Bilineer insidansta, $\lambda(t) = \beta I$ olan enfeksiyon gücü $I \geq 0$ için sınırsız bir fonksiyondur. Bu gerçek, popülasyondaki enfekte bireylerin sayısı arttıkça birim zamanda enfekte olan bireylerin sayısının da artacağını söyler. Ancak özellikle büyük popülasyonlar için bu pek gerçekçi bir durum değildir. Bu soruna karşın, literatürde birçok farklı formda insidans fonksiyonları önerilmiştir. Capasso ve Serio, 1973 yılında İtalya'nın Bari şehrinde meydana gelen kolera salgınının yayılımını çalışırken

$$\frac{\beta SI}{1+\alpha I}$$

formunda bir insidans fonksiyonu kullanmıştır [26]. Buna doymuş insidans adı verilir. Enfekte bireylerin sayısı ve duyarlı bireylerin aldığı korunma önlemleri arttıkça, enfekte ve duyarlı bireylerin arasındaki temasların sayısı bir doyma noktasına ulaşabilir. Bu sınırlayıcı etki $\frac{1}{1+\alpha I}$ ifadesi ile gösterilmektedir. Burada α, doyma etkisini temsil eden pozitif bir sabittir. Doymuş insidansa göre popülasyondaki enfekte bireylerin sayısı çok fazla arttığında dahi enfeksiyon gücü sonsuza kadar artmayacak, belirli bir doyma noktasına ulaşacaktır:

$$\lim_{I\to\infty} \frac{\beta I}{1+\alpha I} = \frac{\beta}{\alpha}.$$

Diğer taraftan, bazı çalışmalarda

$$\frac{\beta SI}{1+\alpha S}$$

formunda doymuş insidans fonksiyonu kullanılmıştır [27–32]. Buradaki α doyma faktörü, bireylerin hastalığa karşı aldığı önleyici tedbirlerin etkisini temsil etmektedir. Bu formdaki doymuş insidans, duyarlı bireylerin sayısının çok fazla artmasından kaynaklanan enfeksiyon gücündeki artışın bir doyma noktasına ulaşacağını söyler. Beddington ve DeAngelis, çalışmalarında birbirinden bağımsız olarak, yukarıda verilen doymuş insidansları kombine ederek Beddington-DeAngelis tipi insidans olarak anılan

$$\frac{\beta SI}{1+\alpha_1 S+\alpha_2 I}$$

fonksiyonunu önermişlerdir [33, 34]. Crowley ve Martin tarafından

$$\frac{\beta SI}{1+\alpha_1 S+\alpha_2 I+\alpha_3 SI}$$

formundaki insidans önerilmiştir [35]. Bu fonksiyon Crowley-Martin tipi insidans olarak bi-

linir. Crowley-Martin ve Beddington-DeAngelis insidanslarını birbirinden ayıran temel fark, Crowley-Martin insidansın duyarlı veya enfekte popülasyon çok büyük olduğunda dahi doyma etkisini sürdürmesidir:

$$\lim_{S\to\infty}\frac{\beta SI}{1+\alpha_1 S+\alpha_2 I}=\frac{\beta I}{\alpha_1},\quad \lim_{S\to\infty}\frac{\beta SI}{1+\alpha_1 S+\alpha_2 I+\alpha_3 SI}=\frac{\frac{\beta}{\alpha_1}I}{1+\frac{\alpha_3}{\alpha_1}I},$$
$$\lim_{I\to\infty}\frac{\beta SI}{1+\alpha_1 S+\alpha_2 I}=\frac{\beta S}{\alpha_2},\quad \lim_{I\to\infty}\frac{\beta SI}{1+\alpha_1 S+\alpha_2 I+\alpha_3 SI}=\frac{\frac{\beta}{\alpha_2}S}{1+\frac{\alpha_3}{\alpha_2}S}.$$

Birçok modelde Beddington-DeAngelis ve Crowley-Martin insidans fonksiyonları kullanılmıştır. Bulaşıcı bir hastalık ortaya çıktığında psikolojik faktörlerin, korunma önlemlerinin ve müdahale politikalarının etkilerini modellemek amacıyla, [36] çalışmasında

$$\frac{\beta SI}{1+\alpha I^2}$$

monoton olmayan insidansı önerilmiştir. Burada, $I \geq 0$ için enfeksiyon gücü

$$\frac{\beta I}{1+\alpha I^2}$$

monoton olmayan bir fonksiyondur. Bir bulaşıcı hastalık ortaya ilk çıktığı zamanlarda, insanlar hastalık hakkında fazla bilgiye sahip olamayacağından temas oranı ve hastalığın bulaşma olasılığı zamanla artar. Ancak I popülasyonu artarak hastalık daha ciddi boyutlara geldiğinde, psikolojik etkilerden dolayı insanlar hastalığın yayılımını önlemek adına bazı önlemler almaya başlar ve bulaşma oranı düşüşe geçebilir. Monoton olmayan insidans bu etkiyi ifade etmektedir [14, 37–40]. Doymuş insidansın genellemesi olan

$$\frac{\beta SI^p}{1+\alpha I^q} \tag{1.1}$$

formundaki insidans fonksiyonları da ele alınmıştır. (1.1) fonksiyonuna;

- $p > q$ ise sınırsız insidans,
- $p = q$ ise doymuş insidans,
- $p < q$ ise monoton olmayan insidans

adı verilir [41]. Bu fonksiyon $q = p-1$ için [42] çalışmasında, $p \geq q$ için [43] çalışmasında ele alınmıştır. [44] çalışmasında $p = q = 2$ olan doymuş insidanslı bir matematiksel model incelenmiştir. (1.1) formundaki insidans fonksiyonu ile matematiksel modeller birçok çalışmada

incelenmiştir [45–56]. [57] ve [58] çalışmalarında,

$$\frac{\beta SI}{1+\alpha_1 I+\alpha_2 I^2}$$

şeklinde monoton olmayan insidansın daha genel bir formu ele alınmıştır. Burada $\alpha_1 > -2\sqrt{\alpha_2}$ dir. Yukarıda verilen monoton olmayan insidans fonksiyonlarında enfeksiyon gücü için

$$\lim_{I\to\infty}\frac{\beta I}{1+\alpha I^2}=\lim_{I\to\infty}\frac{\beta I}{1+\alpha_1 I+\alpha_2 I^2}=0$$

olduğuna dikkat ediniz. Buna göre enfekte bireylerin davranış değişikliğinden veya enfekte bireylerin kalabalıklaşma etkisinden kaynaklanan psikolojik etki çok güçlüdür. Ancak özellikle grip gibi bazı bulaşıcı hastalıklar için bu mantıklı olmayabilir. Bu durumda hastalık ilk ortaya çıktığında önce bir maksimum seviyeye ulaşan, ardından psikolojik etkiler nedeniyle azalan ve nihayetinde kalabalıklaşma etkisiyle bir doyma noktasına ulaşan bir insidans fonksiyonu daha makul sonuçlar verecektir. Bu duruma dikkat çekerek, [41] çalışmasında

$$\frac{\beta SI^2}{1+\alpha_1 I+\alpha_2 I^2}$$

formunda bir insidans fonksiyonu kullanılmıştır. Genel olarak, bazı belirli hastalıklarda insidans oranı sadece monoton veya monoton olmayan bir yapıya sahip olmayabilir. Monotonluk, monoton olmayanlık ve doyma özelliklerinin bir kombinasyonu ile oluşturulan genel insidans fonksiyonları daha makul olabilir.

1.4 KONTROL STRATEJİLERİ

Hastalığın ilerleme evreleri ile ilgili kompartmanlar dışında, hastalığın kontrolü için uygulanan çeşitli stratejilerle ilişkili kompartmanlar da modellere dahil edilebilir. Bu kontrol stratejileri karantina, izolasyon, tedavi ve aşılama şeklinde verilebilir. Bu stratejiler bulaşıcı hastalığın dinamiklerini anlamak açısından kritik bir rol oynar. Epidemiyolojik bir model geliştirirken, hastalığın doğasına uygun şekilde bu faktörler modele dahil edilebilir.

1.4.1 Karantina ve İzolasyon

Karantina ve izolasyon, maruz kalan veya bulaşıcı bireyler popülasyondan ayrıştırılarak enfeksiyonun yayılmasını önlemek amacıyla uygulanan yöntemlerdir. Enfekte veya enfekte olma potansiyeline sahip bireyler karantinaya alınabilir. Karantina, acil durumlarda uygulanabilecek ilk müdahale yöntemlerinden biridir. İzolasyon ise bulaşıcı bir bireyin duyarlı bireylerle te-

masını kısıtlayacak şekilde kapatılmasıdır ve yalnızca bulaşıcı bireylere uygulanır. Karantina veya izolasyon altındaki bireylerin sınıfı genellikle Q ile gösterilir. 2002-2003'te SARS, 2019-2021'de COVID-19 salgını için birçok ülkede karantina/izolasyon uygulaması yapılmıştır [59–62]. 2022'de Belçika'da, maymun çiçeği ile enfekte bireyler için 21 günlük zorunlu karantina önlemleri uygulanmıştır [63].

1.4.2 Tedavi

Tedavi, bulaşıcı bir hastalığın insidansını ve popülasyondaki ölüm oranını azaltmak için sağlanan bakımdır. Tedavi süreci genellikle semptomları hafifleten ve bağışıklık sisteminin patojenle mücadelesine yardımcı olan ilaçların verilmesini içerir. Günümüzde çoğu bulaşıcı hastalık için hastalıkların etkisini azaltan ve hastaların yaşam kalitesini artıran ilaçlar bulunmaktadır. Sıtma ve verem ilaçla tedavi edilebilen hastalıklara örnek verilebilir. İlaçların rahatlama sağladığı ancak tedavi edemediği hastalıklara ise HIV ve genital herpes örnek verilebilir. Epidemiyolojik modellerde hastalıkların yayılımını modellemede insidans kadar tedavi de kritik öneme sahiptir. Klasik epidemiyolojik modellerde tedavi oranının enfekte bireylerin sayısıyla orantılı olduğu varsayılır. Ancak toplumda bulunan tıbbi kaynaklar sınırlıdır. Dolayısıyla bu yaklaşım, özellikle tedaviye duyulan ihtiyacın yüksek olduğu hastalıkları modellerken sorunlu olabilir. [64] çalışmasında

$$T(I) = \begin{cases} r, & I > 0, \\ 0, & I = 0 \end{cases}$$

tedavi oranı ile bir SIR modeli ele alınmıştır. Burada r tedavi oranını, dolayısıyla tedavi kapasitesini göstermektedir. Eğer tedavi kapasitesi çok fazla ise toplum gereksiz maliyetler ödemek zorunda kalabilir. Aksine kapasite çok küçük olduğunda toplum bir salgınla karşı karşıya kalabilir. Bu nedenle uygun tedavi kapasitesini seçmek önemlidir. Bu durumu modele dahil etmek için [65] çalışmasında, $k = rI_0$ olmak üzere

$$T(I) = \begin{cases} rI, & 0 \leq I \leq I_0, \\ k, & I > I_0 \end{cases}$$

formunda bir tedavi fonksiyonu kullanılmıştır. Burada I_0 tedavi kapasitesini göstermektedir. Buna göre kapasiteye ulaşılmadığında tedavi oranı enfekte bireylerin sayısıyla orantılı olacaktır. Kapasite aşıldığında ise tedavi oranı maksimum kapasiteye eşit olacaktır. Diğer taraftan, enfekte bireylerin tedaviye başlamada geç kalmaları nedeniyle, tedavinin verimliliğinin etkilendiği durumlar da söz konusudur. [66] çalışmasında tedavi fonksiyonu

$$T(I) = \frac{aI}{1 + bI}$$

alınarak modele dahil edilmiştir. Burada a tedavi oranı, $\frac{1}{1+bI}$ ise tedaviye geç kalmanın ters etkisinin ölçüsüdür. Buna göre enfekte popülasyon arttıkça, tedavi oranı bir doygunluk seviyesine ulaşır:

$$\lim_{I\to\infty} \frac{aI}{1+bI} = \frac{a}{b}.$$

Tıbbi kaynakların sınırlılığı gibi arzı da önemli bir etkiye sahiptir. Bu durum, kontrol stratejileri, ilaç ve aşı üretimi gibi birçok faktöre bağlıdır. Tıbbi kaynakların arz yetersizliği, tedavinin gecikmesine neden olan en temel faktördür. Doymuş tedavi fonksiyonunda tıbbi kaynakların sınırlılığı $\frac{a}{b}$ ile tıbbi kaynakların arz verimliliği $\frac{1}{1+bI}$ birbirine bağımlıdır. Bunların hastalığın yayılımı üzerine etkilerini daha iyi anlamak için, doymuş tedavi fonksiyonu

$$\frac{aI}{b+I}$$

şeklinde modifiye edilebilir [67]. Burada $a \geq 0$, birim zamanda sağlanan maksimal tıbbi kaynakları, $b > 0$ ise tıbbi kaynakların arz verimliliğinin bir ölçüsüdür. Tedavi fonksiyonunun dahil edildiği birçok matematiksel modelleme çalışması bulunmaktadır [14, 40, 64–70].

1.4.3 Aşı

Aşılama, hastalıkların önlenmesi ve kontrolü için en başarılı tıbbi yaklaşımdır. Öldürülmüş (inaktif hale getirilmiş) veya zayıflatılmış mikroorganizmaların vücuda yerleştirilmesi işlemine aşılama denir. Bağışıklık sistemi aşıyı yabancı olarak görür. Bunun sonucunda bağışıklık tepkisi tetiklenir ve bunlara karşı antikorlar geliştirilir. Daha sonra vücuda tekrar aynı tipte mikroorganizmalar girerse antikorlar tarafından çok daha hızlı bir şekilde yok edilebilirler. Böylece aşılanan birey hastalığa karşı korunmuş olur. Bir popülasyondaki bireylerin büyük çoğunluğu aşılanmışsa hastalığın ortaya çıkması ve yayılması çok daha zordur. Bu etkiye sürü bağışıklığı denir. Aşı, hastalıktan tamamen korunmayı garantilemez. Aşılanmış bir kişinin hala enfekte olma ihtimali vardır. Aşıların başarılı bir şekilde geliştirilmesi ve kullanılması binlerce hayat kurtarmış ve büyük maddi tasarruflar sağlamıştır. Çiçek hastalığı, çocuk felci, kızamık, kabakulak, kızamıkçık dahil birçok bulaşıcı hastalığın ortadan kaldırılmasında aşılamanın rolü büyüktür [6, 71].

Epidemik modellere aşılama farklı şekillerde dahil edilebilir. Bazı modeller aşılamanın hastalığı atlatmaya denk olduğunu varsayarak, aşılanan duyarlı bireyleri iyileşen bireyler olarak kabul eder. Bazı modeller ise aşılanan bireyleri ayrı bir V sınıfına dahil eder. Ayrıca aşılamanın bireylere hangi aşamada yapıldığı da önemlidir. Aşılama işleminin bireylerin sisteme dahil oldukları anda veya sistemde bulundukları süre boyunca yapılabilmesine olanak tanınabilir.

1.5 BİYOLOJİK SÜREÇLERİN MATEMATİKSEL MODELLEMESİ

Matematiksel araçlar ve dil kullanarak bir sistem geliştirme sürecine *matematiksel modelleme* adı verilir. Fizik, biyoloji, meteoroloji gibi çeşitli doğa bilimlerindeki sistemleri açıklamada matematiksel modeller kullanılabilir. Bu modelleri geliştirmenin temel amacı, çeşitli faktörlerin sisteme etkilerini incelemek ve sistemin gelecekteki davranışları hakkında tahminlerde bulunmaktır. Biyolojik bir sistemin matematiksel olarak modellenmesinde üç temel adım vardır [72]:

(i) Biyolojik süreci ve çalışılacak sistemi doğru bir şekilde temsil eden matematiksel bir model formüle etmek.

(ii) Matematiksel teknikler uygulanarak modelin davranışı hakkında çıkarımlar yapmak.

(iii) Elde edilen sonuçların yorumlanarak biyolojik olarak anlamlı olup olmadığını belirlemek.

Bu adımları uygulamak için gerekli matematiksel teori, araç ve teknikler dikkatlice uygulanmalıdır. Biyolojik bir senaryonun matematiksel olarak modellenmesi süreci Şekil 1.1'de verilen diyagramla açıklanabilir.

Modelleme süreci, biyolojik bir senaryonun matematiksel bir probleme dönüştürülmesini gerektirir. Modelleme süreci genellikle bilim insanının sistem anlayışına dayalı olarak süreçlerin net bir şekilde tanımlanmasıyla başlar. Sistemin matematiksel denklemlere ifade edilmesi, belirli bir hedef veya biyolojik soru göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Daha sonra sistemin sözlü tanımı matematiksel denklemlere kodlanır. Model, yalnızca belirli hedef veya biyolojik soruyla ilgili özellikleri içermelidir. Model oluşturulduktan sonra çeşitli matematiksel araçlarla incelenebilir. Model anlaşıldıktan sonra, sonuçlar ele alınan biyolojik senaryo ışığında yorumlanmalı ve başlangıçta ortaya konan biyolojik sorunun potansiyel cevabı aranmalıdır. En azından şu sorular ele alınmalıdır: Modelden gerçek dünya hakkında ne öğrenildi? Modelin verdiği mesaj sistemle ilgili bilgilerle destekleniyor mu?

1.6 MATEMATİKSEL MODELLERİN SINIFLANDIRILMASI

Biyolojik süreçlerin matematiksel modelleri sıklıkla diferansiyel denklemler veya fark denklemleri ile ifade edilir. Bu tür modellerin kullanılma nedeni biyolojik süreçlerin dinamik olması, zamana, mekana ve gelişim aşamasına göre değişmesidir. Bu nedenle matematiksel modellemedeki üç temel adımı uygulayabilmek için hem diferansiyel denklemler hem de fark denklemleri teorisini iyi anlamak gerekir. Matematiksel modeller genellikle birbiriyle ilişkili olan değişken ve parametrelerden oluşur. Değişkenlere sistemin "durumları" denilebilir. Matematiksel modeller çeşitli bağlamlarda sınıflandırılabilir [4]:

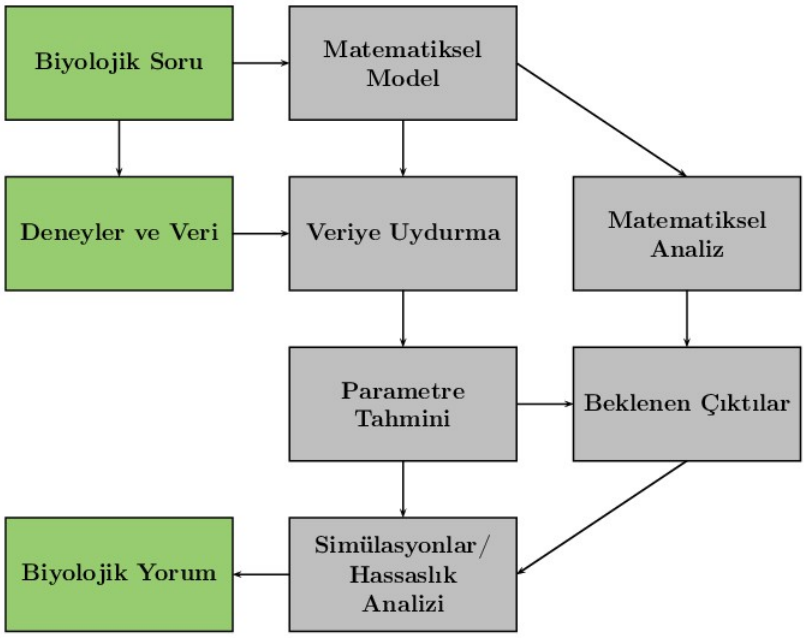
(i) Lineer olmayan denklemler içeren modellere lineer olmayan modeller denir. Aksi durumda model lineer olarak sınıflandırılır.

(ii) Sistem durumlarında zamana bağlı değişiklikleri hesaba katan modellere dinamik model denir. Durumların zamanla değişmediği modellere statik model adı verilir.

(iii) Sistemin durumlarının sürekli olarak ele alındığı modellere sürekli model, ayrık olarak ele alındığı modellere de ayrık model adı verilir.

(iv) Belirli parametre ve başlangıç değerleri altında sonuçları tek türlü belirlenen modellere deterministik model, rastgelelik veya olasılık içeren modellere stokastik model denir.

Matematiksel modeller epidemiyolojide büyük öneme sahiptir. Bu modeller bir sistem hakkında yeni bir anlayış kazanmaya, verileri organize ederek anlamlandırmaya, sistemin tepkisel davranışını anlamaya, optimal müdahale stratejileri aramaya ve sistemin geleceği hakkında tahminler yapmaya olanak sağlar.



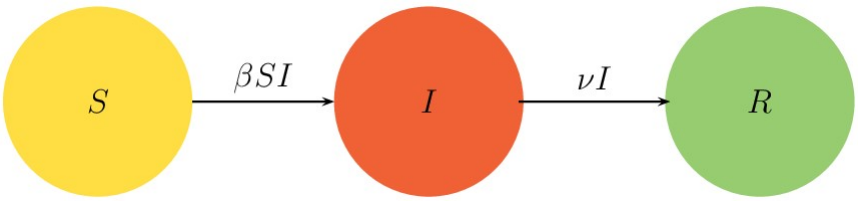
Şekil 1.1 Modelleme diyagramı [4].

1.7 KONAKLAR ARASI MODELLEME

Epidemiyolojik hastalıkların modellemesine genellikle 1927 yılında Kermack ve McKendrick tarafından önerilen ve ilk SIR modeli olarak bilinen modelle giriş yapılır [11–13]. S, I, R sırasıyla duyarlı, enfekte ve iyileşen bireylerin sınıfını göstermektedir:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SI,\\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \nu I,\\ \frac{dR}{dt} &= \nu I.\end{aligned} \tag{1.2}$$

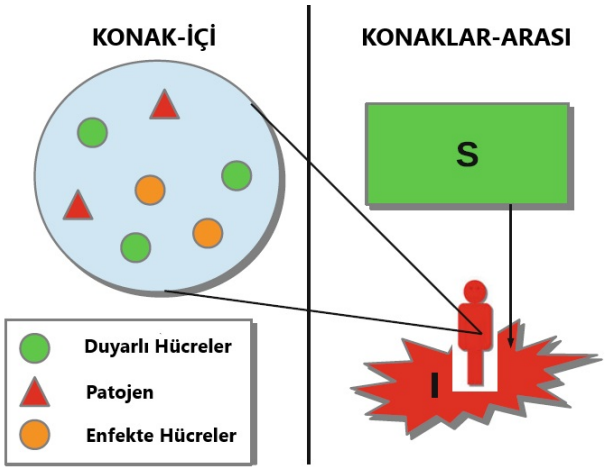
Burada β hastalık bulaşma oranı, ν ise bireylerin iyileşme oranıdır. Enfekte bireylerin bulaşıcı olduğu, iyileşen bireylerin hastalığa karşı bağışıklık kazandığı, popülasyonun kapalı olduğu, doğum ve ölüm olmadığı varsayılmıştır. Sisteme matematiksel olarak iyi tanımlı olması için $S(0), I(0), R(0)$ başlangıç koşulları dahil edilmiştir. Popülasyonun başlangıçtaki büyüklüğü N ile gösterilirse $N = S(0) + I(0) + R(0)$ olur. Sistemin denklemleri taraf tarafa toplanırsa $N'(t) = S'(t) + I'(t) + R'(t) = 0$ elde edilir. Dolayısıyla $N(t)$ sabittir ve başlangıçtaki değerine eşittir. (1.2) sistemine kompartmanlı model de denir. Modeldeki her bir harf, bireylerin bulunduğu bir kompartmanı gösterir. Bir birey yalnız bir kompartmanda bulunabilir ve birinden diğerine geçebilir. Kompartman modelleri akış diyagramı adı verilen bir şemayla ifade edilebilir. Akış diyagramındaki her bir kompartman, üzerinde ilgili sınıfın adının bulunduğu kutucuklarla resmedilir. Bireylerin sınıflar arası geçiş yönü oklarla belirtilir. Kermack-McKendrick modelinin akış diyagramı Şekil 1.2 ile verilmiştir.



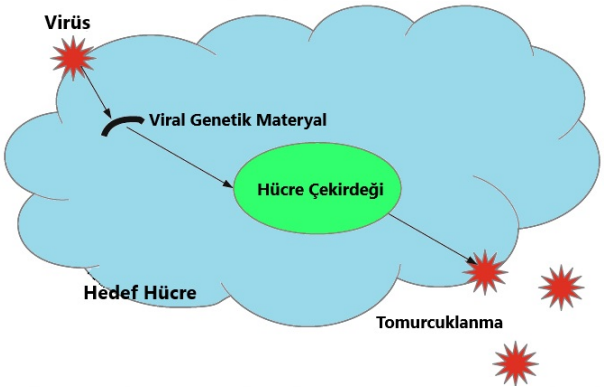
Şekil 1.2 Kermack-McKendrick epidemik modelinin akış diyagramı.

1.8 KONAK İÇİ MODELLEME

Konakta hastalığa neden olan bir mikroorganizmaya patojen (veya bulaşıcı ajan) adı verilir. Patojenler virüs, bakteri, prion veya mantar gibi farklı türlerde olabilir. Patojenler konak hücreler gibi kaynakları kullanarak çoğalır ve konağın bağışıklık sistemiyle etkileşime girer. Bulaşıcı hastalık meydana gelen bir popülasyonda her enfekte birey hastalık patojenini taşır. Bu patojen, konağın bağışıklık sistemiyle dinamik bir etkileşim halindedir. Konağın patojeni bulaştırma eğilimi veya bu patojenden ölme riski, sistemdeki patojen miktarına ve bağışıklık tepkisinin şiddetine bağlıdır. Hastalıkların popülasyon düzeyindeki konaklar-arası yayılımı, bulaşıcı bireylerin konak-içi (bağışıklıksal) hastalık özelliklerine bağlıdır (bkz. Şekil 1.3).



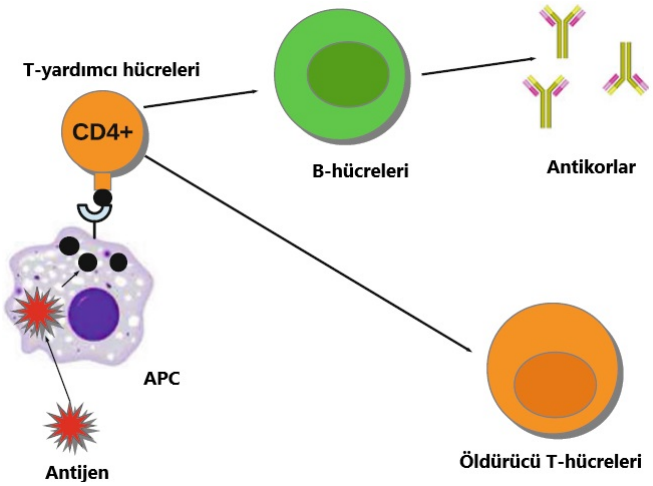
Şekil 1.3 Konak-içi ve konaklar-arası yayılım diyagramı [4].



Şekil 1.4 Bir virüsün hedef hücre ile etkileşimi [4].

1.8.1 Hücre İçi Patojenlerin Replikasyonunun Modellenmesi

Çoğu patojen hücre-içidir, yani replikasyon (çoğalma) için bir hücreye girmeleri gerekir. Patojenin replikasyon için kullandığı hücrelere hedef hücreler denir. Örneğin HIV hastalığının patojeni insan bağışıklık yetmezliği virüsü, hedef hücreler ise CD4 hücreleridir. Veremin patojeni mycobacterium tuberculosis bakterisi, hedef hücreler makrofajlardır. Patojen içermeyen hedef hücrelere duyarlı hücreler, patojen içeren hedef hücrelere ise enfekte hücreler denir. Yeni üretilen bir patojen, hücre zarından tomurcuklanarak ya da hücreyi yok ederek konak hücreden ayrılabilir. Bu süreç lizis olarak adlandırılır. Patojen serbest bir durumda bulunabilir ve konağın bağışıklık sistemiyle etkileşime girebilir [4]. Bir virüsün hedef hücre ile etkileşimi şu şekilde gerçekleşir: Virüs hücreye girer ve zarfını kaybeder. Virüsün genetik materyali, hedef hücrenin genetik materyaliyle etkileşime girerek daha fazla genetik materyal kopyası üretir. Yeni virüsler bir araya gelir ve hücreyi terk eder (bkz. Şekil 1.4).



Şekil 1.5 Bağışıklık sisteminin bir patojenle aktivasyonu [4].

1.8.2 Patojenin Bağışıklık Sistemiyle Etkileşiminin Modellenmesi

Bağışıklık sistemi, konağı hastalıklardan korumak için evrimleşmiş bir biyolojik yapıdır. Oldukça karmaşık bir yapı olan bağışıklık sistemi, yabancı bir istilacıya karşı hem genel hem de o istilacıya-özgü tepkiler oluşturur. Bir patojen konağa girdiğinde ilk olarak doğuştan gelen bağışıklık sistemiyle karşılaşır. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, antijene-özgü bir tepki veren adaptif bağışıklık sistemini tetikler.

Patojen veya patojenin bir kısmı olan antijen, APC'ler (antijen sağlayan hücreler) tarafından sarılır ve T-yardımcı hücrelerine "sunulur". T-yardımcı hücreleri hücresel bağışıklık tepkisinin bir parçası olan öldürücü T-hücrelerini daha da aktive eder. Öldürücü T-hücreleri, patojen tarafından enfekte olmuş hücreleri yok eder. B-hücreleri de bağışıklık tepkisinde daha aktive olur. Hümoral (salgısal) bağışıklık tepkisinin bir parçası olan B-hücreleri, patojenin tamamını sunum olmadan tanır. B-hücreleri patojeni yutarak parçalar ve bazı kısımlarını yüzeylerinde sergiler. B-hücreleri bölünmeye başladığında, kanda dolaşan ve patojeni ve enfekte hedef hücreleri yok edilmek üzere işaretleyen antikorlar salgılar. Bir patojene karşı bağışıklık tepkisindeki ana karakterler Şekil 1.5 ile açıklanmıştır [4].

1.9 LİTERATÜR ÖZETİ

Bulaşıcı hastalıklar insan sağlığı için büyük tehdit oluşturma ve yaşam kalitesinde önemli bozulmalara yol açma potansiyeline sahiptir. Matematiksel modelleme yaklaşımı ile bu hastalıkların yayılma mekanizmasını anlamak, gelecekteki seyrini tahmin etmek ve kontrol altına almada etkili müdahale stratejileri geliştirmek için sistematik bir bakış açısı elde edilebilir. Bu başlıkta hepatit B ve maymun çiçeği hastalıklarının epidemiyolojik özellikleri ve matematiksel model-

leme literatür özeti verilecektir.

1.9.1 Hepatit B

Hepatit B, insan yaşamını ciddi anlamda tehdit eden ve global bir sağlık sorunu olarak kabul edilen viral bir karaciğer enfeksiyonudur. Enfeksiyon akut (kısa ve şiddetli) veya kronik (uzun süreli) olabilir [73]. Hastalığa sebep olan virüs, hepatit B virüsü (HBV) olarak bilinir. Bu virüs, karaciğerin ana hücre tipi olan hepatositleri enfekte eder. HBV, *hepadnaviridae* ailesine ait çift sarmallı bir DNA virüsüdür [74]. HBV enfeksiyonu, dünyanın büyük bir bölümünde son derece yaygın olması ve sıklıkla kronik enfeksiyona, siroza ve karaciğer kanserine yol açması nedeniyle son derece önemli bir küresel halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), her yıl beş milyon akut hepatit B vakasının meydana geldiğini tahmin etmektedir [75]. 2022 yılında 254 milyon kişinin kronik hepatit B enfeksiyonuyla yaşadığı ve her yıl 1.2 milyon yeni enfeksiyon görüldüğü tahmin edilmektedir. Hepatit B ile yaşadığı tahmin edilen bireylerin %13'ü enfeksiyonlarının farkındayken, kronik hepatit B ile yaşayan bireylerin %3'ü tedavi görmektedir. 2022 yılında hepatit B, çoğunlukla siroz ve karaciğer kanseri nedeniyle yaklaşık 1.1 milyon kişinin ölümüne neden olmuştur [73].

Yüksek endemik bölgelerde, hepatit B en sık doğum esnasında anneden çocuğa veya enfekte bir çocuktan enfekte olmayan bir çocuğa yaşamın ilk 5 yılında bulaşır. Anneden veya 5 yaşından önce enfekte olan çocuklarda kronik enfeksiyon gelişimi oldukça yaygındır. Hepatit B ayrıca iğne batması, dövme, piercing, tükürük, adet, vajinal ve seminal sıvılar gibi enfekte kan ve vücut sıvılarına maruz kalma yoluyla da bulaşır. Ayrıca sağlık kuruluşlarında, topluluklarda veya uyuşturucu kullanan kişiler arasında kontamine iğne ve şırıngaların veya keskin nesnelerin paylaşılması veya tekrar kullanılması yoluyla da bulaşma meydana gelebilir. Yetişkinlikle edilinen hepatit B enfeksiyonu vakalarının %5'inden azı kronik hepatite yol açarken, bebeklikten ve erken çocukluk dönemindeki vakaların yaklaşık %95'i kronik hepatite yol açar [73].

Yeni enfekte olan çoğu kişi herhangi bir belirti göstermez. Bazı kişilerde birkaç hafta süren akut belirtiler görülebilir. Bu belirtiler ciltte ve gözlerde sararma, koyu renkli idrar, aşırı yorgun hissetme, bulantı, kusma ve karın ağrısı şeklindedir [73]. Akut hepatit B geliştiren yetişkin bireylerde genellikle asemptomatik ve hafiften şiddetli hale değişen klinik semptomlar görülebilir. Akut vakalarda genellikle tam olarak iyileşilir [75]. Hepatit B ile enfekte bireyleri belirlemek ve takip etmek için çeşitli kan testleri mevcuttur. Akut hepatit B için spesifik bir tedavi yoktur. Bu hastaların bakımı, semptomların yönetilmesine odaklanmaktadır. Kusma ve ishalden kaynaklanan dehidrasyonu önlemek için sağlıklı beslenmeli ve bol sıvı tüketmelidirler. Kronik hepatit B ise antiviral ilaçlarla tedavi edilebilir. Bu ilaçlara örnek olarak *tenofovir* ve *entekavir* verilebilir. Tedavi sirozun ilerlemesini yavaşlatabilir, karaciğer kanseri vakalarını azaltabilir, uzun vadeli sağlıklı yaşamı sağlayabilir. Çoğu kişinin tedaviye ömür boyu devam etmesi gerekir [73]. He-

patit B aşı ile önlenebilir bir hastalıktır ve rutin aşılama yoluyla kontrol altına alma çabaları oldukça başarılı olmuştur. Akut hepatit B insidansı, çocuklara başarılı hepatit B aşılaması uygulanarak azalır ancak bu birkaç yıl sürebilir [75]. Tüm bebeklere doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede (24 saat içinde) hepatit B aşısı yapılmalıdır. Bunu, en az dört hafta arayla iki veya üç doz hepatit B aşısı takip eder. Aşı, hepatit B'ye karşı en az 20 yıl veya büyük olasılıkla ömür boyu koruma sağlar [73].

Bir hastalığa karşı bağışıklık yanıtı popülasyonunun dinamikleri birçok soruyu gündeme getirir. Bu sorular özellikle konak-parazit etkileşimde ortaya çıkar. Virüsler, hayatta kalmak ve çoğalmak için konak hücreye bağımlı olan parazitlerdir. Konak hücre, virüs tarafından doğrudan veya virüse-özgü bağışıklık yanıtları tarafından zarar görebilir. Antiviral bağışıklık yanıtının sağladığı yarar ile verdiği zarar arasındaki denge, mevcut virüs miktarına, enfekte olan dokulara ve enfeksiyonun kronikliğine bağlıdır. Antikorlar, sitokinler, doğal öldürücü hücreler ve T hücreleri, bir virüse karşı bağışıklık yanıtının temel bileşenleridir. Çoğu virüs enfeksiyonunda, sitotoksik T lenfositler (CTL), virüs-enfekte hücreleri hedef alarak antiviral savunmada kritik bir rol oynar. Bir bireyin belirli bir virüse karşı CTL yanıtı oluşturma hızına CTL yanıtı denir. CTL yanıtı, hücresel düzeyde, enfekte bir hücreyle karşılaştıktan sonra belirli CTL'lerin ortalama artış oranıdır. Güçlü bir CTL yanıtı virüs yükünü azaltabilir. Ancak virüs yükü azaldığında daha az uyarı sağlanacak ve CTL yanıtı zamanla azalacaktır. HBV enfeksiyonlarında CTL'ler tarafından virüsün kontrol edildiğine dair kanıtlar bulunmaktadır [76]. HBV enfeksiyonuyla ilişkili klinik semptomların ve hastalık belirtilerinin çeşitliği, bu enfeksiyonun sonuçlarının konak-virüs etkileşimleri tarafından belirlendiğini güçlü bir şekilde düşündürmektedir [77]. Ayrıca araştırmalar, CTL'lerin HBV enfeksiyonunu hem sitolitik hem de sitolitik olmayan mekanizmalarla kontrol ettiğini göstermektedir. Sitolitik mekanizmalar enfekte hücreleri öldürmede rol oynarken, sitolitik olmayan mekanizmalar enfekte hücreleri tedavi ederek onları yeniden enfekte olmamış hücrelere dönüştürür [74]. Moleküler teknikler HBV ile bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimin ince ayrıntılarına dair temel bir bakış açısı sağladığı bir gerçektir. Ancak biyolojik açıdan önemli birçok soru, esasen bağışıklık tanıma mekanizmalarının moleküler yönleriyle değil, bağışıklık yanıtının popülasyon dinamikleriyle ilgilidir. Bu soruları yanıtlamak için daima matematiksel modellere ihtiyaç vardır [77].

HBV'nin yayılma dinamiklerini araştıran birçok matematematiksel modelleme çalışması yapılmıştır. [78] çalışmasında, HBV yayılımının kontrolü için aşağıdaki SIR modeli incelenmiştir:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \Lambda - \frac{\beta SI}{1+\alpha I} - (p+\mu)S, \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta SI}{1+\alpha I} - (\mu+\nu+\sigma)I, \\ \frac{dR}{dt} &= pS + \nu I - \mu R. \end{aligned} \tag{1.3}$$

S, I ve R sırasıyla duyarlı, enfekte ve iyileşen bireyleri göstermektedir. Bireyler doğum veya göç yoluyla popülasyona bir Λ oranında katılırlar. Hastalık bulaşma oranı β ile gösterilmektedir. α doyma etkisini temsil etmektedir. Bireyler bir μ oranında doğal sebeplerle ölebilirler. Ayrıca enfekte bireyler σ oranında hastalık-kaynaklı hayatını kaybedebilir ve ν oranında iyileşebilirler. Duyarlı bireylerin, yaşamlarının belirli bir evresinde bir p oranında aşılanarak iyileşeceği ve bağışıklık kazanacağı varsayılmıştır. $\Re_0 < 1$ olduğunda, enfekte bireylerin sayısı yeterince az olduğunda hastalığın ortadan kaldırılabileceği sonucuna ulaşılmıştır. $\Re_0 > 1$ olduğunda ise başlangıçta enfekte bireylerin sayısı yeterince arttığında hastalığın kalıcı hale gelebileceğini göstermişlerdir. Farkındalık, tedavi ve aşı kampanyalarının hastalığın bulaşmasını önlemede etkileri incelenmiştir. [79] çalışmasında yazarlar, (1.3) modeli için daha genel sonuçlar elde etmiştir: $\Re_0 < 1$ olduğunda hastalık kesin olarak yok olacak, $\Re_0 > 1$ olduğunda ise hastalık kesin olarak popülasyonda kalıcı hale gelecektir. Ayrıca (1.3) modeli için aşağıda verilen ayrık şemayı geliştirmişlerdir:

$$\begin{aligned}
\frac{S_{n+1}-S_n}{\varphi} &= \Lambda - \frac{\beta S_n I_n}{1+\alpha I_n} - (p+\mu)S_n, \\
\frac{I_{n+1}-I_n}{\varphi} &= \frac{\beta S_n I_n}{1+\alpha I_n} - (\mu+\nu+\sigma)I_n, \\
\frac{R_{n+1}-R_n}{\varphi} &= pS_n + \nu I_n - \mu R_n.
\end{aligned} \tag{1.4}$$

Ayrıklaştırılan modelin karşılık geldiği sürekli model ile tutarlı dinamik özelliklere sahip olabilmesi için $\varphi = \varphi(h)$ payda fonksiyonunun, dolayısıyla h zaman adımının seçimi üzerine bazı kısıtlar belirlenmiştir. [80] çalışmasında yazarlar, (1.3) modeli için aşağıdaki ayrık şemanın daha efektif olduğunu ortaya koymuştur:

$$\begin{aligned}
\frac{S_{n+1}-S_n}{\varphi} &= \Lambda - \frac{\beta S_{n+1} I_n}{1+\alpha I_n} - (p+\mu)S_{n+1}, \\
\frac{I_{n+1}-I_n}{\varphi} &= \frac{\beta S_{n+1} I_n}{1+\alpha I_n} - (\mu+\nu+\sigma)I_{n+1}, \\
\frac{R_{n+1}-R_n}{\varphi} &= pS_{n+1} + \nu I_{n+1} - \mu R_{n+1}.
\end{aligned} \tag{1.5}$$

Burada payda fonksiyonu uygun şekilde belirlenmiştir. Bu şemanın, payda fonksiyonu veya h zaman adımı üzerine herhangi bir kısıt olmaksızın karşılık geldiği sürekli model ile tutarlı dinamiklere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu ise (1.5) ayrıklaştırmasının (1.4) ayrıklaştırmasına göre daha pratik sonuçlar verdiğini ortaya koymaktadır.

Çin'in Sincan Uygur Özerk Bölgesi'nde hepatit B bulaşını incelemek amacıyla, [81] çalışmasında aşağıda verilen model ele alınmıştır. Bu bölgede hepatit B prevalansı oldukça yüksektir.

Model denklemleri aşağıda verilmiştir:

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= b\omega N - \frac{(\beta_1 A + \beta_2 C)S}{N} - b\omega(1-q)C - (\theta p + \mu)S, \\
\frac{dA}{dt} &= \frac{(\beta_1 A + \beta_2 C)S}{N} - (\gamma + \mu)A, \\
\frac{dC}{dt} &= b(1-q)C + \eta\gamma A - (\sigma + \mu)C, \\
\frac{dR}{dt} &= b(1-\omega)N - b(1-\omega)(1-q)C + \theta pS + (1-\eta)\gamma A - \mu R.
\end{aligned} \tag{1.6}$$

Burada A ile akut bireyler, C ile kronik taşıyıcılar gösterilmektedir. b doğum oranını, ω yeni doğanların bağışıksız olma oranını göstermektedir. Dolayısıyla yeni doğan duyarlı bireyler $(1-\omega)[b(N-C)+bqC]$ oranında direkt olarak iyileşenler sınıfına geçecektir. β_1 ve β_2 sırasıyla akut ve kronik bireylerin hastalığı bulaştırma oranlarıdır. Kronik taşıyıcı bireylerin doğum oranı bC olacağından, doğum anında bunların bir q oranında duyarlı, $1-q$ oranında enfekte olacağı varsayılmıştır. Duyarlı bireyler p oranında aşılanmakta ve bu aşılar θ oranında bağışıklık kazandırmada başarılı olmaktadır. μ ve σ sırasıyla doğal ve hastalık-kaynaklı ölüm oranlarını göstermektedir. Akut bireyler bir γ oranında bu sınıftan ayrılmaktadır. Bunların $\beta\gamma$ oranı kadarı taşıyıcı hale gelmektedir. Sonuçlar aşılamanın HBV enfeksiyonunu kontrol etmede önemli bir araç olduğunu ortaya koymakta, bu bölgedeki yeni doğanlara yönelik aşılama politikalarının güçlendirilmesinin gerekliliğini göstermektedir. Kronik hastalarda HBV bulaşmasını ve yayılımını önlemede, hem doğrudan hem de dolaylı önlemlerin alınmasının faydalı olacağı sonucuna ulaşılmıştır.

Göçmenlerin yerli halk üzerinde hepatit B dinamiklerine etkisini incelemek amacıyla aşağıdaki model geliştirilmiştir [82]:

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= \mu\theta(1-\eta C) - \beta(A+\kappa C)S - (p+\mu)S + \delta_0 V, \\
\frac{dE}{dt} &= \beta(A+\kappa C)S + \mu\theta\eta C - (\gamma_1+\mu)E + \delta_1 M, \\
\frac{dA}{dt} &= \gamma_1 E - [q\gamma_2 + (1-q)\gamma_1 + \mu]A + \delta_2 M, \\
\frac{dC}{dt} &= q\gamma_2 A - (\gamma_3+\mu)C, \\
\frac{dV}{dt} &= pS + (1-q)\gamma_1 A + \gamma_3 C - (\delta_0+\mu)V + \mu(1-\theta), \\
\frac{dM}{dt} &= -(\delta_1+\delta_2+\mu)M.
\end{aligned} \tag{1.7}$$

Burada E maruz kalanlar, V aşılanarak hastalığa karşı bağışıklık (geçici veya kalıcı) kazananlar

ve M göç edenler sınıfını temsil etmektedir. M sınıfı dünyanın farklı yerlerinden yerel bölgeye göç ederek bu bölgede cinsel etkileşimler veya kan nakli gibi süreçlere dahil olan bireyleri içermektedir. μ hem doğum hem de doğal ölüm oranıdır. θ yeni doğan bireylerin başarısız aşılama oranını temsil etmektedir. Taşıyıcı anneden yeni doğan aşılanmamış çocukların oranı η ile gösterilmiştir. Dolayısıyla yeni doğan bireylerden başarılı aşılananların oranı $\mu(1-\theta)$, aşılanmayıp duyarlı sınıfa dahil oranların oranı $\mu\theta(1-\eta C)$ şeklindedir. Ayrıca duyarlı bireyler p oranında aşılanarak V sınıfına geçerler ve aşılanan bireyler bir δ_0 oranında bağışıklığını kaybederek tekrar duyarlı sınıfa geri dönerler. β hastalık bulaşma oranı, κ ise kroniklerin akut enfeksiyona sebep olan bulaşma oranıdır. Maruz kalan bireyler γ_1 oranında bulaşıcı hale gelir ve akut bireyler sınıfına geçer. Akut bireylerin kronik sınıfa geçme oranı γ_2, kronik bireylerin aşılanarak bağışık hale gelme oranı γ_3 ile gösterilmektedir. q kronik evreye geçen akut bireylerin oranını temsil etmektedir. Göçmenlerin maruz kalan ve akut sınıfa geçiş oranları sırasıyla δ_1 ve δ_2 ile gösterilmiştir. Çalışmada $\Re_0 \leq 1$ iken hastalığın kesin olarak ortadan kaldırılabileceği sonucuna ulaşılmıştır. $\Re_0 > 1$ olduğuna hastalık endemik hale gelecektir. Yazarlar, göçmenlerin sayısıyla enfekte bireylerin sayısında doğru orantılı bir artış meydana geleceğini belirtmişlerdir. Hükümetlerin, kısa süreli ziyarete gelenleri ve öğrencileri testlere tabi tutması tavsiye edilmektedir.

HBV'nin konak içi yayılma dinamiklerini incelemek için de çok sayıda matematiksel modelleme çalışması yapılmıştır. [76] çalışmasında antiviral bağışıklık yanıtı, virüs yükü ve virüs yoğunluğu arasındaki etkileşimi modelleyen aşağıdaki sistem inşa edilmiştir:

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= \tau - \beta sv - ds, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta sv - \delta I, \\ \frac{dv}{dt} &= kI - uv. \end{aligned} \tag{1.8}$$

Modeldeki s, I ve v değişkenleri sırasıyla enfeke-olmayan hücreleri, enfekte hücreleri ve serbest virüs parçacıklarını temsil etmektedir. Bu sistem HBV ve bağışıklık yanıtı arasındaki etkileşimi modelleyebilir. Enfekte-olmayan hücrelerden bir βsv oranında enfekte hücre üretilmektedir. Enfekte hücreler δ oranında ölmektedir. Enfekte hücrelerden bir k oranında serbest virüsler üretilmekte ve bu virüsler u oranında azalmaktadır. Enfekte-olmayan hücreler bir öncül hücre havuzundan τ oranında üretilip, d oranında ölmektedirler.

(1.8) modelinin global dinamikleri [83] çalışmasında incelenmiştir. Aynı model [84] çalışmasında Euler metodu ile ayrıklaştırılarak tekrar ele alınmıştır:

$$
\begin{aligned}
s_{n+1} &= h\tau - h\beta s_n v_n + (1-hd)s_n, \\
I_{n+1} &= h\beta s_n v_n + (1-\delta h)I_n, \\
v_{n+1} &= hkI_n + (1-hu)v_n.
\end{aligned} \tag{1.9}
$$

Yazarlar modelin denge noktalarını belirleyerek bazı kararlılık sonuçlarına ulaşmışlardır. Ancak bu sonuçlar h zaman adımına bağlıdır ve yalnızca h'nin belirli değerleri için geçerlidir.

Antikor yanıtı hücreleri, aşağıda verildiği gibi ayrı bir sınıfta modellenebilir [85]:

$$
\begin{aligned}
\frac{ds}{dt} &= \tau - (1-\eta)\beta sv - ds, \\
\frac{dI}{dt} &= (1-\eta)\beta sv - \delta I - pIz, \\
\frac{dv}{dt} &= (1-\varepsilon)kI - uv - rvw, \\
\frac{dw}{dt} &= gvw - hw, \\
\frac{dz}{dt} &= cIz - \mu z.
\end{aligned}
$$

Burada z CTL hücrelerini, w ise antikorları temsil etmektedir. $0 < \eta, \varepsilon < 1$ parametreleri tedavinin etkinliğini göstermektedir. Serbest virüsler antikorlar tarafından rvw oranında nötralize edilir. Antikorlar, gvw oranında serbest virüslere yanıt olarak gelişir ve hw oranında bozunur. μ, CTL hücrelerinin ölüm oranıdır. Enfekte hücreler, CTL hücreleri tarafından bir pz oranında ortadan kaldırılır, enfekte hücrelerle temas yoluyla cIz oranında artar. Tedavinin etkisine dayalı tahminler yapılmaktadır.

Bir başka çalışmada aşağıda verilen dört kompartmanlı model ele alınmıştır [86]:

$$
\begin{aligned}
\frac{ds}{dt} &= \tau - \beta sv - ds + qIv, \\
\frac{dI}{dt} &= \beta sv - \delta I - (p+q)Iz, \\
\frac{dv}{dt} &= kI - uv, \\
\frac{dz}{dt} &= b + \frac{cIz}{\omega + z} - \mu z.
\end{aligned}
$$

CTL hücreleri b oranında çoğalır. Ayrıca CTL hücreleri, enfekte hücrelerle temas yoluyla $\frac{cIz}{\omega+z}$ doymuş oranında çoğalırlar. ω parametresi yarı-maksimal CTL hücre uyarımı için virüs yükünü temsil etmektedir. qIv bilineer terimi, CTL hücrelerinin enfekte hücreleri iyileştirme oranıdır. Bağışıklık tepkilerinin hastalığın ortadan kaldırılmasında önemi bir rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca daha düşük büyüme oranına sahip virüslerin, bağışıklık gözetiminden kaçabildiği ve bu sayede konakta kalabildiği çıkarımı yapılmıştır.

Hepatit B virüs mutasyonu nedeniyle ilaç direnci tedavisinin etkinliği [87] çalışmasında araştırılmıştır. [88] çalışması, Çin'de HBV bulaşma dinamiklerini incelemektedir. [89] çalışmasında hastane yatışlı bireyleri içeren bir model geliştirilmiştir. Hastalığın yayılımını azaltmada, enfekte bireyleri izole etmenin etkili olacağı vurgulanmaktadır. Diğer HBV modelleme çalışmaları için [90–101] referansları incelenebilir.

1.9.2 Maymun Çiçeği

Maymun çiçeği, *Poxviridae* ailesindeki *Orthopox* cinsine ait olan maymun çiçeği virüsünün sebep olduğu zoonotik bir hastalıktır. Bu aile içinde insanlarda enfeksiyona neden olduğu bilinen üç başka patojen daha bulunmaktadır. Bunlar variola virüsü, vaccinia virüsü ve cowpox virüsüdür. Poxviridae ailesi büyük boyut, zarflı yapılar ve çift sarmallı DNA ile karakterize edilir. Bu virüsler genellikle insan olmayan primat popülasyonlarında bulunur ve insanlara bulaşabilir. İnsanlar arası bulaşma, enfekte bir bireyin solunum damlacıkları, vücut sıvıları, kontamine olmuş ortamlar veya nesnelerle temas yoluyla gerçekleşir. Ayrıca enfekte bireylerin deri lezyonları bulaşma riskini artıran bir faktördür. Hayvanlardan insanlara bulaşma ise enfekte hayvanların ısırıkları, çiğ yaban hayvanı eti tüketimi veya enfekte hayvanlar tarafından kirletilmiş gıdaların tüketilmesi yoluyla gerçekleşebilir. Maymun çiçeğinden etkilenen bazı bireylerde görülen semptomlar arasında ateş, baş ağrısı, kas ağrıları, sırt ağrısı, şişmiş lenf düğümleri, titreme ve yorgunluk yer alır. Çiçek hastalığının ortadan kalkmasıyla birlikte, maymun çiçeği virüsü en yaygın görülen orthopox virüsü haline gelmiştir [102–104].

Maymun çiçeği virüsü ilk kez 1958 yılında Danimarka'nın Kopenhag şehrinde, araştırma amacıyla Afrika'dan getirilen ve cynomolgus maymunlarında püstüler döküntü hastalığına neden olan bir etken olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle virüse "maymun çiçeği" adı verilmiştir. İnsanlarda maymun çiçeği vakası ilk kez Ağustos 1970'te Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde, 9 aylık bir çocukta bildirilmiştir. Afrika dışında ilk salgın ise 2003 yılında Gana'dan enfekte hayvanların ithal edilmesinin ardından ABD'de meydana gelmiştir. 2005 yılından bu yana Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde her yıl binlerce vaka bildirilmektedir. Enfekte bireylerin uluslararası seyahatlerinin artmasıyla birlikte virüs farklı bölgelerde hızla yayılmaya devam etmektedir. Mayıs 2022'de yeni bir maymun çiçeği salgını Avrupa, ABD ve diğer birçok ülkeyi etkilemiştir. Ocak 2022 ile Ağustos 2024 arasında 120'den fazla ülkede 100.000'den fazla laboratuvar

onaylı vaka bildirilmiş ve 220'den fazla ölüm gerçekleşmiştir [104–108].

Maymun çiçeği (mpox) virüsünün dünya genelinde özellikle insandan insana bulaşma yoluyla hızla yayıldığı bilinmektedir. Hayvandan insana ve insandan insana bulaşma bilimsel olarak kanıtlanmış olsa da, insandan hayvana bulaşmanın da meydana gelebildiğini gösteren araştırmalar mevcuttur [109, 110]. Virüsün insanlardan hayvanlara, özellikle evcil hayvanlara yayılması konusunda endişeler bulunmaktadır. [110] çalışmasında, virüsün bir insandan köpeğe bulaşmış olabileceğini gösteren raporlar sunulmaktadır. Bu ise evcil hayvan ve köpeklerin maymun çiçeği virüsü için bir vektör olup olmadığı sorusunu ortaya çıkarmaktadır. Bu sonuçlar ayrıca evcil hayvanları enfekte bireylerden izole etme gerekliliğini de tartışmaya açmaktadır.

Çiçek aşıları, mpox salgınıyla mücadelede önemli bir yol oynamaktadır. Ancak bu aşıların etkinliği, yan etkileri ve uygulama zorlukları, belirli popülasyonlarda koruyucu işlevlerini kısıtlamaktadır. Bu nedenle daha güvenli ve etkili aşılara ihtiyaç duyulmaktadır [111]. Diğer taraftan, birçok ülkede mpox yayılımını azaltmak için karantina önlemleri uygulanmıştır. Belçika, enfekte bireyler için zorunlu 21 günlük karantina uygulaması yapan ilk ülkedir. Öte yandan Birleşik Krallık, doğrulanmış vakalarla doğrudan veya ev içi temasa giren bireylerin 21 gün boyunca kendilerini izole etmelerini önermiştir [112].

Maymun çiçeği (mpox) virüsünün bulaşma dinamiklerini anlamak ve potansiyel önleyici tedbirleri belirlemek için matematiksel modellemeye dayanan birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sağlık politikalarının oluşturulmasına ve etkili müdahale stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkılar sağlamaktadır. Bilindiği kadarıyla, mpox bulaşma dinamiklerini inceleyen ilk matematiksel model aşağıdaki formdadır [113]:

$$
\begin{aligned}
\frac{dS_h}{dt} &= \Lambda_h - \frac{\beta_1 I_a S_h}{N_a} - \frac{\beta_2 I_h S_h}{N_h} - (\mu_h + p)S_h, & \frac{dS_a}{dt} &= \Lambda_a - \frac{\beta_3 S_a I_a}{N_a} - \mu_a S_a,\\
\frac{dV_h}{dt} &= pS_h - \mu_h V_h, & \frac{dE_a}{dt} &= \frac{\beta_3 S_a I_a}{N_a} - (\mu_a + \alpha_2)E_a,\\
\frac{dE_h}{dt} &= \frac{\beta_1 I_a S_h}{N_a} + \frac{\beta_2 I_h S_h}{N_h} - (\mu_h + \alpha_1)E_h, & \frac{dI_a}{dt} &= \alpha_2 E_a - (\mu_a + \delta_a + \gamma_a)I_a,\\
\frac{dI_h}{dt} &= \alpha_1 E_h - (\mu_h + \gamma_h + \delta_h)I_h, & \frac{dR_a}{dt} &= \gamma_a I_a - \mu_a R_a,\\
\frac{dR_h}{dt} &= \gamma_h I_h - \mu_h R_h.
\end{aligned}
$$

Bu modelde S_h, V_h, E_h, I_h ve R_h sırasıyla duyarlı, aşılanan, maruz kalan, enfekte ve iyileşen insanların sınıfını temsil etmektedir. Hayvan popülasyonu ise S_a, E_a, I_a ve R_a ile gösterilen, sırasıyla duyarlı, maruz kalan, enfekte ve iyileşenlerin sınıfına ayrılmıştır. Λ_h ve Λ_a sırasıyla insan ve hayvan popülasyonlarına katılım oranını göstermektedir. μ_h ve μ_a doğal ölüm oranlarını gös-

termektedir. Duyarlı insanlar, enfekte hayvanlar ve enfekte insanlarla temasa girerek sırasıyla β_1 ve β_2 oranında hastalığa maruz kalabilirler. Duyarlı insanlar bir p oranında aşılanarak V sınıfına geçer ve hastalığa karşı kalıcı bağışıklık kazanırlar. Maruz kalan insanlar bir α_1 oranında bulaşıcı hale gelebilirler. Bulaşıcı insanlar γ_h oranında tedavi olup iyileşerek kalıcı bağışıklık kazanabilir ve δ_h oranında hastalık-kaynaklı hayatını kaybedebilir. Duyarlı hayvanlar, enfekte hayvanlarla bir β_3 oranında temas ederek hastalığa maruz kalır. Maruz kalanlar α_2 oranında bulaşıcı hale gelir ve enfekteler sınıfına geçer. Enfekte hayvanlar ise γ_a oranında iyileşir, δ_a oranında hastalık-kaynaklı ölürler. $\mathfrak{R}_0 < 1$ iken hastalığın her iki popülasyonda da yok olacağı sonucuna ulaşılmıştır. Tedavi ve aşılama önlemleriyle hastalığın hem insan hem de hayvan popülasyonunda ortadan kaldırılabileceği belirtilmiştir.

Karantina tedbirlerinin mpox yayılma dinamiklerine etkisi aşağıdaki model ile araştırılmıştır [114]:

$$\begin{aligned}
\frac{dS_h}{dt} &= \Lambda_h - \tfrac{\beta_1 I_a S_h}{N_a} - \tfrac{\beta_2 I_h S_h}{N_h} - \mu_h S_h, & \frac{dR_h}{dt} &= \gamma_h I_h + \theta Q_h - \mu_h R_h,\\
\frac{dE_h}{dt} &= \tfrac{\beta_1 I_a S_h}{N_a} + \tfrac{\beta_2 I_h S_h}{N_h} - (\alpha_1 + \alpha_3 + \mu_h) E_h, & \frac{dS_a}{dt} &= \Lambda_a - \tfrac{\beta_3 I_a S_a}{N_a} - \mu_a S_a,\\
\frac{dI_h}{dt} &= \alpha_1 E_h - (\mu_h + \delta_{h_1} + \gamma_h) I_h, & \frac{dE_a}{dt} &= \tfrac{\beta_3 I_a S_a}{N_a} - (\mu_a + \alpha_2) E_a,\\
\frac{dQ_h}{dt} &= \alpha_3 E_h - (\theta + \delta_{h_2} + \mu_h) Q_h, & \frac{dI_a}{dt} &= \alpha_2 E_a - \mu_a I_a.
\end{aligned}$$

Q ile karantinadaki insanlar temsil edilmektedir. Burada enfekte ve karantinadaki insanların hastalık-kaynaklı ölüm oranları δ_{h_1} ve δ_{h_2} ile gösterilmektedir. Maruz kalan insanlar, α_1 oranında bulaşıcı hale gelebilir veya α_3 oranında karantinaya alınabilir. Karantinadaki insanlar da bir θ oranında iyileşerek hastalığa karşı bağışıklık kazanabilir. Sonuçlar, insanlar ve hayvanlar arasındaki teması azaltarak, su ve yiyecek kaynaklarını ve barınakları ortadan kaldırarak, çöpleri düzenli olarak atarak ve insandan insana bulaşmayı azaltarak enfekte vakaların sayısının azaltılabileceğini göstermektedir. Yazarlar enfekte insan ve hayvanlarla temastan kaçınmayı, herhangi bir temastan sonra elleri bol su ve sabunla yıkamayı ve enfekte bireyleri sağlıklı bireylerden izole etmeyi tavsiye etmektedir.

Hastane yatışı, mpox yayılımını kontrol etmede bir diğer önemli kontrol stratejisidir. [115] çalışmasında hastaneye yatırılan bireyler ayrı bir sınıfta ele alınmış, ayrıca insandan-hayvana bulaşma da modele dahil edilmiştir. I_{h_1} ve I_{h_2} sırasıyla asemptomatik ve semptomatik enfekte insanları göstermektedir. Hastaneye yatırılan insanların sınıfı H'dir. Maruz kalan insanlar bulaşıcı hale geldiğinde, bunların bir kısmı asemptomatik, bir kısmı semptomatik olacaktır:

$$\frac{dS_h}{dt} = \Lambda_h - \frac{(\beta_1 I_a + \beta_2 I_{h_1} + \beta_3 I_{h_2})S_h}{N_h} - \mu_h S_h, \qquad \frac{dH_h}{dt} = \alpha_5 I_{h_1} + \alpha_8 I_{h_2} - (\mu_h + \eta)H_h,$$
$$\frac{dE_h}{dt} = \frac{(\beta_1 I_a + \beta_2 I_{h_1} + \beta_3 I_{h_2})S_h}{N_h} - (\mu_h + \alpha_1)E_h, \qquad \frac{dR_h}{dt} = \eta H_h - \mu_h R_h,$$
$$\frac{dI_{h_1}}{dt} = \alpha_1(1-\varepsilon)E - (\mu_h + \omega_1 + \alpha_5)I_{h_1}, \qquad \frac{dS_a}{dt} = \Lambda_a - \frac{\beta_4 I_a S_a}{N_a} - \frac{(\beta_5 I_{h_1} + \beta_6 I_{h_2})S_a}{N_h} - \mu_a S_a$$
$$\frac{dI_{h_2}}{dt} = \alpha_1 \varepsilon E + \omega_1 I_{h_1} - (\mu_h + \alpha_8 + \delta_h)I_{h_2}, \qquad \frac{dI_a}{dt} = \frac{\beta_4 I_a S_a}{N_a} + \frac{(\beta_5 I_{h_1} + \beta_6 I_{h_2})S_a}{N_h} - \mu_a I_a.$$

Enfekte insanların iyileşmeden önce α_5 ve α_8 oranlarında hastaneye yatırıldığı varsayılmıştır. Hastanede yatan insanlar η oranında iyileşerek bağışıklık kazanmaktadır. Duyarlı hayvanlar, enfekte hayvanların yanı sıra enfekte insanlarla β_5 ve β_6 oranında temas ederek de enfekte hale gelebilirler. Dolayısıyla insandan-hayvana bulaşma dinamikleri de modele dahildir. Bu model, mpox bulaşma riskini azaltmayı amaçlayan farkındalık programlarının ve etkili tedavi stratejilerinin etkisini araştırmaktadır. Sonuçlar, halk sağlığı müdahaleleri ve tedavi stratejilerinin hastalığın kontrolünde önemini vurgulamaktadır.

Duyarlı insanlar, yalnızca bulaşıcı insan ve hayvanlarla temas ederek değil, aynı zamanda bulaşıcıların neden olduğu çevresel kirlenme yoluyla da enfekte olabilirler. Bu etki aşağıdaki modele dahil edilmiştir [116]. Çevresel kontaminasyon kompartmanı B ile temsil edilmiştir. Çevredeki mpox patojenlerinin konsantrasyonu K parametresi ile gösterilmiş ve bunun bulaşma oranını %50 artırdığı kabul edilmiştir. Çevresel virüs, bulaşıcı insan ve hayvanların sırasıyla ρ_1 ve ρ_2 oranında virüsü yaymasıyla birlikte artar ve μ_B oranında bozunur. Önceki modellerden farklı olarak, aşının hastalığa kalıcı bağışıklık sağlamadığı varsayılmıştır. Aşılanan insanlar q oranında bağışıklığını kaybederek tekrar hastalığa duyarlı hale gelirler. Ayrıca karantinadaki bireyler, φ oranında iyileşerek tekrar duyarlı hale gelebilir veya ζ oranında bulaşıcı hale gelebilirler:

$$\frac{dS_h}{dt} = \Lambda_h - \frac{\beta_1 I_h S_h}{N_h} - \frac{\beta_2 I_a S_h}{N_a} - \frac{\beta_7 B S_h}{K+B} - (\mu_h + p)S_h + qV_h + \varphi Q_h, \qquad \frac{dR_h}{dt} = \gamma_h I_h - \mu_h R_h,$$
$$\frac{dV_h}{dt} = pS_h - (\mu_h + q)V_h, \qquad \frac{dS_a}{dt} = \Lambda_a - \frac{\beta_3 S_a I_a}{N_a} - \mu_a S_a,$$
$$\frac{dE_h}{dt} = \frac{\beta_1 I_h S_h}{N_h} - \frac{\beta_2 I_a S_h}{N_a} - \frac{\beta_7 B S_h}{K+B} - (\alpha_1 + \alpha_3 + \mu_h)E_h, \qquad \frac{dI_a}{dt} = \frac{\beta_3 S_a I_a}{N_a} - \mu_a I_a,$$
$$\frac{dI_h}{dt} = \alpha_1 E_h + \zeta Q_h - (\mu_h + \delta_h + \gamma_h)I_h, \qquad \frac{dB}{dt} = \rho_1 I_h + \rho_2 I_a - \mu_B B$$
$$\frac{dQ_h}{dt} = \alpha_3 E_h - (\varphi + \zeta + \mu_h)Q_h.$$

Çevresel bulaşmanın mpox yayılımına önemli bir artış sağladığı ortaya konmuştur. Hastalığı kontrol altına almada karantina önlemlerinin tek başına yeterli olmayacağı, ek müdahalelerle

desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Mpox bulaşma dinamiklerini incelemek için daha fazla kontrol stratejisi içeren modeller analiz etmek, daha kapsamlı bir çerçeve sağlayabilir. Birden fazla stratejinin uygulanması daha gerçekçi tahminler yakalamaya ve bunlarla entegre kontrol politikaları geliştirmeyi destekleyebilir. [117] çalışmasında aşı, karantina, hastaneye yatış gibi kontrol önlemlerini içeren kapsamlı bir model ele alınmıştır:

$$
\begin{aligned}
\frac{dS_h}{dt} &= \Lambda_h - (1-\kappa)(\beta_1 I_a + \beta_2 I_h)S_h - (\mu_h + p)S_h + qV_h, & \frac{dH_h}{dt} &= \alpha_5 I_h + \nu Q_h - (\mu_h + \delta_{h_3} + \omega_2 + \eta)H_h,\\
\frac{dV_h}{dt} &= pS_h - (\mu_h + q)V_h, & \frac{dI_c}{dt} &= \omega_1 I_h + \omega_2 H_h - (\mu_h + \delta_{h_4} + \gamma_c)I_c,\\
\frac{dE_h}{dt} &= (1-\kappa)(\beta_1 I_a + \beta_2 I_h)S_h - (\mu_h + \alpha_1)E_h, & \frac{dR_h}{dt} &= \theta Q_h + \eta H + \gamma_c I_c - \mu_h R_h,\\
\frac{dI_h}{dt} &= \alpha_1 E_h - (\mu_h + \delta_{h_1} + \alpha_4 + \alpha_5 + \omega_1)I_h, & \frac{dS_a}{dt} &= \Lambda_a - \beta_3 S_a I_a - \mu_a S_a,\\
\frac{dQ_h}{dt} &= \alpha_4 I_h - (\mu_h + \delta_{h_2} + \nu + \theta)Q_h, & \frac{dI_a}{dt} &= \beta_3 S_a I_a - \mu_a I_a.
\end{aligned}
\tag{1.10}
$$

Buna göre maruz kalan bireyler bulaşıcı hale gelmeyip, κ oranında iyileşerek tekrar duyarlı hale gelebilirler. Virüsün akciğerlerin önemli bir bölümüne zarar vermesinin ardından ciddi sonuçlar yaşayan bireyler I_c sınıfı ile ayrılmıştır. Enfekte bireyler karantinaya alınabilir, hastaneye yatırılabilir, veya ciddi komplikasyonlar yaşayarak I_c sınıfına geçebilir. Karantinadaki bireyler hastaneye yatırılabilir veya iyileşerek bağışıklık kazanabilir. Ağır komplikasyonlu bireylerin iyileşme oranı γ_c ile modele dahil edilmiştir. Aşılamanın tam bağışıklık sağlamadığı varsayılmıştır. Farkındalık programları, aşılama, karantina ve tedavinin mpox bulaşmasını önemli ölçüde azalttığı görülmüştür.

Kusurlu aşıların virüs dinamikleri üzerindeki etkileri [118] çalışmasında incelenmiştir. [119] çalışmasında yazarlar, enfekte insanların izole edilmesinin hastalığın yayılmasını etkili bir şekilde azaltabileceğini göstermiştir. [120], karantina önlemleri ve kamu farkındalık kampanyalarının mpox virüs bulaşını kontrol etmedeki etkilerini analiz etmektedir. [121] çalışması, insan popülasyonunu düşük ve yüksek risk gruplarına ayırarak, doğrusal olmayan bulaşma oranlarını kullanarak kusurlu aşılamanın hastalık yayılımı üzerindeki etkilerini araştırmıştır. [122] çalışmasında izolasyon, hastaneye yatış ve tanı gibi müdahale stratejilerinin hastalığın yayılımını önlemede etkisi incelenmiştir. [123] çalışmasında bireysel izolasyon, tanı ve kamuoyu farkındalığının etkileri incelenmiştir. [124] çalışmasında yazarlar, hastalıkta hafıza etkilerini ve kalıtsal özellikleri incelemek için kesirli mertebeden bir matematiksel model önermişlerdir. Bir diğer çalışmada çeşitli müdahale stratejilerinin hastalığın yayılımına etkisini inceleyen bir model ele alınmış, Almanya ve Nijerya'da bildirilen vaka verilerine uyarlanarak analiz edilmiştir [125]. Diğer mpox modelleme çalışmaları için [126–139] referansları incelenebilir.

1.10 TEZİN HEDEFİ

Son yıllarda insan sağlığını tehdit eden yeni bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkmasıyla, bu hastalıkların matematiksel modelleme çalışmaları daha da önem kazanmıştır. Yapılan analizler bulaşıcı hastalıkların dinamiklerini anlamada, halk sağlığı müdahalelerini yönlendirmede ve politika kararlarını belirlemede önemli bir rol oynayabilir. Bu modeller hastalığın bulaşma sürecini ve müdahale stratejilerini değerlendirerek sağlıkçılar ve karar vericiler için yol gösterici bir rol üstelenebilmektedir. Matematiksel epidemiyolojik modeller diferansiyel veya fark denklemleri yardımıyla oluşturulan sürekli veya ayrık formda olabilirler. Literatürde incelenen modellerin çoğu sürekli modellerdir. Ayrık modeller üzerine yapılan araştırmalar görece sınırlıdır. Ayrık zamanlı modellerin incelenmesi biyolojik anlamda birçok avantaj sağlamaktadır. Salgın verilerinin genellikle belirli zaman dilimlerinde toplanması (günlük, aylık vb.) bu avantajlardan biridir. Ayrıca popülasyon sayımları belirli zaman aralıklarında yapılmaktadır. Diğer taraftan fark denklemleri, diferansiyel denklemlerin ayrık analogları olarak nümerik çözümlerini incelemek amacıyla da kullanılmaktadır. Diferansiyel denklem sistemlerin analitik çözümlerinin elde edilemediği durumlarda ilgili denkleme karşılık gelen bir fark denklemi sistemi kullanılabilir. Dolayısıyla çözümlerin analitik yaklaşımlarını hesaplamak için sistemin ayrıklaştırılmasına ihtiyaç duyulabilmektedir. Ayrıca matematiksel yazılım programlarında yapılan simülasyonlar fark denklemleri kullanılarak gerçekleştirilir. Bu nedenle ayrık modellerin kullanımı matematiksel modellemede önemli bir yere sahiptir.

Bu tezde, yukarıdaki tartışmalar göz önüne alınarak, hepatit B ve maymun çiçeği hastalıklarının matematiksel modelleme literatürüne katkı sağlanacaktır. Özel olarak hepatit B'nin, SIR model yaklaşımıyla insan popülasyonundaki yayılımı ve konak-içi dinamiklerini modelleyen matematiksel modeller geliştirilecek ve bu modellerin dinamik analizi verilecektir. Daha sonra maymun çiçeği hastalığının yayılımında hükümet tedbirlerinin etkisini içeren bir model ele alınacaktır. Son olarak tüm bulaşma yollarını içeren bir maymun çiçeği modeli inşa edilerek, çeşitli kontrol önlemlerinin hastalık yayılıma etkileri araştırılacaktır. Ulaşılan sonuçlar çeşitli simülasyonlarla doğrulanarak bu hastalıklarla mücadelede yol gösterecek bazı ön görüler elde edilecektir. Tezde ele alınacak epidemiyolojik modeller üzerine yapılan çalışmalar aşağıdaki analizleri içermektedir:

- Çözümlerin pozitif ve sınırlılığı,
- Temel üreme sayısının hesaplanışı ve eşik rolünün gösterilmesi,
- Kararlılık analizi,
- Çatallanma analizi,
- Hassaslık analizi,

- Optimal kontrol analizi,
- Sonlu fark şemalarının geliştirilmesi ve dinamik analizi,
- Nümerik simülasyonlar ve biyolojik yorumlar.

Tezin Giriş bölümünde epidemiyolojik tanımlar, bulaşıcı hastalıkların tarihi, bulaşıcı hastalıkların modellenmesi, modelleme sürecinde dikkate alınabilecek kontrol stratejileri, modellerin sınıflandırması, hepatit B ve maymun çiçeği modelleme literatürünün özeti sunulmuştur. Bölüm 2'de, tez boyunca başvurulacak matematiksel tanım ve teoremler sunulmuştur. Bölüm 3'te, hepatit B hastalığının bulaşma dinamiklerini incelemek amacıyla Beddington-DeAngelis insidans fonksiyonu ile bir SIR modeli geliştirilmiştir. $\mathfrak{R}_0 < 1$ iken hastalıksız dengenin, $\mathfrak{R}_0 > 1$ iken endemik dengenin global asimptotik kararlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. $\mathfrak{R}_0 = 1$'de bir ileri çatallanma meydana geldiği gösterilmiştir. Model ile tutarlı dinamiklere sahip bir NSFD şeması geliştirilmiştir. Tüm sonuçlar nümerik örneklerle desteklenmiştir. Bölüm 4'te hepatit B virüsünün bağışıklık yanıtı ile etkileşimini modelleyen bir konak-içi model ele alınmıştır. Zaman adımının seçiminden bağımsız olarak model ile dinamik olarak tutarlı sonuçlar veren bir NSFD şeması inşa edilmiştir. $\mathfrak{R}_0 \leq 1$ iken hastalıksız dengenin, $\mathfrak{R}_0 > 1$ iken endemik dengenin global asimptotik kararlı olduğu kanıtlanmıştır. Elde edilen sonuçlar nümerik örneklerle desteklenmiştir. Ayrıca önerilen NSFD şemasının Euler ve RK4 şemalarına olan üstünlüğü ortaya konmuştur. Sonraki iki bölüm maymun çiçeği hastalığının modellemesine ayrılmıştır. Bölüm 5, hükümet tedbirlerini bulaşmayı önleyici etkisini göz önüne alan doymuş insidanslı bir maymun çiçeği modeline atfedilmiştir. Model hastalığın hem insan hem de hayvan popülasyonlarındaki dinamiklerini kapsamaktadır. Modelin temel üreme sayısı, insan ve hayvan popülasyonlarının temel üreme sayılarının maksimumu olarak belirlenmiştir. Hastalığın üç farklı denge senaryosu incelenmiştir. Her bir dengenin lokal ve global asimptotik kararlılığı gösterilmiştir. İleri çatallanma meydana gelen iki farklı eşik değer belirlenmiştir. Hassaslık analizi ile temel üreme sayısını düşürmek için izlenebilecek stratejiler tahmin edilmiştir. Tüm sonuçlar nümerik örneklerle doğrulanmıştır. Bölüm 6'da, insan ve hayvan popülasyonlarında hastalığın bulaşabileceği tüm yönleri göz önüne alan bir model geliştirilmiştir. Dört farklı denge durumu ele alınmıştır. Dengelerin lokal ve global asimptotik kararlılığında belirleyici olan dört farklı eşik değer belirlenmiştir. Temel üreme sayısı bu eşik değerlerle ifade edilmektedir. Hassaslık analizi ile hastalığı ortadan kaldırmada izlenebilecek stratejiler tahmin edilmiştir. Bu stratejileri içeren bir optimal kontrol problemi ele alınmıştır. Kararlılık davranışı ve optimal çözümlerin hastalığın dinamiklerine etkisini simüle eden örnekler verilmiştir. Son olarak Bölüm 7 ile tezde elde edilen sonuçların kısa bir özeti verilmiş, literatüre yapılan katkı ve gelecekte yapılabilecek araştırmalara yönelik bir tartışma sunulmuştur.

BÖLÜM 2

MATEMATİKSEL ARAÇLAR

Bu başlıkta, tez boyunca kullanılacak bazı temel matematiksel araçlar ve teorik sonuçlar derlenmiştir. Sunulan içerik, modelleme ve analizde başvurulacak kavramların anlaşılmasını kolaylaştırmak amacıyla dört alt başlıkta ele alınmaktadır. İlk olarak lineer cebirle ilgili bazı temel kavram ve teoremler verilecek, ardından diferansiyel ve fark denklemlerine ilişkin gerekli sonuçlar sunulacaktır. Son olarak diferansiyel denklemlerin sonlu fark şemalarının kuruluşuna ilişkin bazı yöntemler kısaca tanıtılacaktır. Bu bölümdeki sonuçlar ilerleyen bölümlerde kullanılacak ve model analizinde temel teşkil edecektir.

2.1 LİNEER CEBİR

Bu kısımda, tezde kullanılacak olan bazı temel cebirsel tanım ve teoremler verilecektir. Başlıca [4, 72, 140–144] numaralı referanslardan yararlanılmıştır.

Teorem 2.1.1 (Aritmetik-Geometrik Ortalama (AO-GO) Eşitsizliği)**.** *$x_1, x_2, \ldots, x_n$ pozitif reel sayılarının aritmetik ortalaması, geometrik ortalamasından büyük ya da ona eşittir:*

$$\frac{x_1 + x_2 + \cdots + x_n}{n} \geq \sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \cdots x_n}.$$

Teorem 2.1.2 (Descartes'ın İşaret Kuralı)**.** *$a_i \in \mathbb{R}\backslash\{0\}$, $b_i \in \mathbb{Z}$, $i \in \mathbb{N}_0$ ve $0 \leq b_0 < b_1 < \cdots < b_n$ sıralaması geçerli olmak üzere*

$$\lambda(x) = a_0 x^{b_0} + a_1 x^{b_1} + \cdots + a_n x^{b_n}$$

polinomu verilsin. Bu durumda λ'nın pozitif reel köklerinin sayısı (katlılığına göre sayılan), ya $a_0, \ldots, a_n$ katsayılar dizisindeki işaret değişimi sayısı kadar ya da bu sayının bir çift tamsayı eksiği kadardır. λ'nın negatif reel köklerinin sayısı (katlılığına göre sayılan), ya $\lambda(-x)$ polinomunun katsayılar dizisindeki işaret değişiminin sayısı kadar ya da bu sayının bir çift tamsayı eksiği kadardır. Pozitif reel köklerin sayısı p, negatif reel köklerin sayısı q ise karmaşık köklerin sayısı $k = n - (p+q)$ olur.

Örnek 2.1.3. *$\lambda(x) = x^3 + x^2 - x - 1$ polinomu verilsin. Katsayılarda bir kez işaret değişimi meydana geldiğinden λ'nın bir tek pozitif reel kökü vardır.*

$$\lambda(-x) = -x^3 + x^2 + x - 1$$

polinomunun katsayılarında iki kez işaret değişimi meydana geldiğinden, λ polinomunun iki negatif reel kökü olabilir veya hiç negatif reel köke sahip olmayabilir. Dolayısıyla iki karmaşık kökü olabilir veya hiç karmaşık kökü olmayabilir.

$$\lambda(x) = (x-1)(x+1)^2$$

şeklinde düzenlenebilir. Gerçekten de tek pozitif reel kök 1'dir. Diğer kök -1 negatif ve çift katlıdır. Karmaşık kök yoktur.

Örnek 2.1.4. *$\lambda(x) = x^3 - 2x^2 + x - 2$ polinomu verilsin. Katsayılarda üç kez işaret değişimi meydana geldiğinden pozitif reel kök sayısı üç veya birdir.*

$$\lambda(-x) = -x^3 - 2x^2 - x - 2$$

polinomunun katsayılarında işaret değişimi meydana gelmediğinden negatif reel kök yoktur. Dolayısıyla polinomun ya iki karmaşık kökü vardır ya da karmaşık kökü yoktur.

$$\lambda(x) = (x-2)(x^2+1)$$

şeklinde düzenlenebilir. Gerçekten de bu polinom bir pozitif reel köke ve iki karmaşık eşlenik köke sahiptir ve bu kökler $2, i, -i$ şeklindedir.

Tanım 2.1.5. *Bir $A = \left[a_{ij}\right]$ matrisi verilsin. A'nın kendisi ile birlikte, birinci ve sonuncu satır ve sütunlar art arda çıkarılarak elde edilen tüm alt matrislere A'nın iç matrisleri denir. Örneğin bir*

$$A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & a_{14} & a_{15} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} & a_{24} & a_{25} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} & a_{34} & a_{35} \\ a_{41} & a_{42} & a_{43} & a_{44} & a_{45} \\ a_{51} & a_{52} & a_{53} & a_{54} & a_{55} \end{pmatrix}$$

matrisinin iç matrisleri

$$A, \quad \begin{pmatrix} a_{22} & a_{23} & a_{24} \\ a_{32} & a_{33} & a_{34} \\ a_{42} & a_{43} & a_{44} \end{pmatrix}, \quad (a_{33})$$

şeklindedir.

Tanım 2.1.6. *$A_{n\times n}$ matrisi verilsin. $I_{n\times n}$ birim matris olmak üzere $AB = BA = I$ olacak şekilde bir $B_{n\times n}$ matrisi bulunabiliyorsa A'ya tersinir matris denir ve A'nın tersi $A^{-1} = B$'dir.*

Tanım 2.1.7. *$A_{n\times n}$ singüler olmayan bir matris, yani $\det A \neq 0$ olsun. A'nın girdilerinin kofak-*

törleri A_{ij}, $i,j = 1,\ldots,n$ ile gösterilsin. Bu durumda

$$adjA = \begin{bmatrix} A_{11} & A_{12} & \cdots & A_{1n} \\ A_{21} & A_{22} & \cdots & A_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ A_{n1} & A_{n2} & \cdots & A_{nn} \end{bmatrix}^T$$

matrisine A'nın adjointi denir. A'nın tersi

$$A^{-1} = \frac{1}{\det A} adj(A)$$

şeklinde hesaplanabilir.

Tanım 2.1.8. *Aşağıdaki koşulları sağlayan bir $A_{n\times n}$ matrisine M-matris denir:*

(i) A'nın köşegen harici tüm girdileri pozitif olmayandır.

(ii) A'nın tersi vardır ve girdilieri negatif olmayandır: $A^{-1} \geq 0$.

Tanım 2.1.9. *$A_{n\times n}$ matrisinin özdeğerlerinin modüllerinin en büyüğüne A'nın spektral yarıçapı denir:*

$$\rho(A) = \max\{|\lambda| \mid \lambda \in \sigma(A)\}$$

Burada $\sigma(A)$ ile A'nın özdeğerlerinin kümesi gösterilmektedir.

Tanım 2.1.10. *$A = [a_{ij}]_{n\times n}$ kare matrisi verilsin. Eğer $I = \{1,2,\ldots,n\}$ indis kümesi, $\mu + \nu = n$ ve*

$$a_{i_\alpha j_\beta} = 0 \quad (\alpha = 1,2,\ldots,\mu; \beta = 1,2,\ldots,\nu)$$

olmak üzere

$$S_1 = \{i_1, i_2, \ldots, i_\mu\}, \quad S_2 = \{j_1, j_2, \ldots, j_\nu\}$$

şeklinde ortak indisler bulundurmayan iki boştan farklı kümeye ayrılabiliyorsa A'ya indirgenebilir matris denir. Aksi halde indirgenemez matris denir.

Tanım 2.1.11. *$f : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^n$, $f(x) = (f_1(x), f_2(x), \ldots, f_n(x))$ diferansiyellenebilir bir fonksiyon olsun. Bu durumda f'nin bir $x_0 \in \mathbb{R}^n$ noktasındaki Jacobian matrisi*

$$J_f(x_0) = \left[\left. \frac{\partial f_i}{\partial x_j} \right|_{x=x_0} \right]_{i,j=1}^{n}$$

şeklinde tanımlanır.

Tanım 2.1.12. *Bir $A_{n\times n}$ matrisi, $\lambda \in \mathbb{R}$ skaleri ve sıfır olmayan $x \in \mathbb{R}^n$ vektörü için*

$$Ax = \lambda x$$

eşitliği sağlanıyorsa, λ'ya A'nın bir özdeğeri denir. x vektörü ise λ özdeğerine karşılık gelen bir özvektör olarak adlandırılır.

Tanım 2.1.13. *$A_{n\times n}$ matrisinin karakteristik denklemi*

$$p(\lambda) = \det(A - \lambda I) = 0$$

şeklinde tanımlanır. Bu denklemin λ_i, $i = 1,2,\ldots,n$ çözümleri A'nın özdeğerleridir.

2.2 DİFERANSİYEL DENKLEMLER

Bu alt başlıkta, tezde diferansiyel denklemler kullanılarak inşa edilen matematiksel modellerin analizinde kullanılacak olan kararlılık, çatallanma, hassaslık, temel üreme sayısı ve optimal kontrol gibi teorik bilgilerin alt yapısı sunulacaktır. Başlıca [4, 72, 142–151] numaralı referanslardan yararlanılmıştır.

2.2.1 Kararlılık Analizi

Biyolojik bir sistem modellendiğinde, sistemin çözümlerinin uzun vadeli davranışları incelenmek istenir. Eğer sistemin bir çözümü kararlı ise başlangıçtaki küçük değişikler sistemin gelecekteki davranışında sadece küçük değişikliklere yol açacaktır. Yani bir çözümün kararlı olması, çözümlerin zamanla ona yakın kalması demektir. Bu davranış başlangıç koşullarına bağlı olabilir veya olmayabilir. Bu kısımda, tezde başvurulacak olan diferansiyel denklem sistemleri için bazı kararlılık kavramları verilecektir.

Tanım 2.2.1. *$U \subset \mathbb{R}^n$, $x = x(t) \in U$ zaman değişkeni t'ye bağlı vektör değerli bir fonksiyon ve $f = (f_1, f_2, \ldots, f_n) \in C^1(U)$ olmak üzere*

$$x' = f(x) \tag{2.1}$$

lineer olmayan sistemi verilsin. Bir $x^* \in \mathbb{R}^n$ için $f(x^*) = 0$ oluyorsa, x^* noktasına (2.1) *sisteminin bir denge noktası denir.*

Tanım 2.2.2. (2.1) *sistemi, bir x^* denge noktası ve $\varepsilon > 0$ verilsin. Eğer*

$$\|x_0 - x^*\| < \delta$$

özelliğini sağlayan her $x = x(t)$ çözümü için

$$\|x(t) - x^*\| < \varepsilon$$

olacak şekilde bir $\delta > 0$ sayısı bulunabiliyorsa x^* kararlıdır. Kararlı olmayan bir denge noktası kararsızdır.

Tanım 2.2.3. (2.1) *sistemi ve bir x^* kararlı denge noktası verilsin. Eğer bir $\delta_0 > 0$ sayısı,*

$$\|x_0 - x^*\| < \delta_0$$

özelliğini sağlayan her $x = x(t)$ çözümü için

$$\lim_{t\to\infty} x(t) = x^*$$

olacak şekilde bulunabiliyorsa x^* lokal asimptotik kararlıdır.

Tanım 2.2.4. (2.1) *sistemi ve bir x^* denge noktası verilsin. f_k, $k = 1,2,\ldots,n$ fonksiyonları en az iki kez sürekli türevlenebilir olsunlar. Bu durumda sistemin x^* noktasındaki Jacobian matrisi*

$$J(x^*) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(x^*) & \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(x^*) & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n}(x^*) \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(x^*) & \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(x^*) & \cdots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n}(x^*) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1}(x^*) & \frac{\partial f_n}{\partial x_2}(x^*) & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n}(x^*) \end{pmatrix}$$

ile verilir.

$$\frac{dx}{dt} = J(x^*)x$$

sistemine (2.1) *sisteminin x^* noktasındaki lineerleştirmesi adı verilir.*

Tanım 2.2.5. (2.1) *sistemi ve bir x^* denge noktası verilsin. $J(x^*)$ matrisinin özdeğerleri göz önüne alınsın. Tüm özdeğerlerin reel kısmı sıfırdan farklı ise x^* bir hiperbolik denge noktasıdır denir. Reel kısmı sıfır olan en az bir özdeğer varsa x^* hiperbolik olmayan bir denge noktasıdır. Ayrıca x^*,*

(i) Tüm özdeğerler negatif reel kısımlı ise çekici,

(ii) Tüm özdeğerler pozitif reel kısımlı ise itici,

(iii) Hiperbolik ve özdeğerlerden en az biri negatif, en az biri pozitif reel kısımlı ise eyer

olarak adlandırılır.

Çizelge 2.1 Routh-Hurwitz koşulları.

n	Katsayı işaretleri	Ek koşullar
2	$a_1 > 0, a_2 > 0$	-
3	$a_1 > 0, a_2 > 0, a_3 > 0$	$a_1 a_2 > a_3$
4	$a_1 > 0, a_2 > 0, a_3 > 0, a_4 > 0$	$a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_1^2 a_4$

Teorem 2.2.6. (2.1) *sistemi ve bir x^* hiperbolik denge noktası verilsin. Bu durumda:*

(i) x^* lokal asimptotik kararlıdır ancak ve ancak x^* bir çekici.

(ii) x^* kararsızdır ancak ve ancak x^* bir itici veya eyerdir.

Teorem 2.2.7 (Routh-Hurwitz Kriteri)**.** *Reel sabit katsayılı n-inci mertebeden bir*

$$p(\lambda) = \lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \cdots + a_{n-1}\lambda + a_n$$

polinomu verilsin. $j > n$ için $a_j = 0$ olmak üzere,

$$H_n = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \cdots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & a_n \end{pmatrix}$$

şeklinde n tane matris tanımlansın. Bu durumda $p(\lambda)$ polinomunun tüm kökleri negatif veya negatif reel kısımlıdır ancak ve ancak

$$\det H_j > 0, \quad j = 1, 2, \ldots, n$$

dir. Burada H_n'ler Hurwitz matrisleri olarak adlandırılır. Çizelge 2.1 ile $n = 2,3,4$ değerleri için Routh-Hurwitz koşulları sunulmuştur.

Örnek 2.2.8.

$$p(\lambda) = \lambda^4 + 5\lambda^3 + 10\lambda^2 + 10\lambda + 4$$

polinomu verilsin. Teoremdeki notasyona göre $a_1 = 5$, $a_2 = 10$, $a_3 = 10$ ve $a_4 = 4$ olur. Hurwitz matrisleri

$$H_1 = (5), \quad H_2 = \begin{pmatrix} 5 & 1 \\ 10 & 10 \end{pmatrix}, \quad H_3 = \begin{pmatrix} 5 & 1 & 0 \\ 10 & 10 & 5 \\ 0 & 4 & 10 \end{pmatrix}, \quad H_4 = \begin{pmatrix} 5 & 1 & 0 & 0 \\ 10 & 10 & 5 & 1 \\ 0 & 4 & 10 & 10 \\ 0 & 0 & 0 & 4 \end{pmatrix}$$

şeklindedir. $\det H_1 = 5 > 0$, $\det H_2 = 40 > 0$, $\det H_3 = 300 > 0$ *ve* $\det H_4 = 1200 > 0$ *olduğundan, Routh-Hurwitz kriterine göre* $p(\lambda)$ *polinomunun tüm kökleri negatif veya negatif reel kısımlıdır. Hurwitz matrislerini oluşturup determinantları hesaplamak yerine Çizelge 2.1 ile verilen koşulların sağlanıp sağlanmadığı da kontrol edilebilir.* $a_i > 0$, $i = 1,2,3,4$ *olduğu açıktır. Ayrıca*

$$a_1 a_2 a_3 = 500 > 200 = a_3^2 + a_1^2 a_4$$

sağlanır. Bu da bize köklerin negatif veya negatif reel kısımlı olduğunu söyler. Gerçekten de

$$p(\lambda) = [x + (1+i)][x + (1-i)](x+1)(x+2)$$

şeklinde yazılabilir ve buradan köklerin $-1, -2, -1+i, -1-i$ *şeklinde negatif reel kısımlı olduğu görülür.*

Tanım 2.2.9. (2.1) *sistemi ve bir* x^* *denge noktası verilsin. Aşağıdaki özellikleri sağlayan sürekli bir* $V : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}$ *fonksiyonuna* $\mathbb{R}^n$ *üzerinde pozitif tanımlıdır denir:*

(i) $V(x^*) = 0$,

(ii) $V(x) > 0$, $x \neq x^*$.

Tanım 2.2.10. *Bir* $V : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}$ *fonksiyonu* $\mathbb{R}^n$ *üzerinde pozitif tanımlı ve*

$$\lim_{\|x\| \to \infty} V(x) = \infty$$

ise V'ye bir Lyapunov fonksiyonu denir.

Teorem 2.2.11 (Lyapunov Kararlılık Teoremi)**.** (2.1) *sistemi ve bir* x^* *denge noktası verilsin.* $V : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}$ *bir Lyapunov fonksiyonu olmak üzere, her* $x \neq x^*$ *için*

$$V'(x) < 0$$

oluyorsa x^* *global asimptotik kararlıdır.*

Teorem 2.2.12 (LaSalle İnvaryantlık Prensibi)**.** (2.1) *sistemi ve bir* x^* *denge noktası verilsin.* $V : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}$ *bir Lyapunov fonksiyonu olmak üzere, her* $x \in \mathbb{R}^n$ *için*

$$V'(x) \leq 0$$

olsun. Eğer

$$M = \{x \in \mathbb{R}^n \mid V'(x) = 0\}$$

invaryant kümesi yalnızca x^* noktasını içeriyorsa, x^* global asimptotik kararlıdır.

Tanım 2.2.13. *$U \subset \mathbb{R}^2$, $x \in U$ ve $f \in C^1(U)$ olmak üzere*

$$x' = f(x) \tag{2.2}$$

düzlemsel sistemi verilsin. Bu sistemin çözüm eğrilerinin düzlemde resmedilişine sistemin faz düzlemi denir. Faz düzleminde değişkenler arasındaki fonksiyonel ilişkiyi gösteren eğrilere çözüm orbiti veya yörüngesi adı verilir.

Tanım 2.2.14. (2.2) *düzlemsel sistemi $x(0) = x_0$ başlangıç koşulu ile verilsin. Sistemin tek çözümü $x(t,x_0)$ olsun. Bu durumda*

$$\Gamma_{x_0} = \{x(t,x_0) \in \mathbb{R}^2 \mid t \in \mathbb{R}\}$$

kümesine, $x(t,x_0)$ çözümüne karşılık gelen çözüm yörüngesi adı verilir. Ayrıca

$$\Gamma^+_{x_0} = \{x(t,x_0) \in \mathbb{R}^2 \mid t \geq 0\} \text{ ve } \Gamma^-_{x_0} = \{x(t,x_0) \in \mathbb{R}^2 \mid t \leq 0\}$$

kümelerine, sırasıyla x_0 noktası boyunca pozitif yarı-yörünge ve negatif yarı-yörünge denir.

Tanım 2.2.15. *Bir $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ kümesi verilsin. Eğer her $x_0 \in \Omega$ için $\Gamma_{x_0} \subset \Omega$ oluyorsa Ω kümesine* (2.2) *sisteminin bir invaryant kümesi denir. Ayrıca Ω kümesi, her $x_0 \in \Omega$ için*

(i) $\Gamma^+_{x_0} \subset \Omega$ *oluyorsa pozitif invaryant,*

(ii) $\Gamma^-_{x_0} \subset \Omega$ *oluyorsa pozitif invaryant,*

küme olarak adlandırılır.

Tanım 2.2.16. (2.2) *düzlemsel sistemi $x(0) = x_0$ başlangıç koşulu ile verilsin. Sistemin tek çözümü $x(t,x_0)$ olsun. Bu durumda*

(i) *$p \in \mathbb{R}^2$ olmak üzere,*

$$\lim_{m\to\infty} x(t_m,x_0) = p$$

olacak şekilde bir $\lim_{m\to\infty} t_m = \infty$ dizisi varsa, p'ye $x(t,x_0)$ yörüngesinin bir ω-limit noktası denir. $x(t,x_0)$ yörüngesinin tüm ω-limit noktalarının kümesine ω-limit kümesi denir ve $\omega(x_0)$ ile gösterilir

(ii) *$q \in \mathbb{R}^2$ olmak üzere,*

$$\lim_{m\to\infty} x(t_m,x_0) = q$$

olacak şekilde bir $\lim_{m\to\infty} t_m = -\infty$ *dizisi varsa, q'ya* $x(t,x_0)$ *yörüngesinin bir* α*-limit noktası denir.* $x(t,x_0)$ *yörüngesinin tüm* α*-limit noktalarının kümesine* α*-limit kümesi denir ve* $\alpha(x_0)$ *ile gösterilir*

Teorem 2.2.17. *Bir* Γ_{x_0} *yörüngesinin* $w(x_0)$ *ve* $\alpha(x_0)$ *limit kümeleri kapalı ve invaryanttır.*

Tanım 2.2.18. *Düzlemde bir denge noktası olmayan kapalı çözüm eğrilerine periyodik yörünge veya döngü denir. Bir* $\Gamma(t)$ *yörüngesi için,* $T > 0$ *ve* $t \in \mathbb{R}$ *olmak üzere*

$$\Gamma(t+T) = \Gamma(t)$$

sağlanıyorsa $\Gamma(t)$ *bir* T*-periyodik yörüngedir. Eşitliği sağlayan en küçük pozitif* T *değerine* Γ*'nın periyodu denir.*

Tanım 2.2.19. *Bir* Γ *periyodik yörüngesi ve* $\varepsilon > 0$ *verilsin.*

(i) Γ *yörüngesinin bir* U *komşuluğu, her* $x \in U$ *için* $\|\Gamma_x^+, \Gamma\| < \varepsilon$ *olacak şekilde bulunabiliyorsa* Γ *kararlıdır.*

(ii) Γ *kararlı ve her* $x \in U$ *için*

$$\lim_{t\to\infty} \|\Gamma_x^+, \Gamma\| = 0$$

oluyorsa asimptotik kararlıdır.

Kararlı olmayan bir periyodik yörünge kararsızdır.

Teorem 2.2.20. *Düzlemdeki yörüngeler üç sınıfa ayrılır: Kritik noktalar, periyodik yörüngeler (basit kapalı eğriler) veya birbirini kesmeyen eğriler (periyodik olmayan yörüngeler).*

Teorem 2.2.21. (2.2) *düzlemsel sistemi verilsin. Sistemin bir* x^* *denge noktasındaki Jacobian matrisi* J *olsun.* J*'nin determinantı ve izi sırasıyla* $D := det(J)$ *ve* $T := iz(J)$ *ile gösterilsin.* J*'nin karakteristik polinomu*

$$\lambda^2 - T\lambda + D = 0$$

formundadır. $D \neq 0$ *olmak üzere Routh-Hurwitz Kriterinden aşağıdakiler geçerlidir:*

(i) x^* *lokal asimptotik kararlıdır* $\Leftrightarrow T < 0$ *ve* $D > 0$

(ii) x^* *kararsızdır* $\Leftrightarrow T > 0$ *veya* $D < 0$

Teorem 2.2.22. (2.2) *düzlemsel sistemi verilsin. Sistemin bir* x^* *denge noktasındaki Jacobian matrisi* J *olsun. Bu durumda* J*'nin iki özdeğerinin işaretlerine göre* x^* *dengesinin tipi için aşağıdakiler geçerlidir:*

Çizelge 2.2 Karakteristik polinomun katsayıları ile dengenin tipi arasındaki ilişki.

Determinant ve İz	**Tip**
$D = 0$	Dejenere
$D < 0$	Eyer (kararsız)
$D > 0, T < 0, T^2 - 4D > 0$	Kararlı düğüm (çekici)
$D > 0, T < 0, T^2 - 4D = 0$	Kararlı dejenere düğüm (çekici)
$D > 0, T < 0, T^2 - 4D < 0$	Kararlı spiral
$D > 0, T > 0, T^2 - 4D > 0$	Kararsız düğüm (itici)
$D > 0, T > 0, T^2 - 4D = 0$	Kararsız dejenere düğüm (itici)
$D > 0, T > 0, T^2 - 4D < 0$	Kararsız spiral (itici)
$D > 0, T = 0$	Merkez

(i) Özdeğerler reel ve zıt işaretli ise x^* bir eyerdir ve her zaman kararsızdır.

(ii) Özdeğerler reel ve aynı işaretli ise x^* bir düğümdür;

- *Her ikisi de negatif ise kararlı (çekici),*
- *Her ikisi de pozitif ise kararsız (itici),*
- *Özdeğerler birbirine eşit ise dejenere.*

(iii) Özdeğerler kompleks ve reel kısımları sıfırdan farklı ise x^* bir spiraldir;

- *Reel kısım negatif ise kararlı,*
- *Reel kısım pozitif ise kararsız (itici).*

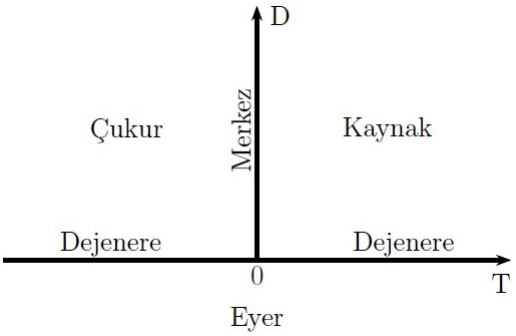
(iv) Özdeğerler kompleks ve reel kısım sıfır ise x^* bir merkezdir. Bu durumda x^* kararlıdır ancak asimptotik değildir. Tüm orbitler periyodiktir.

Ek olarak özdeğerlerden biri veya her ikisi de sıfır ise x^* bir dejenere denge noktasıdır. Bu sonuçların J'nin determinant ve izi cinsinden yorumlanışı Çizelge 2.2 ile verilmiştir. Ayrıca Şekil 2.1, sonuçların bir çatallanma diyagramı ile resmedilişini göstermektedir. Özel olarak $x^* = (0,0)$ dengesinin belirli tipleri için faz uzayları Şekil 2.2, 2.3 ve 2.4 ile verilmiştir.

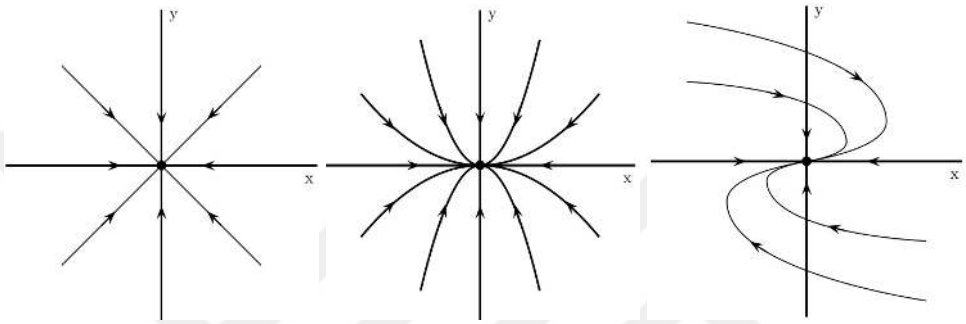
Tanım 2.2.23. *Dinamik bir sistemin faz uzayında bir eyer denge noktasını kendisine bağlayan bir yörüngeye homoklinik orbit denir. İki farklı denge noktasını birbirine bağlayan bir yola heteroklinik orbit denir (bkz. Şekil 2.5).*

Tanım 2.2.24. *Küçük ölçeklerde belirli bir boyuttaki Öklid uzayına benzeyen matematiksel bir uzaya manifold denir. Örneğin bir doğru ve çember tek boyutlu, bir düzlem ve daire iki boyutlu manifoldlardır.*

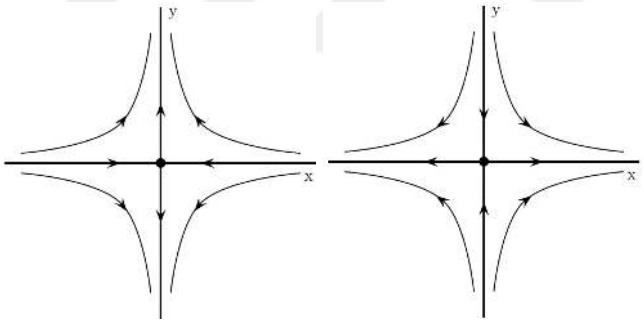
Tanım 2.2.25. *Bir hiperbolik denge noktasını içeren veya iki denge noktasının kararlı ve kararsız manifoldlarını birbirine bağlayan faz eğrisine separatris denir. Bir separatris, farklı özelliklere sahip faz eğrilerinin bulunduğu bölgeler arasındaki sınırı belirler (bkz. Şekil 2.6).*



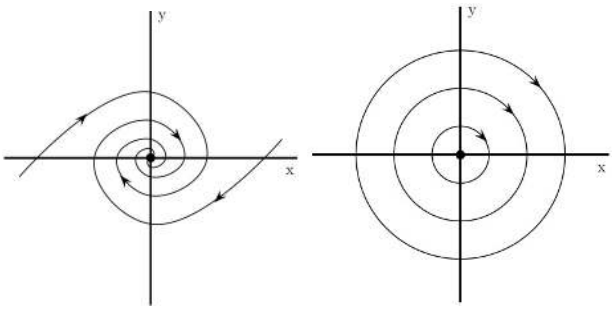
Şekil 2.1 x^* dengesinin tiplerini gösteren bir çatallanma diyagramı.



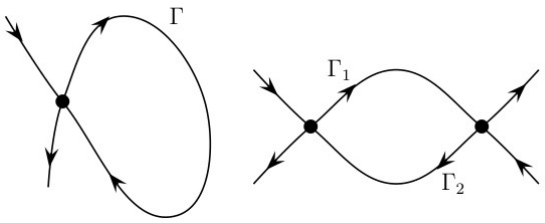
Şekil 2.2 Orijinde kararlı düğümler.



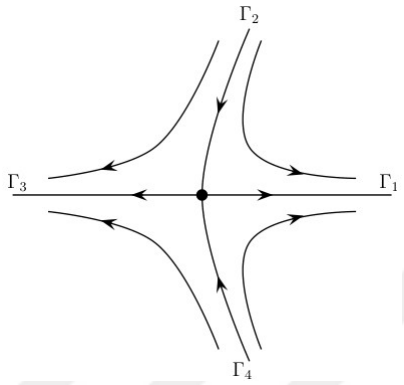
Şekil 2.3 Orijinde eyerler.



Şekil 2.4 Orijinde kararlı bir spiral ve merkez.



Şekil 2.5 Γ bir homoklinik orbit, Γ_1 ve Γ_2 birer heteroklinik orbittir.



Şekil 2.6 Bir eyer noktasını içeren ve faz düzlemini farklı özelliklere sahip bölgelere ayıran dört separatris $\Gamma_1, \Gamma_2, \Gamma_3, \Gamma_4$.

Tanım 2.2.26. *Sonlu sayıda denge noktası p_j, $j = 1, \ldots, m$ ve uygun biçimde yönlendirilmiş $\Gamma_1, \ldots, \Gamma_m$ separatrislerinin birleşimine bir separatris döngüsü denir. Burada Γ_j separatrisinin akış yönü p_j'den p_{j+1}'e doğrudur ve $p_{m+1} = p_1$'dir. Sonlu sayıda separatris dönügüsünün birleşimine, birleşik separatis döngüsü veya grafik denir.*

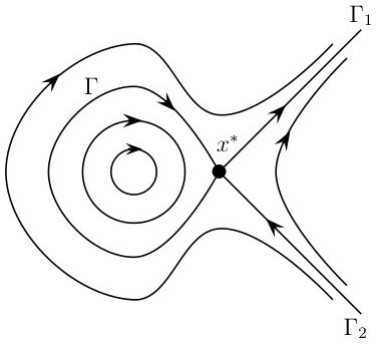
Teorem 2.2.27 (Poincare-Bendixson Teoremi)**.** *$U \subset \mathbb{R}^2$ açık küme ve $f \in C^1(U)$ olmak üzere* (2.2) *düzlemsel sistemi verilsin. $K \subset U$ kompakt bir küme olmak üzere, $\Gamma^+ \subset K$ olacak şekilde bir Γ çözüm yörüngesi verilsin. Eğer $\omega(\Gamma)$ kümesi,* (2.2) *sisteminin herhangi bir denge noktası içermiyorsa periyodik bir orbittir.*

Teorem 2.2.28 (Genelleştirilmiş Poincare-Bendixson Teoremi)**.** *$U \subset \mathbb{R}^2$ açık küme ve $f \in C^1(U)$ olmak üzere* (2.2) *düzlemsel sistemi verilsin. $K \subset U$ kompakt bir küme olmak üzere, $\Gamma^+ \subset K$ olacak şekilde bir Γ çözüm yörüngesi verilsin. Eğer K kümesi,* (2.2) *sisteminin sonlu sayıda denge noktasını içeriyorsa aşağıdaki seçeneklerden biri geçerli olabilir:*

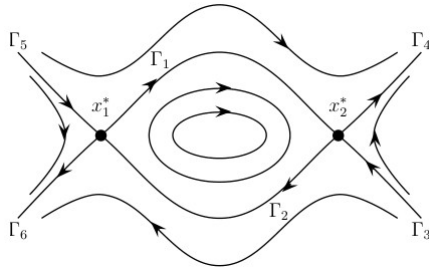
(i) $\omega(\Gamma)$ *bir denge noktasıdır.*

(ii) $\omega(\Gamma)$ *periyodik bir orbittir.*

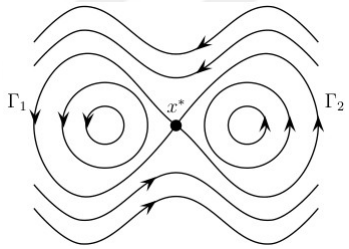
(iii) $\omega(\Gamma)$ *bir grafiktir.*



Şekil 2.7 Γ bir homoklinik orbit, $\Gamma, \Gamma_1, \Gamma_2$ birer separatris ve $\Gamma \cup \{x^*\}$ bir separatris döngüsü ve grafiktir.



Şekil 2.8 Γ_1, Γ_2 heteronklinik orbitler, Γ_i, $i = 1,2,\ldots,6$ birer separatris ve $\Gamma_1 \cup \Gamma_2 \cup \{x_1^*\} \cup \{x_2^*\}$ bir separatris döngüsü ve grafiktir.



Şekil 2.9 Γ_1, Γ_2 birer homoklinik orbit ve separatris, $\Gamma_1 \cup \{x^*\}$ ve $\Gamma_2 \cup \{x^*\}$ separatris döngüleri ve $\Gamma_1 \cup \Gamma_2 \cup \{x^*\}$ bir grafiktir.

Teorem 2.2.29 (Bendixson Kriteri)**.** *$U \subseteq \mathbb{R}^2$ basit bağlantılı bir bölge, $f(x,y) = (f_1, f_2) \in C^1(U)$ olsun. Eğer*

$$div(f_1, f_2) = \frac{\partial f_1}{\partial x} + \frac{\partial f_2}{\partial y}$$

sıfırdan farklı ve U'da işaret değiştirmiyorsa, (2.2) *sistemi U'da periyodik orbit veya grafik içermez.*

Teorem 2.2.30 (Dulac Kriteri)**.** *$U \subseteq \mathbb{R}^2$ basit bağlantılı bir bölge, $f(x,y) = (f_1, f_2) \in C^1(U)$ olsun. Eğer bir $D \in C^1(U)$ reel değerli fonksiyonu için*

$$div(Df_1, Df_2) = \frac{\partial (Df_1)}{\partial x} + \frac{\partial (Df_2)}{\partial y}$$

sıfırdan farklı ve U'da işaret değiştirmiyorsa, (2.2) *sistemi U'da periyodik orbit veya grafik içermez. D'ye bir Dulac fonksiyonu denir.*

Teorem 2.2.31. *Kompartmanlı bir epidemik sistem verilsin. $X \in \mathbb{R}^m$ ve $Z \in \mathbb{R}^m$ vektörleri sırasıyla enfekte olmayan ve enfekte kompartmanları temsil etsin. $G(X,0) = 0$ koşulu geçerli olmak üzere, bu sistem*

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= F(X,Z), \\ \frac{dZ}{dt} &= G(X,Z) \end{aligned}$$

şeklinde ifade edilebilir. Modelin hastalıksız denge noktası $E_0 = (X^*, 0)$ olsun. Eğer aşağıda verilen koşullar sağlanıyorsa E_0 dengesi global asimptotik kararlıdır:

(i) $\frac{dX}{dt} = F(X,0)$ *sisteminde X^* dengesi global asimptotik kararlıdır.*

(ii) $A = \frac{\partial G}{\partial Z}(X^*,0) = F - V$ *bir M-matris ve her* $(x,z) \in \Omega$ *için* $G(X,Z) = AZ - \hat{G}(X,Z)$ *olmak üzere* $\hat{G}(X,Z) \geq 0$*'dir.*

2.2.2 Temel Üreme Sayısı

Temel üreme sayısını hesaplamak için birkaç teknik vardır. Hastalıksız denge noktasında Jacobian matris hesaplanır ve buna karşılık gelen karakteristik denklemin tüm özdeğerlerinin negatif reel kısımlı olma koşulu belirlenerek $\mathfrak{R}_0$ türetilebilir. Buna Jacobian yaklaşımı denir. Ancak böyle bir koşul belirlense bile, bu koşulun temel üreme sayısına bağlı ifadesi çoğu zaman birkaç farklı şekilde yazılabilir. Temel üreme sayısının aşağıdaki koşulları sağlaması beklenir:

- Parametreler pozitif olduğunda pozitif olmalıdır,
- Bulaşma olmadığında sıfır olmalıdır,
- İkincil enfeksiyonların sayısı olarak yorumlanabilir olmalıdır.

Erkek ve dişi duyarlı bireylerin bulunması veya patojenin birkaç farklı konak popülasyonunda yayılması gibi durumlarda, Jacobian yaklaşımıyla temel üreme sayısının belirlenmesinde sorunlar ortaya çıkabilir.

Temel üreme sayısını hesaplamada kullanılabilecek, yeni nesil yaklaşımı olarak bilinen bir başka yöntem vardır. Yeni-nesil yaklaşımı, $\mathfrak{R}_0$'ı her enfeksiyonun yeni bir enfekte birey oluşturmasıyla, yani enfeksiyonun nesiller halinde yayılmasıyla açıklar. Enfeksiyon süreci, ardışık

enfekte nesillerin ortaya çıktığı bir süreç gibi düşünülebilir. Eğer her yeni nesilde enfekte sayısı artıyorsa, bu bir epidemiyi işaret eder. Nesil başına artış oranı ise bu sayının artış potansiyelini gösterir ve bu oran matematiksel olarak $\mathfrak{R}_0$ ile ifade edilir. Kompartmanlı adi diferansiyel denklem modellerinde, farklı sınıflarda nesiller boyunca oluşan yeni enfekte bireylerin sayısını gösteren bir matris tanımlanabilir. Bu matrise yeni nesil matrisi denir. Temel üreme sayısı, yeni nesil matrisinin spektral yarıçapı ile tanımlanır. Kompartmanlı modellerde yeni nesil matrisini türetmek için çeşitli teknikler geliştirilmiştir.

Teorem 2.2.32 (Yeni Nesil Matris Metodu)**.** *Kompartmanlı bir adi diferansiyel denklem modeli verilsin. Enfekte bireylerin bulunduğu kompartmanlara enfekte kompartman, diğer kompartmanlara enfekte-olmayan kompartman adı verilsin. Burada bireylerin enfekte olup bulaşıcı olmadığı kompartmanlar (maruz kalanlar gibi) da enfekte kompartmanlara dahildir. Sistemde n enfekte, m enfekte-olmayan kompartman mevcut olsun. Enfekte kompartmanların bağımlı değişkenleri x vektörü ile, enfekte-olmayan kompartmanınkiler y vektörü ile gösterilsin. Bu durumda* $x \in \mathbb{R}^n$ *ve* $y \in \mathbb{R}^m$ *olur. Daha sonra sırayla aşağıdaki adımlar uygulanır:*

(i) Sistem, ilk n denklem enfekte kompartmanlara karşılık gelecek şekilde yazılır:

$$\begin{aligned} \frac{dx_i}{dt} &= f_i(x,y), \quad i = 1,\dots,n, \\ \frac{dy_j}{dt} &= g_j(x,y), \quad j = 1,\dots,m. \end{aligned}$$

(ii) i kompartmanında meydana gelen yeni enfeksiyonların oranı $\mathscr{F}_i(x,y)$ *gösterilsin. Doğum, ölüm, hastalık ilerlemesi ve iyileşme gibi diğer sebeplerle meydana gelen geçiş oranları ise* $\mathscr{V}_i(x,y)$ *ile gösterilsin. Bu durumda sistem*

$$\begin{aligned} \frac{dx_i}{dt} &= \mathscr{F}_i(x,y) - \mathscr{V}_i(x,y), \quad i = 1,\dots,n, \\ \frac{dy_j}{dt} &= g_j(x,y), \qquad\qquad\quad j = 1,\dots,m. \end{aligned}$$

şeklinde yazılabilir.

(iii)

$$\frac{dy}{dt} = g(0,y)$$

hastalıksız sisteminin bir tek $\mathscr{E}_0 = (0,y_0)$ *dengesine sahip olduğu kabul edilsin.*

(iv) Sistem $\mathscr{E}_0$ *civarında lineerleştirilerek aşağıdaki matrisler hesaplanır:*

$$F = \left[\frac{\partial \mathscr{F}_i(0,y_0)}{\partial x_j}\right] \quad ve \quad V = \left[\frac{\partial \mathscr{V}_i(0,y_0)}{\partial x_j}\right].$$

F ve V sırasıyla doğurgalık matrisi ve geçiş matrisi olarak adlandırılır.

(v) Yeni nesil matrisi

$$K = FV^{-1}$$

şeklinde tanımlanır ve temel üreme sayısı

$$\mathfrak{R}_0 = \rho(FV^{-1})$$

ile hesaplanır.

Örnek 2.2.33. *Kermack-McKendrick modeline demografik etkiler de dahil ederek tekrar ele alınsın:*

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \Lambda - \beta SI - \mu S, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - (\mu + \delta + v)I, \\ \frac{dR}{dt} &= vI - \mu R. \end{aligned} \tag{2.3}$$

Burada Λ ile bireylerin doğum veya göç yoluyla popülasyona katılım oranı, μ ile doğal ölüm oranı ve δ ile hastalık-kaynaklı ölüm oranı gösterilmektedir. Yeni nesil matris metodu ile (2.3) *modelinin temel üreme sayısı hesaplanabilir. Bunun için modelin enfekte ve enfekte-olmayan kompartmanları sırasıyla $x = (I)$ ve $y = (S,R)$ vektörleri ile gösterilsin. Bu durumda*

$$\mathscr{F} = [\beta SI] \quad ve \quad \mathscr{V} = [(\mu + \delta + v)I]$$

olmak üzere, (2.3) *modeli aşağıdaki gibi yazılabilir:*

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &= \mathscr{F} - \mathscr{V}, \\ \frac{dS}{dt} &= \Lambda - \beta SI - \mu S, \\ \frac{dR}{dt} &= vI - \mu R. \end{aligned}$$

Hastalıksız denge noktası $\mathscr{E}_0 = \left(0, \frac{\Lambda}{\mu}, 0\right)$ olur. Bu durumda doğurganlık ve geçiş matrisleri sırasıyla

$$F = [\mathscr{F}_I(\mathscr{E}_0)] = \left[\frac{\beta\Lambda}{\mu}\right]$$

ve

$$V = [\mathscr{V}_I(\mathscr{E}_0)] = [\mu + \delta + \nu]$$

şeklindedir. Böylece temel üreme sayısı

$$\mathfrak{R}_0 = FV^{-1} = \frac{\beta\Lambda}{\mu(\mu+\delta+\nu)}$$

olarak bulunur.

Örnek 2.2.34.

$$\begin{aligned}
\frac{dP}{dt} &= \alpha - \beta PS - \gamma P, \\
\frac{dS}{dt} &= \beta PS - (\gamma+\delta+\varepsilon)S + \zeta X, \\
\frac{dX}{dt} &= \delta(1-\eta)S - (\gamma+\zeta)X, \\
\frac{dY}{dt} &= \delta\eta S - \gamma Y, \\
\frac{dZ}{dt} &= \varepsilon S - (\gamma+\nu)Z
\end{aligned} \tag{2.4}$$

sistemi ele alınsın [152]. Bu bir sigara-içme modelidir. P,S,X,Y,Z değişkenleri sırasıyla sigara içme potansiyeli olan, sigara içen, sigarayı geçici olarak bırakan, sigarayı kalıcı olarak bırakan ve kalıcı hastalığa sahip olan sigara içen bireylerin sınıfını temsil etmektedir. Parametreler ise çeşitli varsayımlara dayalı bu sınıflar arasındaki geçişleri göstermektedir. Modelin enfekte ve enfekte-olmayan kompartmanları sırasıyla $x = (S,X,Z)$ ve $y = (P,Y)$ ile gösterilsin. Bu durumda

$$\mathscr{F} = \begin{pmatrix} \beta PS \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad ve \quad \mathscr{V} = \begin{pmatrix} (\gamma+\delta+\varepsilon)S - \zeta X \\ (\gamma+\zeta)X - \delta(1-\eta)S \\ (\gamma+\nu)Z - \varepsilon S \end{pmatrix}$$

olmak üzere, model aşağıdaki gibi yazılabilir:

$$\begin{aligned}
\frac{dx_i}{dt} &= \mathscr{F}_i(x,y) - \mathscr{V}_i(x,y), \quad i = 1,2,3, \\
\frac{dy_j}{dt} &= g_j(x,y), \qquad\qquad\quad j = 1,2.
\end{aligned}$$

Burada $g_j(x,y)$ ile enfekte-olmayan denklemlerin sağ tarafları gösterilmektedir. Hastalıksız

denge noktası

$$\mathscr{E}_0 = \left(0,0,0,\frac{\alpha}{\gamma},0\right)$$

dir. Bu durumda doğurganlık ve geçiş matrisleri sırasıyla

$$F = \left[\frac{\partial \mathscr{F}_i(x,y)}{\partial x_j}\right]_{\mathscr{E}_0} = \begin{bmatrix} \beta P & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}_{\mathscr{E}_0} = \begin{bmatrix} \frac{\alpha\beta}{\gamma} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

ve

$$V = \left[\frac{\partial \mathscr{V}_i(x,y)}{\partial x_j}\right]_{\mathscr{E}_0} = \begin{bmatrix} \gamma+\delta+\varepsilon & -\zeta & 0 \\ -\delta(1-\eta) & \gamma+\zeta & 0 \\ -\varepsilon & 0 & \gamma+\nu \end{bmatrix}$$

şeklindedir.

$$V^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\gamma+\zeta}{(\gamma+\zeta)(\delta+\gamma+\varepsilon)+\zeta\delta(\eta-1)} & \frac{\zeta}{(\gamma+\zeta)(\delta+\gamma+\varepsilon)+\zeta\delta(\eta-1)} & 0 \\ \frac{\delta(1-\eta)}{(\gamma+\zeta)(\delta+\gamma+\varepsilon)+\zeta\delta(\eta-1)} & \frac{\delta+\gamma+\varepsilon}{(\gamma+\zeta)(\delta+\gamma+\varepsilon)+\zeta\delta(\eta-1)} & 0 \\ \frac{\varepsilon(\gamma+\zeta)}{(\gamma+\nu)[(\gamma+\zeta)(\delta+\gamma+\varepsilon)+\zeta\delta(\eta-1)]} & \frac{\varepsilon\zeta}{(\gamma+\nu)[(\gamma+\zeta)(\delta+\gamma+\varepsilon)+\zeta\delta(\eta-1)]} & \frac{(\gamma+\zeta)(\delta+\gamma+\varepsilon)+\zeta\delta(\eta-1)}{(\gamma+\nu)[(\gamma+\zeta)(\delta+\gamma+\varepsilon)+\zeta\delta(\eta-1)]} \end{pmatrix}$$

olduğundan yeni nesil matrisi

$$FV^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\frac{\beta\alpha}{\gamma}(\gamma+\zeta)}{(\gamma+\zeta)(\delta+\gamma+\varepsilon)+\zeta\delta(\eta-1)} & \frac{\frac{\beta\alpha}{\gamma}\zeta}{(\gamma+\zeta)(\delta+\gamma+\varepsilon)+\zeta\delta(\eta-1)} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

olarak hesaplanır. Böylece temel üreme sayısı

$$\mathfrak{R}_0 = FV^{-1} = \frac{\frac{\beta\alpha}{\gamma}(\gamma+\zeta)}{(\gamma+\zeta)(\delta+\gamma+\varepsilon)+\zeta\delta(\eta-1)}$$

bulunur.

Örnek 2.2.35. (1.10) *modeli ele alınsın. Modelin enfekte ve enfekte-olmayan kompartmanları sırasıyla* $x = (E_h, I_h, Q_h, H_h, I_c, I_a)$ *ve* $y = (S_h, V_h, R_h, S_a)$ *vektörleri ile gösterilsin. Bu durumda,*

$$\chi_1 = \mu_h + \alpha_1, \quad \chi_2 = \mu_h + \delta_{h_1} + \alpha_4 + \alpha_5 + \omega_1, \quad \chi_3 = \mu_h + \delta_{h_2} + \nu + \theta,$$

$$\chi_4 = \mu_h + \delta_{h_3} + \omega_2 + \eta, \quad \chi_5 = \mu_h + \delta_{h_4} + \gamma_c$$

ve

$$\mathscr{F} = \begin{bmatrix} (1-\kappa)(\beta_1 I_a + \beta_2 I_h) S_h \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \beta_3 S_a I_a \end{bmatrix} \quad ve \quad \mathscr{V} = \begin{bmatrix} \chi_1 E_h \\ \chi_2 I_h - \alpha_1 E_h \\ \chi_3 Q_h - \alpha_4 I_h \\ \chi_4 H_h - \alpha_5 I_h - \nu Q_h \\ \chi_5 I_c - \omega_1 I_h - \omega_2 H_h \\ \mu_a I_a \end{bmatrix}$$

olmak üzere, (1.10) *modeli aşağıdaki gibi yazılabilir:*

$$\begin{aligned} \frac{dx_i}{dt} &= \mathscr{F}_i(x,y) - \mathscr{V}_i(x,y), \quad i = 1,2,3, \\ \frac{dy_j}{dt} &= g_j(x,y), \qquad\qquad\quad j = 1,2,3. \end{aligned}$$

Burada $g_j(x,y)$ *ile enfekte-olmayan denklemlerin sağ tarafları gösterilmektedir. Hastalıksız denge noktası*

$$\mathscr{E}_0 = \left(0,0,0,0,0,0, \frac{\Lambda_h(\mu_h+q)}{\mu_h(\mu_h+p+q)}, \frac{p\Lambda_h}{\mu_h(\mu_h+p+q)}, 0, \frac{\Lambda_a}{\mu_a}\right)$$

olur. Bu durumda doğurganlık matrisi

$$F = \left[\frac{\partial \mathscr{F}_i(x,y)}{\partial x_j}\right]_{\mathscr{E}_0} = \begin{bmatrix} 0 & (1-\kappa)\beta_2 S_h & 0 & 0 & 0 & (1-\kappa)\beta_1 S_h \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_3 S_a \end{bmatrix}_{\mathscr{E}_0}$$

$$= \begin{bmatrix} 0 & \frac{(1-\kappa)\beta_2\Lambda_h(\mu_h+q)}{\mu_h(\mu_h+p+q)} & 0 & 0 & 0 & \frac{(1-\kappa)\beta_1\Lambda_h(\mu_h+q)}{\mu_h(\mu_h+p+q)} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\beta_3\Lambda_a}{\mu_a} \end{bmatrix}$$

bulunur. Geçiş matrisi ise

$$V=\left[\frac{\partial \mathscr{V}_i(x,y)}{\partial x_j}\right]_{\mathscr{E}_0}=\begin{bmatrix} \chi_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\alpha_1 & \chi_2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\alpha_4 & \chi_3 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\alpha_5 & -v & \chi_4 & 0 & 0 \\ 0 & -\omega_1 & 0 & -\omega_2 & \chi_5 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mu_a \end{bmatrix}$$

şeklindedir.

$$a_{11}=\frac{1}{\chi_1},\quad a_{21}=\frac{\alpha_1}{\chi_1\chi_2},\quad a_{22}=\frac{1}{\chi_2},\quad a_{31}=\frac{\alpha_1\alpha_4}{\chi_1\chi_2\chi_3},\quad a_{32}=\frac{\alpha_4}{\chi_2\chi_3},\quad a_{33}=\frac{1}{\chi_3},$$

$$a_{41}=\frac{\alpha_1\alpha_5\chi_3+\alpha_1\alpha_4 v}{\chi_1\chi_2\chi_3\chi_4},\quad a_{42}=\frac{\alpha_5\chi 4+\alpha_4 v}{\chi_2\chi_3\chi_4},\quad a_{43}=\frac{v}{\chi_3\chi_4},\quad a_{44}=\frac{1}{\chi_4},$$

$$a_{51}=\frac{\alpha_1\omega_1\chi_3\chi_4+\alpha_1\alpha_5\omega_2\chi_3+\alpha_1\alpha_4 v\omega_2}{\chi_1\chi_2\chi_3\chi_4\chi_5},\quad a_{52}=\frac{\omega_1\chi_3\chi_4+\omega_2\alpha_5\chi_3+\omega_2\alpha_4 v}{\chi_2\chi_3\chi_4\chi_5},$$

$$a_{53}=\frac{\omega_2 v}{\chi_3\chi_4\chi_5},\quad a_{54}=\frac{\omega_2}{\chi_4\chi_5},\quad a_{55}=\frac{1}{\chi_5},\quad a_{66}=\frac{1}{\mu_a}$$

olmak üzere

$$V^{-1}=\frac{1}{\det V}adjV=\begin{bmatrix} a_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_{21} & a_{22} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} & 0 & 0 & 0 \\ a_{41} & a_{42} & a_{43} & a_{44} & 0 & 0 \\ a_{51} & a_{52} & a_{53} & a_{54} & a_{55} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a_{66} \end{bmatrix}$$

şeklindedir. Böylece yeni nesil matrisi

$$FV^{-1}=\begin{bmatrix} \frac{(1-\kappa)\alpha_1\beta_2\Lambda_h(\mu_h+q)}{\mu_h(\mu_h+p+q)\chi_1\chi_2} & \frac{(1-\kappa)\beta_2\Lambda_h(\mu_h+q)}{\mu_h(\mu_h+p+q)\chi_2} & 0 & 0 & 0 & \frac{(1-\kappa)\beta_1\Lambda_h(\mu_h+q)}{\mu_h\mu_a(\mu_h+p+q)} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\beta_3 S_a}{\mu_a} \end{bmatrix}$$

olarak hesaplanır. Dolayısıyla

$$\mathfrak{R}_0^h=\frac{(1-\kappa)\alpha_1\beta_2\Lambda_h(\mu_h+q)}{\mu_h(\mu_h+p+q)(\mu_h+\alpha_1)(\mu_h+\delta_{h_1}+\alpha_4+\alpha_5+\omega_1)},\quad \mathfrak{R}_0^a=\frac{\beta_3 S_a}{\mu_a}$$

olmak üzere temel üreme sayısı $\mathfrak{R}_0=FV^{-1}=\max\{\mathfrak{R}_0^h,\mathfrak{R}_0^a\}$ *bulunur.*

2.2.3 Çatallanma Analizi

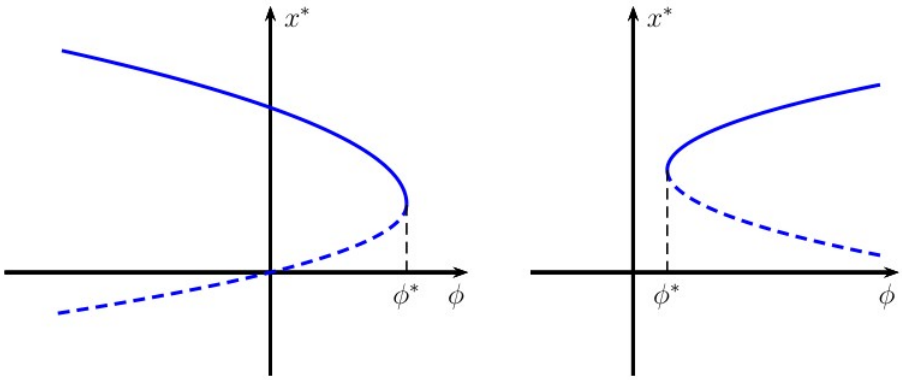
Bir parametrenin değişimiyle birlikte diferansiyel denklem sisteminin dinamikleri de değişebilir. Örneğin bir denge noktası kararlıyken kararsız hale gelebilir ve periyodik bir çözüm ortaya çıkabilir. Ya da kararlı bir denge noktası kararsız hale gelirken yeni bir kararlı denge noktası ortaya çıkabilir. Bu değişimin gerçekleştiği parametre değerine çatallanma değeri ve değiştirilen parametreye çatallanma parametresi denir. Sistemin dinamiklerinde meydana gelen değişime göre ortaya farklı çatallanma türleri meydana gelebilir.

Tanım 2.2.36. *Denge noktalarının çatallanma parametresine bağlı bir fonksiyon olarak çizildiği bir grafiğe çatallanma diyagramı adı verilir. Bu diyagram, düzlemde yatay ekseni çatallanma parametresini gösteren bir eğri grafiğidir. Genellikle, eğrinin kararsız kısımları kesikli çizgiler ile kararlı kısımları ise düz çizgiler ile belirtilir.*

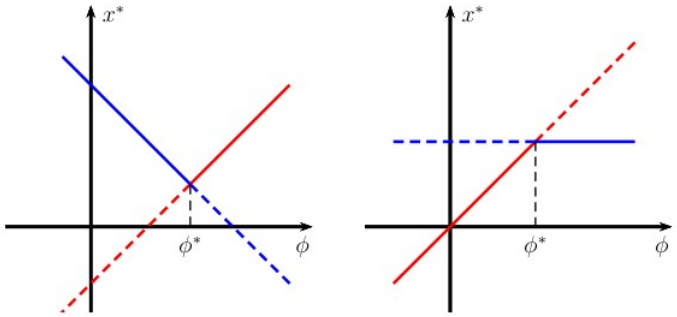
Tanım 2.2.37. *Çatallanma değerinin bir tarafında denge noktası bulunmayıp, diğer tarafında biri kararlı biri kararsız olan iki denge noktası bulunan çatallanma türüne bir eyer-düğüm çatallanması adı verilir (bkz. Şekil 2.10).*

Tanım 2.2.38. *Çatallanma değerinden önce ve sonra aynı sayıda denge noktası bulunan, ancak bunların kararlılıklarının değiştiği çatallanma türüne transkritik çatallanma denir (bkz. Şekil 2.11).*

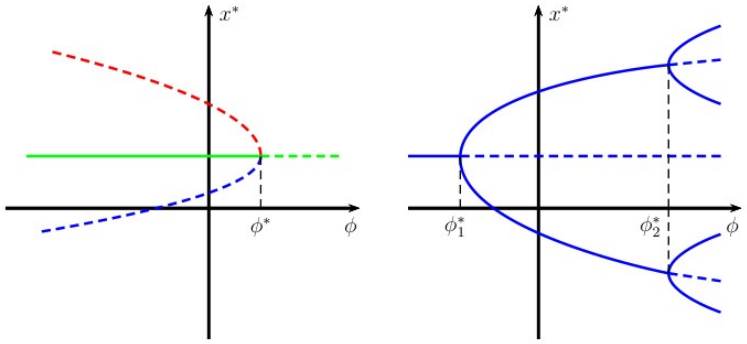
Tanım 2.2.39. *Çatallanma değerinden önce kararlı bir denge noktası bulunup, çatallanma değerinden sonra bu denge noktasının kararsız hale geldiği ve iki yeni kararlı denge noktasının ortaya çıktığı çatallanma türüne süperkritik dirgen çatallanması denir. Tersine, çatallanma değerinden önce biri kararlı ikisi kararsız üç denge noktası bulup, çatallanma değerinden sonra bir tek kararsız denge noktasının bulunduğu çatallanma türüne subkritik dirgen çatallanma adı verilir (bkz. Şekil 2.12).*



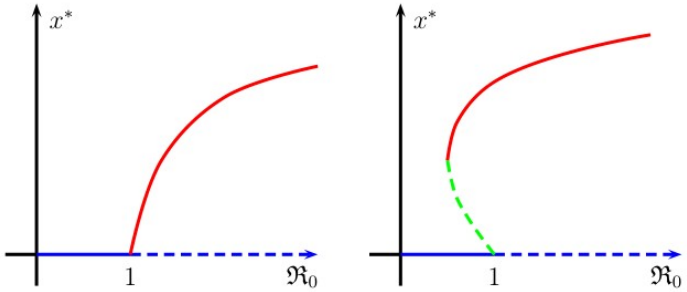
Şekil 2.10 $\phi = \phi^*$ çatallanma değerinde meydana gelen eyer-düğüm çatallanmaları.



Şekil 2.11 $\phi = \phi^*$ çatallanma değerinde meydana gelen transkritik çatallanmalar.



Şekil 2.12 $\phi^*, \phi_1^*, \phi_2^*$ çatallanma değerlerinde meydana gelen dirgen çatallanmalar.



Şekil 2.13 $\Re_0 = 1$'de meydana gelen ileri ve geri çatallanmalar.

Uyarı 2.2.40. *Epidemik modellerde genellikle* $\Re_0 = 1$ *değerinde ileri veya geri çatallanma olarak adlandırılan iki farklı çatallanma türü ortaya çıkar. İleri çatallanmada,* $\Re_0$ *değeri 1'i aştığında hastalıksız denge noktası kararlılığını kaybeder ve ortaya kararlı bir pozitif denge noktası çıkar. Geriye çatallanmada ise* $\Re_0$ *değeri 1'den küçük iken iki pozitif denge noktası ortaya çıkar. Bunlardan daha büyük olan, hastalıksız denge noktası ile birlikte kararlı iken küçük olan kararsızdır. Dolayısıyla hastalıksız denge noktası global asimptotik kararlı olamaz. Geriye çatallanma epidemiyolojik olarak şunu söyler: Hastalığı ortadan kaldırmak için yalnızca* $\Re_0$ *temel üreme sayısını 1'in altına düşürmek yeterli değildir (bkz. Şekil 2.13).*

Teorem 2.2.41. *$f : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R} \to \mathbb{R}^n$, $f \in C^2$, $x \in \mathbb{R}^n$ ve $\phi \in \mathbb{R}$ bir parametre olmak üzere*

$$\frac{dx}{dt} = f(x, \phi)$$

sistemi verilsin. 0 sistemin bir denge noktası, yani her ϕ için $f(0, \phi) \equiv 0$ olsun. Aşağıdaki kabuller geçerli olsun:

(K1) Sistemin $\phi = 0$ iken 0 denge noktasındaki lineerleştirmesi

$$A = D_x f(0,0) = \frac{\partial f_i}{\partial x_j}(0,0)$$

olsun. Sıfır A'nın basit bir özdeğeri olsun ve A'nın diğer tüm özdeğerleri negatif reel kısımlı olsun.

(K2) A matrisi sıfır özdeğerine karşılık gelen negatif olmayan bir w sağ özvektörüne ve bir v sol özvektörüne sahip olsun.

f'nin k-ninci bileşeni f_k olmak üzere aşağıdaki parametreler tanımlansın:

$$\begin{aligned} a &= \sum_{k,i,j=1}^{n} v_k w_i w_j \frac{\partial^2 f_k}{\partial x_i \partial x_j}(0,0), \\ b &= \sum_{k,i=1}^{n} v_k w_i \frac{\partial^2 f_k}{\partial x_i \partial \phi}(0,0). \end{aligned}$$

Bu durumda sistemin sıfır civarındaki lokal dinamikleri a ve b'nin işaretleri ile tamamen belirlenebilir. $|\phi| \ll 1$ olmak üzere aşağıdakiler geçerlidir:

(i) $a > 0$ ve $b > 0$ olsun. Bu durumda

- *$\phi < 0$ ise 0 lokal asimptotik kararlıdır, kararsız bir pozitif denge noktası mevcuttur.*
- *$\phi > 0$ ise 0 kararsızdır, lokal asimptotik kararlı bir negatif denge noktası mevcuttur.*

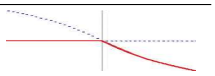
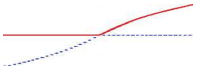
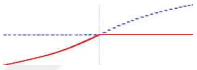
(ii) $a < 0$ ve $b < 0$ olsun. Bu durumda

- *$\phi < 0$ ise 0 kararsızdır, lokal asimptotik kararlı bir pozitif denge noktası mevcuttur.*
- *$\phi > 0$ ise 0 lokal asimptotik kararlıdır ve kararsız bir negatif denge noktası mevcuttur.*

(iii) $a > 0$ ve $b < 0$ olsun. Bu durumda

- *$\phi < 0$ ise 0 kararsızdır, lokal asimptotik kararlı bir negatif denge noktası mevcuttur.*

Çizelge 2.3 Çatallanma diyagramlarında dikey eksen x^* denge noktalarını, yatay eksen ϕ parametresini temsil etmektedir. Düz ve kesikli çizgiler sırasıyla kararlılık ve kararsızlığı belirtmektedir.

a ve b	0'ın Kararlılığı	x^*'ın Kararlılık ve İşareti	Diyagram
a>0, b>0	$\phi < 0$, Kararlı $\phi > 0$, Kararsız	$\phi < 0, x^* > 0$, Kararsız $\phi > 0, x^* < 0$, Kararlı	
a<0, b<0	$\phi < 0$, Kararsız $\phi > 0$, Kararlı	$\phi < 0, x^* > 0$, Kararlı $\phi > 0, x^* < 0$, Kararsız	
a<0, b>0	$\phi < 0$, Kararlı $\phi > 0$, Kararsız	$\phi < 0, x^* < 0$, Kararsız $\phi > 0, x^* > 0$, Kararlı	
a>0, b<0	$\phi < 0$, Kararsız $\phi > 0$, Kararlı	$\phi < 0, x^* < 0$, Kararlı $\phi > 0, x^* > 0$, Kararsız	

- $\phi > 0$ *ise 0 lokal asimptotik kararlıdır ve kararsız bir pozitif denge noktası mevcuttur.*

(iv) $a < 0$ *ve* $b > 0$ *olsun. Bu durumda*

- $\phi < 0$ *ise 0 lokal asimptotik kararlıdır, kararsız bir negatif denge noktası mevcuttur.*
- $\phi > 0$ *ise 0 kararsızdır ve lokal asimptotik kararlı bir pozitif denge noktası mevcuttur.*

Hastalıksız denge pozitif bileşenlere sahip olduğundan, w'nın tüm bileşenleri pozitif olmak zorunda değildir. Hastalıksız dengenin pozitif bileşenlerine karşılık gelen bileşenleri negatif olabilir. Ancak hastalıksız dengedeki sıfır bileşenlerine karşılık gelen bileşenleri pozitif olmalıdır. Bu teoremin sonuçları Çizelge 2.3 ile özetlenmiştir.

Uyarı 2.2.42. $a > 0$ *ve* $b > 0$ *ise* $\phi = 0$*'da bir geriye çatallanma meydana gelir.*

2.2.4 Hassaslık Analizi

Epidemiyolojide temel üreme sayısı, denge prevalansı ve denge insidansı gibi durağan nicelikler vardır. Bu nicelikler diferansiyel denklem sisteminin parametrelerine bağlıdır. Bu niceliklerin parametrelerdeki değişimlere nasıl tepki verdiği bilinmek istenir. Hassaslık analizinin amacı, hangi parametrelerin nicelikler üzerinde en etkili olduğunu niteliksel olarak belirlemektir. Bir niceliğin bir parametrenin değişiminden kaynaklanan değişiminin incelenmesine lokal hassasiyet analizi denir. Global hassasiyet analizi ise tüm parametre değerlerindeki değişimden

kaynaklanan değişimin incelenmesidir. Modelin bir Q niceliğinin p parametresine göre hassasiyeti

$$S_Q^p = \frac{\partial Q}{\partial p}$$

ile hesaplanır. Bu tanım lokaldir. Çünkü hassasiyet, p dahil tüm parametreler sabit tutularak hesaplanmıştır. Dolayısıyla bu yaklaşım parametrelerin eş zamanlı değişimini dikkate almaz. Bu bakımdan, p parametresindeki yüzdelik değişime göre Q niceliğindeki yüzdelik değişimi veren esneklik kavramı çok daha kullanışlıdır. Q niceliğinin p parametresine göre esnekliği

$$\varepsilon_Q^p = \frac{\partial Q}{\partial p}\frac{p}{Q}$$

ile hesaplanır. Esneklik, normalize edilmiş hassasiyet olarak da anılır. Bu tezde, bir Q niceliğinin p parametresine göre normalize edilmiş hassasiyeti, hassaslık indeksi olarak adlandırılacaktır.

Hassaslık indeksi pozitif, negatif veya sıfır olabilir. Bir parametrenin hassaslık indeksi sıfır ise bu parametrenin ilgili niceliğin değişimine bir etkisi yok demektir. Pozitif hassaslık indekslerine sahip parametrelerin büyümesi, ilgili nicelikte bir büyümeye yol açar; bu parametrelerin küçülmesi ise nicelikte küçülmeye yol açar. Buna karşın negatif indekslere sahip parametrelerin büyümesi ilgili nicelikte küçülmeye yol açar. Dolayısıyla bir Q niceliğinin değerini küçültmede en etkili yaklaşım, hassaslık indeksi en büyük olan parametre değerlerini küçültmek ve hassaslık indeksi en küçük olan parametre değerlerini büyütmek hedeflenebilir.

2.2.5 Optimal Kontrol

Bulaşıcı hastalıkların yayılımının önlenmesi ve kontrolü için alınan tedbirler aşılama, tedavi, karantina, izolasyon ve proflaksi şeklinde verilebilir. Bu tedbirler modellere birer parametre sabiti olarak eklenebilir. Ancak gerçekte bu stratejiler zamana göre değişkendir. Zamanla değişen kontrol stratejilerinin optimalini üretmek için kullanılan matematiksel teoriye optimal kontrol teorisi denir.

Tanım 2.2.43. (2.1) *sistemi $x(0) = x_0$ başlangıç koşulu ile verilsin. Sistemin sağ tarafı bir $u = u(t)$ değişkenine bağlı olsun. Bu durumda* (2.1) *sistemi*

$$x' = f(x,u), \quad x(0) = x_0, \quad x(T) \text{ serbest} \tag{2.5}$$

formunda yazılabilir. Bu sisteme, kontrol sistemi denir. Burada $A \subset R^m$ olmak üzere $u : [0,\infty) \to A$ fonksiyonuna kontrol adı verilir. T kontrolün bitiş zamanını gösterir.

(2.5) problemi bu haliyle bir çözüme sahip değildir. Çünkü kontrol fonksiyonu keyfi olabilir. Bu

nedenle, bir anlamda en iyi kontrolü bulmak gerekir. Hastalık-kontrol modellerinde, prevalansı ve/veya hastalığı kontrol etmenin maliyetini minimize edecek bir kontrol aranır. Bu amaçla bir getiri fonksiyoneli tanımlanır.

Tanım 2.2.44. *Uygun kontroller kümesi*

$$\mathscr{A} = \{u(t) \in L^1(0,T) \mid u(t) \in A\}$$

ile gösterilsin. Belirli bir $u(t)$ kontrolü için (2.5) kontrol sisteminin çözümü $x(t)$ olsun. Bir $g : \mathbb{R}^n \times A \to \mathbb{R}$ fonksiyonu ve T bitiş zamanı verilsin. Bu durumda

$$\mathscr{P}(u) := \int_0^T g(x(t),u(t))dt$$

fonksiyonuna bir getiri fonksiyoneli denir. Burada amaç, getiri fonksiyonelini minimize eden bir $u^*(t)$ kontrolü bulmak, yani

$$\mathscr{P}(u^*) = \min_{u \in \mathscr{A}} \mathscr{P}(u)$$

problemini çözmektir. Böyle bir $u^*(t)$ kontrolü mevcut ise buna bir optimal kontrol adı verilir. Buna karşılık gelen çözüm x^* ile gösterilirse, (x^*,u^*) ikilisine bir optimal kontrol çifti denir.

Teorem 2.2.45 (Filippov-Cesari Varlık Teoremi)**.** *Her $(t,x) \in \mathbb{R}^{n+1}$ için*

$$N(t,x) = \{(g(x,u) + \xi, f(x,u)) \mid \xi \leq 0, u \in A\}$$

kümesi tanımlansın. Aşağıdaki ifadeler geçerli olsun:

(i) Her (t,x) için $N(t,x)$ konvekstir.

(ii) A kompakttır.

(iii) Her $t \in (0,T)$ ve uygun (x,u) çifti için $\|x(t)\| \leq K$ olacak şekilde bir $K > 0$ sabiti vardır.

Bu durumda $u^*(t) \in \mathscr{A}$ olmak üzere bir $(x^*(t),u^*(t))$ kontrol çifti mevcuttur.

Uyarı 2.2.46. *Eğer bir çözüm varsa, Pontragin Minimum Prensibi ile bulunabilir. Öncelikle zamana bağlı bir Langrange çarpanı vektörü $\lambda(t)$ tanımlanır. Bu vektörün girdilerine sistemin adjoint değişkenleri denir. Sonra her $t \in [0,T]$ için aşağıda verildiği gibi bir H Hamiltonian'ı tanımlanır:*

$$H(x(t),u(t),\lambda(t)) = g(x(t),u(t)) + \sum_{i=1}^{n} \lambda_i(t) f_i(x(t),u(t)). \tag{2.6}$$

Teorem 2.2.47 (Pontryagin Minimum Prensibi)**.** *$t \in [0,T]$ olmak üzere $u^*(t)$ kontrolü ve karşılık gelen $x^*(t)$ yörüngesi verilsin. Bu durumda,*

$$\lambda'(t) = -\frac{\partial H(x(t),u(t),\lambda(t))}{\partial x}, \quad \lambda(T) = 0$$

adjoint sistemin çözümü olan sıfırdan farklı bir $\lambda^*(t)$ adjoint vektör fonksiyonu mevcut ve Hamiltonian fonksiyonu için

$$H(x^*(t),u^*(t),\lambda^*(t)) = \min_{u\in\mathscr{A}} H(x^*(t),u(t),\lambda^*(t))$$

sağlanıyorsa, $(u^*(t),x^*(t))$ çifti bir optimal çözümdür.

Uyarı 2.2.48. *Hamiltonianı optimize etmek için gerekli koşullar şunlardır:*

$$\begin{aligned}
&\textit{Optimallik denklemi:} \quad \frac{\partial H}{\partial u} = 0 \Rightarrow g_u + \sum_{i=1}^{n} \lambda_i(t)(f_i)_u = 0,\\
&\textit{Adjoint denklem:} \quad \lambda_i'(t) = -\frac{\partial H(x(t),u(t),\lambda(t))}{\partial x_i} \Rightarrow \lambda_i'(t) = -g_{x_i} - \sum_{i=1}^{n} \lambda_i(t)(f_i)_{x_i},\\
&\textit{Çaprazlık koşulu:} \quad \lambda(T) = 0.
\end{aligned}$$

Ayrıca minimizasyon için

$$\frac{\partial^2 H}{\partial u^2}(u^*) \geq 0$$

olmalıdır.

Teorem 2.2.49 (Mangasarian Teoremi)**.** *Aşağıdaki ifadeler geçerli olsun:*

(i) A konvekstir.

(ii) $\partial g/\partial u_j$ ve $\partial f_i/\partial u_j$ kısmi türevlerinin tümü mevcut ve süreklidir.

(iii) $(x^*(t),u^*(t))$ ikilisi Pontryagin Minimum Prensibi'ndeki tüm koşulları sağlar.

(iv) Her $t \in [0,T]$ için $H(t,x,u)$, (x,u)'ya göre konkavdır.

Bu durumda $(x^*(t),u^*(t))$ problemin bir çözümüdür. Eğer $H(t,x,u)$, (x,u)'ya göre kesin konkav ise çözüm tektir.

2.3 FARK DENKLEMLERİ

Sürekli popülasyon modelleri, zaman içinde kesintisiz olarak gerçekleşen demografik ve epidemik süreçleri tanımlar. Örneğin popülasyonda doğum ve ölümlerin sürekli bir biçimde ger-

çekleştiği varsayılır. Ancak birçok böcek ve bitki popülasyonunun birbiriyle örtüşmeyen nesilleri vardır. Bu tür popülasyonlar yılın belirli zaman aralıklarında ürerler. Ayrıca popülasyon sayımları belirli zamanlarda yapılır. Pratikte birçok biyolojik süreç belirli zaman aralıklarında gözlemlenmekte veya kaydedilmektedir. Özellikle bulaşıcı hastalıkların seyrine ilişkin veriler genellikle gün, hafta veya ay gibi ayrık zaman dilimlerinde elde edilir. Bu nedenle insan veya hayvan popülasyonlarında bulaşıcı hastalıkların modellenmesi, ayrık zaman adımları üzerinden daha uygun biçimde gerçekleştirilebilir. Fark denklemleri, ayrık zamanlı süreçlerin matematiksel ifadesi olup, özellikle biyolojik ve epidemiyolojik modellerde popülasyonların veya hastalık yayılımının dönemsel değişimini incelemek için kullanılır. Bu alt başlıkta, tez kapsamında ele alınacak ayrık-zamanlı modellerin analizi için gerekli teorik altyapı sunulacaktır. Başlıca [4, 72, 141, 153] numaralı referanslardan yararlanılmıştır.

2.3.1 Kararlılık Analizi

Ayrık zamanlı sistemler için kararlılık analizi, sürekli sistemlerdeki yaklaşıma benzer şekilde denge noktalarının uzun vadeli davranışlarını incelemeye dayanır. Sürekli ve ayrık sistemlerde kullanılan yöntemler formal açıdan farklı görünse de, pratikte benzer biyolojik yorumlara ulaşılmasını sağlar.

Tanım 2.3.1. *$x_n \in \mathbb{R}^k$, $f = (f_1, f_2, \ldots, f_k) \in C[\mathbb{R}^k, \mathbb{R}^k]$ olmak üzere*

$$x_{n+1} = f(x_n) \tag{2.7}$$

sistemi verilsin. $f(x^*) = x^*$ denkleminin her bir çözümüne (2.7) *sisteminin bir denge noktası denir.*

Tanım 2.3.2. (2.7) *sistemi, bir x^* denge noktası ve $\varepsilon > 0$, $n_0 \geq 0$ sayıları verilsin. Eğer bir $\delta > 0$ sayısı,*

$$\|x_0 - x^*\| < \delta$$

özelliğini sağlayan her x_n çözümü için, $n \geq n_0$ iken

$$\|x_n - x^*\| < \varepsilon$$

olacak şekilde bulunabiliyorsa x^* kararlıdır.

Tanım 2.3.3. (2.7) *sistemi ve bir x^* kararlı denge noktası verilsin. Eğer bir $\delta_0 > 0$ sayısı*

$$\|x_0 - x^*\| < \delta_0$$

özelliğini sağlayan her x_n çözümü için, $n \geq n_0$ iken

$$\lim_{n\to\infty} x_n = x^*$$

olacak şekilde bulunabiliyorsa x^* lokal asimptotik kararlıdır.

Teorem 2.3.4. (2.7) *sistemi ve bir x^* denge noktası verilsin. f_i fonksiyonları en az iki kez türevlenebilir olmak üzere, sistemin x^* noktasındaki Jacobian matrisi*

$$J(x^*) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(x^*) & \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(x^*) & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_k}(x^*) \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(x^*) & \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(x^*) & \cdots & \frac{\partial f_2}{\partial x_k}(x^*) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_k}{\partial x_1}(x^*) & \frac{\partial f_k}{\partial x_2}(x^*) & \cdots & \frac{\partial f_k}{\partial x_k}(x^*) \end{pmatrix} \tag{2.8}$$

ile verilir. (2.8) matrisinin özdeğerleri λ_i, $i = 1,2,\ldots,k$ olsun. x^* noktasının lokal asimptotik kararlı olması için gerek ve yeter koşul tüm özdeğerlerin birim disk içinde kalması, yani

$$|\lambda_i| < 1, \quad i = 1,2,\ldots,k$$

olmasıdır. $\exists i = 1,2,\ldots,k$ için $|\lambda_i| > 1$ ise x^* kararsızdır.

Tanım 2.3.5 (Schur-Cohn Kriteri)**.** (2.8) *matrisinin karakteristik polinomu*

$$p(\lambda) = \lambda^k + p_1\lambda^{k-1} + \cdots + p_k$$

olsun. Bu durumda, tüm özdeğerler birim disk içindedir ancak ve ancak aşağıdaki koşullar sağlanır:

(i) $p(1) > 0$,

(ii) $(-1)^k p(-1) > 0$,

(iii) $(k-1)\times(k-1)$ *matrisler*

$$B_{k-1}^{\pm} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ a_1 & 1 & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ a_{k-3} & a_{k-4} & \cdots & 1 & 0 \\ a_{k-2} & a_{k-3} & \cdots & a_1 & 1 \end{pmatrix} \pm \begin{pmatrix} 0 & 0 & \cdots & 0 & a_k \\ 0 & 0 & \cdots & a_k & a_{k-1} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & a_k & \cdots & a_4 & a_3 \\ a_k & a_{k-1} & \cdots & a_3 & a_2 \end{pmatrix}$$

pozitif iç matrislidir.

Çizelge 2.4 ile $k = 2,3$ değerleri için Schur-Cohn koşulları sunulmuştur.

Çizelge 2.4 Schur-Cohn koşulları.

n	Schur-Cohn koşulları
2	$\|p_1\| < 1 + p_2 < 2$
3	$\|p_1 + p_3\| < 1 + p_2, \quad \|p_2 - p_1 p_3\| < 1 - p_3^2$

Tanım 2.3.6. *Bir $\Omega \subset \mathbb{R}^k$ kümesi verilsin. Her $x_0 \in \Omega$ için $f^n(x_0) \in \Omega$ oluyorsa Ω kümesine* (2.7) *sisteminin pozitif invaryant bir kümesi denir.*

Tanım 2.3.7. (2.7) *sistemi ve bir x^* denge noktası verilsin. Aşağıdaki özellikleri sağlayan bir $V : \mathbb{R}^k \to \mathbb{R}$ fonksiyonu, $\mathbb{R}^k$ üzerinde pozitif tanımlıdır:*

(i) $V(x^*) = 0$,

(ii) $V(x_n) > 0$, $x_n \neq x^*$.

Tanım 2.3.8. *$\Omega \subset \mathbb{R}^k$ olmak üzere bir $V : \Omega \to \mathbb{R}$ sürekli fonksiyonu verilsin. Her $x_n, f(x_n) \in \Omega$ için*

$$\Delta V(x_n) = V(x_{n+1}) - V(x_n) \leq 0$$

oluyorsa V'ye bir Lyapunov fonksiyonu denir.

Teorem 2.3.9 (Lyapunov Kararlılık Teoremi)**.** (2.7) *sistemi, bir x^* denge noktası ve $V : \Omega \to \mathbb{R}$ Lyapunov fonksiyonu verilsin. Bu durumda*

(i) V pozitif tanımlı ise x^* kararlıdır.

(ii) V pozitif tanımlı ve her $x_n, f(x_n) \in \Omega$ ve $x_n \neq x^*$ için

$$\Delta V(x_n) < 0 \tag{2.9}$$

oluyorsa x^* lokal asimptotik kararlıdır.

(iii) V pozitif tanımlı, (2.9) *geçerli ve $\Omega = \mathbb{R}^k$ olsun. Eğer*

$$\lim_{\|x_n\| \to \infty} V(x_n) = \infty$$

oluyorsa x^* global asimptotik kararlıdır.

Teorem 2.3.10 (LaSalle İnvaryantlık Prensibi)**.** (2.7) *sistemi ve bir x^* denge noktası verilsin. $V : \Omega \to \mathbb{R}$ Lyapunov fonksiyonu pozitif tanımlı ve her $x_n, f(x_n) \in \Omega$ için*

$$\Delta V(x_n) \leq 0$$

olsun. Eğer

$$M = \{x \in \bar{\Omega} \mid \Delta V(x_n) = 0\}$$

invaryant kümesi yalnızca x^* noktasını içeriyorsa, x^* global asimptotik kararlıdır.

2.3.2 Temel Üreme Sayısı

Ayrık-zamanlı epidemiyolojik modellerin temel üreme sayısını hesaplamak için yeni nesil metodunun ayrık analojisi kullanılabilir.

Teorem 2.3.11. *Sistemin bağımlı değişkenleri $x = (x^1, \ldots, x^m)^T$ ve $F : \mathbb{R}^m_+ \to \mathbb{R}^m_+$, $F \in C^1(\mathbb{R}^m_+)$ olmak üzere sistem*

$$x_{n+1} = F(x_n), \quad n = 0, 1, \ldots$$

şeklinde yazılsın. Enfekte kompartmanlar $y = (y^1, \ldots, y^k)$ vektörü ile, enfekte-olmayan kompartmanlar $z = (z^{k+1}, \ldots, z^m)$ vektörü ile gösterilsin. Sürekli durumda olduğu gibi sistem denklemleri ilk $k < m$ değişken, enfekte kompartmanlara karşılık gelecek şekilde düzenlensin. Bu durumda sistem

$$\begin{pmatrix} y_{n+1} \\ z_{n+1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} F_0(x_n) \\ F_1(x_n) \end{pmatrix}$$

formunda yazılabilir. Sistemin bir tek hastalıksız denge noktasına sahip olduğu kabul edilsin ve bu denge noktası $(0, z^*)$ ile gösterilsin. Sistemin hastalıksız denge noktasındaki Jacobian matrisi J ve ξ_n pertürbasyon vektörü olmak üzere

$$\xi_{n+1} = J\xi_n$$

yazılabilir. Jacobian matris $m \times m$ ve aşağıdaki formdadır:

$$J = \begin{pmatrix} F+T & O \\ A & C \end{pmatrix}.$$

Burada $k \times k$ alt matrisler F ve T negatif olmayan matrisler ve O sıfır matrisidir. $F+T$ matrisi indirgenemez, $\rho(C) < 1$ ve $\rho(T) < 1$ olsun. Bu durumda yeni nesil matrisi

$$Q = F(I-T)^{-1}$$

olur ve temel üreme sayısı

$$\mathfrak{R}_0 = \rho(F(I-T)^{-1})$$

ile hesaplanır.

Örnek 2.3.12. (2.3) *modelinin aşağıda verilen ayrık formu ele alınsın:*

$$\begin{aligned} S_{n+1} &= \frac{S_n + h\Lambda}{1+h(\mu+\beta I_n)} = f_1(S_n, I_n, R_n), \\ I_{n+1} &= \frac{I_n + h\beta S_{n+1} I_n}{1+h(\mu+\delta+\nu)} = f_2(S_n, I_n, R_n), \\ R_{n+1} &= \frac{R_n + h\nu I_{n+1}}{1+h\mu} = f_3(S_n, I_n, R_n). \end{aligned} \tag{2.10}$$

(2.10) *modeli aslında* (2.3) *modelinin bir ayrıklaştırmasıdır. Burada h zaman adımını gösteren pozitif bir sabittir. Yeni nesil matris metodunu uygulamak için modelin enfekte ve enfekte-olmayan kompartmanları sırasıyla* $x = (I_n)$ *ve* $y = (S_n, R_n)$ *vektörleri ile gösterilsin. Bu durumda model*

$$\begin{pmatrix} I_{n+1} \\ S_{n+1} \\ R_{n+1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_2 \\ f_1 \\ f_3 \end{pmatrix}$$

şeklinde yazılabilir. Hastalıksız denge noktası $\mathscr{E}_0 = \left(0, \frac{\Lambda}{\mu}, 0\right)$ *olur. Hastalıksız dengede Jacobian matris*

$$J(\mathscr{E}_0) = \begin{pmatrix} f_{2_{I_n}}(\mathscr{E}_0) & f_{2_{S_n}}(\mathscr{E}_0) & f_{2_{R_n}}(\mathscr{E}_0) \\ f_{1_{I_n}}(\mathscr{E}_0) & f_{1_{S_n}}(\mathscr{E}_0) & f_{1_{R_n}}(\mathscr{E}_0) \\ f_{3_{I_n}}(\mathscr{E}_0) & f_{3_{S_n}}(\mathscr{E}_0) & f_{3_{R_n}}(\mathscr{E}_0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{1+h\frac{\beta\Lambda}{\mu}}{1+h(\mu+\delta+\nu)} & 0 & 0 \\ -\frac{h\frac{\beta\Lambda}{\mu}}{1+h\mu} & \frac{1}{1+h\mu} & 0 \\ \frac{h\nu\left(1+h\frac{\beta\Lambda}{\mu}\right)}{[1+h(\mu+\delta+\nu)](1+h\mu)} & 0 & \frac{1}{1+h\mu} \end{pmatrix}$$

şeklindedir.

$$F = \frac{h\frac{\beta\Lambda}{\mu}}{1+h(\mu+\delta+\nu)}, \quad T = \frac{1}{1+h(\mu+\delta+\nu)}, \quad O = (0 \quad 0)$$

$$A = \begin{pmatrix} -\frac{h\frac{\beta\Lambda}{\mu}}{1+h\mu} \\ \frac{h\nu\left(1+h\frac{\beta\Lambda}{\mu}\right)}{[1+h(\mu+\delta+\nu)](1+h\mu)} \end{pmatrix}, \quad C = \begin{pmatrix} \frac{1}{1+h\mu} & 0 \\ 0 & \frac{1}{1+h\mu} \end{pmatrix}$$

olmak üzere, Jacobian matris

$$J(\mathscr{E}_0) = \begin{pmatrix} F+T & O \\ A & C \end{pmatrix}$$

formundadır. Burada F ve T negatif olmayan, $F+T$ indirgenemez, $\rho(C) = \frac{1}{1+h\mu} < 1$ ve $\rho(T) = \frac{1}{1+h(\mu+\delta+v)} < 1$'dir. Böylece yeni nesil matrisi

$$\begin{aligned} F(I-T)^{-1} &= \frac{h\frac{\beta\Lambda}{\mu}}{1+h(\mu+\delta+v)} \frac{1}{1-\frac{1}{1+h(\mu+\delta+v)}} \\ &= \frac{\beta\Lambda}{\mu(\mu+\delta+v)} \end{aligned}$$

şeklindedir. Buradan, temel üreme sayısı

$$\mathfrak{R}_0 = \rho(F(I-T)^{-1}) = \frac{\beta\Lambda}{\mu(\mu+\delta+v)}$$

şeklinde elde edilir.

Örnek 2.3.13. *Aşağıda verilen ayrık-zamanlı model ele alınsın:*

$$\begin{aligned} S_{n+1} &= S_n + h\left[\Lambda - \frac{\beta S_n I_n}{1+\alpha I_n} - (p+\mu)S_n\right] = f_1(S_n, I_n, J_n, R_n), \\ I_{n+1} &= I_n + h\left[\frac{\beta S_n I_n}{1+\alpha I_n} - (\alpha+\mu)I_n\right] = f_2(S_n, I_n, J_n, R_n), \\ J_{n+1} &= J_n + h[\alpha I_n - (\tau+\delta+\mu)J_n] = f_3(S_n, I_n, J_n, R_n), \\ R_{n+1} &= R_n + h[pS_n + \tau J_n - \mu R_n] = f_4(S_n, I_n, J_n, R_n). \end{aligned}$$

Burada J ile izole edilen bireylerin sınıfı gösterilmektedir. Duyarlı bireyler bir p oranında aşılanarak hastalığa karşı bağışıklık kazanıp R sınıfına geçmektedirler. Enfekte bireyler bir α oranında izole edilerek tedaviye alınırlar. İzole edilen bireyler tedaviye yanıt vererek bir τ oranında iyileşebilir veya δ oranında hastalıktan dolayı hayatını kaybedebilir. Bu modelin enfekte ve enfekte-olmayan kompartmanları sırasıyla $x = (I_n, J_n)$ ve $y = (S_n, R_n)$ vektörleri ile gösterilsin. Bu durumda model

$$\begin{pmatrix} I_n \\ J_n \\ S_n \\ R_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_2 \\ f_3 \\ f_1 \\ f_4 \end{pmatrix}$$

şeklinde ifade edilebilir. Hastalıksız denge noktası

$$\mathscr{E}_0 = \left(0, 0, \frac{\Lambda}{p+\mu}, \frac{p\Lambda}{\mu(p+\mu)}\right)$$

olur. Hastalıksız dengede Jacobian matris

$$J(\mathscr{E}_0) = \begin{pmatrix} f_{2_{I_n}}(\mathscr{E}_0) & f_{2_{J_n}}(\mathscr{E}_0) & f_{2_{S_n}}(\mathscr{E}_0) & f_{2_{R_n}}(\mathscr{E}_0) \\ f_{3_{I_n}}(\mathscr{E}_0) & f_{3_{J_n}}(\mathscr{E}_0) & f_{3_{S_n}}(\mathscr{E}_0) & 3_{2_{R_n}}(\mathscr{E}_0) \\ f_{1_{I_n}}(\mathscr{E}_0) & f_{1_{J_n}}(\mathscr{E}_0) & f_{1_{S_n}}(\mathscr{E}_0) & f_{1_{R_n}}(\mathscr{E}_0) \\ f_{4_{I_n}}(\mathscr{E}_0) & f_{4_{J_n}}(\mathscr{E}_0) & f_{4_{S_n}}(\mathscr{E}_0) & f_{4_{R_n}}(\mathscr{E}_0) \end{pmatrix}$$

$$= \begin{pmatrix} 1+h\left(\frac{\beta\Lambda}{p+\mu} - (\alpha+\mu)\right) & 0 & 0 & 0 \\ h\alpha & 1-h(\tau+\delta+\mu) & 0 & 0 \\ -\frac{h\beta\Lambda}{p+\mu} & 0 & 1-h(p+\mu) & 0 \\ 0 & h\tau & hp & 1-h\mu \end{pmatrix}$$

şeklindedir.

$$F = \frac{h\beta\Lambda}{p+\mu}, \quad T = 1-h(\alpha+\mu), \quad O = (0 \quad 0 \quad 0)$$

$$A = \begin{pmatrix} h\alpha \\ -\frac{h\beta\Lambda}{p+\mu} \\ 0 \end{pmatrix}, \quad C = \begin{pmatrix} 1-h(\tau+\delta+\mu) & 0 & 0 \\ 0 & 1-h(p+\mu) & 0 \\ h\tau & hp & 1-h\mu \end{pmatrix}$$

olmak üzere, Jacobian matris

$$J(\mathscr{E}_0) = \begin{pmatrix} F+T & O \\ A & C \end{pmatrix}$$

formundadır. Zaman-adımı

$$h \leq \min\left\{\frac{1}{\mu}, \frac{1}{\alpha+\mu}, \frac{1}{p+\mu}, \frac{1}{\tau+\delta+\mu}\right\}$$

şeklinde kısıtlanırsa, F ve T negatif olmayan, $F+T$ indirgenemez,

$$\rho(C) = \max\{1-h(\tau+\delta+\mu), 1-h(p+\mu), 1-h\mu\} < 1$$

ve

$$\rho(T) = 1-h(\alpha+\mu) < 1$$

sağlanır. Böylece yeni nesil matrisi

$$F(I-T)^{-1} = \frac{h\beta\Lambda}{p+\mu}\frac{1}{h(\alpha+\mu)} = \frac{\beta\Lambda}{(\alpha+\mu)(p+\mu)}$$

şeklindedir. Buradan, temel üreme sayısı

$$\mathfrak{R}_0 = \rho(F(I-T)^{-1}) = \frac{\beta\Lambda}{(\alpha+\mu)(p+\mu)}$$

şeklinde elde edilir.

Örnek 2.3.14.

$$\begin{aligned}
S_h^{n+1} &= \frac{S_h^n + \varphi\Lambda_h}{1+\varphi(\beta_1 I_a^n + \beta_2 I_h^n + \mu_h)} = f_1, & R_h^{n+1} &= \frac{R_h^n + \varphi\gamma Q_h^{n+1}}{1+\varphi\mu_h} = f_4,\\
I_h^{n+1} &= \frac{I_h^n + \varphi(\beta_1 I_a^n + \beta_2 I_h^n)S_h^{n+1}}{1+\varphi(\mu_h+\delta_h+\alpha)} = f_2, & S_a^{n+1} &= \frac{S_a^n + \varphi\Lambda_a}{1+\varphi(\beta_3 I_h^n + \beta_4 I_a^n + \mu_a)} = f_5, \quad (2.11)\\
Q_h^{n+1} &= \frac{Q_h^n + \varphi\alpha I_h^{n+1}}{1+\varphi(\mu_h+\delta_h+\gamma)} = f_3, & I_a^{n+1} &= \frac{I_a^n + \varphi(\beta_3 I_h^n + \beta_4 I_a^n)S_a^{n+1}}{1+\varphi(\mu_a+\delta_a)} = f_6.
\end{aligned}$$

modeli verilsin. Bu ayrık-zamanlı bir maymun çiçeği modelidir. S_h, I_h, Q_h, R_h sırasıyla duyarlı, enfekte, karantinaya alınmış ve iyileşen insanların, S_a ve I_a sırasıyla duyarlı ve enfekte hayvanların sınıfını göstermektedir. Modelin enfekte ve enfekte-olmayan kompartmanları sırasıyla $x = (I_h^n, I_a^n, Q_h^n)$ ve $y = (S_h^n, R_h^n, S_a^n)$ vektörleri ile gösterilsin. Bu durumda model

$$\begin{pmatrix} I_h^n \\ I_a^n \\ Q_h^n \\ S_h^n \\ R_h^n \\ S_a^n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_2 \\ f_6 \\ f_3 \\ f_1 \\ f_4 \\ f_5 \end{pmatrix}$$

şeklinde ifade edilebilir. Hastalıksız denge noktası $\mathscr{E}_0 = \left(0,0,0,\frac{\Lambda_h}{\mu_h},0,\frac{\Lambda_a}{\mu_a}\right)$ olur. Hastalıksız dengede Jacobian matris

$$J(\mathscr{E}_0) = \begin{pmatrix}
f_{2_{I_h}}(\mathscr{E}_0) & f_{2_{I_a}}(\mathscr{E}_0) & 0 & 0 & 0 & 0 \\
f_{6_{I_h}}(\mathscr{E}_0) & f_{6_{I_a}}(\mathscr{E}_0) & 0 & 0 & 0 & 0 \\
f_{3_{I_h}}(\mathscr{E}_0) & f_{3_{I_a}}(\mathscr{E}_0) & f_{3_{Q_h}}(\mathscr{E}_0) & 0 & 0 & 0 \\
f_{1_{I_h}}(\mathscr{E}_0) & f_{1_{I_a}}(\mathscr{E}_0) & 0 & f_{1_{S_h}}(\mathscr{E}_0) & 0 & 0 \\
f_{4_{I_h}}(\mathscr{E}_0) & f_{4_{I_a}}(\mathscr{E}_0) & f_{4_{Q_h}}(\mathscr{E}_0) & 0 & f_{4_{R_h}}(\mathscr{E}_0) & 0 \\
f_{5_{I_h}}(\mathscr{E}_0) & f_{5_{I_a}}(\mathscr{E}_0) & 0 & 0 & 0 & f_{5_{S_a}}(\mathscr{E}_0)
\end{pmatrix}$$

formundadır. Burada

$$
\begin{aligned}
f_{2_{I_h}}(\mathscr{E}_0) &= \frac{1+\frac{\varphi\beta_2\Lambda_h}{\mu_h}}{1+\varphi(\mu_h+\delta_h+\alpha)}, \quad f_{2_{I_a}}(\mathscr{E}_0)=\frac{\frac{\varphi\beta_1\Lambda_h}{\mu_h}}{1+\varphi(\mu_h+\delta_h+\alpha)}, \quad f_{6_{I_h}}(\mathscr{E}_0)=\frac{\frac{\varphi\beta_3\Lambda_a}{\mu_a}}{1+\varphi(\mu_a+\delta_a)},\\
f_{6_{I_a}}(\mathscr{E}_0) &= \frac{1+\frac{\varphi\beta_4\Lambda_a}{\mu_a}}{1+\varphi(\mu_a+\delta_a)}, \quad f_{3_{I_h}}(\mathscr{E}_0)=\frac{\varphi\alpha f_{2_{I_h}}(\mathscr{E}_0)}{1+\varphi(\mu_h+\delta_h+\gamma)}, \quad f_{3_{I_a}}(\mathscr{E}_0)=\frac{\varphi\alpha f_{2_{I_a}}(\mathscr{E}_0)}{1+\varphi(\mu_h+\delta_h+\gamma)},\\
f_{3_{Q_h}}(\mathscr{E}_0) &= \frac{1}{1+\varphi(\mu_h+\delta_h+\gamma)}, \quad f_{1_{I_h}}(\mathscr{E}_0)=\frac{-\frac{\varphi\beta_2\Lambda_h}{\mu_h}}{1+\varphi\mu_h}, \quad f_{1_{I_a}}(\mathscr{E}_0)=\frac{-\frac{\varphi\beta_1\Lambda_h}{\mu_h}}{1+\varphi\mu_h}, \quad f_{1_{S_h}}(\mathscr{E}_0)=\frac{1}{1+\varphi\mu_h},\\
f_{4_{I_h}}(\mathscr{E}_0) &= \frac{\varphi\gamma f_{3_{I_h}}(\mathscr{E}_0)}{1+\varphi\mu_h}, \quad f_{4_{I_a}}(\mathscr{E}_0)=\frac{\varphi\gamma f_{3_{I_a}}(\mathscr{E}_0)}{1+\varphi\mu_h}, \quad f_{4_{Q_h}}(\mathscr{E}_0)=\frac{\varphi\gamma f_{3_{Q_h}}(\mathscr{E}_0)}{1+\varphi\mu_h}, \quad f_{4_{R_h}}(\mathscr{E}_0)=\frac{1}{1+\varphi\mu_h},\\
f_{5_{I_h}}(\mathscr{E}_0) &= \frac{-\frac{\varphi\beta_3\Lambda_a}{\mu_a}}{1+\varphi\mu_a}, \quad f_{5_{I_a}}(\mathscr{E}_0)=\frac{-\frac{\varphi\beta_4\Lambda_a}{\mu_a}}{1+\varphi\mu_a}, \quad f_{5_{S_a}}(\mathscr{E}_0)=\frac{1}{1+\varphi\mu_a}
\end{aligned}
$$

şeklindedir.

$$
F=\begin{pmatrix} \frac{\frac{\varphi\beta_2\Lambda_h}{\mu_h}}{1+\varphi(\mu_h+\delta_h+\alpha)} & \frac{\frac{\varphi\beta_1\Lambda_h}{\mu_h}}{1+\varphi(\mu_h+\delta_h+\alpha)} \\ \frac{\frac{\varphi\beta_3\Lambda_a}{\mu_a}}{1+\varphi(\mu_a+\delta_a)} & \frac{\frac{\varphi\beta_4\Lambda_a}{\mu_a}}{1+\varphi(\mu_a+\delta_a)} \end{pmatrix}, \quad T=\begin{pmatrix} \frac{1}{1+\varphi(\mu_h+\delta_h+\alpha)} & 0 \\ 0 & \frac{1}{1+\varphi(\mu_a+\delta_a)} \end{pmatrix},
$$

$$
O=\begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad A=\begin{pmatrix} f_{3_{I_h}}(\mathscr{E}_0) & f_{3_{I_a}}(\mathscr{E}_0) \\ f_{1_{I_h}}(\mathscr{E}_0) & f_{1_{I_a}}(\mathscr{E}_0) \\ f_{4_{I_h}}(\mathscr{E}_0) & f_{4_{I_a}}(\mathscr{E}_0) \\ f_{5_{I_h}}(\mathscr{E}_0) & f_{5_{I_a}}(\mathscr{E}_0)0 \end{pmatrix},
$$

$$
C=\begin{pmatrix} f_{3_{Q_h}}(\mathscr{E}_0) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & f_{1_{S_h}}(\mathscr{E}_0) & 0 & 0 \\ f_{4_{Q_h}}(\mathscr{E}_0) & 0 & f_{4_{R_h}}(\mathscr{E}_0) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & f_{5_{S_a}}(\mathscr{E}_0) \end{pmatrix}
$$

olmak üzere, Jacobian matris

$$
J(\mathscr{E}_0)=\begin{pmatrix} F+T & O \\ A & C \end{pmatrix}
$$

formundadır. F ve T negatif olmayan, $F+T$ indirgenemez,

$$
\rho(C)=\max\left\{f_{3_{Q_h}}(\mathscr{E}_0), f_{1_{S_h}}(\mathscr{E}_0), f_{4_{R_h}}(\mathscr{E}_0), f_{5_{S_a}}(\mathscr{E}_0)\right\}<1
$$

ve

$$\rho(T) = \max\left\{\frac{1}{1+\varphi(\mu_h+\delta_h+\alpha)}, \frac{1}{1+\varphi(\mu_a+\delta_a)}\right\} < 1$$

sağlanır. Böylece yeni nesil matrisi,

$$\begin{aligned}
\mathfrak{R}_0^{ah} &= \frac{\beta_1\Lambda_h}{\mu_h(\mu_a+\delta_a)}, \\
\mathfrak{R}_0^{h} &= \frac{\beta_2\Lambda_h}{\mu_h(\mu_h+\delta_h+\alpha)}, \\
\mathfrak{R}_0^{ha} &= \frac{\beta_3\Lambda_a}{\mu_a(\mu_h+\delta_h+\alpha)}, \\
\mathfrak{R}_0^{a} &= \frac{\beta_4\Lambda_a}{\mu_a(\mu_a+\delta_a)}
\end{aligned}$$

olmak üzere

$$\begin{aligned}
F(I-T)^{-1} &= \begin{pmatrix} \frac{\varphi\beta_2\Lambda_h}{\mu_h} & \frac{\varphi\beta_1\Lambda_h}{\mu_h} \\ \frac{1+\varphi(\mu_h+\delta_h+\alpha)}{\varphi\beta_3\Lambda_a} & \frac{1+\varphi(\mu_h+\delta_h+\alpha)}{\varphi\beta_4\Lambda_a} \\ \frac{\mu_a}{1+\varphi(\mu_a+\delta_a)} & \frac{\mu_a}{1+\varphi(\mu_a+\delta_a)} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{1+\varphi(\mu_h+\delta_h+\alpha)}{\varphi(\mu_h+\delta_h+\alpha)} & 0 \\ 0 & \frac{1+\varphi(\mu_a+\delta_a)}{\varphi(\mu_a+\delta_a)} \end{pmatrix} \\
&= \begin{pmatrix} \frac{\beta_2\Lambda_h}{\mu_h(\mu_h+\delta_h+\alpha)} & \frac{\beta_1\Lambda_h[1+\varphi(\mu_a+\delta_a)]}{\mu_h(\mu_a+\delta_a)[1+\varphi(\mu_h+\delta_h+\alpha)]} \\ \frac{\beta_3\Lambda_a[1+\varphi(\mu_h+\delta_h+\alpha)]}{\mu_a(\mu_h+\delta_h+\alpha)[1+\varphi(\mu_a+\delta_a)]} & \frac{\beta_4\Lambda_a}{\mu_a(\mu_a+\delta_a)} \end{pmatrix} \\
&= \begin{pmatrix} \mathfrak{R}_0^h & \frac{1+\varphi(\mu_a+\delta_a)}{1+\varphi(\mu_h+\delta_h+\alpha)}\mathfrak{R}_0^{ah} \\ \frac{1+\varphi(\mu_h+\delta_h+\alpha)}{1+\varphi(\mu_a+\delta_a)}\mathfrak{R}_0^{ha} & \mathfrak{R}_0^a \end{pmatrix}
\end{aligned}$$

şeklindedir. Bunun karakteristik polinomu

$$p(\lambda) = \lambda^2 - \lambda(\mathfrak{R}_0^h + \mathfrak{R}_0^a) + \mathfrak{R}_0^h\mathfrak{R}_0^a - \mathfrak{R}_0^{ha}\mathfrak{R}_0^{ah}$$

dir. Karakteristik kökler

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2}\left[\mathfrak{R}_0^h + \mathfrak{R}_0^a \pm \sqrt{(\mathfrak{R}_0^h - \mathfrak{R}_0^a)^2 + 4\mathfrak{R}_0^{ha}\mathfrak{R}_0^{ah}}\right]$$

olacağından, temel üreme sayısı

$$\mathfrak{R}_0 = \max\{|\lambda_1|, |\lambda_2|\}$$

olarak hesaplanır.

2.4 DİFERANSİYEL DENKLEMLERİN SONLU FARK ŞEMALARI

Epidemiyolojik modeller çoğu zaman lineer olmayan diferansiyel denklem sistemleri ile formüle edilir. Bu modeller popülasyondaki doğum, ölüm, tedavi gibi dinamik etkilerin sürekli olarak gerçekleştiğini varsayar. Ancak epidemik süreçleri ayrık zaman aralıklarında incelemek gerçek hayatla daha entegre sonuçlar verebilir. Örneğin kızamık hastalığının kuluçka süresi 8 ile 13 gün arasındadır. Bazı sürekli modeller, bu tür gecikmeleri hesaba katmak için bir "maruz kalan" sınıfını içerse de, birçok sürekli model bu gecikmeleri temelde görmezden gelir. Ayrık zaman aralıkları, laboratuvar ya da sahada yapılan veri toplama süreçleriyle genellikle uyum içinde çalışır ve bu sayede doğrudan gözlemlerle kolayca entegre edilebilir. Bu nedenle, sürekli bir model verildiğinde buna karşılık gelen ayrık bir model geliştirmek istenebilir [72, 154].

Bir diferansiyel denklem ve/veya onun çözümleri bir P özelliğine sahip iken karşılık gelen ayrık denklem ve/veya onun çözümleri de aynı P özelliğine sahip oluyorsa, bu iki denklemin P özelliğine göre dinamik olarak tutarlı olduğu söylenir. Ayrıklaştırılan modelin karşılık geldiği sürekli model ile mümkün olduğunca fazla özelliğe göre dinamik tutarlı olması arzu edilir. Ayrıklaştırma için en sık kullanılan yöntemler Euler ve Runge-Kutta metotlarıdır. Ancak bu yöntemler, bazı istenmeyen dinamik tutarsızlıklara yol açabilir. Örneğin yanlış denge noktalarına veya periyodik döngülere yakınsama ve biyolojik sistemler için gerçekçi olmayan negatif çözümler üretme bu tutarsızlıklardan bazılarıdır. Çoğu zaman bu tutarsızlıkları önlemek için zaman adımı büyüklüğüne kısıtlamalar getirilir [45, 79, 155–157]. Yakın geçmişte Mickens, bu sorunu çözmek için bir standart olmayan sonlu fark (NSFD) şeması oluşturma metodu geliştirmiştir [158–161]. Bu yöntem literatürde geniş bir uygulama alanı bulmuştur [20–22,45,46,55,80,156]. Bu alt başlıkta Euler, Runge-Kutta ve Mickens'in standart olmayan sonlu fark metodu tanıtılacaktır.

$$x'(t) = f(t, x(t)), \quad t_0 \leq t \leq b, \quad x(t_0) = x_0 \tag{2.12}$$

başlangıç değer problemi verilsin. $[t_0, b]$ aralığı N eşit alt aralığa bölünsün. Burada her bir alt aralığın büyüklüğü

$$h = \frac{b - t_0}{N}$$

olur ve buna zaman adımı büyüklüğü denir. Bu zaman adımı büyüklüğü,

$$t_n = t_0 + nh, \quad n = 0, 1, \ldots, N$$

olmak üzere

$$t_0 < t_1 < \cdots < t_N \leq b$$

düğümlerini tanımlar. Nümerik metotlar, (2.12) probleminin bu düğüm noktalarında yaklaşık çözümlerini bulmak için uygulanır. Düğüm noktalarındaki yaklaşık çözümler

$$y(t_n) = y_h(t_n) = y_n, \quad n = 0, 1, \ldots, N$$

ile gösterilsin.

2.4.1 Euler Metodu

Euler metodu bilinen en eski nümerik metotlardan biridir. Bu metot Euler'in 1768-1770 yılları arasında yayımlanan *Institutiones Calculi Integralis* adlı üç ciltlik eserinde yer almış, daha sonra toplu eserlerinde tekrar yayımlanmıştır [141, 162, 163].

Euler metodunda türeve aşağıdaki oranla yaklaşılır:

$$x'(t) \approx \frac{x(t+h) - x(t)}{h}.$$

Buna türevin *ileri fark yaklaşımı* denir. $t = t_n$ düğümünde (2.12) problemi

$$x'(t_n) = f(t_n, x(t_n))$$

formuna dönüşür. Türev yaklaşımı yapılırsa

$$x(t_{n+1}) \approx x(t_n) + hf(t_n, x(t_n)) \tag{2.13}$$

elde edilir. Euler metodu, bu yaklaşım kesin kabul edilerek tanımlanır [164]:

$$x_{n+1} = x_n + hf(t_n, y_n), \quad 0 \leq n \leq N-1.$$

Bu denkleme, (2.12) denkleminin Euler şeması adı verilir. (2.12) diferansiyel denkleminin çözümlerine düğüm noktalarında yaklaşımlar verir.

Uyarı 2.4.1. *Türeve yapılan*

$$\frac{dx}{dt} \to \begin{cases} \frac{x_{n+1}-x_n}{h} \\ \frac{x_n-x_{n-1}}{h} \\ \frac{x_{n+1}-x_{n-1}}{h} \end{cases}$$

yaklaşımlarına sırasıyla ileri Euler, geri Euler ve merkezi Euler şeması adı verilir. Dolayısıyla yukarıda ileri-Euler ayrıklaştırması yapılmıştır [160].

Örnek 2.4.2. *[101] çalışmasında* (1.7) *modeline benzer bir yaklaşımla, hepatit B bulaşma di-*

namiklerini incelemek için aşağıdaki model ele alınmıştır:

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= \theta(1-\eta C)-\beta(\kappa C+A)S-\mu S,\\
\frac{dE}{dt} &= \beta(\kappa C+A)S+\eta\theta C-(\gamma_1+\mu)E,\\
\frac{dA}{dt} &= \gamma_1 E-(\gamma_2+\gamma_3+\delta_1+\mu)A,\\
\frac{dC}{dt} &= \gamma_2 A-(\gamma_4+\delta_2+\mu)C,\\
\frac{dH}{dt} &= \gamma_3 A+\gamma_4 C-(\alpha+\mu)H,\\
\frac{dR}{dt} &= \alpha H-\mu R.
\end{aligned} \tag{2.14}$$

Bu modelin ileri Euler şeması aşağıdaki gibidir:

$$\begin{aligned}
S_{n+1} &= S_n+h\left[\theta(1-\eta C_n)-\beta(\kappa C_n+A_n)S_n-\mu S_n\right],\\
E_{n+1} &= E_n+h\left[\beta(\kappa C_n+A_n)S_n+\eta\theta C_n-(\gamma_1+\mu)E_n\right],\\
A_{n+1} &= A_n+h\left[\gamma_1 E_n-(\gamma_2+\gamma_3+\delta_1+\mu)A_n\right],\\
C_{n+1} &= C_n+h\left[\gamma_2 A_n-(\gamma_4+\delta_2+\mu)C_n\right],\\
H_{n+1} &= H_n+h\left[\gamma_3 A_n+\gamma_4 C_n-(\alpha+\mu)H_n\right],\\
R_{n+1} &= R_n+h\left[\alpha H_n-\mu R_n\right].
\end{aligned}$$

2.4.2 Runge-Kutta Metodu

Runge-Kutta yaklaşımı, Euler metodunda bir adımda türevin birkaç kez hesaplanmasına izin vererek genelleştirme fikrine dayanır. Runge-Kutta (RK) metodunun uygulanışı oldukça kompleks işlemler içerir. Yaklaşımın derecesi yükseldikçe parametre sayısının artmasıyla birlikte işlemler gittikçe karmaşıklaşır [165, 166]. (2.12) denkleminin s-inci mertebeden Runge-Kutta şeması

$$z_i = x_n + h\sum_{j=1}^{i-1} a_{i,j}k_j, \quad k_j = f(t_n + c_j h, z_j), \quad i = 1,2,\ldots,s$$

olmak üzere

$$x_{n+1} = x_n + h\sum_{j=1}^{s} b_j k_j$$

formundadır. Katsayılar genellikle Butcher tablosu denilen bir tabloya göre seçilir:

$$\begin{array}{r|cccccc} 0 = c_1 & & & & & & \\ c_2 & a_{2,1} & & & & & \\ c_3 & a_{3,1} & a_{3,2} & & & & \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & & & \\ c_s & a_{s,1} & a_{s,2} & \cdots & a_{s,s-1} & & \\ \hline & b_1 & b_2 & \cdots & b_{s-1} & b_s \end{array}$$

$\{c_i\}$ ve $a_{i,j}$ katsayılarının

$$\sum_{j=1}^{i-1} a_{i,j} = c_i, \quad i = 2,3,\ldots,s$$

koşulunu sağladığı varsayılır [164]. İkinci-mertebeden Runge-Kutta yaklaşımı için Butcher tablosu:

$$\begin{array}{c|cc} 0 & & \\ 1 & 1 & \\ \hline & 1/2 & 1/2 \end{array}$$

olmak üzere, şema

$$z_1 = x_n, \qquad z_2 = x_n + hk_1,$$
$$k_1 = f(t_n, z_1), \quad k_2 = f(t_n + h, z_2).$$

$$x_{n+1} = x_n + \frac{h}{2}(k_1 + k_2)$$

formundadır. RK2 metodu genellikle "Heun metodu" olarak bilinir [164].

Örnek 2.4.3. *Şimdi* (2.14) *modelinin RK2 şeması oluşturulacaktır.*

Adım 1. *Öncelikle* $z_1 = (S_n, E_n, A_n, C_n, H_n, R_n)$ *ve*

$$k_1 = \begin{pmatrix} k_{1,S} \\ k_{1,E} \\ k_{1,A} \\ k_{1,C} \\ k_{1,H} \\ k_{1,R} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \theta(1-\eta C_n) - \beta(\kappa C_n + A_n)S_n - \mu S_n \\ \beta(\kappa C_n + A_n)S_n + \eta\theta C_n - (\gamma_1 + \mu)E_n \\ \gamma_1 E_n - (\gamma_2 + \gamma_3 + \delta_1 + \mu)A_n \\ \gamma_2 A_n - (\gamma_4 + \delta_2 + \mu)C_n \\ \gamma_3 A_n + \gamma_4 C_n - (\alpha + \mu)H_n \\ \alpha H_n - \mu R_n \end{pmatrix}$$

şeklindedir.

Adım 2. *İkinci terimler aşağıdaki gibi oluşturulur:*

$$z_2 = \begin{pmatrix} S_n^* \\ E_n^* \\ A_n^* \\ C_n^* \\ H_n^* \\ R_n^* \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} S_n + hk_{1,S} \\ E_n + hk_{1,E} \\ A_n + hk_{1,A} \\ C_n + hk_{1,C} \\ H_n + hk_{1,H} \\ R_n + hk_{1,R} \end{pmatrix}$$

$$k_2 = \begin{pmatrix} k_{2,S} \\ k_{2,E} \\ k_{2,A} \\ k_{2,C} \\ k_{2,H} \\ k_{2,R} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \theta(1-\eta C_n^*) - \beta(\kappa C_n^* + A_n^*)S_n^* - \mu S_n^* \\ \beta(\kappa C_n^* + A_n^*)S_n^* + \eta\theta C_n^* - (\gamma_1 + \mu)E_n^* \\ \gamma_1 E_n^* - (\gamma_2 + \gamma_3 + \delta_1 + \mu)A_n^* \\ \gamma_2 A_n^* - (\gamma_4 + \delta_2 + \mu)C_n^* \\ \gamma_3 A_n^* + \gamma_4 C_n^* - (\alpha + \mu)H_n^* \\ \alpha H_n^* - \mu R_n^* \end{pmatrix}$$

Adım 3. *Sonuç olarak modelin RK2 şeması aşağıdaki gibi elde edilir:*

$$\begin{aligned} S_{n+1} &= S_n + \frac{h}{2}\left(k_{1,S} + k_{2,S}\right) \\ E_{n+1} &= E_n + \frac{h}{2}\left(k_{1,E} + k_{2,E}\right) \\ A_{n+1} &= A_n + \frac{h}{2}\left(k_{1,A} + k_{2,A}\right) \\ C_{n+1} &= C_n + \frac{h}{2}\left(k_{1,C} + k_{2,C}\right) \\ H_{n+1} &= H_n + \frac{h}{2}\left(k_{1,H} + k_{2,H}\right) \\ R_{n+1} &= R_n + \frac{h}{2}\left(k_{1,R} + k_{2,R}\right) \end{aligned}$$

Dördüncü-mertebeden prosedür için Butcher tablosu

0				
1/2	1/2			
1/2	0	1/2		
1	0	0	1	
	1/6	1/3	1/3	1/6

olmak üzere, şema

$$\begin{aligned} &z_1 = x_n, && z_2 = x_n + \tfrac{h}{2}k_1, && z_3 = x_n + \tfrac{h}{2}k_2, && z_4 = x_n + hk_3, \\ &k_1 = f(t_n, z_1), && k_2 = f\left(t_n + \tfrac{h}{2}, z_2\right), && k_3 = f\left(t_n + \tfrac{h}{2}, z_3\right), && k_4 = f(t_n + h, z_4), \end{aligned}$$

$$x_{n+1} = x_n + \frac{h}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)$$

formundadır [164].

Örnek 2.4.4. *Şimdi* (2.4) *sisteminin RK4 şeması oluşturulacaktır.*

Adım 1. *Öncelikle* $z_1 = (P_n, S_n, X_n, Y_n, Z_n)$ *ve*

$$k_1 = \begin{pmatrix} k_{1,P} \\ k_{1,S} \\ k_{1,X} \\ k_{1,Y} \\ k_{1,Z} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \alpha - \beta P_n S_n - \gamma P_n \\ \beta P_n S_n - (\gamma + \delta + \varepsilon) S_n + \zeta X_n \\ \delta(1-\eta) S_n - (\gamma + \zeta) X_n \\ \delta \eta S_n - \gamma Y_n \\ \varepsilon S_n - (\gamma + \nu) Z_n \end{pmatrix}$$

şeklindedir.

Adım 2. *İkinci terimler aşağıdaki gibi oluşturulur:*

$$z_2 = \begin{pmatrix} P_n^* \\ S_n^* \\ X_n^* \\ Y_n^* \\ Z_n^* \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} P_n + \frac{h}{2} k_{1,P} \\ S_n + \frac{h}{2} k_{1,S} \\ X_n + \frac{h}{2} k_{1,X} \\ Y_n + \frac{h}{2} k_{1,Y} \\ Z_n + \frac{h}{2} k_{1,Z} \end{pmatrix}$$

$$k_2 = \begin{pmatrix} k_{2,P} \\ k_{2,S} \\ k_{2,X} \\ k_{2,Y} \\ k_{2,Z} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \alpha - \beta P_n^* S_n^* - \gamma P_n^* \\ \beta P_n^* S_n^* - (\gamma + \delta + \varepsilon) S_n^* + \zeta X_n^* \\ \delta(1-\eta) S_n^* - (\gamma + \zeta) X_n^* \\ \delta \eta S_n^* - \gamma Y_n^* \\ \varepsilon S_n^* - (\gamma + \nu) Z_n^* \end{pmatrix}$$

Adım 3. *Üçüncü terimler aşağıdaki gibi oluşturulur:*

$$z_3 = \begin{pmatrix} P_n^{**} \\ S_n^{**} \\ X_n^{**} \\ Y_n^{**} \\ Z_n^{**} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} P_n + \frac{h}{2} k_{2,P} \\ S_n + \frac{h}{2} k_{2,S} \\ X_n + \frac{h}{2} k_{2,X} \\ Y_n + \frac{h}{2} k_{2,Y} \\ Z_n + \frac{h}{2} k_{2,Z} \end{pmatrix}$$

$$k_3 = \begin{pmatrix} k_{3,P} \\ k_{3,S} \\ k_{3,X} \\ k_{3,Y} \\ k_{3,Z} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \alpha - \beta P_n^{**} S_n^{**} - \gamma P_n^{**} \\ \beta P_n^{**} S_n^{**} - (\gamma + \delta + \varepsilon) S_n^{**} + \zeta X_n^{**} \\ \delta(1-\eta) S_n^{**} - (\gamma + \zeta) X_n^{**} \\ \delta \eta S_n^{**} - \gamma Y_n^{**} \\ \varepsilon S_n^{**} - (\gamma + \nu) Z_n^{**} \end{pmatrix}$$

Adım 4. *Dördüncü terimler aşağıdaki gibi oluşturulur:*

$$z_4 = \begin{pmatrix} P_n^{***} \\ S_n^{***} \\ X_n^{***} \\ Y_n^{***} \\ Z_n^{***} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} P_n + hk_{3,P} \\ S_n + hk_{3,S} \\ X_n + hk_{3,X} \\ Y_n + hk_{3,Y} \\ Z_n + hk_{3,Z} \end{pmatrix}$$

$$k_4 = \begin{pmatrix} k_{4,P} \\ k_{4,S} \\ k_{4,X} \\ k_{4,Y} \\ k_{4,Z} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \alpha - \beta P_n^{***} S_n^{***} - \gamma P_n^{***} \\ \beta P_n^{***} S_n^{***} - (\gamma + \delta + \varepsilon) S_n^{***} + \zeta X_n^{***} \\ \delta(1-\eta) S_n^{***} - (\gamma + \zeta) X_n^{***} \\ \delta \eta S_n^{***} - \gamma Y_n^{***} \\ \varepsilon S_n^{***} - (\gamma + \nu) Z_n^{***} \end{pmatrix}$$

Adım 5. *Sonuç olarak modelin RK4 şeması aşağıdaki gibi elde edilir:*

$$\begin{aligned}
P_{n+1} &= P_n + \frac{h}{6}(k_{1,P} + 2k_{2,P} + 2k_{3,P} + k_{4,P}) \\
S_{n+1} &= S_n + \frac{h}{6}\left(k_{1,S} + 2k_{2,S} + 2k_{3,S} + k_{4,S}\right) \\
X_{n+1} &= X_n + \frac{h}{6}(k_{1,X} + 2k_{2,X} + 2k_{3,X} + k_{4,X}) \\
Y_{n+1} &= Y_n + \frac{h}{6}(k_{1,Y} + 2k_{2,Y} + 2k_{3,Y} + k_{4,Y}) \\
Z_{n+1} &= Z_n + \frac{h}{6}(k_{1,Z} + 2k_{2,Z} + 2k_{3,Z} + k_{4,Z})
\end{aligned}$$

2.4.3 Standart Olmayan Sonlu Farklar Metodu

Bir standart olmayan sonlu fark (NSFD) şemasının geçerliliği ve doğruluğu, şemanın karşılık geldiği sürekli model ile dinamik olarak tutarlı olduğu özelliklerin sayısıyla ölçülebilir. Genel olarak, daha fazla dinamik olarak tutarlı özelliğe sahip ayrıklaştırmaların, daha az özelliğe sahip olanlara göre "daha iyi" olduğu söylenir. Mickens; Euler, Runge-Kutta ve diğer başka ayrıklaştırma metotlarının yol açtığı nümerik tutarsızlıkları önlemek amacıyla, bir NSFD yaklaşımı önermiştir [158–161]. Burada bu yaklaşım (2.12) denklemi üzerinden özetlenecektir. Mickens'in NSFD metodu iki temel prensibe dayanır :

(i) Türeve yapılan yaklaşım

$$x' \approx \frac{x_{n+1} - x_n}{\varphi(h,t)}$$

formundadır. Burada $\varphi(h,t)$ payda fonksiyonu olarak adlandırılır ve $\varphi(h,t) = h + O(h^2)$ özelliğine sahiptir. Bu koşulu sağlayan bazı payda fonksiyonu örnekleri

$$\sin(h), e^h - 1, \frac{1-e^{-th}}{t}$$

şeklinde verilebilir.

(ii) x'in lineer ve lineer olmayan fonksiyonlarında "lokal olmayan" ayrık temsiller kullanılır. Örneğin

$$\begin{aligned}
x = 2x - x &\rightarrow 2x_n - x_{n+1}, \\
x^2 &\rightarrow x_{n+1}x_n, \\
x^2 = 3x^2 - 2x^2 &\rightarrow 3x_n^2 - 2x_n x_{n+1}, \\
x^2 &\rightarrow \left(\frac{x_{n+1} + x_n + x_{n-1}}{3}\right) x_n, \\
x^3 &\rightarrow \left(\frac{x_{n+1} + x_{n-1}}{2}\right) x_n^2.
\end{aligned}$$

Bir diferansiyel denklem sistemi için geliştirilen NSFD şeması tek türlü belirli değildir. Bu nedenle geliştirilen NSFD şemasının dinamik özelliklerinin, karşılık geldiği sürekli denklem ile uyumlu olup olmadığını incelemek gerekir.

Örnek 2.4.5. *NSFD metoduyla* (2.14) *modeli aşağıda verildiği gibi ayrıklaştırılabilir:*

$$\begin{aligned}
\frac{S_{n+1} - S_n}{\varphi} &= \theta(1 - \eta C_{n+1}) - \beta(\kappa C_n + A_n)S_{n+1} - \mu S_{n+1}, \\
\frac{E_{n+1} - E_n}{\varphi} &= \beta(\kappa C_n + A_n)S_{n+1} + \eta\theta C_{n+1} - (\gamma_1 + \mu)E_{n+1}, \\
\frac{A_{n+1} - A_n}{\varphi} &= \gamma_1 E_{n+1} - (\gamma_2 + \gamma_3 + \delta_1 + \mu)A_{n+1}, \\
\frac{C_{n+1} - C_n}{\varphi} &= \gamma_2 A_{n+1} - (\gamma_4 + \delta_2 + \mu)C_{n+1}, \\
\frac{H_{n+1} - H_n}{\varphi} &= \gamma_3 A_{n+1} + \gamma_4 C_{n+1} - (\alpha + \mu)H_{n+1}, \\
\frac{R_{n+1} - R_n}{\varphi} &= \alpha H_{n+1} - \mu R_{n+1}.
\end{aligned}$$

Bu sistem açık formda aşağıdaki gibi yazılabilir:

$$
\begin{aligned}
S_{n+1} &= \frac{S_n + \varphi\theta(1-\eta C_{n+1})}{1+\varphi[\beta(\kappa C_n + A_n)+\mu]},\\
E_{n+1} &= \frac{E_n + \varphi\beta(\kappa C_n + A_n)S_{n+1} + \varphi\eta\theta C_{n+1}}{1+\varphi(\gamma_1+\mu)},\\
A_{n+1} &= \frac{A_n + \varphi\gamma_1 E_{n+1}}{1+\varphi(\gamma_2+\gamma_3+\delta_1+\mu)},\\
C_{n+1} &= \frac{C_n + \varphi\gamma_2 A_{n+1}}{1+\varphi(\gamma_4+\delta_2+\mu)},\\
H_{n+1} &= \frac{H_n + \varphi\gamma_3 A_{n+1} + \varphi\gamma_4 C_{n+1}}{1+\varphi(\alpha+\mu)},\\
R_{n+1} &= \frac{R_n + \varphi\alpha H_{n+1}}{1+\varphi\mu}.
\end{aligned}
$$

Örnek 2.4.6. (2.4) *modeli için NSFD şeması aşağıdaki gibi oluşturulabilir:*

$$
\begin{aligned}
\frac{P_{n+1}-P_n}{\varphi} &= \alpha - \beta S_n P_{n+1} - \gamma P_{n+1},\\
\frac{S_{n+1}-S_n}{\varphi} &= \beta S_n P_{n+1} - (\gamma+\delta+\varepsilon)S_{n+1} + \zeta X_{n+1},\\
\frac{X_{n+1}-X_n}{\varphi} &= \delta S_{n+1} - \delta\eta S_n - (\gamma+\zeta)X_{n+1},\\
\frac{Y_{n+1}-Y_n}{\varphi} &= \delta\eta S_n - \gamma Y_{n+1},\\
\frac{Z_{n+1}-Z_n}{\varphi} &= \varepsilon S_{n+1} - (\gamma+\nu)Z_{n+1}.
\end{aligned}
$$

Bu sistem açık formda aşağıdaki gibi yazılabilir:

$$
\begin{aligned}
P_{n+1} &= \frac{P_n + \varphi\alpha}{1+\varphi(\beta S_n+\gamma)},\\
S_{n+1} &= \frac{S_n(1+\varphi\beta P_{n+1}) + \varphi\zeta X_{n+1}}{1+\varphi(\gamma+\delta+\varepsilon)},\\
X_{n+1} &= \frac{X_n + \varphi\delta(S_{n+1}-\eta S_n)}{1+\varphi(\gamma+\zeta)},\\
Y_{n+1} &= \frac{Y_n + \varphi\delta\eta S_n}{1+\varphi\gamma},\\
Z_{n+1} &= \frac{Z_n + \varphi\varepsilon S_{n+1}}{1+\varphi(\gamma+\nu)}.
\end{aligned}
$$

Örnek 2.4.7.

$$\frac{dS_h}{dt} = \Lambda_h - (\beta_1 I_a + \beta_2 I_h)S_h - \mu_h S_h, \qquad \frac{dR_h}{dt} = \gamma Q_h - \mu_h R_h,$$
$$\frac{dI_h}{dt} = (\beta_1 I_a + \beta_2 I_h)S_h - (\mu_h + \delta_h + \alpha)I_h, \qquad \frac{dS_a}{dt} = \Lambda_a - (\beta_3 I_h + \beta_4 I_a)S_a - \mu_a S_a,$$
$$\frac{dQ_h}{dt} = \alpha I_h - (\mu_h + \delta_h + \gamma)Q_h, \qquad \frac{dI_a}{dt} = (\beta_3 I_h + \beta_4 I_a)S_a - (\mu_a + \delta_a)I_a.$$

modeli verilsin. Bu modelin bir NSFD şeması aşağıdaki gibi oluşturulabilir:

$$\frac{S_h^{n+1} - S_h^n}{\varphi} = \Lambda_h - (\beta_1 I_a^n + \beta_2 I_h^n)S_h^{n+1} - \mu_h S_h^{n+1}, \qquad \frac{R_h^{n+1} - R_h^n}{\varphi} = \gamma Q_h^{n+1} - \mu_h R_h^{n+1},$$
$$\frac{I_h^{n+1} - I_h^n}{\varphi} = (\beta_1 I_a^n + \beta_2 I_h^n)S_h^{n+1} - (\mu_h + \delta_h + \alpha)I_h^{n+1}, \qquad \frac{S_a^{n+1} - S_a^n}{\varphi} = \Lambda_a - (\beta_3 I_h^n + \beta_4 I_a^n)S_a^{n+1} - \mu_a S_a^{n+1},$$
$$\frac{Q_h^{n+1} - Q_h^n}{\varphi} = \alpha I_h^{n+1} - (\mu_h + \delta_h + \gamma)Q_h^{n+1}, \qquad \frac{I_a^{n+1} - I_a^n}{\varphi} = (\beta_3 I_h^n + \beta_4 I_a^n)S_a^{n+1} - (\mu_a + \delta_a)I_a^{n+1}.$$

Bu şemanın açık formda yazılışı (2.11) *sistemi ile verilmiştir.*

Bu başlık boyunca verilen üç metot, diferansiyel denklem sistemleriyle oluşturulan biyolojik süreçlerin ayrık forma dönüştürülmesinde kullanılabilir. Biyolojik sistemlerde yapılan matematiksel analizlerin biyolojik yorumlarının gerçek hayatla tutarlı olabilmesi için sistemin çözümlerinin negatif olmaması ve sınırlı olması gerekir. Çünkü hiçbir popülasyon negatif sayıda olamaz ve sınırsız bir şekilde büyüyemez. Euler ve Runge-Kutta gibi standart metotlarda bu tutarlılığın sağlanması için genellikle h zaman adımına belirli kısıtlar getirilir. NSFD şemasının amacı ise h'ye getirilen bu kısıt olmaksızın tutarlı sonuçları elde edebilmektir. Bunun için $\varphi(h)$ payda fonksiyonu bu tutarlılığı sağlayacak şekilde belirlenir.

BÖLÜM 3

BEDDINGTON-DEANGELIS İNSİDANSLI BİR HEPATİT B MODELİ VE NSFD ŞEMASI

Birçok hastalığın bulaşma dinamiklerini incelemek amacıyla demografi, aşı, tedavi ve farklı insidans fonksiyonları ile birlikte SIR modelleri üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır [55–58, 64–70, 167–174]. Bu bölümde SIR model konseptiyle bir Hepatit B modeli ele alınacaktır. Enfekte veya duyarlı bireylerin yoğun olduğu bölgelerde meydana gelebilecek doyma etkilerini de dikkate almak için Beddington-DeAngelis formundaki insidans fonksiyonu kullanılacaktır. Modele ayrıca demografik etkiler, aşı ve tedavi etkileri de dahil edilecektir. Modelin hem lokal hem de global asimptotik kararlılığı için $\mathfrak{R}_0$'ın eşik değer rolü oynadığı kanıtlanacaktır. $\mathfrak{R}_0 = 1$'de bir çatallanma meydana geldiği gösterilecektir. Daha sonra modelin bir NSFD şeması geliştirilerek, benzer analizler ayrık zaman aralıkları için de gerçekleştirilecektir. Çeşitli nümerik örnekler verilerek, ulaşılan sonuçlar desteklenecektir.

Litetürdeki mevcut SIR modellerinde hem duyarlı hem de enfekte bireylerin doyma etkilerinin dahil edildiği doymuş insidanslı modeller çalışılmıştır. Bu modeller, hepatit B hastalığınının yayılma dinamiklerini yakalamada ya hastalığın prevalansının çok yüksek olduğu ya da duyarlı bireylerin sayısının çok yüksek olduğu bölgelerde başarılı olabilir. Beddington-DeAngelis tipi insidans ise modelin her iki durumda da uygulanabilir ve daha gerçekçi sonuçlar ortaya koymasına yol açar. Diğer taraftan Başlık 2.3 ve Başlık 2.4 ile verilen sebeplerden ötürü modelin ayrık formda incelenmesi önemlidir. Bu amaçla, ele alınan model ile tutarlı dinamiklere sahip bir NSFD şeması geliştirilecek ve analiz edilecektir. Bu tutarlılık, NSFD şemasına hepatit B'nin epidemiyolojik verilerinin uygulanmasını sağlayacak, simülasyon çalışmalarıyla hastalığın mevcut ve gelecekteki seyrine dair öngörülerde ve tahminlerde bulunmayı mümkün hale getirecektir. Bu bölümde elde edilen sonuçlar SCI-Expanded kapsamında Q1 kategorisinde yer alan *Journal of Applied Mathematics and Computing* adlı dergide yayımlanmıştır [175].

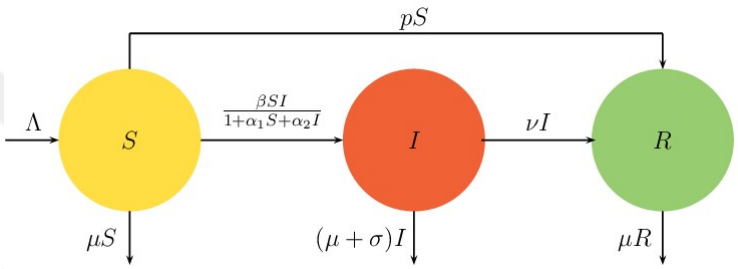
3.1 MODELİN FORMÜLASYONU

Popülasyon $S(t), I(t)$ ve $R(t)$ ile gösterilen t anında sırasıyla duyarlı, enfekte ve iyileşen bireylerin sayısını gösteren sınıflara ayrılsın. Bu durumda t anında toplam popülasyon büyüklüğü $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ olur. Duyarlı sınıf doğum veya göçlerle bir Λ oranında artsın. Duyarlı bireyler p oranında aşılanarak iyileşenler sınıfına geçsin. İnsidans oranı hem duyarlı hem de enfekte bireylerin doygunluğunu içeren Beddington-DeAngelis insidansı olarak alınsın. Enfekte

bireyler bir σ oranında hastalık sebebiyle hayatlarını kaybederken, ν oranında tedavi veya bağışıklık gücüyle iyileşsinler. Popülasyondaki bireylerin doğal ölüm oranı μ ile gösterilsin. Bu durumda model aşağıdaki sistemle ifade edilebilir:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \Lambda - \frac{\beta SI}{1+\alpha_1 S+\alpha_2 I} - (p+\mu)S, \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta SI}{1+\alpha_1 S+\alpha_2 I} - (\mu+\nu+\sigma)I, \\ \frac{dR}{dt} &= pS+\nu I-\mu R. \end{aligned} \tag{3.1}$$

Başlangıç koşulları $S(0), I(0), R(0) \geq 0$ ve tüm parametreler pozitiftir. Şekil 3.1 ile modelin bir akış diyagramı verilmiştir.



Şekil 3.1 (3.1) modelinin akış diyagramı.

3.2 MODELİN TEMEL ÖZELLİKLERİ

Bu alt başlıkta öncelikle (3.1) modelinin çözümlerinin çalışılacağı pozitif invaryant bir bölge belirlenecektir. Daha sonra modelin denge noktaları ve temel üreme sayısı hesaplanacaktır.

3.2.1 Pozitif İnvaryant Bölge

(3.1) modelinin çözümlerinin biyolojik olarak anlamlı olması için negatif olmaması gerekir. Ayrıca çözümlerin sınırlılığı, mevcut kaynakların sınırlılığını yansıtır ve kontrolsüz popülasyon artışını engeller. Dolayısıyla çözümlerin negatif olmayan ve sınırlı kaldığı bir bölgede çalışmak biyolojik açıdan önemli bir husustur.

Teorem 3.2.1. *Negatif olmayan başlangıç koşulları ile birlikte* (3.1) *modelinin çözümleri negatif olmayandır.*

Kanıt. (3.1) modelinin ilk denkleminden

$$\frac{dS(t)}{dt} \geq -\left(\frac{\beta I(t)}{1+\alpha_1 S(t)+\alpha_2 I(t)}+(p+\mu)\right) S(t)$$

yazılabilir. Bu diferansiyel eşitsizlik çözülerek, her $t>0$ için

$$\ln S(t)\big|_0^t = \ln \frac{S(t)}{S(0)} \geq -\int_0^t \left(\frac{\beta I(t)}{1+\alpha_1 S(t)+\alpha_2 I(t)}+(p+\mu)\right) dt$$

ve buradan da, $S(0)\geq 0$ olduğundan

$$S(t) \geq S(0)\exp\left\{-\int_0^t \left(\frac{\beta I(t)}{1+\alpha_1 S(t)+\alpha_2 I(t)}+(p+\mu)\right) dt\right\} \geq 0$$

elde edilir. Diğer taraftan (3.1) modelinin ikinci denkleminden, her $t>0$ için

$$\frac{dI(t)}{dt} \geq -(\mu+\nu+\sigma)I(t)$$

yazılabilir. Bu eşitsizlik çözülerse, $I(0)\geq 0$ olduğundan

$$I(t) \geq I(0)\exp\{-(\mu+\nu+\sigma)t\} \geq 0$$

sonucu geçerlidir. Benzer şekilde üçüncü denklemden, her $t>0$ için

$$R(t) \geq R(0)\exp\{-\mu t\} \geq 0$$

olduğu görülür. Böylece kanıt tamamlanır. □

Teorem 3.2.2. *Negatif olmayan başlangıç koşulları ile birlikte* (3.1) *sisteminin çözümleri sınırlıdır.*

Kanıt. (3.1) sisteminin denklemleri taraf tarafa toplanırsa

$$\frac{dN}{dt} = \Lambda - \mu N - \sigma I \leq \Lambda - \mu N \tag{3.2}$$

eşitsizliği elde edilir. Buna popülasyon korunum yasası denir. Bu diferansiyel eşitsizliğin çözümü

$$N(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu} + \left(N(0) - \frac{\Lambda}{\mu}\right) e^{-\mu t}$$

dir ve buradan

$$\limsup_{t\to\infty} N(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu}$$

elde edilir. Kanıt biter. □

Sonuç 3.2.3.

$$\Omega_1 = \left\{ (S,I,R) \in \mathbb{R}^3_+ \mid S+I+R \leq \frac{\Lambda}{\mu} \right\}$$

kümesi (3.1) *sisteminin çözümleri için pozitif invaryant bir bölgedir.*

Uyarı 3.2.4. (3.1) *sisteminin ilk iki denklemi R değişkeninden bağımsız olduğundan, genelliği bozmadan aşağıdaki indirgenmiş sistemi incelemek yeterlidir:*

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \Lambda - \frac{\beta SI}{1+\alpha_1 S+\alpha_2 I} - (p+\mu)S, \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta SI}{1+\alpha_1 S+\alpha_2 I} - (\mu+\nu+\sigma)I. \end{aligned} \tag{3.3}$$

Burada başlangıç koşulları $S(0), I(0) \geq 0$'dir. Bundan sonraki analizler aşağıdaki pozitif invaryant bölgede yapılacaktır:

$$\Omega = \left\{ (S,I) \in \mathbb{R}^2_+ \mid S+I \leq \frac{\Lambda}{\mu} \right\}.$$

3.2.2 Denge Noktaları

Sistemin denge noktalarını bulmak için

$$\begin{aligned} \Lambda - \frac{\beta SI}{1+\alpha_1 S+\alpha_2 I} - (p+\mu)S &= 0, \\ \frac{\beta SI}{1+\alpha_1 S+\alpha_2 I} - (\mu+\nu+\sigma)I &= 0 \end{aligned} \tag{3.4}$$

denge sistemi çözülmelidir. $I = 0$ alınırsa (3.4) sisteminin tek çözümü

$$E_0 = (S_0, I_0) = \left(\frac{\Lambda}{p+\mu}, 0 \right)$$

olarak belirlenir. Bu, popülasyonda hastalığın mevcut olmadığı durumu ifade eden hastalıksız denge noktasıdır.

$I \neq 0$ için (3.4) sisteminin tek çözümü,

$$\begin{aligned} S^* &= \frac{\mu+\nu+\sigma+\alpha_2\Lambda}{\beta-\alpha_1(\mu+\nu+\sigma)+\alpha_2(p+\mu)} \\ I^* &= \frac{\beta\Lambda-(\mu+\nu+\sigma)(p+\mu+\alpha_1\Lambda)}{(\mu+\nu+\sigma)[\beta-\alpha_1(\mu+\nu+\sigma)+\alpha_2(p+\mu)]} \end{aligned} \tag{3.5}$$

olmak üzere $E^* = (S^*, I^*)$ noktasıdır. Bu ise popülasyonda hastalığın mevcut ve kalıcı olduğu durumu ifade eden endemik denge noktasıdır.

3.2.3 Temel Üreme Sayısı

(3.3) sisteminin temel üreme sayısını belirlemek için yeni nesil matris metodu uygulanacaktır. Bunun için yalnızca enfekte kompartmanları göz önüne almak yeterlidir. (3.3) sistemindeki tek enfekte kompartman I kompartmanıdır. Buradan

$$\begin{aligned} F &= \left(\frac{\beta S(1+\alpha_1 S)}{(1+\alpha_1 S+\alpha_2 I)^2}\right)\Bigg|_{E_0} = \frac{\beta\Lambda}{p+\mu+\alpha_1\Lambda}, \\ V &= (\mu+\nu+\sigma)\Big|_{E_0} = \mu+\nu+\sigma \end{aligned}$$

elde edilir. Böylece temel üreme sayısı

$$\mathfrak{R}_0 = \rho(FV^{-1}) = \frac{\beta\Lambda}{(\mu+\nu+\sigma)(p+\mu+\alpha_1\Lambda)}.$$

olarak bulunur.

Uyarı 3.2.5. (3.5) *eşitlikleriyle verilen endemik denge noktası, temel üreme sayısına bağlı olarak aşağıdaki gibi ifade edilebilir:*

$$\begin{aligned} S^* &= \frac{\Lambda(\mu+\nu+\sigma+\alpha_2\Lambda)}{(\mu+\nu+\sigma)[\mathscr{R}_0(p+\mu)+\alpha_1\Lambda(\mathscr{R}_0-1)]+\alpha_2\Lambda(p+\mu)}, \\ I^* &= \frac{\Lambda(p+\mu+\alpha_1\Lambda)(\mathscr{R}_0-1)}{(\mu+\nu+\sigma)[\mathscr{R}_0(p+\mu)+\alpha_1\Lambda(\mathscr{R}_0-1)]+\alpha_2\Lambda(p+\mu)}. \end{aligned} \tag{3.6}$$

Buna göre $\mathfrak{R}_0 > 1$ ise E^* mevcuttur.

3.3 KARARLILIK ANALİZİ

Burada E_0 ve E^* denge noktalarının lokal ve global asimptotik kararlılığı incelenecektir.

Teorem 3.3.1. *E_0 dengesi $\Re_0 < 1$ ise lokal asimptotik kararlı, $\Re_0 > 1$ ise kararsızdır.*

Kanıt. (3.3) modelinin E_0 noktasındaki Jacobian matrisi

$$J_0 = \begin{pmatrix} -(p+\mu) & -\frac{\beta\Lambda}{p+\mu+\alpha_1\Lambda} \\ 0 & \frac{\beta\Lambda}{p+\mu+\alpha_1\Lambda} - (\mu+\nu+\sigma) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -(p+\mu) & -(\mu+\nu+\sigma)\mathscr{R}_0 \\ 0 & (\mu+\nu+\sigma)(\mathscr{R}_0-1) \end{pmatrix}$$

dir. Buradan $\det(J_0 - \lambda I) = 0$ denklemi çözülerek karakteristik kökler

$$\lambda_1 = -(p+\mu) < 0, \quad \lambda_2 = (\mu+\nu+\sigma)(\mathscr{R}_0-1)$$

bulunur. Buna göre $\Re_0 < 1$ için her iki özdeğer de negatif olacağından E_0 lokal asimptotik kararlıdır. $\Re_0 > 1$ için $\lambda_1 < 0$ ve $\lambda_2 > 0$ olur. Bu durumda E_0 kararsızdır. Kanıt tamamlanır. □

Yukarıdaki teoremde elde edilen sonuçtan, $\Re_0$ değeri 1'in altında iken enfekte popülasyondaki küçük artışların hastalığı endemik hale getirmeye yetmeyeceği söylenebilir. Burada hastalığın yayılımı S ve I popülasyonlarının başlangıç büyüklüklerine bağlıdır. Bu sonuçları başlangıç büyüklüklerinden bağımsız olarak ifade edebilmek için global davranışı incelemek gerekir.

Teorem 3.3.2. *E_0 dengesi $\Re_0 < 1$ ise global asimptotik kararlıdır.*

Kanıt. $\Re_0 < 1$ ise sistemin tek denge noktası E_0'dır. Diğer taraftan Uyarı 3.2.4, sistemin çözümlerinin negatif olmayan ve sınırlı olduğunu söylemektedir. Her $t > 0$ için $I(t) = 0$ olduğundan, S-ekseni pozitif invaryant olurken I-ekseni pozitif çözümleri iter. E_0 lokal asimptotik kararlı olduğundan, Poincare-Bendixson Teoreminden, modelin her bir pozitif çözümü E_0 dengesine yakınsar. Dolayısıyla E_0 global asimptotik kararlıdır. Kanıt tamamlanır. □

Teorem 3.3.3. *E^* dengesi $\Re_0 > 1$ ise lokal asimptotik kararlıdır.*

Kanıt. E^* endemik denge noktasındaki Jacobian matris

$$J^* = \begin{pmatrix} -\frac{[\beta\Lambda - a(b+\alpha_1\Lambda)](\beta-\alpha_1 a)}{\beta(a+\alpha_2\Lambda)} - b & -\frac{a^2[\beta+\alpha_2(b+\alpha_1\Lambda)]}{\beta(a+\alpha_2\Lambda)} \\ \frac{[\beta\Lambda - a(b+\alpha_1\Lambda)](\beta-\alpha_1 a)}{\beta(a+\alpha_2\Lambda)} & \frac{a^2[\beta+\alpha_2(b+\alpha_1\Lambda)]}{\beta(a+\alpha_2\Lambda)} - a \end{pmatrix} \tag{3.7}$$

şeklindedir. Burada

$$\begin{aligned} a &= \mu+\nu+\sigma, \\ b &= p+\mu \end{aligned}$$

dir. $T := \mathrm{iz}(J^*)$ ve $D : \det(J^*)$ olsun. Kolayca

$$\begin{aligned} T &= -\frac{(\mathscr{R}_0-1)a^2(b+\alpha_1\Lambda)[\mathscr{R}_0 b+(\mathscr{R}_0-1)\alpha_1\Lambda+\alpha_2\Lambda]}{\beta\Lambda(a+\alpha_2\Lambda)}-b, \\ D &= \frac{(\mathscr{R}_0-1)a^2(b+\alpha_1\Lambda)\,[\mathscr{R}_0 ab+(\mathscr{R}_0-1)a\alpha_1\Lambda+\alpha_2 b]}{\beta\Lambda(a+\alpha_2\Lambda)} \end{aligned}$$

bulunabilir. Açıkça, $\mathfrak{R}_0 > 1$ için $T < 0$ ve $D > 0$ olacaktır. Bu durumda Teorem 2.2.21, E^* dengesinin lokal asimptotik kararlı olduğunu söyler. Kanıt biter. □

Teorem 3.3.4. *E^* dengesi $\mathfrak{R}_0 > 1$ ise global asimptotik kararlıdır.*

Kanıt. (3.3) modelinin sağ yanındaki denklemler,

$$\begin{aligned} f(S,I) &= \Lambda-\frac{\beta SI}{1+\alpha_1 S+\alpha_2 I}-(p+\mu)S, \\ g(S,I) &= \frac{\beta SI}{1+\alpha_1 S+\alpha_2 I}-(\mu+\nu+\sigma)I \end{aligned}$$

şeklinde ifade edilsin. $D : \Omega \to \mathbb{R}$, $D(S,I) = I^{-1}$ Dulac fonksiyonu tanımlansın. Buradan her $(S,I) \in \Omega$ için

$$\mathrm{div}(Df,Dg) = \frac{\partial(Df)}{\partial S}+\frac{\partial(Dg)}{\partial I} = -\frac{\beta(1+\alpha_2 I)}{(1+\alpha_1 S+\alpha_2 I)^2}-\frac{p+\mu}{I}-\frac{\alpha_2\beta S}{(1+\alpha_1 S+\alpha_2 I)^2} < 0$$

olur. Bu durumda Dulac Kriteri sistemin Ω kümesinde periyodik orbitlere sahip olmadığını söyler. Çözümler sınırlı ve $\mathfrak{R}_0 > 1$ için E_0 kararsız olduğundan, E^* global asimptotik kararlıdır. Kanıt tamamlanır. □

3.4 ÇATALLANMA ANALİZİ

Bu alt başlıkta (3.3) modelinin $\mathfrak{R}_0 = 1$'deki davranışı incelenecektir. Elde edilen sonuçlara göre, E_0 hastalıksız dengesi $\mathfrak{R}_0 < 1$ için global asimptotik kararlı iken $\mathfrak{R}_0 > 1$ olduğunda kararsız hale gelmekte ve ortaya çıkan E^* endemik dengesi global asimptotik kararlı olmaktadır. Bu durumda $\mathfrak{R}_0 = 1$ noktasında bir ileri çatallanma meydana gelebilir. Bu davranış Teorem 2.2.41

kullanılarak araştırılacaktır.

Teorem 3.4.1. $\Re_0 = 1$ *noktasında bir ileri çatallanma meydana gelir.*

Kanıt. $S = x_1, I = x_2$ ve $f = (f_1, f_2)^T$ olmak üzere (3.3) modeli $\frac{dx}{dt} = f(x)$ formunda aşağıdaki gibi yeniden yazılabilir:

$$\begin{aligned} f_1 &= \Lambda - \frac{\beta x_1 x_2}{1+\alpha_1 x_1 + \alpha_2 x_2} - (p+\mu)x_1, \\ f_2 &= \frac{\beta x_1 x_2}{1+\alpha_1 x_1 + \alpha_2 x_2} - (\mu+\nu+\sigma)x_2. \end{aligned} \tag{3.8}$$

Tanımdan, $\Re_0$ değeri β parametresinden önemli ölçüde etkilenmektedir. Bu nedenle çatallanma parametresi $\beta^* = \frac{(p+\mu+\alpha_1\Lambda)(\mu+\nu+\sigma)}{\Lambda}$ olarak seçilsin. Bu durumda (3.3) modelinin E_0 ve $\beta = \beta^*$ noktasındaki Jacobian matrisi

$$J(E_0, \beta^*) = \begin{pmatrix} -(p+\mu) & -\frac{\beta^*\Lambda}{p+\mu+\alpha_1\Lambda} \\ 0 & \frac{\beta^*\Lambda}{p+\mu+\alpha_1\Lambda} - (\mu+\nu+\sigma) \end{pmatrix}$$

olur. $J(E_0, \beta^*)$ matrisinin özdeğerlerinin $\lambda_1 = -(p+\mu)$ ve $\lambda_2 = 0$ olduğu hemen görülebilir. Burada özdeğerlerden birinin sıfır olması bir çatallanmanın varlığına işaret etmektedir. Sıfır özdeğerine karşılık gelen sol ve sağ özvektörler sırasıyla $u = [u_1, u_2]$ ve $w = [w_1, w_2]^T$ ile gösterilsin. $uJ(E_0, \beta^*) = 0$ ve $J(E_0, \beta^*)w^T = 0$ sistemlerinin çözümünden,

$$u_1 = 0, \quad u_2 = 1, \quad \text{ve} \quad w_1 = -\frac{\beta^*\Lambda}{(p+\mu)(p+\mu+\alpha_1\Lambda)}, \quad w_2 = 1$$

seçilebilir. Buradan çatallanma parametreleri

$$\begin{aligned} a &= \sum_{i,j,k=1}^{2} u_k w_i w_j \frac{\partial^2 f_k(E_0)}{\partial x_i \partial x_j} = -\frac{2\beta S_0}{(1+\alpha_1 S_0)^2}\left(\alpha_2 + \frac{\beta^*\Lambda}{(p+\mu)(p+\mu+\alpha_1\Lambda)}\right) < 0, \\ b &= \sum_{i,k=1}^{2} v_k w_i \frac{\partial^2 f_k(E_0)}{\partial x_i \partial \beta^*} = \frac{S_0}{1+\alpha_1 S_0} > 0 \end{aligned}$$

şeklinde hesaplanır. Teorem 2.2.41'e göre (3.3) modeli $\Re_0 = 1$'de bir ileri çatallanma yapar. Kanıt tamamlanır. □

3.5 NSFD ŞEMASI

Bu başlıkta (3.3) modelinin bir NSFD şeması kurulacaktır. Burada ana hedef ayrıklaştırılan modelin (3.3) modelinin temel özelliklerini korumasıdır. Bu temel özellikler çözümlerin negatif

olmayışı, sınırlılığı ve kararlılık davranışını içerir. $S(t), I(t)$ ve $R(t)$ fonksiyonlarının $t = nh$, $n \in \mathbb{N}_0$ ayrık zamanlarındaki nümerik yaklaşımları sırasıyla S_n, I_n ve R_n ile gösterilsin. Başlık 2.4.3 ile verilen yaklaşım kullanılarak (3.3) modeli için aşağıdaki sonlu fark şeması oluşturulabilir:

$$\begin{aligned}
\frac{S_{n+1}-S_n}{\varphi(h)} &= \Lambda - \frac{\beta S_{n+1} I_n}{1+\alpha_1 S_n + \alpha_2 I_n} - (p+\mu) S_{n+1}, \\
\frac{I_{n+1}-I_n}{\varphi(h)} &= \frac{\beta S_{n+1} I_n}{1+\alpha_1 S_n + \alpha_2 I_n} - (\mu+\nu+\sigma) I_{n+1}, \\
\frac{R_{n+1}-R_n}{\varphi(h)} &= p S_{n+1} + \nu I_{n+1} - \mu R_{n+1}.
\end{aligned} \tag{3.9}$$

Burada başlangıç koşulları $S_0, I_0, R_0 \geq 0$ ve φ payda fonksiyonudur. (3.9) sistemi açık formda aşağıdaki gibi ifade edilebilir:

$$\begin{aligned}
S_{n+1} &= \frac{\Lambda\varphi(h) + S_n}{1+\varphi(h)[\Phi(S_n, I_n) + p + \mu]}, \\
I_{n+1} &= \frac{I_n + \varphi(h)\Phi(S_n, I_n) S_{n+1}}{1+\varphi(h)(\mu+\nu+\sigma)}, \\
R_{n+1} &= \frac{R_n + \varphi(h)(p S_{n+1} + \nu I_{n+1})}{1+\mu\varphi(h)}.
\end{aligned} \tag{3.10}$$

Burada

$$\Phi(S, I) = \frac{\beta I}{1+\alpha_1 S + \alpha_2 I}$$

dir.

Teorem 3.5.1. *Negatif olmayan başlangıç koşullarıyla birlikte* (3.9) *şemasının çözümleri negatif olmayandır.*

Kanıt. (3.10) sistemindeki tüm parametreler pozitif olduğundan, her $n \in \mathbb{N}$ için $S_n, I_n, R_n \geq 0$ ise $S_{n+1}, I_{n+1}, R_{n+1} \geq 0$ olacağı hemen görülebilir. Kanıt biter. □

3.5.1 Payda Fonksiyonunun Hesaplanışı

(3.9) modelinin payda fonksiyonu çözümlerin sınırlılığını sağlayacak şekilde belirlenecektir. (3.9) sisteminin denklemleri taraf tarafa toplanarak, $N_n = N(t_n) = S_n + I_n + R_n$ olmak üzere

$$\frac{N_{n+1}-N_n}{\varphi} \leq \Lambda - \mu N_{n+1} \tag{3.11}$$

yazılabilir. Bu eşitsizlik (3.2) popülasyon korunum yasasının bir yaklaşımını verir. (3.2) eşitsizliğinin çözümü

$$N(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu} + \left(N(0) - \frac{\Lambda}{\mu} \right) e^{-\mu t} = \frac{1}{\mu}[\Lambda - (\Lambda - \mu N(0))e^{-\mu t}] \tag{3.12}$$

şeklinde düzenlenebilir. Buradan

$$N_n = N(t_n) \leq \frac{1}{\mu}[\Lambda - (\Lambda - \mu N(0))e^{-\mu nh}]$$

veya buna denk olarak

$$N_{n+1} \leq \frac{1}{\mu}[\Lambda - (\Lambda - \mu N_n)e^{-\mu h}] \tag{3.13}$$

yazılabilir. (3.11) eşitsizliğinden payda fonksiyonu için

$$\varphi \geq \frac{N_{n+1} - N_n}{\Lambda - \mu N_{n+1}}$$

geçerlidir. (3.13) eşitsizliğinden

$$\begin{aligned}
\frac{N_{n+1} - N_n}{\Lambda - \mu N_{n+1}} &\leq \frac{\frac{1}{\mu}\left[\Lambda - (\Lambda - \mu N_n)e^{-\mu h}\right] - N_n}{\Lambda - \left[\Lambda - (\Lambda - \mu N_n)e^{-\mu h}\right]} \\
&= \frac{\Lambda - (\Lambda - \mu N_n)e^{-\mu h} - \mu N_n}{\mu(\Lambda - \mu N_n)e^{-\mu h}} \\
&= \frac{(\Lambda - \mu N_n) - (\Lambda - \mu N_n)e^{-\mu h}}{\mu(\Lambda - \mu N_n)e^{-\mu h}} \\
&= \frac{1 - e^{-\mu h}}{\mu e^{-\mu h}} \\
&= \frac{e^{\mu h} - 1}{\mu}
\end{aligned}$$

yazılabilir. O halde payda fonksiyonu

$$\varphi(\mu, h) \geq \frac{e^{\mu h} - 1}{\mu}$$

sağlanacak şekilde seçilirse, çözümlerin sınırlılığı korunur. Gerçekten, payda fonksiyonu $\varphi = \frac{e^{\mu h} - 1}{\mu}$ olarak seçilir ve (3.11) eşitsizliğinde yerine yazılırsa, (3.12) çözümünün ayrık analojisi elde edilir:

$$N_n \leq \frac{\Lambda}{\mu} + \left(N(0) - \frac{\Lambda}{\mu} \right) e^{-\mu nh}.$$

Buradan

$$\lim_{n\to\infty} N_n \leq \frac{\Lambda}{\mu}$$

elde edilir ki bu da (3.9) NSFD şemasının çözümlerinin sınırlılığını verir.

Sonuç 3.5.2. *Yukarıda elde edilen sonuçlara göre*

$$\Omega_2 = \left\{ (S_n, I_n, R_n) \in \mathbb{R}^3_+ \mid S_n + I_n + R_n \leq \frac{\Lambda}{\mu} \right\}$$

kümesi (3.10) *sisteminin çözümleri için pozitif invaryant bir bölgedir.*

Uyarı 3.5.3. (3.10) *sisteminin ilk iki denklemi R_n değişkeninden bağımsız olduğundan,*

$$\begin{aligned} S_{n+1} &= \frac{\Lambda\varphi(h) + S_n}{1 + \varphi(h)[\Phi(S_n, I_n) + p + \mu]}, \\ I_{n+1} &= \frac{I_n + \varphi(h)\Phi(S_n, I_n)S_{n+1}}{1 + \varphi(h)(\mu + \nu + \sigma)} \end{aligned} \tag{3.14}$$

indirgenmiş sistemini incelemek yeterlidir. Analizler

$$\Omega_d = \left\{ (S_n, I_n) \in \mathbb{R}^2_+ \mid S_n + I_n \leq \frac{\Lambda}{\mu} \right\}$$

bölgesinde yapılacaktır.

3.5.2 Denge Noktaları

(3.14) NSFD şemasının denge noktalarını bulmak için,

$$\Phi(\bar{S}, \bar{I}) = \frac{\beta\bar{I}}{1 + \alpha_1\bar{S} + \alpha_2\bar{I}}$$

olmak üzere

$$\begin{aligned} \bar{S} &= \frac{\Lambda\varphi(h) + \bar{S}}{1 + \varphi(h)[\Phi(\bar{S}, \bar{I}) + p + \mu]}, \\ \bar{I} &= \frac{I_n + \varphi(h)\Phi(\bar{S}, \bar{I})\bar{S}}{1 + \varphi(h)(\mu + \nu + \sigma)} \end{aligned} \tag{3.15}$$

denge sistemi çözülmelidir. Bu sistemin, sürekli sistem ile aynı denge noktalarına sahip olduğu açıktır.

3.5.3 Kararlılık Analizi

Bu alt başlıkta (3.14) ayrık sisteminin kararlılık analizi yapılacaktır. Kolaylık için (3.14) sistemi aşağıdaki şekilde yeniden yazılsın:

$$\begin{aligned} F(S,I) &= \frac{\Lambda\varphi(h)+S_n}{1+\varphi(h)(\Phi+p+\mu)}, \\ G(S,I) &= \frac{I_n+\varphi(h)\Phi S_{n+1}}{1+\varphi(h)(\mu+\nu+\sigma)}. \end{aligned} \tag{3.16}$$

Burada $\Phi = \Phi(S_n, I_n)$'dir. Buna göre (3.14) sisteminin bir $E = (S,I)$ noktasındaki Jacobian matrisi

$$J(E) = \begin{pmatrix} \frac{\partial F}{\partial S}(S,I) & \frac{\partial F}{\partial I}(S,I) \\ \frac{\partial G}{\partial S}(S,I) & \frac{\partial G}{\partial I}(S,I) \end{pmatrix}$$

formunda olacaktır.

Teorem 3.5.4. (3.14) *NSFD şemasının E_0 dengesi, tüm h değerleri için $\Re_0 < 1$ ise lokal asimptotik kararlı, $\Re_0 > 1$ ise kararsızdır.*

Kanıt. (3.14) NSFD şemasının E_0 noktasındaki Jacobian matrisi

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} \frac{1}{1+\varphi(p+\mu)} & -\frac{\varphi\beta\Lambda}{[1+\varphi(p+\mu)](p+\mu+\alpha_1\Lambda)} \\ 0 & \frac{\varphi\beta\Lambda+(p+\mu+\alpha_1\Lambda)}{[1+\varphi(\mu+\nu+\sigma)](p+\mu+\alpha_1\Lambda)} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{1}{1+\varphi(p+\mu)} & -\frac{\mathscr{R}_0\varphi(\mu+\nu+\sigma)}{1+\varphi(p+\mu)} \\ 0 & \frac{1+\mathscr{R}_0\varphi(\mu+\nu+\sigma)}{1+\varphi(\mu+\nu+\sigma)} \end{pmatrix}$$

dir. Buradan özdeğerler

$$\lambda_1 = \frac{1}{1+\varphi(p+\mu)}, \quad \lambda_2 = \frac{1+\varphi(\mu+\nu+\sigma)\mathscr{R}_0}{1+\varphi(\mu+\nu+\sigma)}$$

olarak bulunur. Buna göre $\Re_0 < 1$ ise her h için $|\lambda_{1,2}| < 1$ olur. O halde Teorem 2.3.4'den E_0 lokal asimptotik kararlıdır. Aksine $\Re_0 > 1$ ise $\lambda_2 > 1$ olacağından E_0 kararsız olur. Kanıt tamamlanır. □

Teorem 3.5.5. (3.14) *NSFD şemasının E^* dengesi $\Re_0 > 1$ ve $|iz(J)| < 1 + \det(J) < 2$ ise tüm h değerleri için lokal asimptotik kararlıdır.*

Kanıt. (3.14) NSFD şemasının E^* noktasındaki Jacobian matrisi

$$\begin{aligned} x &= 1+\varphi(\phi^*+p+\mu)>1, \\ y &= 1+\varphi(\mu+\nu+\sigma)>1, \\ z &= \varphi\phi^*>0, \\ t &= \frac{\beta\varphi(\varphi\Lambda+S^*)}{(1+\alpha_1 S^*+\alpha_2 I^*)}>0 \end{aligned}$$

ve $\phi^* = \frac{\beta I^*}{1+\alpha_1 S^*+\alpha_2 I^*}$ olmak üzere

$$J(E^*) = \begin{pmatrix} \frac{1}{x}+\frac{\alpha_1 t I^*}{x^2} & -\frac{(1+\alpha_1 S^*)t}{x^2} \\ \frac{1}{xy}\left[z+\frac{\alpha_1 t I^*}{x}(z-x)\right] & \frac{1}{y}\left[1+\frac{t(1+\alpha_1 S^*)(x-z)}{x^2}\right] \end{pmatrix}$$

dir. Buradan

$$\mathrm{iz}(J(E^*)) = \frac{1}{x}+\frac{\alpha_1 t I^*}{x^2}+\frac{1}{y}\left[1+\frac{1(1+\alpha_1 S^*)(x-z)}{x^2}\right]$$

ve

$$\det(J(E^*)) = \frac{1}{x^2 y}(x+t(1+\alpha_1 S^*+\alpha_1 I^*))$$

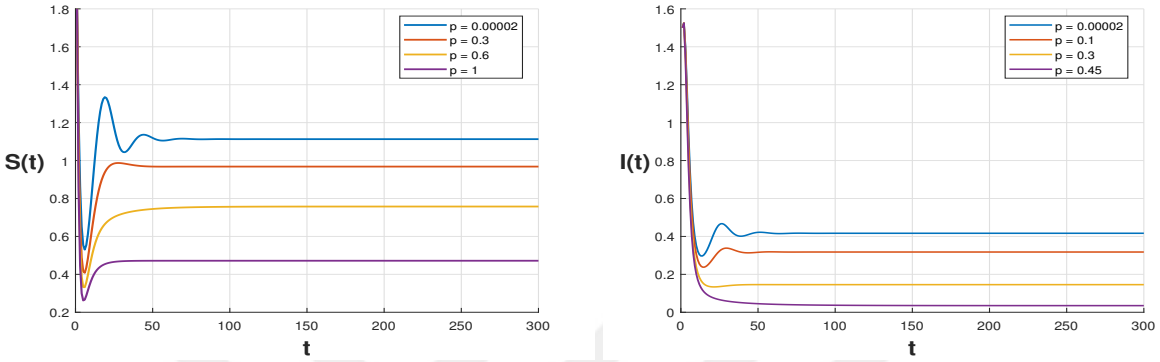
elde edilir. Schur-Cohn kriterinden $|\mathrm{iz}(J)|<1+\det(J)<2$ ve $\Re_0>1$ ise E^* lokal asimptotik kararlıdır. Kanıt tamamlanır. □

3.6 NÜMERİK SİMÜLASYONLAR

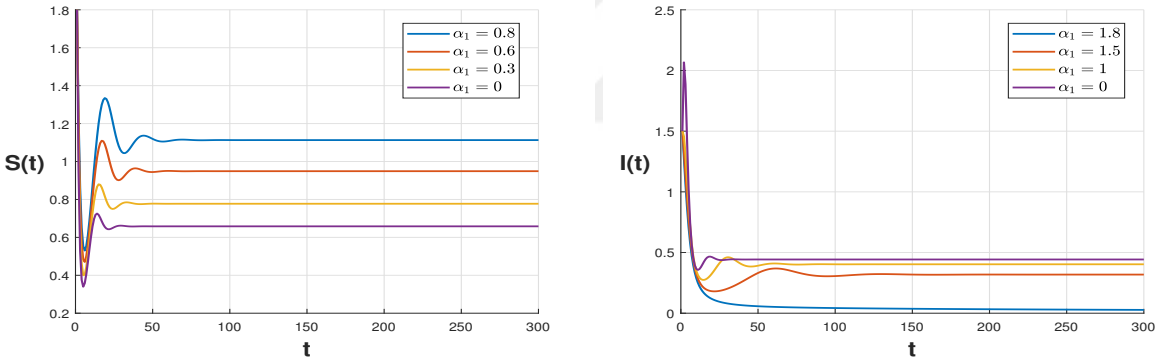
Simülasyonlar, önerilen matematiksel modelin gerçek dünya senaryolarını gözlemlemek için önemli araçlardır. Bu başlıkta, elde edilen teorik sonuçları doğrulayan bazı nümerik simülasyonlar verilecektir. Bu simülasyonlar $\Re_0<1$ ve $\Re_0>1$ durumları için iki örneği içermektedir. Bu örneklerde (3.3) modelinin Euler, RK4 ve önerilen NSFD şemalarından elde edilen çözümlerin bir karşılaştırması yapılacaktır. Bu simülasyonlar MATLAB programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Örneklerde kullanılan parametre değerleri Çizelge 3.1 ile verilmiştir. Verilen parametre değerleri gerçek verilere dayanmayıp elde edilen sonuçları doğrulamayı sağlayacak şekilde seçilmiştir. Bu parametre değerleri için Şekil 3.2 ile p aşılama oranının duyarlı ve enfekte popülasyonlara olan etkisini gösteren bir simülasyon verilmiştir. Buradan aşılamanın hastalığı yok etmede önemli bir etkisi olduğu görülmektedir. Ayrıca Şekil 3.3 ve Şekil 3.4 ile sırasıyla α_1 ve α_2 parametrelerinin duyarlı ve enfekte popülasyonlara etkisi gösterilmektedir. Buna göre duyarlı ve enfekte popülasyonlar çok büyük olduğunda hastalığın artış hızı azalacaktır.

Çizelge 3.1 Örneklerde kullanılan parametre değerleri.

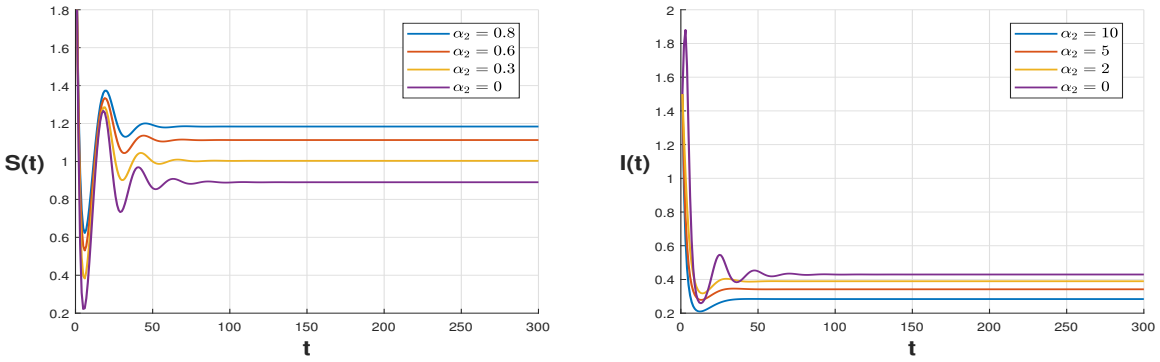
Parametre	Değer	Parametre	Değer
Λ	0.5	p	0.00002
β	0.3 or 2	μ	0.06
α_1	0.8	ν	0.9
α_2	0.6	σ	0.08



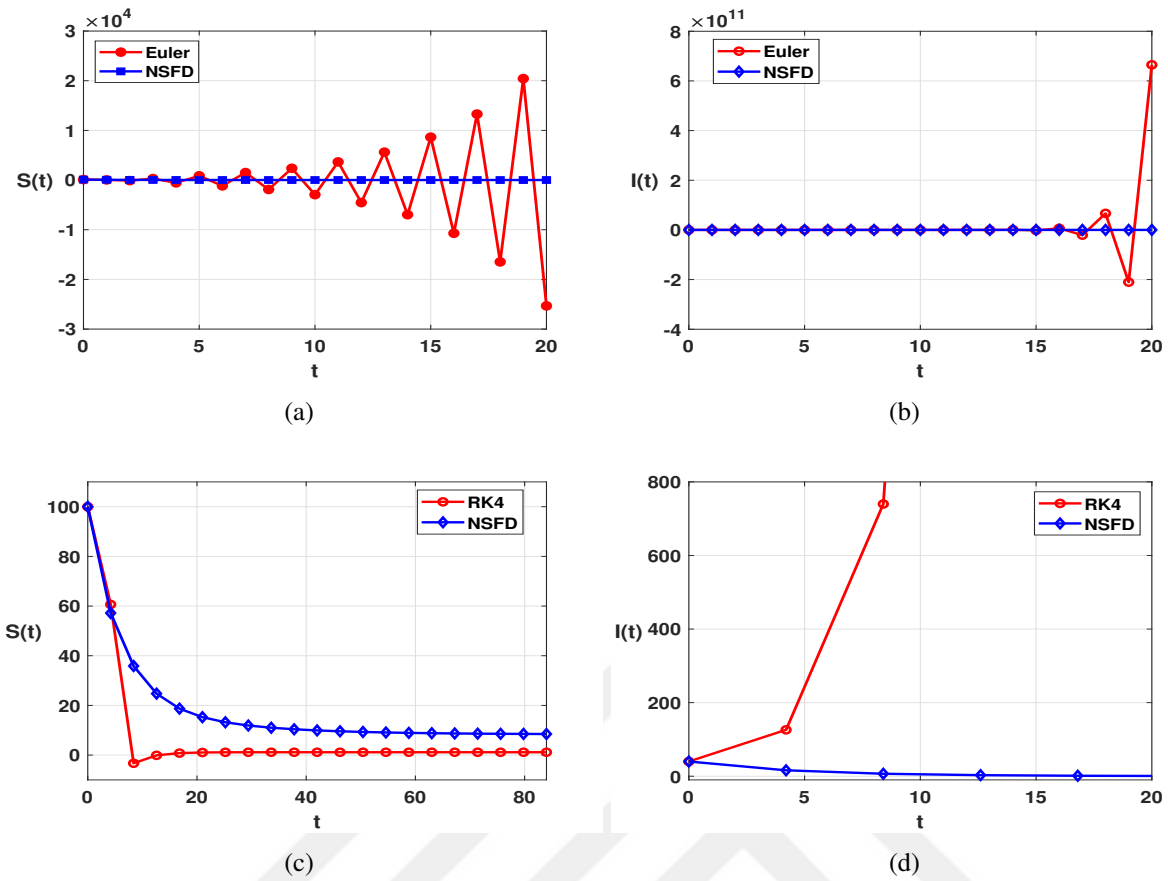
Şekil 3.2 p aşılama oranının duyarlı ve enfekte popülasyonlara etkisi.



Şekil 3.3 α_1 parametresinin duyarlı ve enfekte popülasyonlara etkisi.



Şekil 3.4 α_2 parametresinin duyarlı ve enfekte popülasyonlara etkisi.



Şekil 3.5 Euler, RK4 ve NSFD şemasından elde edilen nümerik çözümlerin bir karşılaştırması.

Örnek 3.6.1 ($\mathscr{R}_0 < 1$)**.** *Çizelge 3.1 ile verilen parametre değerlerine göre*

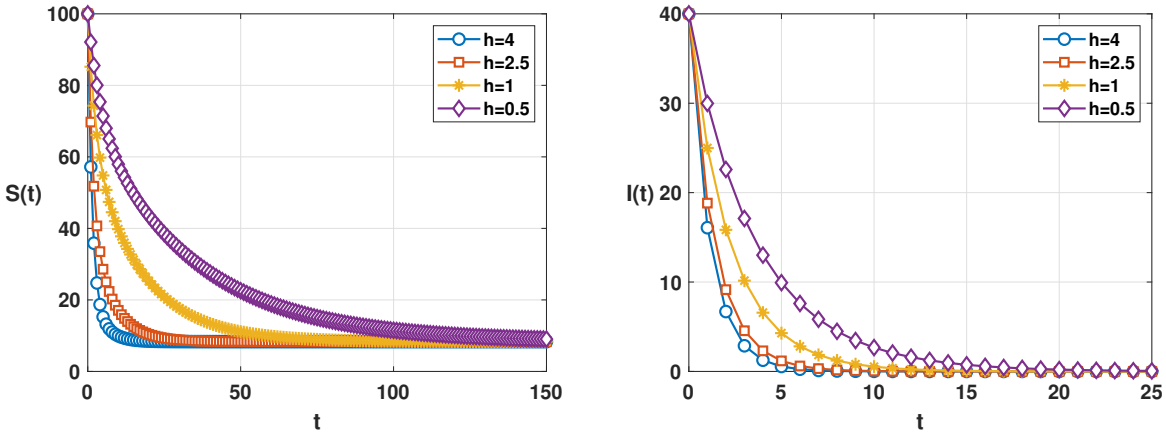
$$\mathscr{R}_0 = 0.31353151869 < 1 \text{ ve } E_0 = (8.33055648117, 0)$$

olmaktadır. Şekil 3.5'de (3.3) *modelinin Euler, RK4 ve önerilen NSFD şemasından elde edilen nümerik çözümlerin bir karşılaştırması simüle edilmiştir. Başlangıç koşulları* $S(0) = 100$, $I(0) = 40$ *ve zaman adımı* $h = 4$ *seçilmiştir. Görüldüğü üzere Euler ve RK4 şemalarından elde edilen sonuçlar, gerçekçi olmayan negatif popülasyonlara ve denge noktasına yakınsamama gibi sürekli model ile dinamik tutarsızlıklar sergilemektedir. Ancak NSFD şeması için bu tutarsızlıklar söz konusu değildir. Ayrıca Şekil 3.6 ile farklı h zaman adımları için* (3.14) *NSFD şemasından elde edilen çözümlerin kararlılık davranışının sürekli model ile tutarlı olduğu gösterilmiştir.*

Örnek 3.6.2 ($\mathscr{R}_0 > 1$)**.** $\beta = 2$ *ve diğer parametreler Çizelge 3.1'de verildiği gibi seçilirse*

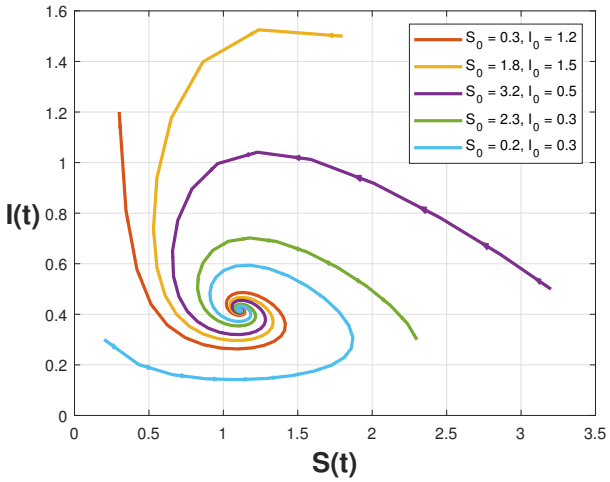
$$\mathscr{R}_0 = 2.09021012464 > 1 \text{ ve } E^* = (1.11294571815, 0.41653942114)$$

olur. Şekil 3.7'te farklı başlangıç koşulları ve $h = 0.08$ *için çözümlerin davranışını gösteren* $S-I$ *faz düzlemi verilmiştir. Bu grafik* E^* *dengesinin global asimptotik kararlılığı doğrulamaktadır.*



(a) (b)

Şekil 3.6 $h = 4$, $h = 2.5$, $h = 1$ ve $h = 0.5$ zaman adımları için NSFD şemasından elde edilen çözümlerin davranışı.



Şekil 3.7 $h = 0.08$ için NSFD şemasıyla E^* dengesinin global asimptotik kararlılığı.

3.7 SONUÇLAR

Bu başlıkta Beddington-DeAngelis insidanslı sabit aşılama ve tedavi oranına sahip bir hepatit B epidemik modeli incelenmiştir. Beddington-DeAngelis insidansın kullanımı hem duyarlı hem de enfekte bireylerin sayısının artmasıyla ortaya çıkabilecek doygunluk olgusunun etkisini incelemeyi mümkün kılmıştır. Bu nedenle bilineer ve doymuş insidansa göre daha genel sonuçlar elde edilmiştir. Modelin biyolojik olarak anlamlı, negatif olmayan ve sınırlı çözümlere sahip olduğu gösterilmiştir. Temel üreme sayısı $\mathfrak{R}_0$ hesaplanmıştır. Kararlılık analizi ile bu sayının hastalığın dinamiklerinde bir eşik değer rolüne sahip olduğu görülmüştür. Hastalığın dinamiklerinde önemli değişikliklerin meydana geldiği $\mathfrak{R}_0 = 1$ değerindeki çatallanma davranışı incelenmiştir. Ayrıca modelin bir NSFD şeması kurularak, bu şemanın standart Euler ve RK4

şemalarına göre avantajları gözlemlenmiştir. Elde edilen teorik sonuçlar nümerik simülasyonlarla doğrulanmıştır.

Ulaşılan matematiksel sonuçlar ve verilen simülasyonlar hastalığın seyri hakkında bazı önemli öngörüler sunmaktadır. Öncelikle temel üreme sayısının değerini 1'in altına düşürmenin hastalığı tamamen ortadan kaldıracağı görülmüştür. Ancak bu değer 1'in üstüne çıktığında hastalık kalıcı hale gelecektir. Hastalığın kalıcı hale gelmesini önlemede enfekte bireylerle temas oranını azaltmanın, aşılamanın ve tedavinin pozitif etki yaratacağı, temel üreme sayısının tanımından söylenebilir. Simülasyonlardan görüldüğü üzere aşılama programlarının hastalığın prevalansını azaltmada olumlu etkisi vardır. Ayrıca önerilen NSFD şeması birlikte hastalığın ayrık zaman aralıklarında analizini yapmayı mümkün kılmaktadır. Bu şemanın h zaman adımından bağımsız olarak sürekli model ile tutarlı sonuçlar vermesi, onu standart şemalara üstün kılan en önemli özelliğidir. Gelecekte, önerilen HBV modelinin kontrol stratejileri, çatallanma analizi, hassasiyet analizi ve diğer dinamik davranışlarının analizi yapılabilir. Ayrıca NSFD şeması için de benzer analizler yapılabilir. Ayrık modelin yakınsama hızı hesaplanabilir.

BÖLÜM 4

KONAK İÇİ BİR HEPATİT B MODELİNİN DİNAMİK TUTARLI NSFD ŞEMASI

(1.8) modeli için [76, 83] çalışmalarında elde edilen bazı sonuçlar şöyle özetlenebilir:

(i) Temel üreme sayısı $\mathfrak{R}_0 = \frac{\beta\tau k}{\delta u d}$ 'dir.

(ii) Hastalıksız denge $E_0 = \left(\frac{\tau}{d}, 0, 0\right)$ her zaman mevcuttur ve $\mathfrak{R}_0 \leq 1$ ise global asimptotik kararlıdır.

(iii) $\mathfrak{R}_0 > 1$ ise sistemin tek endemik dengesi $E^* = \left(\frac{\delta u}{\beta k}, \frac{ud}{\beta k}(\mathfrak{R}_0 - 1), \frac{d}{\beta}(\mathfrak{R}_0 - 1)\right)$ 'dir ve global asimptotik kararlıdır.

[84] çalışmasında ele alınan (1.9) Euler şeması için elde edilen bazı sonuçlar şöyle özetlenebilir:

(iv) E_0 dengesi

$$0 < d < \frac{2}{h} \text{ ve } \frac{4 - 2\delta h - 2hu + \delta u h^2}{\delta u h^2} < \mathfrak{R}_0 < 1$$

ise lokal asimptotik kararlı,

$$0 < d < \frac{1}{h}, \frac{1}{h} < \delta, \frac{1}{h} < u \text{ ve } \frac{h^2 \beta \tau k}{d} < 1$$

ise global asimptotik kararlı,

$$d > \frac{2}{h} \text{ ve } \frac{4 - 2\delta h - 2hu + \delta u h^2}{\delta u h^2} > \mathfrak{R}_0 > 1$$

ise kararsızdır.

Yukarıda görüldüğü gibi, Euler şemasında elde edilen kararlılık sonuçları h zaman adımına bağlıdır ve yalnızca uygun şekilde seçilmiş h değerleri için geçerlidir. Bu bağımlılık, yeterince küçük veya büyük h değerleri için kararlılık davranışının sağlanmayabileceğini söyler. Bu durumda model, hastalığın seyrindeki ani veya uzun vadeli değişiklikleri yakalayamayabilir. Ayrıca hastalığın popülasyonda mevcut olduğu endemik denge durumunun da ayrık perspektifle incelenmesi gerekir. Bu analiz, hastalığın uzun vadede popülasyonda kalıcı olup olmayacağı sorusunu yanıtlayacağı için sistemin davranışını tam olarak anlamak için gereklidir. Ayrıca hücre

sayısı ve virüs yükü, hücre üretimi ve bağışıklık tepkisi gibi faktörlerle fizyolojik olarak sınırlı olduğundan çözümlerin sınırlılığını incelemek, biyolojik olarak tutarlı sonuçlar elde etmede büyük önem arz etmektedir.

Bu başlıkta, (1.8) modeli için bir NSFD şeması geliştirilecektir. Sürekli model için (i), (ii) ve (iii) ile verilen sonuçlar, ayrık formda (iv) ile verilen h'ye bağlı kısıtlar olmaksızın elde edilecektir. Modelin çözümlerinin negatif olmayıp sınırlı olduğu gösterilecektir. Çünkü gerçekte hücrelerin sayısı ve virüs yükü negatif olamaz ve sonsuza dek artamaz. NSFD şemasının payda fonksiyonu, çözümlerin negatif olmayan ve sınırlı olmasını sağlayacak şekilde hesaplanacaktır. Ayrıca önerilen şemanın sürekli model ile tam olarak aynı denge noktalarına sahip olduğu gösterilecektir. E_0 hastalıksız dengesinin, h'nin seçiminden bağımsız olarak, $\Re_0 \leq 1$ ise global asimptotik kararlı, $\Re_0 > 1$ ise kararsız olduğu gösterilecektir. Ek olarak, E^* dengesinin $\Re_0 > 1$ ise tüm h değerleri için global asimptotik kararlı olduğu kanıtlanacaktır. Tüm sonuçlar nümerik simülasyonlarla desteklenecektir. Önerilen şemanın (1.9) Euler ve RK4 şemalarına göre avantajlarını gösteren örnekler verilecektir.

4.1 NSFD ŞEMASI

$s(t), I(t)$ ve $v(t)$ değişkenlerinin $t = nh$, $n = 0, 1, \ldots$ noktalarındaki nümerik yaklaşımları sırasıyla $s_n(t), I_n(t)$ ve $v_n(t)$ ile gösterilsin. Başlık 2.4.3 ile verilen yaklaşım kullanılarak (1.8) modeli için aşağıdaki sonlu fark şeması geliştirilmiştir:

$$\begin{aligned} \frac{s_{n+1}-s_n}{\varphi} &= \tau - \beta s_{n+1} v_n - d s_{n+1}, \\ \frac{I_{n+1}-I_n}{\varphi} &= \beta s_{n+1} v_n - \delta I_{n+1}, \\ \frac{v_{n+1}-v_n}{\varphi} &= k I_{n+1} - u v_{n+1}. \end{aligned} \tag{4.1}$$

Burada başlangıç koşulları $s_0(t), I_0(t), v_0(t) > 0$ ve φ payda fonksiyonudur. (4.1) modeli açık formda aşağıdaki gibi ifade edilebilir:

$$\begin{aligned} s_{n+1} &= \frac{\varphi\tau + s_n}{1+\varphi(\beta v_n + d)}, \\ I_{n+1} &= \frac{\varphi\beta s_{n+1} v_n + I_n}{1+\varphi\delta}, \\ v_{n+1} &= \frac{\varphi k I_{n+1} + v_n}{1+\varphi u}. \end{aligned} \tag{4.2}$$

Teorem 4.1.1. *Negatif-olmayan başlangıç koşulları ile birlikte* (4.1) *modelinin çözümleri negatif-olmayandır.*

Kanıt. (4.2) model denklemlerinden kolayca görülebilir ki her $n \in \mathbb{N}$ için $s_n, I_n, v_n \geq 0$ ise $s_{n+1}, I_{n+1}, v_{n+1} \geq 0$ olur. Bu da kanıtı tamamlar. □

Yukarıda verilen sonuç, çözümlerin negatif olmayışının payda fonksiyonunun, dolayısıyla h'nin seçiminden bağımsız olduğunu söyler. Şimdi sınırlılık için gerekli kısıtlamalar belirlenecektir.

Teorem 4.1.2. *Negatif-olmayan başlangıç koşulları ile birlikte* (1.8) *sürekli modelinin tüm çözümleri negatif olmayandır.*

Kanıt. Her $t \in \mathbb{R}^+$ için $w(t) = s(t) + I(t)$ olsun. Bu durumda $\psi = \min\{d, \delta\}$ olmak üzere

$$\frac{dw}{dt} = \frac{ds}{dt} + \frac{dI}{dt} = \tau - ds - \delta I \leq \tau - \min\{d, \delta\} w$$

sağlanır. Buradan

$$w(t) \leq \frac{\tau}{\psi} + \left(w_0 - \frac{\tau}{\psi} \right) e^{-\psi t} = \frac{1}{\psi} \left(\tau - (\tau - \psi w_0) e^{-\psi t} \right) \tag{4.3}$$

ve böylece

$$\limsup_{t \to \infty} w(t) \leq \frac{\tau}{\psi}$$

elde edilir. Diğer taraftan, (1.8) sisteminin üçüncü denkleminden

$$\frac{dv}{dt} \leq kw - uv \leq \frac{k\tau}{\psi} - uv$$

yazılabilir. Bu eşitsizlik çözülerek

$$v(t) \leq \frac{k\tau}{u\psi} + \left(v_0 - \frac{k\tau}{u\psi} \right) e^{-ut} = \frac{1}{u} \left(\frac{k\tau}{\psi} - \left(\frac{k\tau}{\psi} - uv_0 \right) e^{-ut} \right) \tag{4.4}$$

ve buradan

$$\limsup_{t \to \infty} v(t) \leq \frac{k\tau}{u\psi}.$$

sonucuna ulaşılır. Kanıt biter. □

4.1.1 Payda Fonksiyonunun Hesaplanışı

(4.1) NSFD şemasının payda fonksiyonu, çözümlerin pozitif ve sınırlılığını h'den bağımsız olarak sağlayacak şekilde belirlenecektir. Teorem 4.1.1 bize çözümlerin negatif olmamasının payda fonksiyonunun seçiminden bağımsız olarak geçerli olduğunu söylemektedir.

Teorem 4.1.3. (4.1) *NSFD şemasının payda fonksiyonu*

$$\varphi = \max\left\{\frac{e^{\psi h}-1}{\psi}, \frac{e^{uh}-1}{u}\right\} \tag{4.5}$$

olarak seçilirse tüm çözümler sınırlı kalır.

Kanıt. (4.1) NSFD şemasının ilk iki denklemi taraf tarafa toplanır ve $w_n = w(t_n)$ denirse

$$\frac{w_{n+1}-w_n}{\varphi} \leq \tau - \psi w_{n+1} \tag{4.6}$$

elde edilir. (4.3) eşitsizliğinden

$$w_{n+1} \leq \frac{1}{\psi}\left(\tau - (\tau - \psi w_n)e^{-\psi h}\right) \tag{4.7}$$

dir. (4.6) ve (4.7) birlikte incelenirse,

$$\varphi \geq \frac{w_{n+1}-w_n}{\tau - \psi w_{n+1}}$$

ve

$$\begin{aligned}
\frac{w_{n+1}-w_n}{\tau-\psi w_{n+1}} &\leq \frac{\frac{1}{\psi}\left[\tau-(\tau-\psi w_n)e^{-\psi h}\right]-w_n}{\tau-\left[\tau-(\tau-\psi w_n)e^{-\psi h}\right]} \\
&= \frac{\tau-(\tau-\psi w_n)e^{-\psi h}-\psi w_n}{\psi(\tau-\psi w_n)e^{-\psi h}} \\
&= \frac{1-e^{-\psi h}}{\psi e^{-\psi h}} \\
&= \frac{e^{\psi h}-1}{\psi}
\end{aligned}$$

sonuçları türetilebilir. Buna göre

$$\varphi = \frac{e^{\psi h}-1}{\psi}. \tag{4.8}$$

olarak seçilirse, (4.6) eşitsizliğinden

$$w_n \leq \frac{\tau}{\psi} + \left(w_0 - \frac{\tau}{\psi} \right) e^{-\psi nh}$$

yazılabilir. Buradan

$$\limsup_{n\to\infty} w_n(t) \leq \frac{\tau}{\psi}$$

olduğu görülür. Bu sonuç, (4.3) ile verilen popülasyon korunum yasasının ayrık analojisidir. Diğer taraftan, (4.1) NSFD şemasının üçüncü denkleminden

$$\frac{v_{n+1} - v_n}{\varphi} \leq \frac{k\tau}{\psi} - u v_{n+1} \tag{4.9}$$

yazılabilir. (4.4) denkleminden

$$v_{n+1} \leq \frac{1}{u} \left(\frac{k\tau}{\psi} - \left(\frac{k\tau}{\psi} - u v_n \right) e^{-uh} \right). \tag{4.10}$$

elde edilir. (4.9) ve (4.10) birlikte incelenirse,

$$\varphi \geq \frac{v_{n+1} - v_n}{\frac{k\tau}{\psi} - u v_{n+1}}$$

ve

$$\begin{aligned}
\frac{v_{n+1} - v_n}{\frac{k\tau}{\psi} - u v_{n+1}} &\leq \frac{\frac{1}{u}\left[\frac{k\tau}{\psi} - \left(\frac{k\tau}{\psi} - u v_n \right) e^{-uh} \right] - v_n}{\frac{k\tau}{\psi} - \left[\frac{k\tau}{\psi} - \left(\frac{k\tau}{\psi} - u v_n \right) e^{-uh} \right]} \\
&= \frac{\frac{k\tau}{\psi} - \left(\frac{k\tau}{\psi} - u v_n \right) e^{-uh} - u v_n}{u \left(\frac{k\tau}{\psi} - u v_n \right) e^{-uh}} \\
&= \frac{1 - e^{-uh}}{u e^{-uh}} \\
&= \frac{e^{uh} - 1}{u}
\end{aligned}$$

yazılabilir. Buna göre

$$\varphi = \frac{e^{uh} - 1}{u} \tag{4.11}$$

olarak seçilirse, (4.9) eşitsizliğinden

$$v_n \leq \frac{k\tau}{u\psi} + \left(v_0 - \frac{k\tau}{u\psi}\right) e^{-unh}$$

ve

$$\limsup_{n\to\infty} v_n(t) \leq \frac{k\tau}{u\psi}$$

sağlanır. Bu ise, $v(t)$ için (4.4) popülasyon korunum yasasının ayrık analojisidir.

(4.8) ve (4.11) sonuçlarına göre,

$$\varphi = \max\left\{\frac{e^{\psi h}-1}{\psi}, \frac{e^{uh}-1}{u}\right\}$$

seçilirse NSFD şemasının tüm çözümleri sınırlı olur. Kanıt biter. □

Uyarı 4.1.4. *Payda fonksiyonu* (4.5) *ile tanımlı olmak üzere,*

$$\Omega = \left\{(s_n, I_n, v_n) \in \mathbb{R}^3_+ \mid s_n, I_n, v_n \geq 0,\, s_n + I_n \leq \frac{\tau}{\psi},\, v_n \leq \frac{k\tau}{u\psi}\right\}$$

kümesi (4.1) *NSFD şemasının çözümleri için pozitif invaryant bir bölgedir.*

4.1.2 Denge Noktaları

(4.1) NSFD şemasının denge noktalarını bulmak için

$$s^* = \frac{\varphi\tau + s^*}{1+\varphi(\beta v^* + d)}, \quad I^* = \frac{\varphi\beta s^* v^* + I^*}{1+\varphi\delta}, \quad v^* = \frac{\varphi k I^* + v^*}{1+\varphi u} \tag{4.12}$$

sistemi çözülmelidir. Üçüncü denklemden $I^* = \frac{u}{k} v^*$ yazılabilir. Bu ikinci denklemde yerine yazılırsa

$$s^* = \frac{\delta u}{\beta k}$$

bulunur. s^* ifadesi ilk denkleminde yerine yazılırsa

$$v^* = \frac{\beta\tau k - \delta u d}{\delta\beta u}$$

elde edilir. Son olarak v^* ifadesi üçüncü denkleminde yerine yazılırsa

$$I^* = \frac{\beta\tau k - \delta u d}{\delta\beta k}$$

bulunur. Böylece hastalıksız denge noktası E_0 ve endemik denge noktası E^* aşağıdaki gibi elde edilir:

$$E_0 = \left(\frac{\tau}{d}, 0, 0\right), \quad E^* = \left(\frac{\delta u}{\beta k}, \frac{\beta\tau k - \delta u d}{\delta\beta k}, \frac{\beta\tau k - \delta u d}{\delta\beta u}\right).$$

Tüm parametreler pozitif olduğundan E_0 her zaman mevcuttur. E^* dengesinin mevcut olması için gerek ve yeter koşul $\beta\tau k > \delta u d$ olmasıdır.

4.1.3 Temel Üreme Sayısı

Temel üreme sayısını hesaplamak için yeni nesil matris metodunun ayrık analojisi kullanılacaktır. (4.1) sistemi aşağıdaki gibi yeniden yazılabilir:

$$\begin{aligned} f(s_n, I_n, v_n) &= \frac{\varphi\tau + s_n}{1 + \varphi(\beta v_n + d)}, \\ g(s_n, I_n, v_n) &= \frac{\varphi\beta v_n f(s_n, I_n, v_n) + I_n}{1 + \varphi\delta}, \\ h(s_n, I_n, v_n) &= \frac{\varphi k g(s_n, I_n, v_n) + v_n}{1 + \varphi u}. \end{aligned} \tag{4.13}$$

Buna göre bir $E = (s, I, v)$ noktasındaki Jacobian matris

$$J(E) = \begin{pmatrix} f_s & f_I & f_v \\ g_s & g_I & g_v \\ h_s & h_I & h_v \end{pmatrix}$$

formundadır. (4.13) sisteminin değişkenleri (I_n, v_n, s_n) şeklinde sıralanırsa, hastalıksız denge noktası $\bar{E}_0 = (I_0, v_0, s_0) = \left(0, 0, \frac{\tau}{d}\right)$ haline gelir. O halde (4.13) sisteminin $\bar{E}_0$ noktasındaki Jacobian matrisi

$$J(\bar{E}_0) = \begin{pmatrix} \frac{1}{1+\varphi\delta} & \frac{\varphi\beta\tau}{d(1+\varphi\delta)} & 0 \\ \frac{\varphi k}{(1+\varphi u)(1+\varphi\delta)} & \frac{1}{1+\varphi u} + \frac{\varphi^2\beta\tau k}{d(1+\varphi u)(1+\varphi\delta)} & 0 \\ 0 & -\frac{\varphi\beta\tau}{d(1+\varphi d)} & \frac{1}{1+\varphi d} \end{pmatrix}$$

olur. Bu matris,

$$J(\bar{E}_0) = \begin{pmatrix} F+T & O \\ H & C \end{pmatrix}$$

formundadır, öyle ki

$$F = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ \frac{\varphi k}{(1+\varphi u)(1+\varphi\delta)} & \frac{\varphi^2\beta\tau k}{d(1+\varphi u)(1+\varphi\delta)} \end{pmatrix}, V = \begin{pmatrix} \frac{1}{1+\varphi\delta} & \frac{\varphi\beta\tau}{d(1+\varphi\delta)} \\ 0 & \frac{1}{1+\varphi u} \end{pmatrix}$$

$$C = \frac{1}{1+\varphi d}, H = \begin{pmatrix} 0 & -\frac{\varphi\beta\tau}{d(1+\varphi d)} \end{pmatrix}, O = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

dir. F ve V matrisleri negatif-olmayan, $F+V$ matrisi indirgenemez ve $\rho(V) < 1, \rho(C) < 1$ olduğu açıktır. O halde

$$F(I-V)^{-1} = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ \frac{k}{\delta(1+\varphi u)} & \frac{\beta\tau k}{\delta u d} \end{pmatrix}$$

ve buradan da temel üreme sayısı

$$\mathfrak{R}_0 = \rho(F(I-V)^{-1}) = \frac{\beta\tau k}{\delta u d}$$

olarak belirlenir.

Uyarı 4.1.5. *Endemik denge noktası*

$$E^* = \left(\frac{\delta u}{\beta k}, \frac{ud}{\beta k}(\mathfrak{R}_0 - 1), \frac{d}{\beta}(\mathfrak{R}_0 - 1)\right)$$

şeklinde ifade edilebilir. Dolayısıyla E^* dengesinin mevcut olması için gerek ve yeter koşul $\mathfrak{R}_0 > 1$ olmasıdır.

4.2 KARARLILIK ANALİZİ

Bu başlıkta (4.1) NSFD şemasının çözümlerinin lokal ve global asimptotik kararlılığı için gerekli koşullar belirlenecektir.

Teorem 4.2.1. (4.1) *NSFD şemasının E_0 dengesi, $\mathfrak{R}_0 < 1$ ise tüm h değerleri için lokal asimptotik kararlı, $\mathfrak{R}_0 > 1$ ise kararsızdır.*

Kanıt. (4.1) sisteminin E_0 dengesindeki Jacobian matrisi,

$$a = 1+\varphi d > 1, \quad b = 1+\varphi\delta > 1, \quad c = 1+\varphi u > 1, \quad e = \frac{\varphi\beta\tau}{d}, \quad f = \varphi k \qquad (4.14)$$

olmak üzere

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} \frac{1}{a} & 0 & -\frac{e}{a} \\ 0 & \frac{1}{b} & \frac{e}{b} \\ 0 & \frac{f}{bc} & \frac{b+ef}{bc} \end{pmatrix}$$

şeklindedir. Açıkça, $J(E_0)$ matrisinin özdeğerlerinden biri $\lambda_1 = \frac{1}{1+\varphi d}$ ve $|\lambda_1| < 1$'dir. Buna göre, diğer iki özdeğerin büyüklüklerini incelemek için

$$\hat{J}(E_0) = \begin{pmatrix} \frac{1}{b} & \frac{e}{b} \\ \frac{f}{bc} & \frac{b+ef}{bc} \end{pmatrix}$$

matrisini göz önüne almak yeterlidir. $D = \det(\hat{J}(E_0))$ ve $T = \mathrm{iz}(\hat{J}(E_0))$ olsun.

$$D = \frac{1}{bc} < 1 \quad \text{ve} \quad T = \frac{b+c+ef}{bc}$$

olduğu hemen görülür. $a, b, c, e, f > 0$ olduğundan $1 + D + T > 0$ olduğu açıktır. Son olarak

$$1 + D - T > 0 \Leftrightarrow \mathfrak{R}_0 < 1$$

dir. Dolayısıyla $\mathfrak{R}_0 < 1$ için $|\lambda_i| < 1$, $i = 2, 3$ olur. Diğer taraftan, $\mathfrak{R}_0 > 1$ için $1 + D - T < 0$ olmaktadır. Schur-Cohn kriterine göre, E_0 dengesi $\mathfrak{R}_0 < 1$ için lokal asimptotik kararlı, $\mathfrak{R}_0 > 1$ için kararsızdır. □

Teorem 4.2.2. (4.1) *NSFD şemasının E_0 dengesi, $\mathfrak{R}_0 \leq 1$ ise tüm h değerleri için global asimptotik kararlıdır.*

Kanıt. Her $n \in \mathbb{N}$ için, $\phi_n = \beta s_{n+1} v_n$ olmak üzere $L_n : \Omega \to \mathbb{R}$,

$$L_n(s_n, I_n, v_n) = \frac{I_n}{\varphi} + \frac{\delta}{\varphi k} v_n + \phi_n \tag{4.15}$$

Lyapunov fonksiyonu tanımlansın. Buradan

$$\Delta L_n = \beta s_{n+2} v_{n+1} - \frac{\delta u}{k} v_{n+1} \leq \frac{\beta \tau}{d} v_{n+1} - \frac{\delta u}{k} v_{n+1} = \frac{\delta u}{k} v_{n+1} (\mathfrak{R}_0 - 1)$$

elde edilir. $\mathfrak{R}_0 \leq 1$ ise $\Delta L_n \leq 0$ ve dolayısıyla (L_n) monoton azalan bir dizidir. Ek olarak her $n \in \mathbb{N}$ için $L_n \geq 0$ olduğundan, $\lim_{n\to\infty} L_n \geq 0$ limiti mevcut ve

$$\lim_{n\to\infty} \Delta L_n = 0$$

dir. (4.15) eşitsizliğinden

$$0 \leq \lim_{n\to\infty} \left[\frac{\delta u}{k} v_{n+1} (\Re_0 - 1) \right]$$

yazılabilir. $\Re_0 < 1$ için $\lim_{n\to\infty} v_n = 0$ olacağı açıktır. $\Re_0 = 1$ ise (4.2) sisteminin ilk denkleminden $\lim_{n\to\infty} v_n = 0$ yazılabilir. Dolayısıyla aşağıdaki alt sistemi incelemek yeterlidir:

$$\begin{aligned} s_{n+1} &= \frac{\varphi\tau + s_n}{1+\varphi d}, \\ I_{n+1} &= \frac{I_n}{1+\varphi d}. \end{aligned} \tag{4.16}$$

(4.16) sisteminin tek denge noktası $\left(\frac{\tau}{d}, 0\right) = (s_0, I_0)$'dir. (4.16) sisteminin ilk denklemi çözülürse

$$s_n = \frac{\tau}{d}\left[1 - \frac{1}{(1+\varphi d)^n}\right] + \frac{1}{(1+\varphi d)^n} s_0$$

elde edilir. Buradan, $\lim_{n\to\infty} s_n = \frac{\tau}{d} = s_0$ sonucuna ulaşılır. (4.16) sisteminin ikinci denkleminin çözümü

$$I_n = \frac{1}{(1+\varphi\delta)^n} I_0$$

ve buradan $\lim_{n\to\infty} I_n = 0 = I_0$'dir. Sonuç olarak, $\Re_0 \leq 1$ ise E_0 global asimptotik kararlıdır. Kanıt biter. □

Teorem 4.2.3. (4.1) *NSFD şemasının E^* dengesi, $\Re_0 > 1$ ise global asimptotik kararlıdır.*

Kanıt. $\Re_0 > 1$ ise Uyarı 4.1.5'e göre E^* mevcuttur. Her $n \in N$ ve $x_n > 0$ için $f(x_n) = x_n - 1 - \ln x_n \geq 0$ olmak üzere $L_n : \Omega \to \mathbb{R}$,

$$L_n(s_n, I_n, v_n) = \frac{s^*}{\varphi} f\left(\frac{s_n}{s^*}\right) + \frac{I^*}{\varphi} f\left(\frac{I_n}{I^*}\right) + \frac{\delta v^*}{k\varphi} f\left(\frac{v_n}{v^*}\right) + \beta s^* v^* f\left(\frac{v_n}{v^*}\right) \tag{4.17}$$

Lyapunov fonksiyonu tanımlansın. (4.14) denge denklemlerinden

$$\tau = \beta s^* v^* + d s^*, \quad \delta = \frac{\beta s^* v^*}{I^*}, \quad u = \frac{k I^*}{v^*} \tag{4.18}$$

yazılabilir. f'nin tanımından

$$\begin{aligned}
\frac{s^*}{\varphi}\left[f\left(\frac{s_{n+1}}{s^*}-f\left(\frac{s_n}{s^*}\right)\right)\right] =& \frac{s^*}{\varphi}\left(\frac{s_{n+1}-s_n}{s^*}+\ln\frac{s_n}{s_{n+1}}\right)\\
\leq& \frac{s^*}{\varphi}\left(\frac{s_{n+1}-s_n}{s^*}+\frac{s_n}{s_{n+1}}-1\right)\\
=& \frac{s_{n+1}-s_n}{\varphi}\left(1-\frac{s^*}{s_{n+1}}\right)\\
=& (\tau-\beta s_{n+1}v_n-ds_{n+1})\left(1-\frac{s^*}{s_{n+1}}\right)\\
=& (\beta s^*v^*+ds^*-\beta s_{n+1}v_n-ds_{n+1})\left(1-\frac{s^*}{s_{n+1}}\right)\\
=& ds^*\left(2-\frac{s_{n+1}}{s^*}-\frac{s^*}{s_{n+1}}\right)+\beta s^*v^*\left(1+\frac{v_n}{v^*}-\frac{s^*}{s_{n+1}}-\frac{s_{n+1}v_n}{s^*v^*}\right)
\end{aligned} \tag{4.19}$$

$$\begin{aligned}
\frac{I^*}{\varphi}\left[f\left(\frac{I_{n+1}}{I^*}-f\left(\frac{I_n}{I^*}\right)\right)\right] =& \frac{I^*}{\varphi}\left(\frac{I_{n+1}-I_n}{I^*}+\ln\frac{I_n}{I_{n+1}}\right)\\
\leq& \frac{I^*}{\varphi}\left(\frac{I_{n+1}-I_n}{I^*}+\frac{I_n}{I_{n+1}}-1\right)\\
=& \frac{I_{n+1}-I_n}{\varphi}\left(1-\frac{I^*}{I_{n+1}}\right)\\
=& (\beta s_{n+1}v_n-\delta I_{n+1})\left(1-\frac{I^*}{I_{n+1}}\right)\\
=& \left(\beta s_{n+1}v_n-\frac{\beta s^*I_{n+1}v^*}{I^*}\right)\left(1-\frac{I^*}{I_{n+1}}\right)\\
=& \beta s^*v^*\left(1+\frac{s_{n+1}v_n}{s^*v^*}-\frac{I_{n+1}}{I^*}-\frac{s_{n+1}I^*v_n}{s^*I_{n+1}v^*}\right)
\end{aligned} \tag{4.20}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\delta v^*}{k\varphi}\left[f\left(\frac{v_{n+1}}{v^*}-f\left(\frac{v_n}{v^*}\right)\right)\right] =& \frac{\delta v^*}{k\varphi}\left(\frac{v_{n+1}-v_n}{v^*}+\ln\frac{v_n}{v_{n+1}}\right)\\
\leq& \frac{\delta v^*}{k\varphi}\left(\frac{v_{n+1}-v_n}{v^*}+\frac{v_n}{v_{n+1}}-1\right)\\
=& \frac{\delta(v_{n+1}-v_n)}{k\varphi}\left(1-\frac{v^*}{v_{n+1}}\right)\\
=& \frac{\delta}{k}(kI_{n+1}-uv_{n+1})\left(1-\frac{v^*}{v_{n+1}}\right)\\
=& \frac{\delta}{k}\left(kI_{n+1}-\frac{kI^*v_{n+1}}{v^*}\right)\left(1-\frac{v^*}{v_{n+1}}\right)\\
=& \delta I^*\left(1+\frac{I_{n+1}}{I^*}-\frac{v_{n+1}}{v^*}-\frac{I_{n+1}v^*}{I^*v_{n+1}}\right)\\
=& \beta s^*v^*\left(1+\frac{I_{n+1}}{I^*}-\frac{v_{n+1}}{v^*}-\frac{I_{n+1}v^*}{I^*v_{n+1}}\right)
\end{aligned} \tag{4.21}$$

yazılabilir. (4.19), (4.20) ve (4.21) eşitsizliklerinden,

$$\begin{aligned}\Delta L_n \leq & ds^*\left(2-\frac{s_{n+1}}{s^*}-\frac{s^*}{s_{n+1}}\right)-\beta s^* v^*\left(3+\frac{v_n}{v^*}-\frac{v_{n+1}}{v^*}-\frac{s^*}{s_{n+1}}-\frac{I_{n+1}v^*}{I^*v_{n+1}}-\frac{s_{n+1}I^*v_n}{s^*I_{n+1}v^*}\right)\\ = & ds^*\left(2-\frac{s_{n+1}}{s^*}-\frac{s^*}{s_{n+1}}\right)-\beta s^* v^*\left[f\left(\frac{s^*}{s_{n+1}}\right)+f\left(\frac{I_{n+1}v^*}{I^*v_{n+1}}\right)+f\left(\frac{s_{n+1}I^*v_n}{s^*I_{n+1}v^*}\right)\right]\end{aligned}$$

yazılabilir. Aritmetik-Geometrik ortalama eşitsizliğinden

$$2-\frac{s_{n+1}}{s^*}-\frac{s^*}{s_{n+1}}\leq 0$$

sağlanır. O halde her $n\in\mathbb{N}$ için $\Delta L_n\leq 0$ olur. Ayrıca $\Delta L_n=0$ ancak ve ancak $s_n=s^*$, $I_n=I^*$ ve $v_n=v^*$. LaSalle invaryantlık prensibinden E^* global asimptotik kararlıdır. □

4.3 NÜMERİK SİMÜLASYONLAR

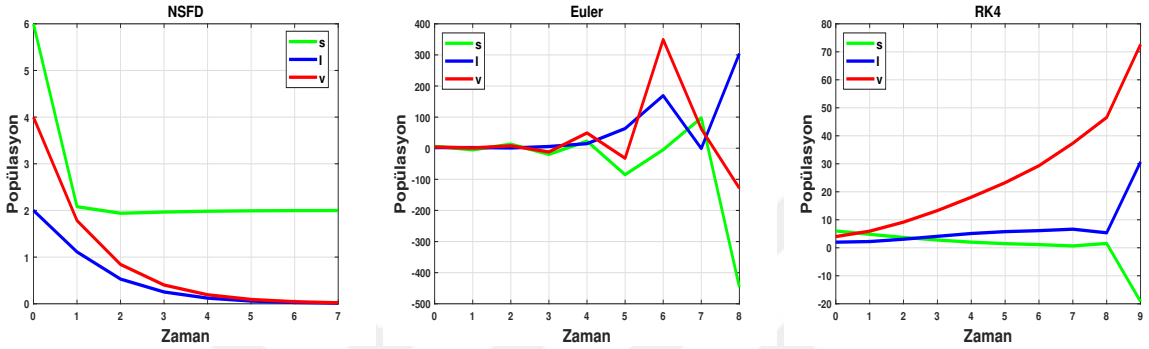
Bu başlıkta (4.1) NSFD şemasının, (1.9) Euler ve RK4 şemalarına olan avantajlarını gösteren bazı nümerik simülasyonlar verilecektir. h'nin seçimine bağlı olarak bu üç şemadan elde edilen çözümlerin davranışları karşılaştırılacaktır. Simülasyonlar ayrıca ulaşılan teorik sonuçları da doğrulayacaktır. Örneklerde kullanılan tüm parametre değerleri keyfi olarak seçilmiş, bu değerler Çizelge 4.1 ile verilmiştir. Tüm simülasyonlar MATLAB yazılımı ile gerçekleştirilmiştir.

Örnek 4.3.1. *Çizelge 4.1 ile verilen parametre değerleri ile $E_0=(2,0,0)$ ve $\mathfrak{R}_0=0.3$ olmaktadır. Bu durumda E_0 global asimptotik kararlıdır. NSFD, Euler ve RK4 şemalarından elde edilen çözümlerin davranışı $h=5$ için Şekil 4.1'de simüle edilmiştir. Görüldüğü gibi Euler ve RK4 şemaları ıraksak ve gerçekçi olmayan negatif çözümler üretmektedir. Ancak bu tutarsızlık NSFD şemasında görülmemektedir. Şekil 4.2 ise $h=4.1$ için RK4 şemasındaki tutarsızlıkların ortadan kalktığını ancak Euler şemasında halen sürdüğünü göstermektedir. Şekil 4.3'de görüldüğü gibi $h=2.6$ gibi yeterince küçük bir zaman adımı seçildiğinde, üç şemadada tutarsızlık ortaya çıkmamaktadır. Şekil 4.4'te NSFD şemasının faz uzayını $h=1$ ve $h=0.1$ için resmeden iki grafik sunulmuştur. Bu grafikler E_0'ın kararlılık davranışının başlangıç koşulları ve h'nin seçiminden bağımsız olduğunu doğrulamaktadır.*

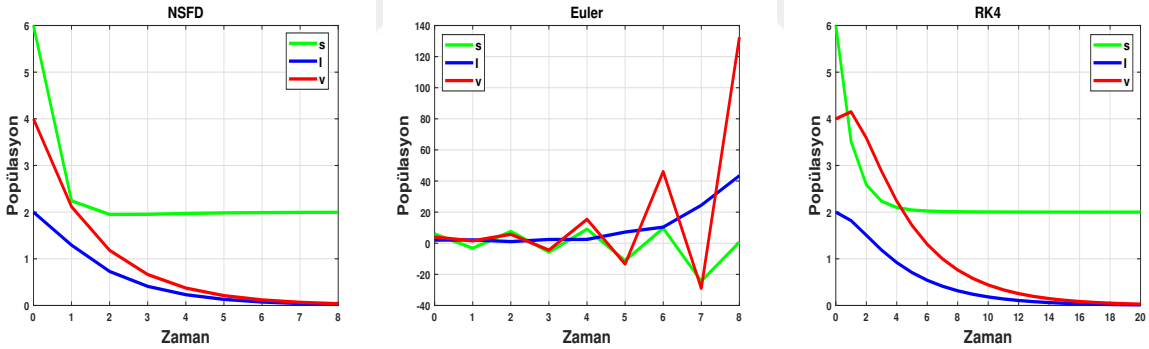
Örnek 4.3.2. *Bu örnekte $E^*\approx(0.04,9.75,20)$ ve $\mathfrak{R}_0=41$ olmaktadır. Bu durumda E^* global asimptotik kararlıdır. Şekil 4.5, $h=0.1$ için Euler ve RK4 şemalarında meydana gelen ancak NSFD şemasında ortaya çıkmayan tutarsızlıkları resmetmektedir. Şekil 4.6 ise $h=0.058$ seçildiğinde RK4 şemasındaki tutarsızlıklar ortadan kalkmasına rağmen Euler şemasında sürdüğünü gösterir. Şekil 4.7'te $h=0.045$ gibi yeterince küçük seçildiğinde tüm şemalarda tutarlı sonuçlar ortaya çıktığı görülmektedir.. Son olarak Şekil 4.8, $h=0.1$ ve $h=0.01$ için E^* endemik dengesinin kararlılık davranışı resmetmektedir.*

Çizelge 4.1 Örneklerde kullanılan parametre değerleri.

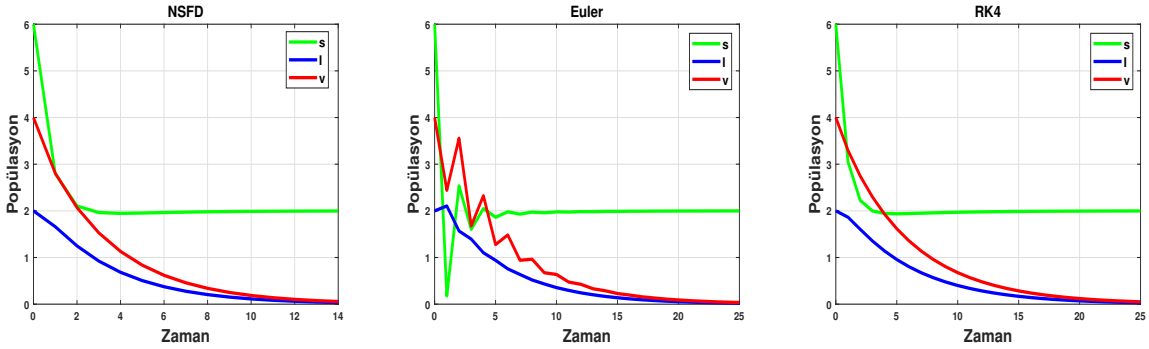
Parametre	**Değer**	
	Örnek 4.3.1	Örnek 4.3.2
τ	1	1
β	0.01	1
d	0.5	0.5
u	0.6	0.6
k	0.9	1.23
δ	0.1	0.1



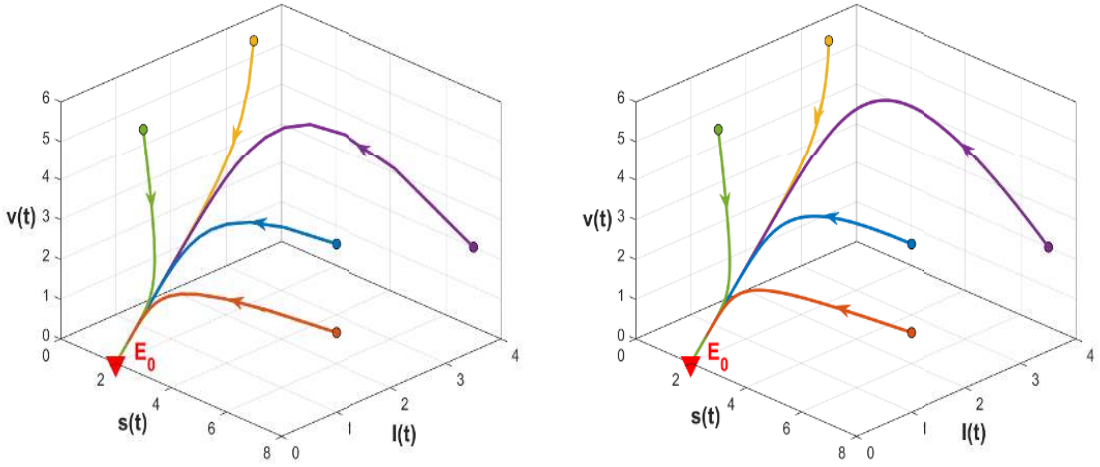
Şekil 4.1 $h = 5$ için üç şemadan elde edilen çözümler.



Şekil 4.2 $h = 4.1$ için üç şemadan elde edilen çözümler.

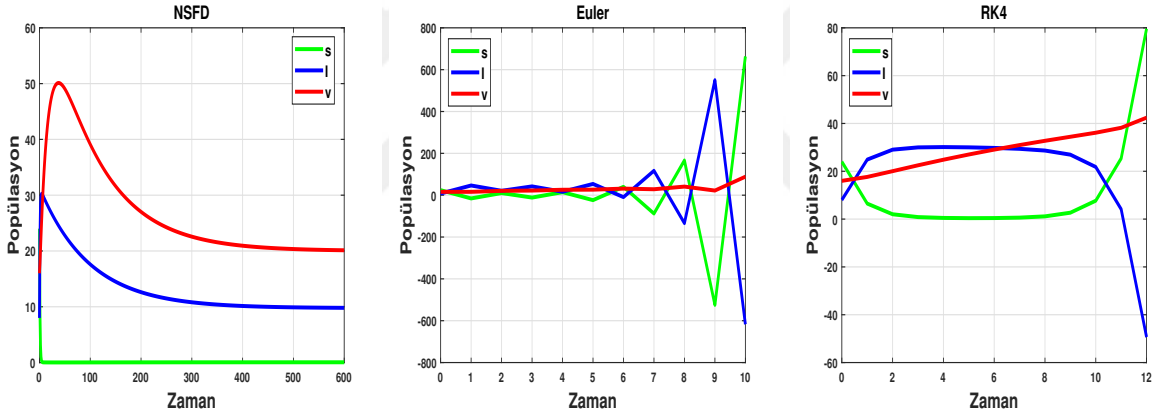


Şekil 4.3 $h = 2.6$ için üç şemadan elde edilen çözümler.

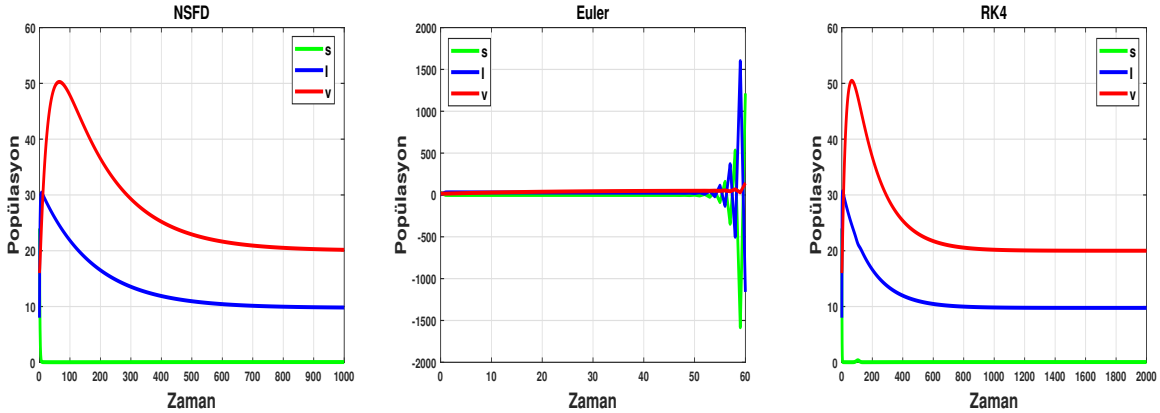


(a) $h = 1$ (b) $h = 0.1$

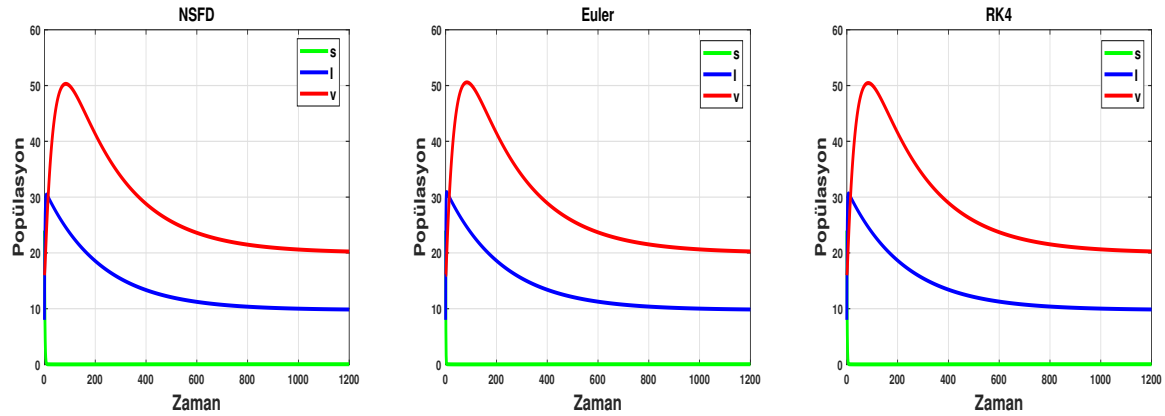
Şekil 4.4 NSFD şemasının farklı zaman adımı değerleri için faz portreleri.



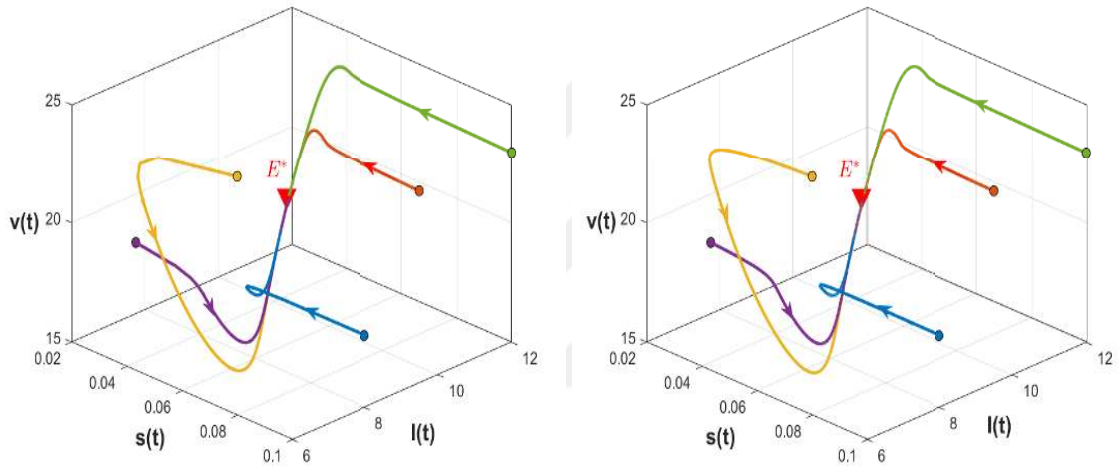
Şekil 4.5 $h = 0.1$ için üç şemadan elde edilen çözümler.



Şekil 4.6 $h = 0.058$ için üç şemadan elde edilen çözümler.



Şekil 4.7 $h = 0.045$ için üç şemadan elde edilen çözümler.



(a) $h = 0.1$ (b) $h = 0.01$

Şekil 4.8 NSFD şemasının farklı zaman adımı değerleri için faz portreleri.

4.4 SONUÇLAR

Bu başlıkta hepatit B virüsü ve konak hücreleri arasındaki etkileşimi açıklayan bir ayrık-zamanlı matematiksel model geliştirilmiştir. Ayrık model bir NSFD yaklaşımı kullanılarak oluşturulmuştur. NSFD şemasından elde edilen çözümlerin negatif olmayan ve sınırlı kalmasını sağlamak için payda fonksiyonu uygun şekilde seçilmiştir. Bu seçim çözümlerin biyolojik olarak anlamlı olmasını garanti etmektedir. Denge noktaları belirlenmiş ve bunların sürekli model ile tutarlı olduğu görülmüştür. Ayrıca yeni nesil matris metodu ile $\Re_0$ temel üreme sayısının hesaplanışı ayrıntılı bir şekilde verilmiştir. Hastalıksız denge noktasının her zaman mevcut olduğu, endemik denge noktasının mevcut olması için gerek ve yeter koşulun $\Re_0 > 1$ olduğu gösterilmiştir. Temel üreme sayısının denge noktalarının global dinamiklerinde bir eşik değer rolü oynadığı görülmüştür. Şöyle ki $\Re_0 \leq 1$ iken enfekte hücreler ve hepatit B hastalığı yok olurken,

Çizelge 4.2 Farklı h değerleri için tutarlılık sonuçları.

h	NSFD	RK4	Euler
5.000	Tutarlı	Tutarsız	Tutarsız
1.000	Tutarlı	Tutarsız	Tutarsız
0.100	Tutarlı	Tutarsız	Tutarsız
0.059	Tutarlı	Tutarsız	Tutarsız
0.058	Tutarlı	Tutarlı	Tutarsız
0.046	Tutarlı	Tutarlı	Tutarsız
0.045	Tutarlı	Tutarlı	Tutarlı
0.020	Tutarlı	Tutarlı	Tutarlı
0.010	Tutarlı	Tutarlı	Tutarlı
0.001	Tutarlı	Tutarlı	Tutarlı

$\mathfrak{R}_0 > 1$ iken hepatit B kalıcı olmaktadır. Tüm bu sonuçlar h zaman adımından bağımsız olarak elde edilmiştir. Bu da önerilen NSFD şemasının standart sonlu fark şemalarına üstünlüğünü göstermektedir. Verilen örneklerde görüldüğü gibi zaman adımı h yeterince küçük seçilmediğinde Euler ve RK4 şemalarından elde edilen çözümler ıraksak veya negatif olabilmektedir.

Bu üç şemanın belirli h seçimleri için çözümlerinin tutarlılığının bir karşılaştırması Çizelge 4.2 ile verilmiştir. Bu tablo çok sayıda simülasyon çalışmasına dayanmaktadır. Buna göre $h \leq 0.058$ için RK4 şemasındaki tutarsızlıklar ortadan kalkarken, $h \leq 0.045$ için Euler şemasındaki tutarsızlıklar ortadan kalkmaktadır. Bu nedenle tutarsızlıkları ortadan kaldırmak için h'nin seçimine bazı kısıtlamalar getirilmelidir. Ancak NSFD şemasından elde edilen çözümler h'nin seçiminden bağımsız olarak tutarlı kalmaktadır. Sonuçların h'den bağımsız olması, biyolojik verilerin keyfi zaman aralıklarında toplanıp işlenmesine olanak tanır. Bu da mevcut çalışmanın klinik sonuçların değerlendirilmesine yaptığı bir katkıdır.

BÖLÜM 5

HÜKÜMET TEDBİRLERİNİN ETKİSİNİ İÇEREN BİR MAYMUN ÇİÇEĞİ MODELİ

İnsidans oranı hastalıkların yayılma dinamiklerinde önemli bir rol oynamaktadır. Standart epidemiyolojik modellerde yaygın olarak bilineer veya onun toplam popülasyon büyüklüğü ile normalize edilmiş versiyonu olan standart insidans kullanılmaktadır. Ancak enfekte bireylerin sayısı artıkça bunun hastalık bulaşını temsil etmedeki gerçekçiliği azalmaktadır.

Mpox modellerine dair mevcut literatürün çoğunda bilineer insidans oranı kullanılmıştır. Ancak mpox prevalansının yüksek olduğu durumlarda doymuş insidans daha gerçekçi sonuçlar verebilir. Mpox'un yayılmasını önlemek için hükümetler tarafından çeşitli önleyici stratejiler uygulanabilir. Bu önlemler, hastalığın insan-insan, hayvan-insan ve hayvan-hayvan bulaşını doğrudan veya dolaylı olarak önleyici etkiler gösterebilir. Ayrıkca Başlık 1.9.2 ile anlatıldığı gibi mpox ile mücadelede bazı ülkelerde karantina önlemleri uygulanmış veya uygulanabilirdir. Bu başlıkta, hükümet tedbirlerinin hastalığın seyrine etkilerini incelemek için doymuş insidans oranı ve karantina kompartmanı ile yeni bir mpox modeli geliştirilerek analiz edilecektir. Bu bölümde elde edilen sonuçlar SCI-Expanded kapsamında Q2 kategorisinde yer alan *Physica Scripta* adlı dergide yayımlanmıştır [176].

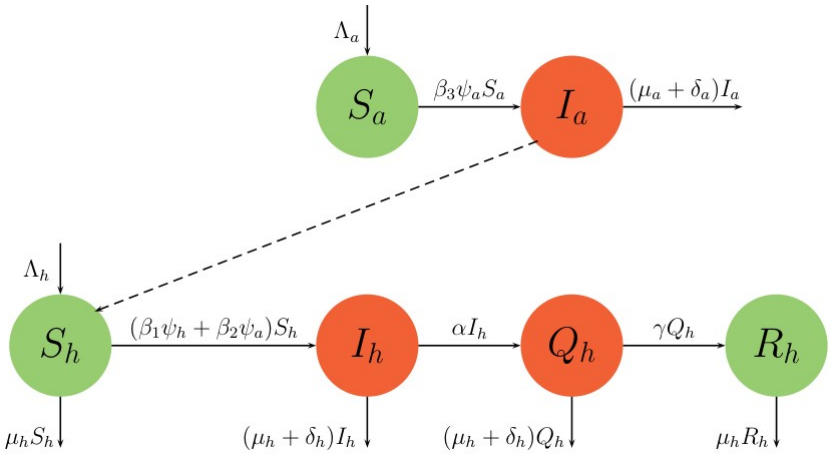
5.1 MODELİN FORMÜLASYONU

Modele hem insan hem de hayvan popülasyonu dahil edilecektir. İnsan popülasyonu duyarlı (S_h), enfekte (I_h), karantinada (Q_h) ve iyileşen (R_h) bireyleri gösteren dört kompartmana, hayvan popülasyonu ise duyarlı (S_a) ve enfekte (I_a) kemirgenleri gösteren iki kompartmana ayrılacaktır. Hayvan popülasyonunun tedavi olamayacağı ve hastalığı atlatamadığı varsayılmıştır. İnsan ve hayvan popülasyonlarına katılım oranları sırasıyla Λ_h ve Λ_a olsun. Hastalığın insan-insan, hayvan-insan ve hayvan-hayvan bulaşma oranları sırasıyla β_1, β_2 ve β_3 ile gösterilsin. Dolayısıyla hükümet tedbirlerinin etkisini gösteren λ sabiti ile birlikte, S_h duyarlı insan sınıfından I_h enfekte insan sınıfına geçen bireylerin oranı

$$\frac{\beta_1 S_h I_h}{1+\lambda I_h} + \frac{\beta_2 S_h I_a}{1+\lambda I_a},$$

S_a duyarlı hayvan sınıfından I_a enfekte hayvan sınıfına geçen hayvanların oranı

$$\frac{\beta_3 S_a I_a}{1+\lambda I_a}$$



Şekil 5.1 Mpox modelinin şematik diyagramı.

olur. Enfekte bireylerin bir α oranında Q_h karantina sınıfına, karantina sınıfındaki bireylerin de bir γ oranında iyileşerek R_h sınıfına geçtiği varsayılsın. İnsan ve hayvan popülasyonlarındaki doğal ölüm oranları sırasıyla μ_h ve μ_a olsun. Ek olarak I_h ve Q_h sınıfındaki enfekte bireylerin hastalık-kaynaklı ölüm oranı δ_h ile, I_a sınıfındaki enfekte hayvanların hastalık-kaynaklı ölüm oranı ise δ_a ile gösterilsin. Bu varsayımlara dayanarak matematiksel model aşağıdaki gibi ifade edilebilir:

$$\begin{aligned}
\frac{dS_h}{dt} &= \Lambda_h - (\beta_1\psi_h + \beta_2\psi_a)S_h - \mu_h S_h, \\
\frac{dI_h}{dt} &= (\beta_1\psi_h + \beta_2\psi_a)S_h - (\mu_h + \delta_h + \alpha)I_h, \\
\frac{dQ_h}{dt} &= \alpha I_h - (\mu_h + \delta_h + \gamma)Q_h, \\
\frac{dR_h}{dt} &= \gamma Q_h - \mu_h R_h, \\
\frac{dS_a}{dt} &= \Lambda_a - \beta_3\psi_a S_a - \mu_a S_a, \\
\frac{dI_a}{dt} &= \beta_3\psi_a S_a - (\mu_a + \delta_a)I_a.
\end{aligned} \tag{5.1}$$

Burada

$$\psi_h = \frac{I_h}{1+\lambda I_h} \quad \text{ve} \quad \psi_a = \frac{I_a}{1+\lambda I_a}$$

dir. Model parametrelerinin açıklamaları Çizelge 5.1 ile verilmiştir. Ayrıca Şekil 5.1'da modelin şematik diyagramı görülebilir.

Çizelge 5.1 Model parametrelerinin açıklamaları ve simülasyonlarda kullanılan değerler.

Parametre	Açıklama	Değer (gün^{-1})	Kaynak
Λ_h	İnsan popülasyonuna katılım oranı	2500	[129]
Λ_a	Hayvan popülasyonuna katılım oranı	0.5	[129]
β_1	İnsan-insan bulaşma oranı	0.000063	[116]
β_2	Hayvan-insan bulaşma oranı	0.00025	[116]
β_3	Hayvan-hayvan bulaşma oranı	0.27	[116]
λ	Hükümet tedbirlerinin ölçüsü	2	Varsayım
α	I_h sınıfından Q_h sınıfına geçiş oranı	0.5	Varsayım
γ	İnsan iyileşme oranı	0.8	Varsayım
μ_h	İnsan doğal ölüm oranı	0.05	[116]
μ_a	Hayvan doğal ölüm oranı	0.002	[116]
δ_h	İnsan hastalık-kaynaklı ölüm oranı	0.001	[129]
δ_a	Hayvan hastalık-kaynaklı ölüm oranı	0.057	[129]

5.2 MODELİN TEMEL ÖZELLİKLERİ

Bu alt başlıkta (5.1) modelinin çözümlerinin çalışılacağı pozitif invaryant bir bölge belirlenip, modelin denge noktalarının mevcut olduğu koşullar ve temel üreme sayısı hesaplanacaktır.

5.2.1 Pozitif İnvaryant Bölge

Teorem 5.2.1. *Negatif olmayan başlangıç koşulları ile birlikte* (5.1) *modelinin çözümleri negatif olmayandır.*

Kanıt. (5.1) modelindeki ilk denklemden

$$\frac{dS_h}{dt} \geq -(\beta_1 \psi_h + \beta_2 \psi_a + \mu_h) S_h$$

yazılabilir. Bu diferansiyel eşitsizlik çözülerek

$$S_h(t) \geq S_h(0) \exp\left\{ -\int_0^t (\beta_1 \psi_h + \beta_2 \psi_a + \mu_h) dt \right\} \geq 0$$

sonucuna ulaşılır. Benzer şekilde aşağıdaki sonuçlar elde edilebilir:

$$\begin{aligned} I_h(t) &\geq I_h(0) \exp\left\{ -\int_0^t (\mu_h + \delta_h + \alpha) dt \right\} \geq 0, \\ Q_h(t) &\geq Q_h(0) \exp\{-(\mu_h + \delta_h + \gamma)t\} \geq 0, \\ R_h(t) &\geq R_h(0) \exp\{-\mu_h t\} \geq 0, \end{aligned}$$

$$
\begin{aligned}
S_a(t) &\geq S_a(0)\exp\left\{-\int_0^t(\beta_3\psi_a+\mu_a)dt\right\}\geq 0,\\
I_a(t) &\geq I_a(0)\exp\left\{-int_0^t(\mu_a+\delta_a)dt\right\}\geq 0.
\end{aligned}
$$

Böylece kanıt tamamlanır. □

Teorem 5.2.2.

$$
\Omega_h=\left\{(S_h,I_h,Q_h,R_h)\in\mathbb{R}_+^4 \mid S_h+I_h+Q_h+R_h\leq\frac{\Lambda_h}{\mu_h}\right\},\ \Omega_a=\left\{(S_a,I_a)\in\mathbb{R}_+^2 \mid S_a+I_a\leq\frac{\Lambda_a}{\mu_a}\right\}
$$

kümeleri tanımlansın. Bu durumda $\Omega=\Omega_h\times\Omega_a\subset\mathbb{R}_+^6$ *kümesi, negatif olmayan başlangıç koşullarıyla birlikte* (5.1) *sistemi için pozitif invaryant bir bölgedir.*

Kanıt. $N_h=S_h+I_h+Q_h+R_h$ ve $N_a=S_a+I_a$ olsun. Bu durumda (5.1) sisteminin denklemleri taraf tarafa toplanarak

$$
\begin{aligned}
\frac{dN_h}{dt} &= \Lambda_h-\mu_hN_h-\delta_h(I_h+Q_h)\leq\Lambda_h-\mu_hN_h,\\
\frac{dN_a}{dt} &= \Lambda_a-\mu_aN_a-\delta_aI_a
\end{aligned}
$$

yazılabilir. Bu denklemler ayrı ayrı çözülürse, her $t>0$

$$
\begin{aligned}
N_h(t) &\leq \frac{\Lambda_h}{\mu_h}+\left(N_{h_0}-\frac{\Lambda_h}{\mu_h}\right)e^{-\mu_ht},\\
N_a(t) &\leq \frac{\Lambda_a}{\mu_a}+\left(N_{a_0}-\frac{\Lambda_a}{\mu_a}\right)e^{-\mu_at}
\end{aligned}
$$

sonucuna ulaşılır. Buradan

$$
\limsup_{t\to\infty}N_h(t)\leq\frac{\Lambda_h}{\mu_h}
$$

ve

$$
\limsup_{t\to\infty}N_a(t)\leq\frac{\Lambda_a}{\mu_a}
$$

elde edilir. Bu da kanıtı tamamlar. □

5.2.2 Denge Noktaları ve Temel Üreme Sayısı

(5.1) modelinin denge noktalarını bulmak için

$$0 = \Lambda_h - (\beta_1 \psi_h + \beta_2 \psi_a) S_h - \mu_h S_h, \tag{5.2}$$
$$0 = (\beta_1 \psi_h + \beta_2 \psi_a) S_h - (\mu_h + \delta_h + \alpha) I_h, \tag{5.3}$$
$$0 = \alpha I_h - (\mu_h + \delta_h + \gamma) Q_h, \tag{5.4}$$
$$0 = \gamma Q_h - \mu_h R_h, \tag{5.5}$$
$$0 = \Lambda_a - \beta_3 \psi_a S_a - \mu_a S_a, \tag{5.6}$$
$$0 = \beta_3 \psi_a S_a - (\mu_a + \delta_a) I_a, \tag{5.7}$$

sistemi çözülmelidir. Denge noktaları üç farklı senaryoda incelenecektir. Bu senaryolardan ilki, hastalığın her iki popülasyonda da bulunmadığı $I_h = I_a = 0$ durumudur. Bu durumda, hastalıksız denge noktası

$$E_0 = (S_{h_0}, I_{h_0}, Q_{h_0}, R_{h_0}, S_{a_0}, I_{a_0}) = \left(\frac{\Lambda_h}{\mu_h}, 0, 0, 0, \frac{\Lambda_a}{\mu_a}, 0 \right)$$

olarak elde edilir. $I_h \neq 0$ ve $I_a = 0$ alınırsa, hastalığın insan popülasyonda mevcut olup hayvan popülasyonunda bulunmadığı, hayvan-hastalıksız denge noktası bulunur. Son olarak hastalığın hem insan hem de hayvan popülasyonunda mevcut olduğu senaryoya karşılık gelen, $I_h \neq 0$ ve $I_a \neq 0$ durumlarında ortaya çıkan endemik denge noktası belirlenecektir.

5.2.2.1 Temel Üreme Sayısı

(5.1) sisteminin temel üreme sayısını hesaplamak için yeni nesil matris metodu kullanılacaktır. Modeldeki enfekte kompartmanlar I_h, Q_h ve I_a'dir. $\Phi = (I_h, Q_h, I_a)$ olsun. Bu durumda enfekte kompartmanlara karşılık gelen denklemler,

$$\mathscr{F} = \begin{pmatrix} \beta_1 \psi_h S_h + \beta_2 \psi_a S_a \\ 0 \\ \beta_3 \psi_a S_a \end{pmatrix} \quad \text{ve} \quad \mathscr{V} = \begin{pmatrix} (\mu_h + \delta_h + \alpha) I_h \\ (\mu_h + \delta_h + \gamma) Q_h - \alpha I_h \\ (\mu_a + \delta_a) I_a \end{pmatrix}$$

olmak üzere

$$\frac{d\Phi}{dt} = \mathscr{F}(\Phi) - \mathscr{V}(\Phi)$$

sistemiyle ifade edilebilir. E_0 noktasında $\mathscr{F}$ ve $\mathscr{V}$ vektörlerine karşılık gelen Jacobian matrisler sırasıyla aşağıdaki gibi hesaplanabilir:

$$F = \begin{pmatrix} \frac{\beta_1\Lambda_h}{\mu_h} & 0 & \frac{\beta_2\Lambda_h}{\mu_h} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\beta_3\Lambda_a}{\mu_a} \end{pmatrix} \quad \text{ve} \quad V = \begin{pmatrix} \mu_h+\delta_h+\alpha & 0 & 0 \\ -\alpha & \mu_h+\delta_h+\gamma & 0 \\ 0 & 0 & \mu_a+\delta_a \end{pmatrix}.$$

V matrisinin tersi

$$V^{-1} = \frac{1}{\det(V)}\text{Adj}(V) = \begin{pmatrix} \frac{1}{\mu_h+\delta_h+\alpha} & 0 & 0 \\ \frac{\alpha}{(\mu_h+\delta_h+\alpha)(\mu_h+\delta_h+\gamma)} & \frac{1}{\mu_h+\delta_h+\gamma} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{\mu_a+\delta_a} \end{pmatrix}$$

olarak hesaplanabilir. Böylece yeni nesil matrisi

$$FV^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\beta_1\Lambda_h}{\mu_h(\mu_h+\delta_h+\alpha)} & 0 & \frac{\beta_2\Lambda_h}{\mu_h(\mu_a+\delta_a)} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\beta_3\Lambda_a}{\mu_a(\mu_a+\delta_a)} \end{pmatrix}$$

olur. Buradan

$$\mathfrak{R}_0^h = \frac{\beta_1\Lambda_h}{\mu_h(\mu_h+\delta_h+\alpha)} \quad \text{ve} \quad \mathfrak{R}_0^a = \frac{\beta_3\Lambda_a}{\mu_a(\mu_a+\delta_a)}$$

olmak üzere, temel üreme sayısı

$$\mathfrak{R}_0 = \max\{\mathfrak{R}_0^h, \mathfrak{R}_0^a\}$$

bulunur. Burada $\mathfrak{R}_0^h$ ve $\mathfrak{R}_0^a$ ifadeleri sırasıyla insan ve hayvan popülasyonlarına karşılık gelen temel üreme sayıları olarak düşünülebilir.

5.2.2.2 Hayvan-Hastalıksız Denge Noktası

$I_a = 0$ alınır ve (5.2)-(5.7) denge sistemi çözülürse, hayvan-hastalıksız denge noktası

$$\begin{aligned} S_h^* &= \frac{\lambda\Lambda_h+\mu_h+\delta_h+\alpha}{\beta_1+\lambda\mu_h}, \\ I_h^* &= \frac{\mu_h(\mathfrak{R}_0^h-1)}{\beta_1+\lambda\mu_h}, \\ Q_h^* &= \frac{\alpha\mu_h(\mathfrak{R}_0^h-1)}{(\beta_1+\lambda\mu_h)(\mu_h+\delta_h+\gamma)}, \\ R_h^* &= \frac{\alpha\gamma(\mathfrak{R}_0^h-1)}{(\beta_1+\lambda\mu_h)(\mu_h+\delta_h+\gamma)} \end{aligned}$$

ve $S_a^* = \frac{\Lambda_a}{\mu_a}$, $I_a^* = 0$ olmak üzere

$$E^* = (S_h^*, I_h^*, Q_h^*, R_h^*, S_a^*, I_a^*)$$

şeklinde bulunur. Açıkça $\Re_0^h > 1$ ise E^* mevcuttur.

5.2.2.3 Endemik Denge Noktası

$I_h \neq 0$ ve $I_a \neq 0$ olsun. (5.6) ve (5.7) denklemleri birlikte çözülerek aşağıdaki eşitlikler hemen elde edilebilir:

$$\begin{aligned} S_a^{**} &= \frac{(\mu_a+\delta_a)(\beta_3+\lambda\mu_a)+\lambda(\mu_a+\delta_a)(\Re_0^a-1)}{\beta_3(\beta_3+\lambda\mu_a)}, \\ I_a^{**} &= \frac{\mu_a(\Re_0^a-1)}{\beta_3+\lambda\mu_a}. \end{aligned}$$

(5.3)-(5.5) denklemlerinden ise

$$\psi_h^{**} = \frac{I_h^{**}}{1+\lambda I_h^{**}} \quad \text{ve} \quad \psi_a^{**} = \frac{I_a^{**}}{1+\lambda I_a^{**}}$$

olmak üzere

$$\begin{aligned} S_h^{**} &= \frac{I_h^{**}(\mu_h+\delta_h+\alpha)}{\beta_1\psi_h^{**}+\beta_2\psi_a^{**}}, \\ Q_h^{**} &= \frac{\alpha I_h^{**}}{\mu_h+\delta_h+\gamma}, \\ R_h^{**} &= \frac{\alpha\gamma I_h^{**}}{\mu_h(\mu_h+\delta_h+\gamma)} \end{aligned}$$

bulunur. S_h^{**} ifadesi (5.2) denkleminde yerine yazılırsa,

$$\begin{aligned} a &= (\mu_h+\delta_h+\alpha)(\beta_1+\lambda\mu_h) > 0, \\ b &= \mu_h(\mu_h+\delta_h+\alpha)(1-\Re_0^h)+\beta_2\psi_a^{**}(\mu_h+\delta_h+\alpha-\lambda\Lambda_h), \\ c &= -\beta_2\Lambda_h\psi_a^{**} \end{aligned}$$

olmak üzere

$$a(I_h^{**})^2 + bI_h^{**} + c = 0 \tag{5.8}$$

kuadratik denklemi ortaya çıkar.$\mathfrak{R}_0^a > 1$ için $I_a^{**} > 0$ ve bu nedenle $c < 0$ olur. Bu durumda Descartes'ın işaret kuralından (5.8) kuadratik denkleminin bir tek pozitif kökü vardır. Sonuç olarak $\mathfrak{R}_0^a > 1$ için bir tek endemik denge noktası mevcuttur:

$$E^{**} = (S_h^{**}, I_h^{**}, Q_h^{**}, R_h^{**}, S_a^{**}, I_a^{**}).$$

Uyarı 5.2.3. *Bu alt başlık boyunca denge noktaları üzerine yapılan analizler aşağıdaki gibi özetlenebilir:*

(i) E_0 *hastalıksız denge noktası her zaman mevcuttur.*

(ii) $\mathfrak{R}_0^h > 1$ *ve* $\mathfrak{R}_0^a < 1$ *ise bir tek pozitif denge mevcuttur:* E^*.

(iii) $\mathfrak{R}_0^h < 1$ *ve* $\mathfrak{R}_0^a > 1$ *ise bir tek pozitif denge mevcuttur:* E^{**}.

(iv) $\mathfrak{R}_0^h > 1$ *ve* $\mathfrak{R}_0^a > 1$ *ise iki pozitif denge mevcuttur:* E^* *ve* E^{**}.

5.3 KARARLILIK ANALİZİ

Bu alt başlıkta, (5.1) modelinin belirlenen üç denge noktasının kararlılık analizi yapılacaktır. Lineer kararlılık teorisi yardımıyla $\mathfrak{R}_0^h$ ve $\mathfrak{R}_0^a$ üreme sayılarının, denge noktalarının kararlılık davranışında birer eşik değer rolü oynadığı gösterilecektir. Kararlılık davranışının başlangıç koşullarından bağımsız olduğu global asimptotik kararlılık koşulları belirlenecektir.

Teorem 5.3.1. E_0 *hastalıksız denge noktası* $\mathfrak{R}_0 < 1$ *ise lokal asimptotik kararlı,* $\mathfrak{R}_0^h > 1$ *veya* $\mathfrak{R}_0^a > 1$ *ise kararsızdır.*

Kanıt. E_0 noktasındaki Jacobian matris

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -\mu_h & -\frac{\beta_1\Lambda_h}{\mu_h} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\beta_1\Lambda_h}{\mu_h} - (\mu_h+\delta_h+\alpha) & 0 & 0 & 0 & \frac{\beta_2\Lambda_h}{\mu_h} \\ 0 & \alpha & -(\mu_h+\delta_h+\gamma) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -\mu_h & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_a & -\frac{\beta_3\Lambda_a}{\mu_a} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\beta_3\Lambda_a}{\mu_a} - (\mu_a+\delta_a) \end{pmatrix}$$

şeklindedir. Bu matrisin özdeğerleri, $\det(J(E_0) - \lambda I) = 0$ denklemi çözülerek $\lambda_1 = \lambda_2 = -\mu_h < 0$, $\lambda_3 = -\mu_a < 0$, $\lambda_4 = -(\mu_h + \delta_h + \gamma) < 0$ ve

$$\begin{aligned}
\lambda_5 &= \frac{\beta_1\Lambda_h}{\mu_h} - (\mu_h+\delta_h+\alpha) = (\mu_h+\delta_h+\alpha)(\Re_0^h - 1), \\
\lambda_6 &= \frac{\beta_2\Lambda_a}{\mu_a} - (\mu_a+\delta_a) = (\mu_a+\delta_a)(\Re_0^a - 1)
\end{aligned}$$

şeklinde belirlenir. Buna göre $\Re_0 < 1$ için tüm özdeğerler negatif reel kısımlı olur ki bu da E_0 dengesinin lokal asimptotik kararlılığını verir. Tersine, $\Re_0^h > 1$ veya $\Re_0^a > 1$ ise λ_5 veya λ_6 özdeğerlerinden en az biri pozitif olacaktır. Bu durumda E_0 kararsız olur. Kanıt biter. □

Teorem 5.3.2. *E^* hayvan-hastalıksız denge noktası $\Re_0^a < 1$ ise lokal asimptotik kararlı, $\Re_0^a > 1$ ise kararsızdır.*

Kanıt. E^* dengesindeki Jacobian matris, girdileri

$$\begin{aligned}
a_{11} &= -\frac{\Lambda_h(\beta_1+\lambda\mu_h)}{\mu_h+\delta_h+\alpha+\lambda\Lambda_h}, \\
a_{12} &= -\frac{(\beta_1+\lambda\mu_h)(\mu_h+\delta_h+\alpha)^2}{\beta_1(\mu_h+\delta_h+\alpha+\lambda\Lambda_h)}, \\
a_{21} &= \frac{\beta_1\Lambda_h - \mu_h(\mu_h+\delta_h+\alpha)}{\mu_h+\delta_h+\alpha+\lambda\Lambda_h}, \\
a_{22} &= -\frac{\lambda(\mu_h+\delta_h+\alpha)(\beta_1\Lambda_h - \mu_h(\mu_h+\delta_h+\alpha))}{\beta_1(\mu_h+\delta_h+\alpha+\lambda\Lambda_h)}, \\
a_{26} &= \frac{\beta_2(\beta_1+\lambda\mu_h)(\Lambda_h+\mu_h+\delta_h+\alpha)}{(\beta_1+\lambda\mu_h\Re_0^h)^2},
\end{aligned}$$

$a_{32} = \alpha$, $a_{33} = -(\mu_h+\delta_h+\alpha)$, $a_{43} = \gamma$, $a_{44} = -\mu_h$, $a_{55} = -\mu_a$, $a_{56} = -\frac{\beta_3\Lambda_a}{\mu_a}$, $a_{66} = (\mu_a+\delta_a)(\Re_0^a - 1)$ ve geriye kalan tüm girdileri sıfır olan $J(E^*) = [a_{ij}]$, $i,j = 1,2,\ldots,6$ matrisidir. $\det(J(E^*) - \lambda I) = 0$ denklemi çözülerek, özdeğerlerden dördü $\lambda_1 = a_{33} < 0$, $\lambda_2 = a_{44} < 0$, $\lambda_3 = a_{55} < 0$ ve $\lambda_4 = (\mu_a+\delta_a)(\Re_0^a - 1)$ olarak belirlenir. Geriye kalan iki özdeğeri belirlemek için

$$J = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix}$$

matrisini incelemek yeterlidir. J matrisinin tüm özdeğerlerinin negatif reel kısımlara sahip olması için gerek ve yeter koşul iz(J) < 0 ve $\det(J) > 0$ olmasıdır.

$$\begin{aligned}
\mathrm{iz}(J) &= \frac{-\beta_1\Lambda_h(\beta_1+\lambda\mu_h)-\lambda\mu_h(\mu_h+\delta_h+\alpha)^2(\Re_0^h-1)}{\beta_1(\mu_h+\delta_h+\alpha+\lambda\Lambda_h)},\\
\det(J) &= \frac{\mu_h(\beta_1+\lambda\mu_h)(\mu_h+\delta_h+\alpha)^2(\mu_h+\delta_h+\alpha+\Lambda_h)(\Re_0^h-1)}{\beta_1(\mu_h+\delta_h+\alpha+\lambda\Lambda_h)^2}
\end{aligned}$$

olduğu hemen görülebilir. E^* dengesinin mevcut olması için $\Re_0^h > 1$ olmalıdır. Buna göre $\mathrm{iz}(J(E^*)) < 0$ ve $\det(J(E^*)) > 0$ olacaktır. Bu da J matrisinin tüm özdeğerlerinin negatif reel kısımlara sahip olduğunu gösterir. $\Re_0^a < 1$ için $\lambda_4 < 0$ olacağından E^* lokal asimptotik kararlı olur. Aksine, $\Re_0^a > 1$ ise $\lambda_4 > 0$ olacağından E^* kararsız olur. Kanıt biter. □

Teorem 5.3.3. *E^{**} endemik denge noktası $\Re_0^a > 1$ ise lokal asimptotik kararlıdır.*

Kanıt. $\Re_0^a > 1$ ise E^{**} mevcuttur. E^{**} noktasındaki Jacobian matris,

$$\begin{aligned}
b_{12} &= -\frac{\beta_1\psi_h^{**}(\mu_h+\delta_h+\alpha)}{(1+\lambda I_h^{**})(\beta_1\psi_h^{**}+\beta_2\psi_a^{**})} < 0,\\
b_{22} &= \frac{\beta_1\psi_h^{**}(\mu_h+\delta_h+\alpha)}{(1+\lambda I_h^{**})(\beta_1\psi_h^{**}+\beta_2\psi_a^{**})} - (\mu_h+\delta_h+\alpha) < 0,\\
b_{26} &= \frac{\beta_2\psi_h^{**}(\mu_h+\delta_h+\alpha)}{(1+\lambda I_h^{**})(\beta_1\psi_h^{**}+\beta_2\psi_a^{**})} > 0,\\
b_{56} &= -\frac{\mu_a+\delta_a}{1+\lambda I_a^{**}} < 0,\\
b_{66} &= \frac{\mu_a+\delta_a}{1+\lambda I_a^{**}} - (\mu_a+\delta_a) < 0,
\end{aligned}$$

$b_{11} = -(\beta_1\psi_h^{**}+\beta_2\psi_a^{**}+\mu_h) < 0$, $b_{21} = \beta_1\psi_h^{**}+\beta_2\psi_a^{**} > 0$, $b_{32} = \alpha > 0$, $b_{33} = -(\mu_h+\delta_h+\gamma) < 0$, $b_{43} = \gamma > 0$, $b_{44} = -\mu_h < 0$, $b_{55} = -(\beta_3\psi_a^{**}+\mu_a) < 0$, $b_{65} = \beta_3\psi_a^{**}$ ve geriye kalan tüm girdileri sıfır olan $J(E^{**}) = [b_{ij}]$, $i,j = 1,2,\ldots,6$ matrisidir. $\det(J(E^{**})-\lambda I) = 0$ denklemi çözülerek

$$p(\lambda) = (b_{33}-\lambda)(b_{44}-\lambda)\begin{vmatrix} b_{11}-\lambda & b_{12} \\ b_{21} & b_{22}-\lambda \end{vmatrix}\begin{vmatrix} b_{55}-\lambda & b_{56} \\ b_{65} & b_{66}-\lambda \end{vmatrix} \tag{5.9}$$

karakteristik denklemi elde edilir. Buradan, altı özdeğerden ikisinin negatif olduğu görülmektedir:

$$\lambda_1 = b_{33} = -(\mu_h+\delta_h+\alpha) < 0, \quad \text{ve} \quad \lambda_2 = b_{44} = -\mu_h < 0.$$

Geriye kalan dört özdeğerin reel kısımlarının işaretlerini belirlemek için

$$\begin{vmatrix} b_{11}-\lambda & b_{12} \\ b_{21} & b_{22}-\lambda \end{vmatrix}\begin{vmatrix} b_{55}-\lambda & b_{56} \\ b_{65} & b_{66}-\lambda \end{vmatrix} \tag{5.10}$$

çarpımı göz önüne alınmalıdır.

$$J_1 = \begin{vmatrix} b_{11} & b_{12} \\ b_{21} & b_{22} \end{vmatrix} \quad \text{ve} \quad J_2 = \begin{vmatrix} b_{55} & b_{56} \\ b_{65} & b_{66} \end{vmatrix}.$$

olsun. Buna göre, (5.10) çarpımındaki determinantlar, sırasıyla J_1 ve J_2 matrislerinin karakteristik denklemlerine karşılık gelmektedir. Kolayca

$$\begin{aligned} \det(J_1) &= b_{11}b_{22} - b_{12}b_{21} > 0, \\ \text{iz}(J_1) &= b_{11} + b_{22} < 0, \\ \det(J_2) &= b_{55}b_{66} - b_{56}b_{65} > 0, \\ \text{iz}(J_2) &= b_{55} + b_{66} < 0 \end{aligned}$$

olduğu görülebilir. Buna göre J_1 ve J_2 matrislerinin özdeğerleri negatif reel kısımlıdır. Sonuç olarak (5.9) karakteristik denkleminin diğer dört özdeğeri de negatif reel kısımlara sahiptir. Bu da E^{**} endemik denge noktasının lokal asimptotik kararlı olduğunu gösterir. Kanıt biter. □

Teorem 5.3.4. *E_0 hastalıksız denge noktası $\Re_0 < 1$ ise global asimptotik kararlıdır.*

Kanıt. Hastalıksız kompartmanlar $X = (S_h, R_h, S_a)$, enfekte kompartmanlar $Z = (I_h, Q_h, I_a)$ vektörü ile gösterilsin. Bu durumda (5.1) sistemi aşağıdaki formda yazılabilir:

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= F(X,Z), \\ \frac{dZ}{dt} &= G(X,Z). \end{aligned}$$

Buna göre modelin hastalıksız denge noktası $E_0 = (X^*, 0) = \left(\frac{\Lambda_h}{\mu_h}, 0, \frac{\Lambda_a}{\mu_a}, 0, 0, 0\right)$ olur. Buradan

$$\frac{dX}{dt} = \begin{pmatrix} \frac{dS_h}{dt} \\ \frac{dR_h}{dt} \\ \frac{dS_a}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \Lambda_h - \mu_h S_h \\ -\mu_h R_h \\ \Lambda_a - \mu_a S_a \end{pmatrix} = F(X,0) \tag{5.11}$$

olur. (5.11) sisteminin X^* noktasındaki Jacobian matrisi

$$\bar{J} = \begin{pmatrix} -\mu_h & 0 & 0 \\ 0 & -\mu_h & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_a \end{pmatrix}$$

şeklindedir. $\bar{J}$ matrisinin tüm özdeğerlerinin negatif reel kısımlı olduğu açıktır:

$$\lambda_1 = \lambda_2 = -\mu_h, \quad \lambda_3 = -\mu_a.$$

Bu nedenle X^* lokal asimptotik kararlıdır. Diğer taraftan, (5.11) sisteminin çözümleri

$$\begin{aligned} S_h(t) &= \frac{\Lambda_h}{\mu_h} + \left(S_{h_0} - \frac{\Lambda_h}{\mu_h}\right) e^{-\mu_h t}, \\ R_h(t) &= R_{h_0} + e^{-\mu_h t}, \\ S_a(t) &= \frac{\Lambda_a}{\mu_a} + \left(S_{r_0} - \frac{\Lambda_a}{\mu_a}\right) e^{-\mu_a t} \end{aligned}$$

şeklindedir. Buradan

$$\limsup_{t\to\infty} S_h(t) = \frac{\Lambda_h}{\mu_h}, \quad \limsup_{t\to\infty} R_h(t) = 0, \quad \limsup_{t\to\infty} S_a(t) = \frac{\Lambda_a}{\mu_a}$$

sonucuna ulaşılır. Buna göre X^* global çekicidir. Dolayısıyla is X^* global asimptotik kararlıdır. Ayrıca F ve V matrisleri kullanılarak

$$\hat{G}(X,Z) = AZ - G(X,Z) = \begin{pmatrix} \beta_1 I_h \left(S_{h_0} - \frac{S_h}{1+\lambda I_h}\right) + \beta_2 I_a \left(S_{h_0} - \frac{S_h}{1+\lambda I_a}\right) \\ 0 \\ \beta_3 I_a \left(S_{r_0} - \frac{S_a}{1+\lambda I_a}\right) \end{pmatrix}$$

yazılabilir. (5.1) S_h ve S_a denklemlerinden

$$S_h \leq \frac{\Lambda_h}{\mu_h} = S_{h_0}, \quad \text{ve} \quad S_a \leq \frac{\Lambda_a}{\mu_a} = S_{r_0}.$$

olduğu kolayca görülür. Böylece $\hat{G}(X,Z)$ matrisinin tüm girdileri negatif olmayandır. $F - V$ matrisinin bir M-matris olduğu açıktır. Sonuç olarak E_0 global asimptotik kararlıdır. Kanıt biter. □

E^* denge noktasının global davranışını incelemeden önce,

$$A := 4 - \frac{R_h}{R_h^*} - \frac{I_h Q_h *}{I_h^* Q_h} - \frac{Q_h R_h^*}{Q_h^* R_h} - \frac{\psi_h S_h I_h^*}{\psi_h^* S_h^* I_h}$$

tanımlansın.

Teorem 5.3.5. *E^* hayvan-hastalıksız denge noktası $\Re_0^h > 1$, $\Re_0^a < 1$, $S_h \leq S_h^*$ ve $A \leq 0$ ise global asimptotik kararlıdır.*

Kanıt. $\Re_0^a < 1$, $S_h \leq S_h^*$ ve $A \leq 0$ olsun. $f : \mathbb{R}_+ \to \mathbb{R}$, $f(x) = x - 1 - \ln x \geq 0$ olmak üzere, Ω bölgesi üzerinde aşağıdaki Lyapunov fonksiyonu tanımlansın:

$$L(t) = S_h^* f\left(\frac{S_h}{S_h^*}\right) + I_h^* f\left(\frac{I_h}{I_h^*}\right) + \frac{\beta_1 \psi_h^* S_h^* Q_h^*}{\alpha I_h^*} f\left(\frac{Q_h}{Q_h^*}\right) + \frac{\beta_1 \psi_h^* S_h^* R_h^*}{\gamma Q_h^*} f\left(\frac{R_h}{R_h^*}\right) + S_a^* f\left(\frac{S_a}{S_a^*}\right).$$

$L(t)$ fonksiyonu t zaman-değişkenine göre türevlenerek

$$\begin{aligned}\frac{dL(t)}{dt} &= \left(1-\frac{S_h^*}{S_h}\right)S_h' + \left(1-\frac{I_h^*}{I_h}\right)I_h' + \beta_1\psi_h^*S_h^*\left(1-\frac{Q_h^*}{Q_h}\right)Q_h' \\ &\quad +\beta_1\psi_h^*S_h^*\left(1-\frac{R_h^*}{R_h}\right)R_h' + \left(1-\frac{S_a^*}{S_a}\right)S_a' \\ &= \mu_h S_h^*\left(1-\frac{S_h}{S_h^*}\right) + \mu_a S_a^*\left(2-\frac{S_a^*}{S_a}-\frac{S_a}{S_a^*}\right) + \beta_1\psi_h^*S_h^*A \\ &\leq \mu_a S_a^*\left(2-\frac{S_a^*}{S_a}-\frac{S_a}{S_a^*}\right)\end{aligned}$$

eşitsizliğine ulaşılır. Aritmetik-Geometrik ortalama eşitsizliğinden

$$2-\frac{S_a^*}{S_a}-\frac{S_a}{S_a^*} \leq 0$$

dir. Buna göre $L'(t) \leq 0$'dir. Ayrıca $E = E^*$ için $L'(t) = 0$ sağlanır. Böylece $L'(t) = 0$ eşitliğini sağlayan tek pozitif invaryant küme $\{E^*\}$'dir. LaSalle'nin invaryantlık prensibinden E^* global asimptotik kararlıdır [147]. Kanıt biter. □

E^{**} denge noktasının global davranışını incelemeden önce

$$\begin{aligned}B &:= 4-\frac{S_h^*}{S_h}-\frac{R_h^*}{R_h}-\frac{I_hQ_h^*}{I_h^*Q_h}-\frac{Q_hR_h^*}{Q_h^*R_h}-\frac{\psi_hS_hI_h^*}{\psi_h^*S_h^*I_h}+\frac{\psi_h}{\psi_h^*}, \\ C &:= 2-\frac{S_h^*}{S_h}-\frac{I_h}{I_h^*}-\frac{\psi_aS_hI_h^*}{\psi_a^*S_h^*I_h}+\frac{\psi_a}{\psi_a^*}, \\ D &:= 2-\frac{S_a^*}{S_a}-\frac{I_a}{I_a^*}-\frac{\psi_aS_aI_a^*}{\psi_a^*S_a^*I_a}+\frac{\psi_a}{\psi_a^*}\end{aligned}$$

tanımlamaları yapılsın.

Teorem 5.3.6. *E^{**} endemik denge noktası $\Re_0^a > 1$ ve $B,C,D \leq 0$ ise global asimptotik kararlıdır.*

Kanıt. $\Re_0^h > 1$, $\Re_0^a < 1$, $S_h \leq S_h^*$ ve $A \leq 0$ olsun. $f : \mathbb{R}_+ \to \mathbb{R}$, $f(x) = x-1-\ln x \geq 0$ olmak üzere, Ω bölgesi üzerinde aşağıdaki Lyapunov fonksiyonu tanımlansın:

$$\begin{aligned}L(t) &= S_h^*f\left(\frac{S_h}{S_h^*}\right) + I_h^*f\left(\frac{I_h}{I_h^*}\right) + \frac{\beta_1\psi_h^*S_h^*Q_h^*}{\alpha I_h^*}f\left(\frac{Q_h}{Q_h^*}\right) + \frac{\beta_1\psi_h^*S_h^*R_h^*}{\gamma Q_h^*}f\left(\frac{R_h}{R_h^*}\right) \\ &\quad +S_a^*f\left(\frac{S_a}{S_a^*}\right) + I_a^*f\left(\frac{I_a}{I_a^*}\right).\end{aligned}$$

$L(t)$ fonksiyonu t zaman-değişkenine göre türevlenerek ve aritmetik-geometrik ortalama eşitsizliği göz önüne alınarak aşağıdaki eşitsizliğe ulaşılabilir:

$$\begin{aligned}\frac{dL(t)}{dt} &= \mu_h S_h^{**}\left(2-\frac{S_h^{**}}{S_h}-\frac{S_h}{S_h^{**}}\right)+\mu_a S_a^{**}\left(2-\frac{S_a^{**}}{S_a}-\frac{S_a}{S_a^{**}}\right)\\ &\quad +\beta_1\psi_h^{**}S_h^{**}B+\beta_2\psi_a^{**}S_a^{**}C+\beta_3\psi_a^{**}S_a^{**}D\\ &\leq 0.\end{aligned}$$

$E=E^{**}$ ve $B=C=D=0$ için $L'(t)=0$ olacağı açıktır. Böylece $L'(t)=0$ eşitliğini sağlayan tek pozitif invaryant küme $\{E^{**}\}$'dir. LaSalle'nin invaryantlık prensibinden E^{**} global asimptotik kararlıdır. Kanıt biter. □

5.4 ÇATALLANMA ANALİZİ

Buraya kadar yapılan analizler, $\Re_0^h<1$ ve $\Re_0^a<1$ için mevcut olan tek dengenin E_0 olduğunu ve bu dengenin global asimptotik kararlı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte aşağıda verilen gözlemler yapılabilir:

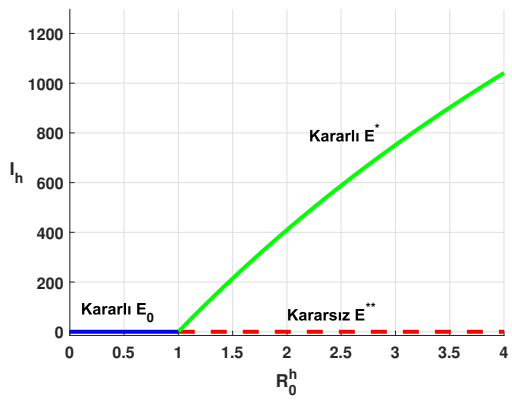
(i) $\Re_0^h>1$ ve $\Re_0^a<1$ olduğunda E_0 kararsız hale gelir ve sistem bir tek pozitif dengeye sahiptir: E^*. Dolayısıyla $\Re_0^h=1$ noktasında bir ileri çatallanma meydana gelebilir.

(ii) $\Re_0^h<1$ ve $\Re_0^a>1$ olduğunda E_0 kararsız hale gelir ve sistem bir tek pozitif denge noktasına sahiptir: E^{**}. Dolayısıyla $\Re_0^a=1$ noktasında bir ileri çatallanma meydana gelebilir.

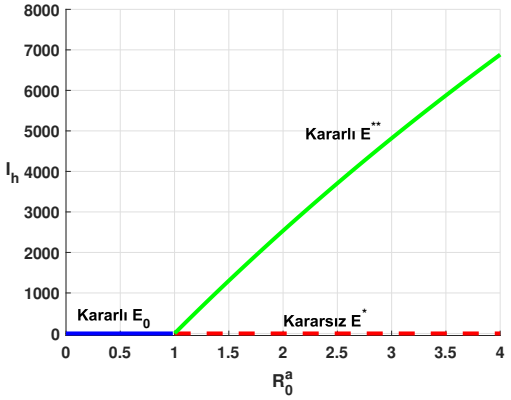
Bu başlıkta sistemin $\Re_0^a<1$, $\Re_0^h=1$ ve $\Re_0^h<1$, $\Re_0^a=1$ durumlarındaki davranışı analiz edilecektir. Şekil 5.2'de, yukarıda (i) ve (ii) maddelerinde verilen gözlemleri doğrulayan simülasyonlar verilmiştir. Şekil 5.3 ise $\Re_0^h$ ve $\Re_0^a$ değerlerinin hastalık dinamiklerine etkisini gösteren çatallanma diyagramlarını göstermektedir.

Teorem 5.4.1. $\Re_0^a<1$ *ve* $\mu_h+\delta_h+\alpha<\lambda\Lambda_h$ *ise* (5.1) *modeli* $\Re_0^h=1$ *noktasında ileri çatallanmaya gider.*

Kanıt. $S_h=x_1$, $I_h=x_2$, $Q_h=x_3$, $R_h=x_4$, $S_a=x_5$, $I_a=x_6$ ve $f=(f_1,f_2,\ldots,f_6)^T$ olsun. Bu



(a) $\Re_0^a < 1$ iken $\Re_0^h = 1$ değerinde meydana gelen ileri çatallanma.



(b) $\Re_0^h < 1$ iken $\Re_0^a = 1$ değerinde meydana gelen ileri çatallanma.

Şekil 5.2 İleri çatallanma olgusu.

durumda (5.1) modeli aşağıda verildiği gibi $\frac{dx}{dt} = f(x)$ formunda yazılabilir:

$$\begin{aligned}
f_1 &= \Lambda_h - \frac{\beta_1 x_1 x_2}{1+\lambda x_2} - \frac{\beta_2 x_1 x_6}{1+\lambda x_6} - \mu_h x_1, \\
f_2 &= \frac{\beta_1 x_1 x_2}{1+\lambda x_2} + \frac{\beta_2 x_1 x_6}{1+\lambda x_6} - (\mu_h + \delta_h + \alpha) x_2, \\
f_3 &= \alpha x_2 - (\mu_h + \delta_h + \gamma) x_3, \\
f_4 &= \gamma x_3 - \mu_h x_4, \\
f_5 &= \Lambda_a - \frac{\beta_3 x_5 x_6}{1+\lambda x_6} - \mu_a x_5, \\
f_6 &= \frac{\beta_3 x_5 x_6}{1+\lambda x_6} - (\mu_a + \delta_a) x_6.
\end{aligned} \tag{5.12}$$

$\Re_0^h$ değeri, tanımına göre β_1 bulaşma oranından önemli oranda etkilenmektedir. Bu nedenle çatallanma parametresi $\beta_1^* = \frac{\mu_h(\mu_h+\delta_h+\alpha)}{\Lambda_h}$ seçilsin. E_0 ve $\beta_1 = \beta_1^*$ noktalarında Jacobian matris

$$J(E_0, \beta_1^*) = \begin{pmatrix}
-\mu_h & -\frac{\beta_1^* \Lambda_h}{\mu_h} & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & \frac{\beta_1^* \Lambda_h}{\mu_h} - (\mu_h + \delta_h + \alpha) & 0 & 0 & 0 & \frac{\beta_2 \Lambda_h}{\mu_h} \\
0 & \alpha & -(\mu_h + \delta_h + \gamma) & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & \gamma & -\mu_h & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_a & -\frac{\beta_3 \Lambda_a}{\mu_a} \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\beta_3 \Lambda_a}{\mu_a} - (\mu_a + \delta_a)
\end{pmatrix}$$

halini alır. Buna göre $J(E_0, \beta_1^*)$ matrisinin özdeğerlerinden biri sıfır, diğerleri negatif reel kısımlıdır: $\lambda_1 = (\mu_a + \delta_a)(\Re_0^a - 1) < 0$, $\lambda_2 = -\mu_a$, $\lambda_3 = -\mu_h$, $\lambda_4 = -(\mu_h + \delta_h + \gamma)$, $\lambda_5 = -\mu_h$ ve $\lambda_6 = 0$. Sıfır özdeğerine karşılık gelen sol ve sağ özvektörler sırasıyla $u = (u_1, \ldots, u_6)$ ve

$w = (w_1, \ldots, w_6)$ ile gösterilsin.

$$J(E_0, \beta_1^*) w^T = 0 \quad \text{ve} \quad uJ(E_0, \beta_1^*) = 0$$

denklemleri çözülerek, bu özvektörler

$$\begin{aligned} u &= \left(0, 1, 0, 0, 0, -\frac{\beta_2 \Lambda_h \mu_a}{\mu_h[\beta_3 \Lambda_a - \mu_a(\mu_a + \delta_a)]}\right), \\ w &= \left(\frac{\mu_h + \delta_h + \alpha}{\mu_h}, 1, \frac{\alpha}{\mu_h + \delta_h + \gamma}, \frac{\alpha\gamma}{\mu_h(\mu_h + \delta_h + \gamma)}, 0, 0\right) \end{aligned}$$

olarak seçilebilir. $u \cdot w = 1$ olduğu açıktır. u ve w vektörlerinden yararlanılarak, çatallanma parametreleri aşağıdaki gibi belirlenir:

$$\begin{aligned} a &= \sum_{i,j,k=1}^{6} u_k w_i w_j \frac{\partial^2 f_k(E_0)}{\partial x_i \partial x_j} = \frac{2\beta_1^*}{\mu_h}(\mu_h + \delta_h + \alpha - \lambda\Lambda_h), \\ b &= \sum_{i,k=1}^{6} u_k w_i \frac{\partial^2 f_k(E_0)}{\partial x_i \partial \beta_1^*} = \frac{\Lambda_h}{\mu_h} > 0. \end{aligned}$$

$\mu_h + \delta_h + \alpha < \lambda\Lambda_h$ için $a < 0$ olur. Bu ise $\Re_0^a < 1$ olmak üzere, (5.1) modelinin $\Re_0^h = 1$ noktasında ileri çatallanmaya gittiğini söyler. □

Teorem 5.4.2. $\Re_0^h < 1$ *ve* $\mu_a + \delta_a < \lambda\Lambda_a$ *ise* (5.1) *modeli* $\Re_0^a = 1$*'de ileri çatallanma yapar.*

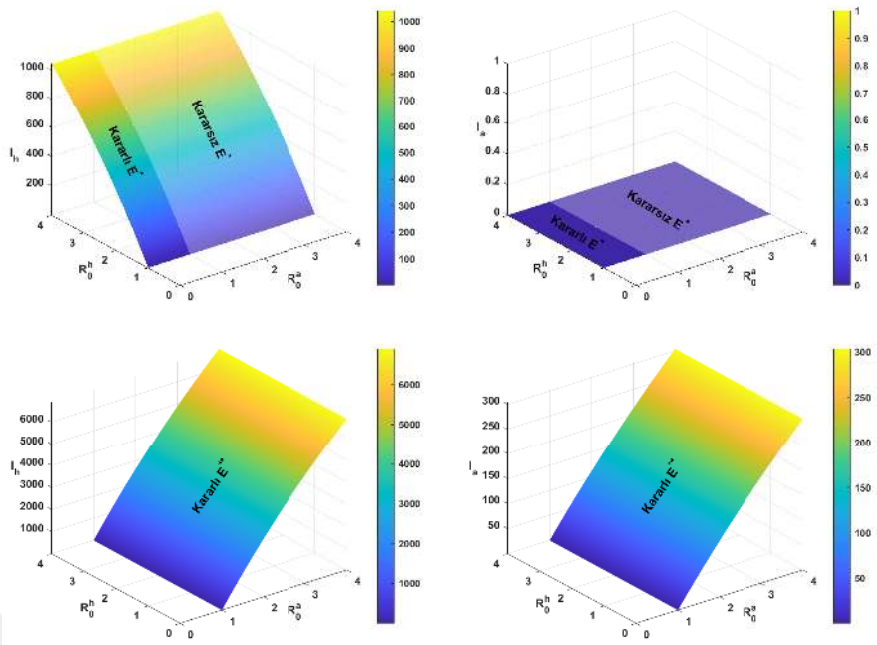
Kanıt. (5.12) sistemini yeniden göz önüne alalım. $\Re_0^a$ değeri β_3 bulaşma oranından önemli oranda etkilenmektedir. Bu nedenle çatallanma parametresi $\beta_3^* = \frac{\mu_a(\mu_a+\delta_a)}{\Lambda_a}$ seçilsin. Teorem 5.4.1 ile benzer yaklaşım kullanılarak $J(E_0, \beta_3^*)$ matrisinin özdeğerlerinden biri sıfır iken diğerlerinin negatif reel kısımlı olduğu hemen görülebilir. Sıfır özdeğerine karşılık gelen sol ve sağ özvektörler sırasıyla

$$\begin{aligned} s &= (0, 0, 0, 0, 0, 1), \\ v &= \left(\frac{-\beta_1 \Lambda_h v_2}{\mu_h^2}, \frac{-\beta_2 \Lambda_h}{\mu_h(\mu_h + \delta_h + \alpha)(\Re_0^h - 1)}, \frac{\alpha v_2}{\mu_h + \delta_h + \gamma}, \frac{\alpha\gamma v_2}{\mu_h(\mu_h + \delta_h + \gamma)}, -\frac{\mu_a + \delta_a}{\mu_a}, 1\right) \end{aligned}$$

olarak seçilebilir. $s \cdot v = 1$ olduğu açıktır. Bu durumda çatallanma parametreleri

$$a = \frac{2\beta_3^*}{\mu_a}(\mu_a + \delta_a - \lambda\Lambda_a) \quad \text{ve} \quad b = \frac{\Lambda_a}{\mu_a} > 0$$

olarak belirlenir. $\mu_a + \delta_a < \lambda\Lambda_a$ için $a < 0$ olur. Bu ise $\Re_0^h < 1$ olmak üzere, (5.1) modelinin $\Re_0^a = 1$ noktasında ileri çatallanmaya gittiğini söyler. □



Şekil 5.3 $\mathfrak{R}_0^h$ ve $\mathfrak{R}_0^h$ değerlerinin I_h ve I_a popülasyonlarına etkisini gösteren çatallanma diyagramları.

5.5 HASSASLIK ANALİZİ

Hassaslık indeksleri, bir parametrede meydana gelen değişikliklerin model çıktısı üzerindeki etkisini ölçmektedir. Bu analizin temel amacı hangi parametrelerin bu çıktılar üzerinde en büyük etkiye sahip olduğunu belirlemektir. Burada $\mathfrak{R}_0^h$ ve $\mathfrak{R}_0^a$ değerleri için normalize edilmiş hassaslık analizi yapılacaktır. $\mathfrak{R}_0$ temel üreme sayısının bir q parametresine göre normalize edilmiş hassaslık indeksleri

$$\varepsilon_{\mathfrak{R}_0}^{q} = \frac{\partial \mathfrak{R}_0}{\partial q} \times \frac{q}{\mathfrak{R}_0}$$

ile belirlenir. Burada q, $\mathfrak{R}_0$ ile ilişkili bir parametredir. Buna göre temel üreme sayısının hassaslık indeksleri aşağıdaki gibi hesaplanabilir:

$$\begin{aligned}
\varepsilon_{\mathfrak{R}_0^h}^{\beta_1} &= \varepsilon_{\mathfrak{R}_0^h}^{\Lambda_h} = 1, \\
\varepsilon_{\mathfrak{R}_0^h}^{\mu_h} &= -\frac{2\mu_h + \delta_h + \alpha}{\mu_h + \delta_h + \alpha}, \\
\varepsilon_{\mathfrak{R}_0^h}^{\delta_h} &= -\frac{\delta_h}{\mu_h + \delta_h + \alpha}, \\
\varepsilon_{\mathfrak{R}_0^h}^{\alpha} &= -\frac{\alpha}{\mu_h + \delta_h + \alpha},
\end{aligned}$$

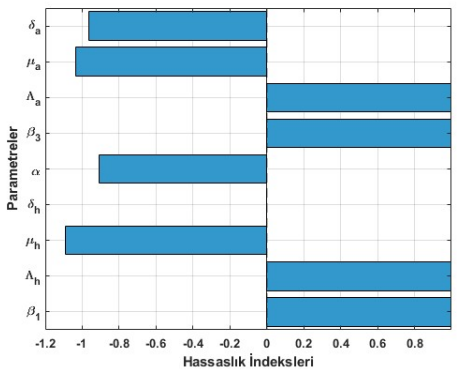
$$\varepsilon_{\Re_0}^{\beta_3} = \varepsilon_{\Re_0}^{\Lambda_a} = 1,$$
$$\varepsilon_{\Re_0}^{\mu_a} = -\frac{2\mu_a + \delta_a}{\mu_a + \delta_a},$$
$$\varepsilon_{\Re_0}^{\delta_a} = -\frac{\delta_a}{\mu_a + \delta_a}.$$

Çizelge 5.1 ile verilen parametre değerlerine göre $\Re_0$ temel üreme sayısının parametrelerine göre hassaslık indeksleri Çizelge 6.2'de verilmiştir.

Pozitif hassaslık indeksine sahip parametrelerin artışı $\Re_0$ temel üreme sayısının artmasına neden olurken, bu parametrelerin azalması $\Re_0$'ın azalmasına yol açar. Buna karşın, negatif indeksli parametrelerde durum ters orantılıdır; bu parametrelerin artışı $\Re_0$'ın azalmasına neden olur. Buna göre insan-insan bulaşma oranı β_1, hayvan-hayvan bulaşma oranı β_3, insan katılım oranı Λ_h ve hayvan katılım oranı Λ_a gibi parametrelerin azaltılması hedeflenmelidir. Ayrıca doğal ve hastalık-kaynaklı ölüm oranları $\mu_h, \mu_a, \delta_h, \delta_a$ ile α karantinaya geçme oranını artıran kontrol stratejileri uygulanarak $\Re_0$'ın birin altına düşürülmesi sağlanabilir. Bu başarıyla gerçekleştirilirse maymun çiçeği virüsünün ortadan kaldırılması mümkün olabilir. Şekil 5.4'de hassaslık indekslerinin bir diyagramı verilmiştir.

Çizelge 5.2 $\Re_0$ ile ilişkili parametrelerin hassaslık indeksleri.

Parametre	**Hassaslık İndeksi**
β_1	+1.0000
Λ_h	+1.0000
μ_h	-1.0907
δ_h	-0.0018
α	-0.9074
β_3	+1.0000
Λ_a	+1.0000
μ_a	-1.0338
δ_a	-0.9661



Şekil 5.4 $\Re_0$ ile ilişkili parametrelerin hassaslık indeks diyagramı.

5.6 NÜMERİK SİMÜLASYONLAR

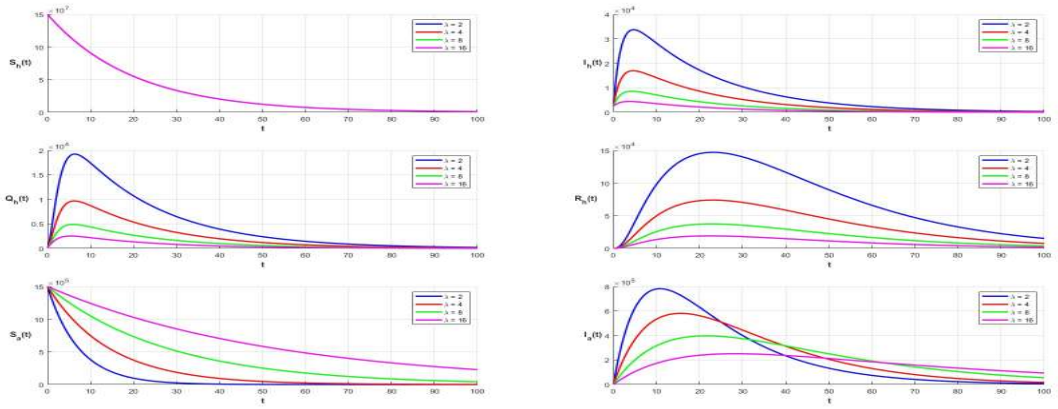
Çizelge 5.1 ile verilen parametre değerlerine göre hükümet müdahalelerinin popülasyonlar üzerine etkileri Şekil 5.5'te simüle edilmiştir. Müdahalelerin etkisi artıkça I_h ve I_a popülasyonlarının azaldığı görülmektedir. Dolayısıyla enfekte bireylerin sayısı önemli ölçüde arttığında, alınan önlemler hastalığın prevalansını azaltmada etkili olacaktır. Başlangıç koşulları $S_h(0) = 15 \times 10^7$, $I_h(0) = 25 \times 10^2$, $Q_h(0) = 100$, $R_h(0) = 0$, $S_a(0) = 15 \times 10^5$ ve $I_a(0) = 850$ olarak seçilmiştir. Ayrıca β_1 ve β_2 bulaşma oranlarının enfekte insan popülasyonuna, β_3 bulaşma oranının enfekte hayvan popülasyonuna etkisi Şekil 5.6'de gösterilmiştir. Bu simülasyonlar, temas oranının mpox hastalığının yayılmasını artırmada etkili olduğunu ve bu durumun potansiyel bir tehdit oluşturabileceğini göstermektedir. Bu nedenle mpox virüsünün kontrol altına alınmasında bu faktörün politika yapıcılar tarafından dikkate alınması gerekmektedir.

Çizelge 5.1 ile verilen parametre değerlerine göre $\Re_0^h > 1$ ve $\Re_0^a > 1$ olmaktadır. Dolayısıyla hastalık hem insan hem de hayvan popülasyonunda devam edecektir. Şimdi Başlık 5.3'de elde edilen sonuçları doğrulayan bazı örnekler verilecektir.

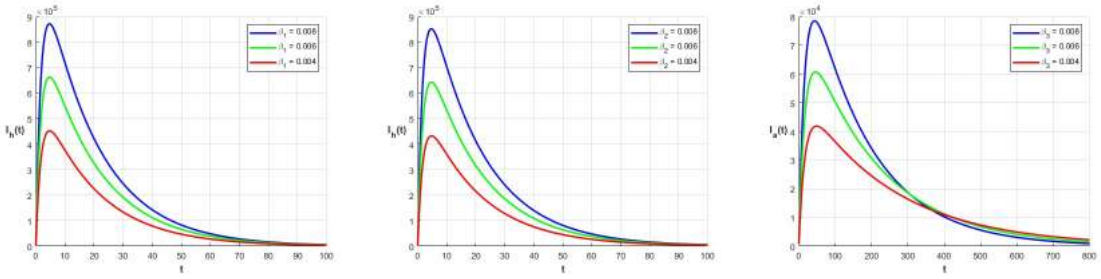
Örnek 5.6.1 (E_0'ın kararlılığı). *$\mu_h = 0.5$ ve $\mu_a = 0.5$ alınırsa hastalıksız denge noktası $E_0 = (5000, 0, 0, 0, 1, 0)$ bulunur. Ayrıca $\Re_0^h < 1$ ve $\Re_0^a < 1$ olur. Bu durumda E_0 global asimptotik kararlıdır. E_0'ın kararlılık davranışı Şekil 5.7'de gösterilmiştir.*

Örnek 5.6.2 (E^*'ın kararlılığı). *$\mu_a = 0.5$ alınırsa $\Re_0^a < 1$ ve $\Re_0^h > 1$ olur. Ayrıca hayvan-hastalıksız denge noktası $E^* = (49974.0263, 2.3569, 1.3848, 22.1570, 1, 0)$ bulunur. E^*'ın kararlılık davranışı Şekil 5.8'de gösterilmiştir.*

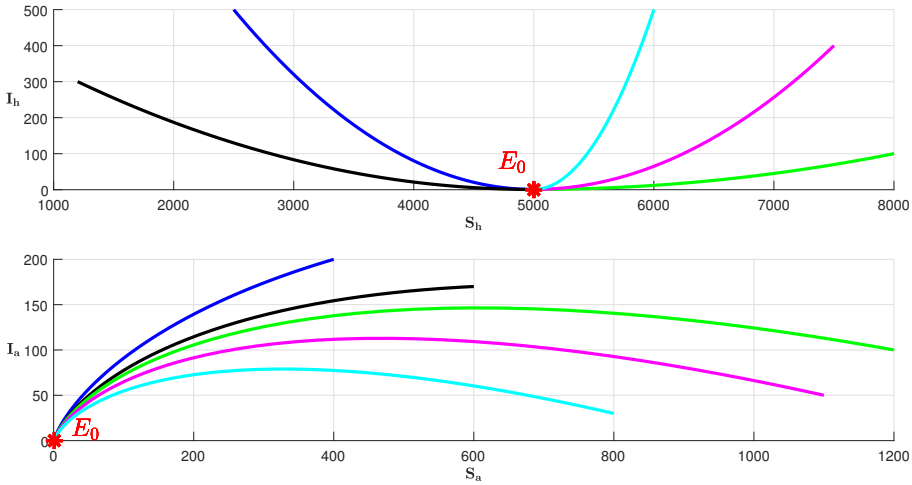
Örnek 5.6.3 (E^{**}'ın kararlılığı). *$\mu_h = 0.5$ alınırsa $\Re_0^h < 1$ ve $\Re_0^a > 1$ olur. E^{**}'ın kararlılık davranışı Şekil 5.9'de gösterilmiştir.*



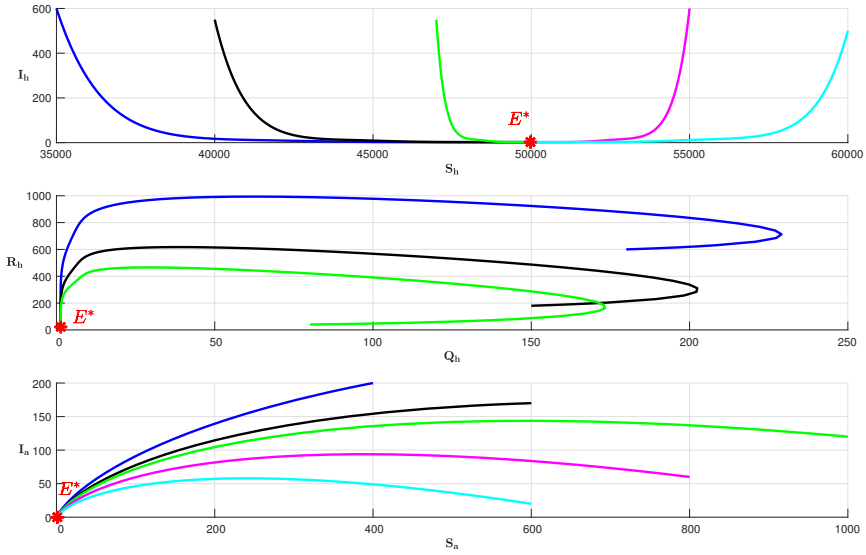
Şekil 5.5 Hükümet tedibrlerinin insan ve hayvan popülasyonlarına olan etkisi.



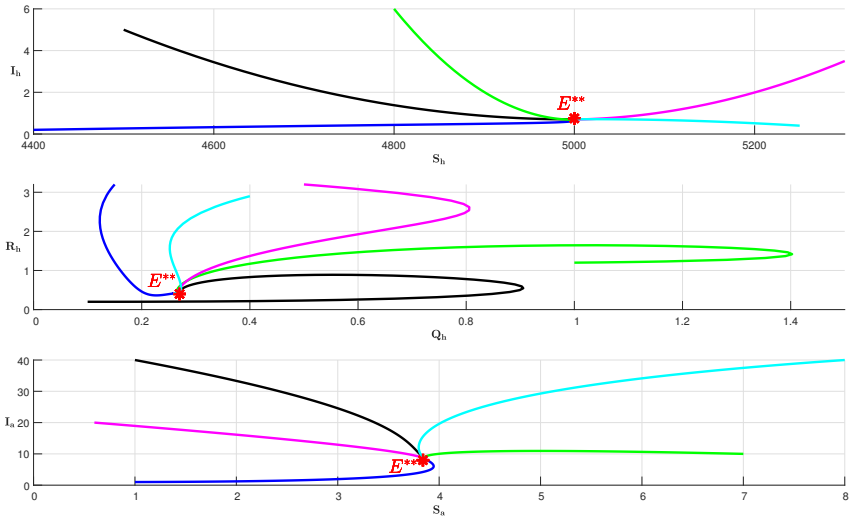
Şekil 5.6 Bulaşma oranlarının I_h ve I_a popülasyonlarına etkisi.



Şekil 5.7 $\Re_0^h < 1$ ve $\Re_0^a < 1$ için E_0'ın kararlılık davranışı.



Şekil 5.8 $\Re_0^h > 1$ ve $\Re_0^a < 1$ için E^*'ın kararlılık davranışı.



Şekil 5.9 $\mathfrak{R}_0^h < 1$ ve $\mathfrak{R}_0^a > 1$ için E^{**}'ın kararlılık davranışı.

5.7 SONUÇLAR

Bu başlıkta maymun çiçeği virüsünün yayılma dinamiklerini modellemek için yenilikçi bir yaklaşımla geliştirilen bir matematiksel model verilmiştir. Hükümet tedbirlerinin insan ve hayvan popülasyonları üzerindeki etkisi, modele doymuş insidans oranı kullanılarak dahil edilmiştir. Bu model, hükümetlerin maymun çiçeği virüsünün yayılmasına karşı alabileceği çeşitli önlemlerin insan-insan, hayvan-insan ve hayvan-hayvan bulaşma dinamiklerine olan etkisini dikkate almaktadır. Mevcut literatürün büyük bir kısmında maymun çiçeği modellerinde bilineer insidans oranı kullanılmaktadır. Ancak enfekte bireyler ve kemirgenlerin sayısı yüksek seviyelere ulaştığında, bilineer insidans oranı gerçekçi olmayan sonuçlara yol açabilir. Bu durum, önerilen (5.1) modelinin üstünlüğünü ve önemini ortaya koymaktadır.

Modelin kapsamlı bir matematiksel analizi gerçekleştirilmiştir. Modelin biyolojik olarak iyi tanımlandığı gösterilmiş, denge noktalarının lokal ve global davranışları incelenmiştir. $\mathfrak{R}_0$ temel üreme sayısının denge noktalarının kararlılık davranışı için bir eşik değer rolü oynadığı teorik olarak kanıtlanmıştır. Bazı özel durumlarda ileri çatallanma davranışının sergilendiği gösterilmiştir. Parametrelerin $\mathfrak{R}_0$ üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla duyarlılık analizi gerçekleştirilmiştir. Hükümet tedibrlerinin enfekte insan ve hayvan popülasyonları üzerinde olumlu bir etkisi olduğu simülasyonlarla ortaya koyulmuştur. Son olarak denge noktalarının kararlılık davranışına ilişkin teorik sonuçları doğrulamak amacıyla nümerik simülasyonlar verilmiştir. Elde edilen sonuçlar ve simülasyonlar, virüsün yayılmasını önlemede en etkili önlemlerin enfekte bireyler ve kemirgenlerle temas oranlarını azaltmaya ve bu popülasyonlara katılım oranlarını düşürmeye yönelik olduğunu göstermektedir. Bu doğrultuda başarılı stratejiler uygulanabilirse hastalık ortadan kaldırılabilir.

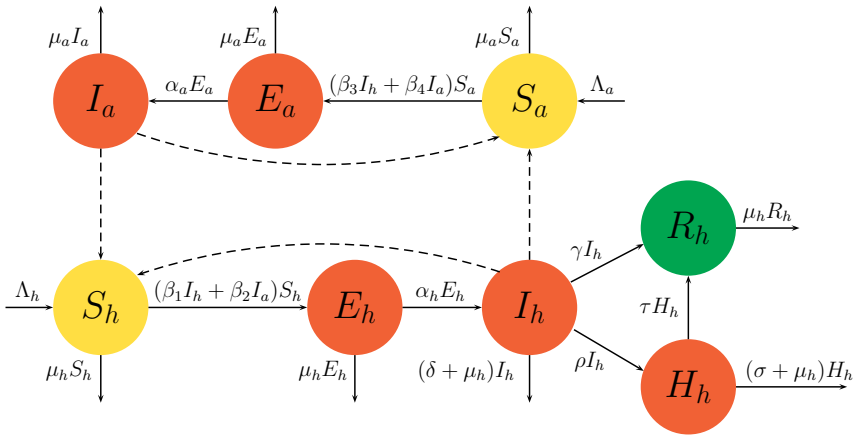
BÖLÜM 6

İNSANDAN HAYVANA BULAŞI İÇEREN BİR MAYMUN ÇİÇEĞİ MODELİ VE OPTİMAL KONTROLÜ

Mpox virüsünün insanlardan hayvanlara bulaştığına dair raporlar henüz çok güncel olduğundan, mevcut literatürde bu etkiyi içeren çalışmaların sayısı kısıtlıdır. Bu bölümde, insandan hayvana bulaşma da dahil olmak üzere tüm bulaşma yollarını içeren bir matematiksel model verilecektir. Modelin dinamikleri incelenecek ve halk sağlığı tedbirlerinin hastalığın yayılımına etkisini ortaya koyan bir optimal kontrol problemi ele alınacaktır.

6.1 MODELİN FORMÜLASYONU

İnsan popülasyonu duyarlı (S_h), maruz kalan (E_h), enfekte (I_h), hastaneye yatırılmış (H_h) ve iyileşen (R_h) bireyleri içeren beş kompartmana ayrılmıştır. Maruz kalan bireyler hasta olup henüz virüsü bulaştırmamaktadırlar. Ancak enfekte bireyler hasta ve bulaşıcıdır. Ayrıca tıbbi müdahale gerektiren vakalar hastaneye yatırılmaktadır. Hayvan popülasyonu ise duyarlı (S_a), maruz kalan (E_a) ve enfekte (I_a) hayvanları içeren üç kompartmana ayrılmıştır. İnsan ve hayvan popülasyonu katılım oranları sırasıyla Λ_h ve Λ_a, doğal ölüm oranları sırasıyla μ_h ve μ_a ile gösterilmektedir. Duyarlı insanlar, enfekte insanlarla ve enfekte hayvanlarla temas ederek sırasıyla β_1 ve β_2 oranlarında hastalığa maruz kalabilirler. Maruz kalan insanlar α_h oranında bulaşıcı hale gelirler. Bulaşıcı bireyler ρ oranında hastaneye yatırılabilir, γ oranında doğal yollarla iyileşebilir ve δ oranında hastalık nedeniyle hayatını kaybedebilirler.



Şekil 6.1 Modelin akış diyagramı.

Hastaneye yatırılan bireyler τ oranında iyileşebilir ve σ oranında hastalık nedeniyle hayatını kaybederler. Benzer şekilde duyarlı hayvanlar, enfekte insanlarla ve enfekte hayvanlarla temas ederek sırasıyla β_3 ve β_4 oranında hastalığa maruz kalabilirler. Maruz kalan hayvanlar α_a oranında bulaşıcı hale gelir. Bu varsayımlara dayanarak aşağıdaki matematiksel model formüle edilmiştir:

$$\begin{aligned}
\frac{dS_h}{dt} &= \Lambda_h - (\beta_1 I_h + \beta_2 I_a) S_h - \mu_h S_h, \\
\frac{dE_h}{dt} &= (\beta_1 I_h + \beta_2 I_a) S_h - (\alpha_h + \mu_h) E_h, \\
\frac{dI_h}{dt} &= \alpha_h E_h - (\rho + \gamma + \mu_h + \delta) I_h, \\
\frac{dH_h}{dt} &= \rho I_h - (\tau + \mu_h + \sigma) H_h, \\
\frac{dR_h}{dt} &= \gamma I_h + \tau H_h - \mu_h R_h, \\
\frac{dS_a}{dt} &= \Lambda_a - (\beta_3 I_h + \beta_4 I_a) S_a - \mu_a S_a, \\
\frac{dE_a}{dt} &= (\beta_3 I_h + \beta_4 I_a) S_a - (\alpha_a + \mu_a) E_a, \\
\frac{dI_a}{dt} &= \alpha_a E_a - \mu_a I_a.
\end{aligned} \tag{6.1}$$

Başlangıç koşulları ise şu şekilde verilir:

$$S_h(0) > 0, E_h(0) \geq 0, I_h(0) \geq 0, H_h(0) \geq 0, R_h(0) \geq 0, S_a(0) > 0, E_a(0) \geq 0, I_a(0) \geq 0. \tag{6.2}$$

Şekil 6.1 ile modelin bir akış diyagramı verilmiştir. Parametrelerin açıklamaları Çizelge 6.1 ile verilmiştir.

6.2 MODELİN TEMEL ÖZELLİKLERİ

Bu alt başlıkta, modelin çözümlerinin biyolojik olarak anlamlı olması için gerekli temel koşullar belirlenecektir. Temel üreme sayısı hesaplanacak ve denge noktalarının mevcut olması için gerekli koşullar detaylandırılacaktır.

6.2.1 Pozitif İnvaryant Bölge

Teorem 6.2.1. *Negatif olmayan başlangıç koşulları ile birlikte* (7.1) *modelinin tüm çözümleri negatif olmayandır.*

Çizelge 6.1 Model parametrelerinin açıklamaları ve simülasyonlarda kullanılan değerler.

Parametre	Açıklama	Değer (gün^{-1})	Kaynak
Λ_h	İnsan popülasyonuna katılım oranı	2500	[129]
Λ_a	Hayvan popülasyonuna katılım oranı	0.5	[129]
β_1	İnsan-insan bulaşma oranı	0.5701	[139]
β_2	Hayvan-insan bulaşma oranı	0.2508	[139]
β_3	İnsan-hayvan bulaşma oranı	0.23	Varsayım
β_4	Hayvan-hayvan bulaşma oranı	0.2461	[139]
μ_h	İnsan doğal ölüm oranı	0.000045	[129]
μ_a	Hayvan doğal ölüm oranı	0.002	[129]
δ	Enfekte insan hastalık-kaynaklı ölüm oranı	0.0011	[129]
σ	Hastane yatışlı insan hastalık-kaynaklı ölüm oranı	0.001	[129]
α_h	E_h sınıfından I_h sınıfına geçiş oranı	0.0486	[139]
ρ	I_h sınıfından H_h sınıfına geçiş oranı	0.1119	[139]
γ	Enfekte insan iyileşme oranı	0.4670	[139]
τ	Hastane yatışlı insan iyileşme oranı	0.0843	[139]
α_a	E_a sınıfından I_a sınıfına geçiş oranı	0.1053	[139]

Kanıt. (7.1) modelinin ilk denkleminden

$$S_h' \geq -(\beta_1 I_h + \beta_2 I_a + \mu_h) S_h$$

yazılabilir. Bu diferansiyel eşitsizlik çözülerek, (6.2) başlangıç koşulları altında aşağıdaki sonuca ulaşılır:

$$S_h(t) \geq S_h(0) \exp\left\{ -\int_0^t (\beta_1 I_h + \beta_2 I_a + \mu_h) dt \right\} \geq 0, \quad t \in \mathbb{R}_+.$$

Benzer şekilde, her $t \in \mathbb{R}_+$ için aşağıdaki sonuçlar geçerlidir:

$$\begin{aligned}
E_h(t) &\geq E_h(0) \exp\{-(\alpha_h + \mu_h)t\} \geq 0, \\
I_h(t) &\geq I_h(0) \exp\{-(\rho + \gamma + \mu_h + \delta)t\} \geq 0, \\
H_h(t) &\geq H_h(0) \exp\{-(\tau + \mu_h + \sigma)t\} \geq 0, \\
R_h(t) &\geq R_h(0) \exp\{-\mu_h t\} \geq 0, \\
S_a(t) &\geq S_a(0) \exp\left\{ -\int_0^t (\beta_3 I_h + \beta_4 I_a + \mu_a) dt \right\} \geq 0 \\
E_a(t) &\geq E_a(0) \exp\{-(\alpha_a + \mu_a)t\} \geq 0 \\
I_a(t) &\geq I_a(0) \exp\{-\mu_a t\} \geq 0.
\end{aligned}$$

Böylece kanıt tamamlanır. □

Teorem 6.2.2.

$$\begin{aligned}\Omega_h &= \left\{(S_h,E_h,I_h,H_h,R_h)\in\mathbb{R}^5_+ \mid 0\le S_h+E_h+I_h+H_h+R_h\le\frac{\Lambda_h}{\mu_h}\right\},\\ \Omega_a &= \left\{(S_a,E_a,I_a)\in\mathbb{R}^3_+ \mid 0\le S_a+E_a+I_a\le\frac{\Lambda_a}{\mu_a}\right\}\end{aligned}$$

kümeleri tanımlansın. Bu durumda $\Omega := \Omega_h\times\Omega_a\subset\mathbb{R}^8_+$ *kümesi, negatif olmayan başlangıç koşullarıyla birlikte* (7.1) *sisteminin çözümleri için pozitif invaryant bir bölgedir.*

Kanıt. Toplam insan ve hayvan popülasyonu sırasıyla $N_h = S_h+E_h+I_h+H_h+R_h$ ve $N_a = S_a+E_a+I_a$ ile gösterilsin. (7.1) modelinde karşılık gelen denklemler toplanırsa, her $t\in\mathbb{R}_+$ için aşağıdaki eşitsizlikler elde edilir:

$$N_h'(t)\le\Lambda_h-\mu_hN_h,\quad \text{ve}\quad N_a'(t)\le\Lambda_a-\mu_aN_a.$$

Bu eşitsizlikler çözülerek

$$\begin{aligned}N_h(t)&\le\frac{\Lambda_h}{\mu_h}+\left(N_h(0)-\frac{\Lambda_h}{\mu_h}\right)e^{-\mu_ht},\\ N_a(t)&\le\frac{\Lambda_a}{\mu_a}+\left(N_a(0)-\frac{\Lambda_a}{\mu_a}\right)e^{-\mu_at}\end{aligned}$$

elde edilir. Buradan

$$\limsup_{t\to\infty}N_h(t)\le\frac{\Lambda_h}{\mu_h},\quad \text{ve}\quad \limsup_{t\to\infty}N_a(t)\le\frac{\Lambda_a}{\mu_a}$$

sonucuna ulaşılır. Bu da kanıtı tamamlar. □

6.2.2 Denge Noktaları ve Temel Üreme Sayısı

(7.1) modelinin denge noktalarını bulmak için denklemlerin sağ yanı sıfıra eşitlenerek ortaya çıkan denge sistemi çözülür. Denge noktaları dört farklı senaryoda incelenecektir. Birinci senaryo, hastalığın her iki popülasyonda da yok olduğu duruma karşılık gelen $I_h = I_a = 0$ durumudur. Bu durumda hastalıksız denge noktası

$$E_0=\left(\frac{\Lambda_h}{\mu_h},0,0,0,0,\frac{\Lambda_a}{\mu_a},0,0\right)$$

olarak elde edilir. E_0 her zaman mevcuttur. Diğer senaryolar sonra detaylı olarak incelenecektir.

6.2.2.1 Temel Üreme Sayısı

(7.1) sisteminin temel üreme sayısı yeni nesil matris metoduyla hesaplanacaktır. Modelin enfekte kompartmanları $X = (E_h, I_h, H_h, E_a, I_a)$ vektörü ile temsil edilsin. Bu durumda enfekte kompartmanlara karşılık gelen denklemler,

$$\mathscr{F} = \begin{pmatrix} (\beta_1 I_h + \beta_2 I_a) S_h \\ 0 \\ 0 \\ (\beta_3 I_h + \beta_4 I_a) S_a \\ 0 \end{pmatrix} \quad \text{ve} \quad \mathscr{V} = \begin{pmatrix} (\alpha_h + \mu_h) E_h \\ (\rho + \gamma + \mu_h + \delta) I_h - \alpha_h E_h \\ (\tau + \mu_h + \sigma) H_h - \rho I_h \\ (\alpha_a + \mu_a) E_a \\ \mu_a I_a - \alpha_a E_a \end{pmatrix}$$

olmak üzere

$$\frac{dX}{dt} = \mathscr{F}(X) - \mathscr{V}(X)$$

sistemiyle ifade edilebilir. E_0 noktasındaki yeni enfeksiyon matrisi ve geçiş matrisi sırasıyla aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$F = D\mathscr{F}(E_0) = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta_1 \Lambda_h}{\mu_h} & 0 & 0 & \frac{\beta_2 \Lambda_h}{\mu_h} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\beta_3 \Lambda_a}{\mu_a} & 0 & 0 & \frac{\beta_4 \Lambda_a}{\mu_a} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \tag{6.3}$$

$$V = D\mathscr{V}(E_0) = \begin{pmatrix} \alpha_h + \mu_h & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\alpha_h & \rho + \gamma + \mu_h + \delta & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\rho & \tau + \mu_h + \sigma & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \alpha_a + \mu_a & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\alpha_a & \mu_a \end{pmatrix}. \tag{6.4}$$

Böylece yeni nesil matrisi

$$FV^{-1} = \begin{pmatrix} \mathfrak{R}_0^h & \frac{\beta_1 \Lambda_h}{\mu_h(\rho+\gamma+\mu_h+\delta)} & 0 & \mathfrak{R}_0^{ah} & \frac{\beta_2 \Lambda_h}{\mu_h \mu_a} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \mathfrak{R}_0^{ha} & \frac{\beta_3 \Lambda_a}{\mu_a(\rho+\gamma+\mu_h+\delta)} & 0 & \mathfrak{R}_0^a & \frac{\beta_4 \Lambda_a}{\mu_a^2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

formundadır. Burada

$$\begin{aligned}
\mathfrak{R}_0^h &= \frac{\alpha_h \beta_1 \Lambda_h}{\mu_h(\alpha_h+\mu_h)(\rho+\gamma+\mu_h+\delta)}, \\
\mathfrak{R}_0^a &= \frac{\alpha_a \beta_4 \Lambda_a}{\mu_a^2(\alpha_a+\mu_a)}, \\
\mathfrak{R}_0^{ha} &= \frac{\alpha_h \beta_3 \Lambda_a}{\mu_a(\alpha_h+\mu_h)(\rho+\gamma+\mu_h+\delta)}, \\
\mathfrak{R}_0^{ah} &= \frac{\alpha_a \beta_2 \Lambda_h}{\mu_h \mu_a(\alpha_a+\mu_a)}
\end{aligned} \tag{6.5}$$

dir. Temel üreme sayısı

$$\mathfrak{R}_0 = \frac{1}{2}\left[\mathfrak{R}_0^h + \mathfrak{R}_0^a + \sqrt{(\mathfrak{R}_0^h - \mathfrak{R}_0^a)^2 + 4\mathfrak{R}_0^{ha}\mathfrak{R}_0^{ah}}\right]$$

olarak hesaplanır.

Uyarı 6.2.3. (6.5) *ile verilen terimlerin biyolojik yorumları aşağıdaki gibi verilebilir:*

$\mathfrak{R}_0^h$: *Tamamen duyarlı insanlardan oluşan bir popülasyonda tek bir bulaşıcı insanın ürettiği ikincil vakaların sayısı,*

$\mathfrak{R}_0^a$: *Tamamen duyarlı hayvanlardan oluşan bir popülasyonda tek bir bulaşıcı hayvanın ürettiği ikincil vakaların sayısı,*

$\mathfrak{R}_0^{ha}$: *Tamamen duyarlı hayvanlardan oluşan bir popülasyonda tek bir bulaşıcı insanın ürettiği ikincil vakaların sayısı,*

$\mathfrak{R}_0^{ah}$: *Tamamen duyarlı insanlardan oluşan bir popülasyonda tek bir bulaşıcı hayvanın ürettiği ikincil vakaların sayısı.*

Uyarı 6.2.4. (6.5) *ile verilen ifadeler ve* $\mathfrak{R}_0$ *tanımı kullanılarak, aşağıdaki sonuçlar türetilebilir:*

$$\mathfrak{R}_0^{ha}\mathfrak{R}_0^{ah} - \mathfrak{R}_0^h\mathfrak{R}_0^a = \frac{\alpha_h \Lambda_a \alpha_a \Lambda_h(\beta_2\beta_3 - \beta_1\beta_4)}{\mu_h \mu_a^2(\alpha_h+\mu_h)(\alpha_a+\mu_a)(\rho+\gamma+\mu_h+\delta)} \tag{6.6}$$

$$\mathfrak{R}_0 > 1 \quad \Leftrightarrow \quad \mathfrak{R}_0^{ha}\mathfrak{R}_0^{ah} > (1-\mathfrak{R}_0^h)(1-\mathfrak{R}_0^a) \tag{6.7}$$

6.2.2.2 Hayvan-Hastalıksız Denge Noktası

Bu senaryoda hastalık insan popülasyonunda sürerken hayvan popülasyonunda yok olur. Yani $E_a = I_a = 0$ iken diğer durum değişkenleri sıfır olmayandır. Buna karşılık gelen denge noktası

$$\begin{aligned} E_1^* &= (S_{h_1}^*, E_{h_1}^*, I_{h_1}^*, H_{h_1}^*, R_{h_1}^*, S_{a_1}^*, E_{a_1}^*, I_{a_1}^*) \\ &= \left(\frac{\Lambda_h}{\mu_h \Re_0^h}, \frac{\Lambda_h(\Re_0^h - 1)}{(\alpha_h + \mu_h)\Re_0^h}, \frac{\mu_h(\Re_0^h - 1)}{\beta_1}, \frac{\rho\mu_h(\Re_0^h - 1)}{\beta_1(\tau + \mu_h + \sigma)}, \frac{[\gamma(\tau + \mu_h + \sigma) + \rho\tau](\Re_0^h - 1)}{\beta_1(\tau + \mu_h + \sigma)}, \frac{\Lambda_a}{\mu_a}, 0, 0 \right) \end{aligned}$$

ile verilir. $\Re_0^h > 1$ ise E_1^* mevcuttur.

6.2.2.3 İnsan-Hastalıksız Denge Noktası

Bu denge noktası, hastalığın hayvan popülasyonunda sürdüğü ancak insan popülasyonunda yok olduğu durumu temsil eder. Yani $E_h = I_h = H_h = 0$ iken diğer durum değişkenleri sıfır olmayandır. Buna karşılık gelen denge noktası

$$\begin{aligned} E_2^* &= (S_{h_2}^*, E_{h_2}^*, I_{h_2}^*, H_{h_2}^*, R_{h_2}^*, S_{a_2}^*, E_{a_2}^*, I_{a_2}^*) \\ &= \left(\frac{\beta_4 \Lambda_h}{\beta_2 \mu_a (\Re_0^a - 1) + \beta_4 \mu_h}, 0, 0, 0, 0, \frac{\Lambda_a}{\mu_a \Re_0^a}, \frac{\Lambda_a(\Re_0^a - 1)}{(\alpha_a + \mu_a)\Re_0^a}, \frac{\mu_a(\Re_0^a - 1)}{\beta_4} \right) \end{aligned}$$

ile verilir. $\Re_0^a > 1$ ise E_2^* mevcuttur.

6.2.2.4 Endemik Denge Noktası

Bu durumda hastalık hem insan hem de hayvan popülasyonunda kalıcıdır. Dolayısıyla tüm durum değişkenleri sıfır olmayandır. Bu dengeyi daha sade biçimde inceleyebilmek için $x_1 := \alpha_h + \mu_h, x_2 := \rho + \gamma + \mu_h + \delta, x_3 := \alpha_a + \mu_a$ ve $x_4 := \tau + \mu_h + \sigma$ tanımlamaları yapılsın. Endemik denge noktası

$$\begin{aligned} E^* &= (S_h^*, E_h^*, I_h^*, H_h^*, R_h^*, S_a^*, E_a^*, I_a^*) \\ &= \left(\frac{\alpha_h \Lambda_h - x_1 x_2 I_h^*}{\alpha_h \mu_h}, \frac{x_2 I_h^*}{\alpha_h}, I_h^*, \frac{\rho I_h^*}{x_4}, \frac{[\gamma x_4 + \rho\tau] I_h^*}{x_4}, \frac{\alpha_a \Lambda_a - \mu_a x_3 I_a^*}{\alpha_a \mu_a}, \frac{\mu_a I_a^*}{\alpha_a}, \frac{\mu_h x_1 x_2 - \beta_1 [\alpha_h \Lambda_h - x_1 x_2 I_h^*]}{\beta_2 [\alpha_h \Lambda_h - x_1 x_2 I_h^*]} I_h^* \right) \end{aligned}$$

şeklinde ifade edilebilir. Bu dengeyi belirleyebilmek için

$$A_1 {I_h^*}^3 + A_2 {I_h^*}^2 + A_3 I_h^* + A_4 = 0 \tag{6.8}$$

kübik denklemi çözülmelidir. Bu denklemin katsayıları

$$
\begin{aligned}
A_1 &= \beta_1\mu_a x_1^2 x_2^2 x_3(\beta_2\beta_3 - \beta_1\beta_4),\\
A_2 &= \mu_a x_1^2 x_2^2 x_3 \left\{ \beta_1\beta_2\mu_a(1-\Re_0^a) + \mu_h(\beta_2\beta_3 - 2\beta_1\beta_4)(1-\Re_0^h) + \beta_2\beta_3 \left[\frac{\alpha_a\beta_2\Lambda_a}{\mu_a x_3} - \frac{\alpha_h\beta_1\Lambda_h}{x_1 x_2} \right] \right\},\\
A_3 &= x_1 x_2 \left\{ \beta_2\mu_a^2\mu_h x_1 x_2 x_3 \left[(1-\Re_0^a)(1-\Re_0^h) - 2\Re_0^{ha}\Re_0^{ah} \right] - \alpha_h\beta_2^2\Lambda_h\mu_a^2 x_3(1-\Re_0^a) - \right.\\
&\qquad \left. \alpha_h\beta_2\beta_3\Lambda_h\mu_h\mu_a x_3(1-\Re_0^h) - \beta_4\mu_h^2\mu_a x_1 x_2 x_3(1-\Re_0^h)^2 \right\},\\
A_4 &= \alpha_h\beta_2\Lambda_h\mu_h\mu_a^2 x_1 x_2 x_3[\Re_0^{ha}\Re_0^{ah} - (1-\Re_0^h)(1-\Re_0^a)]
\end{aligned}
$$

ile verilir. (6.6) ve (6.7) sonuçlarından, $\Re_0 > 1$ ise $A_4 > 0$ olduğu açıktır.Ayrıca

$$\beta_2\beta_3 - \beta_1\beta_4 < 0 \quad \text{ve} \quad \Re_0^h < 1 < \Re_0^a < \frac{\beta_4\mu_h}{\beta_2\mu_a}\Re_0^a,$$

koşulları altında $A_1 < 0$ ve $A_2 < 0$ olur. Bu durumda, Descartes'ın işaret kuralına göre (6.8) denkleminin bir tek pozitif kökü vardır. Dolayısıyla denge sisteminin bir tek çözümü vardır.

Uyarı 6.2.5. *Yukarıda yapılan analize dayanarak aşağıdaki sonuçlar türetilebilir:*

- $\Re_0^h < 1$, $\Re_0^a < 1$ *ve* $\Re_0 < 1$ *ise* E_0 *sistemin tek denge noktasıdır.*
- $\Re_0^h > 1$ *ise* E_1^* *mevcuttur.*
- $\Re_0^a > 1$ *ise* E_2^* *mevcuttur.*
- $\Re_0^h < 1 < \Re_0^a$, $\Re_0 > 1$, $\beta_2\beta_3 < \beta_1\beta_4$ *ve* $\beta_2\mu_a < \beta_4\mu_h$ *ise* E^* *sistemin tek endemik denge noktasıdır.*

6.3 KARARLILIK ANALİZİ

Bu başlıkta denge noktalarının global asimptotik kararlılık koşulları belirlenecektir.

Teorem 6.3.1. $\Re_0^h < 1$, $\Re_0^a < 1$ *ve* $\Re_0 < 1$ *ise* E_0 *global asimptotik kararlıdır.* $\Re_0 > 1$ *ise* E_0 *kararsızdır.*

Kanıt. Enfekte olmayan kompartmanlar $\mathscr{U} = (S_h, R_h, S_a)$, enfekte kompartmanlar $\mathscr{I} = (E_h, I_h, H_h, E_a, I_a)$ vektörü ile gösterilsin. Buna göre sistem aşağıdaki formda yazılabilir:

$$
\begin{aligned}
\frac{d\mathscr{U}}{dt} &= F(\mathscr{U}, \mathscr{I}),\\
\frac{d\mathscr{I}}{dt} &= G(\mathscr{U}, \mathscr{I}).
\end{aligned}
$$

Hastalıksız denge noktası $E_0 = (\mathscr{U}^*, 0) = \left(\frac{\Lambda_h}{\mu_h}, 0, \frac{\Lambda_a}{\mu_a}, 0, 0, 0, 0, 0\right)$ halini alır. Şimdi

$$\frac{d\mathscr{U}}{dt} = \begin{pmatrix} \frac{dS_h}{dt} \\ \frac{dR_h}{dt} \\ \frac{dS_a}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \Lambda_h - \mu_h S_h \\ -\mu_h R_h \\ \Lambda_a - \mu_a S_a \end{pmatrix} = F(\mathscr{U}, 0) \tag{6.9}$$

sistemini ele alalım. $(\mathscr{U}^*, 0)$ noktasındaki Jacobian matris

$$J = \begin{pmatrix} -\mu_h & 0 & 0 \\ 0 & -\mu_h & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_a \end{pmatrix}$$

olur. Bu matrisin tüm özdeğerleri negatif reel kısımlı olduğundan $\mathscr{U}^*$ lokal asimptotik kararlıdır. Diğer taraftan (6.9) sisteminin çözümleri

$$\begin{aligned} S_h(t) &= \frac{\Lambda_h}{\mu_h} + \left(S_{h_0} - \frac{\Lambda_h}{\mu_h}\right) e^{-\mu_h t}, \\ R_h(t) &= R_{h_0} e^{-\mu_h t}, \\ S_a(t) &= \frac{\Lambda_a}{\mu_a} + \left(S_{r_0} - \frac{\Lambda_a}{\mu_a}\right) e^{-\mu_a t} \end{aligned}$$

şeklindedir. Buradan

$$\limsup_{t\to\infty} S_h(t) = \frac{\Lambda_h}{\mu_h}, \limsup_{t\to\infty} R_h(t) = 0, \limsup_{t\to\infty} S_a(t) = \frac{\Lambda_a}{\mu_a}$$

sonucuna ulaşılır. Buna göre $\mathscr{U}^*$ global çekici, dolayısıyla global asimptotik kararlıdır. Ayrıca (6.3) ve (6.4) matrisleri kullanılarak

$$A = F - V = \begin{pmatrix} -x_1 & \beta_1 S_{h_0} & 0 & 0 & \beta_2 S_{h_0} \\ \alpha_h & -x_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \rho & -x_4 & 0 & 0 \\ 0 & \beta_3 S_{r_0} & 0 & -x_3 & \beta_4 S_{r_0} \\ 0 & 0 & 0 & \alpha_a & -\mu_a \end{pmatrix}$$

yazılabilir. Buradan

$$\tilde{G}(\mathscr{U}, \mathscr{I}) = A\mathscr{I} - G(\mathscr{U}, \mathscr{I}) = \begin{pmatrix} (\beta_1 I_h + \beta_2 I_a)(S_{h_0} - S_h) \\ 0 \\ 0 \\ (\beta_3 I_h + \beta_4 I_a)(S_{r_0} - S_a) \\ 0 \end{pmatrix}$$

elde edilir. S_h ve S_a denklemlerinden, her $t \in \mathbb{R}_+$ için

$$S_h(t) \leq \frac{\Lambda_h}{\mu_h} = S_{h_0}, S_a(t) \leq \frac{\Lambda_a}{\mu_a} = S_{r_0}.$$

yazılabilir. Böylece $\tilde{G}(\mathscr{U}, \mathscr{I}) \geq 0$ sağlanır. $A = F - V$ matrisinin bir M-matris olduğu açıktır. Sonuç olarak E_0 global asimptotik kararlıdır.

Şimdi kararsızlık davranışı incelenecektir. E_0 noktasındaki Jacobian matris

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -\mu & 0 & -\frac{\beta_1\Lambda_h}{\mu_h} & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{\beta_2\Lambda_h}{\mu_h} \\ 0 & -x_1 & \frac{\beta_1\Lambda_h}{\mu_h} & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\beta_2\Lambda_h}{\mu_h} \\ 0 & \alpha_h & -x_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \rho & -x_4 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & \tau & -\mu_h & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{\beta_3\Lambda_a}{\mu_a} & 0 & 0 & -\mu_a & 0 & -\frac{\beta_4\Lambda_a}{\mu_a} \\ 0 & 0 & \frac{\beta_3\Lambda_a}{\mu_a} & 0 & 0 & 0 & -x_3 & \frac{\beta_4\Lambda_a}{\mu_a} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_a & -\mu_a \end{pmatrix}$$

ile verilir. Buradan karakteristik polinom,

$$\begin{aligned} c_1 &= x_1 + x_2 + x_3 + \mu_a > 0, \\ c_2 &= x_1x_2(1-\mathfrak{R}_0^h) + \mu_a x_3(1-\mathfrak{R}_0^a) + c_1, \\ c_3 &= \mu_a x_3 c_1(1-\mathfrak{R}_0^a) + x_1x_2(\mu_a + x_3)(1-\mathfrak{R}_0^h), \\ c_4 &= \mu_a x_1x_2x_3\left[(1-\mathfrak{R}_0^h)(1-\mathfrak{R}_0^a) - \mathfrak{R}_0^{ha}\mathfrak{R}_0^{ah}\right] \end{aligned}$$

olmak üzere

$$p(\lambda) = (\mu_h + \lambda)(\mu_a + \lambda)^2(x_4 + \lambda)(\lambda^4 + c_1\lambda^3 + c_2\lambda^2 + c_3\lambda + c_4) = 0$$

şeklinde elde edilir. $\mathfrak{R}_0 > 1$ ise $c_4 < 0$ olacağından Routh-Hurwitz kriterinden E_0 kararsızdır. Kanıt biter. □

E^* denge noktasının global davranışını incelemeden önce,

$$Q_1 = 2 + \frac{I_a}{I_a^*} - \frac{S_h^*}{S_h} - \frac{E_h}{E_h^*} - \frac{I_aS_hE_h^*}{I_a^*S_h^*E_h}, \quad Q_2 = 2 + \frac{I_h}{I_h^*} - \frac{S_a^*}{S_a} - \frac{E_a}{E_a^*} - \frac{I_hS_aE_a^*}{I_h^*S_a^*E_a}$$

tanımlansın.

Teorem 6.3.2. *Uyarı 6.2.5 ile verilen koşullar geçerli, $Q_1 \leq 0$ ve $Q_2 \leq 0$ olsun. Bu durumda tek endemik denge E^* mevcuttur ve global asimptotik kararlıdır.*

Kanıt. Her $x>0$ için $f(x)=x-1-\ln x\geq 0$ olmak üzere

$$L(t)=S_h^*f\left(\frac{S_h}{S_h^*}\right)+E_h^*f\left(\frac{E_h}{E_h^*}\right)+\frac{\beta_1 I_h^*S_h^*}{\alpha_h E_h^*}I_h^*f\left(\frac{I_h}{I_h^*}\right)+S_a^*f\left(\frac{S_a}{S_a^*}\right)+E_a^*f\left(\frac{E_a}{E_a^*}\right)+\frac{\beta_4 I_a^*S_a^*}{\alpha_a E_a^*}I_a^*f\left(\frac{I_a}{I_a^*}\right)$$

Lyapunov fonksiyonu tanımlansın. Buradan

$$\begin{aligned}
L'(t) &= S_h'\left(1-\frac{S_h^*}{S_h}\right)+E_h'\left(1-\frac{E_h^*}{E_h}\right)+\frac{\beta_1 I_h^*S_h^*}{\alpha_h E_h^*}I_h'\left(1-\frac{I_h^*}{I_h}\right)+S_a'\left(1-\frac{S_a^*}{S_a}\right)\\
&\quad +E_a'\left(1-\frac{E_a^*}{E_a}\right)+\frac{\beta_4 I_a^*S_a^*}{\alpha_a E_a^*}I_a'\left(1-\frac{I_a^*}{I_a}\right)\\
&\leq \beta_1 I_h^*S_h^*\left(3-\frac{S_h^*}{S_h}-\frac{E_hI_h^*}{E_h^*I_h}-\frac{I_hS_hE_h^*}{I_h^*S_h^*E_h}\right)+\beta_4 I_a^*S_a^*\left(3-\frac{S_a^*}{S_a}-\frac{E_aI_a^*}{E_a^*I_a}-\frac{I_aS_aE_a^*}{I_a^*S_a^*E_a}\right)\\
&\quad +\beta_2 I_a^*S_h^*Q_1+\beta_3 I_h^*S_a^*Q_2
\end{aligned}$$

olur. Aritmetik-Geometrik ortalama eşitsizliğinden

$$3-\frac{S_h^*}{S_h}-\frac{E_hI_h^*}{E_h^*I_h}-\frac{I_hS_hE_h^*}{I_h^*S_h^*E_h}\leq 0 \quad \text{ve} \quad 3-\frac{S_a^*}{S_a}-\frac{E_aI_a^*}{E_a^*I_a}-\frac{I_aS_aE_a^*}{I_a^*S_a^*E_a}\leq 0$$

yazılabilir. O halde

$$L'(t)\leq \beta_2 I_a^*S_h^*Q_1+\beta_3 I_h^*S_a^*Q_2$$

dir. Buna göre $Q_1\leq 0$ ve $Q_2\leq 0$ ise $L'(t)\leq 0$ olur. $E=E^*$ için $L'(t)=0$ sağlanır. LaSalle'nin İnvaryantlık Prensibinden E^* global asimptotik kararlıdır. Kanıt tamamlanır. □

6.4 HASSASLIK ANALİZİ

Şimdiye kadar yapılan analizlere göre, modele tüm bulaşma yollarının dahil edilmesi nedeniyle $\Re_0<1$ koşulu tek başına hastalığın ortalan kaldırılmasına yeterli değildir. Çünkü $\Re_0<1$ olması $\Re_0^h<1$ ve $\Re_0^a<1$ koşullarının birlikte sağlanmasını garanti etmez. Dolayısıyla bu koşul E_0'ın kararlılığını sağlamak için tek başına yeterli değildir. Örneğin

$$\beta_1=\frac{11}{10},\ \beta_2=\frac{1}{4},\ \beta_3=\frac{1}{20},\ \beta_4=\frac{3}{5},\ \alpha_h=\alpha_a=\mu_h=\mu_a=\Lambda_a=\frac{1}{2},\ \rho=\gamma=\delta=\frac{1}{6},\ \Lambda_h=1$$

parametre değerleri için $\Re_0<1$ olmasına rağmen $\Re_0^h>1$ ve $\Re_a^a<1$ olur. Diğer taraftan

$$\beta_1=\frac{3}{4},\ \beta_2=\beta_3=1,\ \beta_4=\frac{1}{4}$$

değerleri için $\mathfrak{R}_0^h < 1$ ve $\mathfrak{R}_a^a < 1$ olmasına rağmen $\mathfrak{R}_0 > 1$ olur. Dolayısıyla hastalığı ortadan kaldırmaya yönelik etkili müdahale stratejilerini belirlemek için hassaslık analizi yalnızca $\mathfrak{R}_0$ için değil, aynı zamanda $\mathfrak{R}_0^h$ ve $\mathfrak{R}_0^a$ için ayrı ayrı yapılmalıdır.

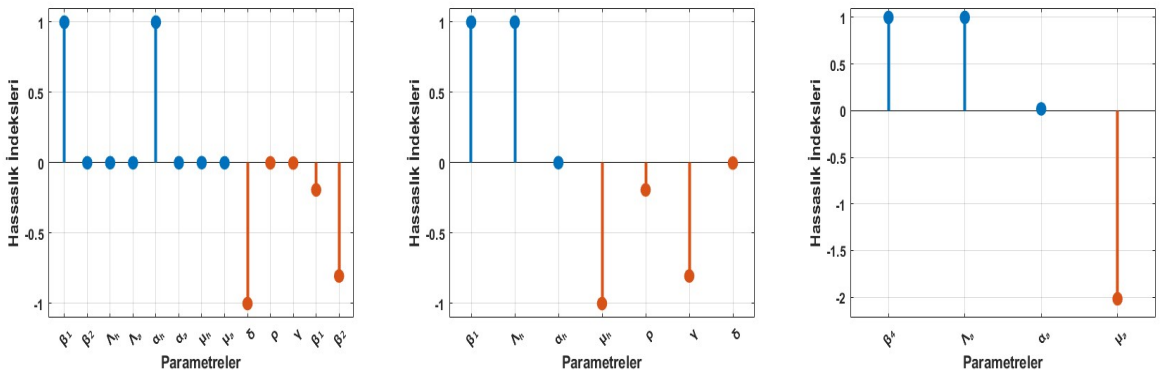
Çizelge 5.1 ile verilen parametre değerleri için hesaplanan $\mathfrak{R}_0$, $\mathfrak{R}_0^h$ ve $\mathfrak{R}_a^a$'nın hassaslık indeksleri Çizelge 6.2 ile sunulmaktadır. Bu indekslerin grafiksel bir gösterimi Şekil 6.2 ile gösterilmektedir. İndeks değerlerine göre, insandan insana ve hayvandan hayvana bulaşmayı azaltmayı ve hem insan hem de hayvan popülasyonlarına doğum ve göç yoluyla popülasyona katılımları sınırlamayı amaçlayan önlemler, hastalığı ortadan kaldırma çabalarında kritik bir öneme sahiptir. Ayrıca enfekte bireylerin hastane yatışını sağlamak ve özellikle hastane yatışlı vakalar için tedavi stratejilerini iyileştirmek de enfeksiyonun yayılımını azaltmada önemlidir. Hassaslık indeksi daha büyük olan parametreler, hastalık bulaşında daha büyük etkiye sahiptir.

Çizelge 6.2 $\mathfrak{R}_0$ (sol), $\mathfrak{R}_0^h$ (orta) ve $\mathfrak{R}_0^a$ (sağ) için hassaslık indeksleri.

Parametre	Hassaslık İndeksi
β_1	0.9995449
β_2	0.0002275
β_3	0.0002275
β_4	0.0000001
Λ_h	0.9997724
Λ_a	0.0002276
α_h	0.0009248
α_a	0.0000042
μ_h	-1.0007648
μ_a	-0.0004595
δ	-0.0018960
ρ	-0.1928718
γ	-0.8049202

Parametre	Hassaslık İndeksi
β_1	1.00000
Λ_h	1.00000
α_h	0.0009
μ_h	-1.0010
ρ	-0.1929
γ	-0.8051
δ	-0.0019

Parametre	Hassaslık İndeksi
β_4	1.00000
Λ_a	1.00000
α_a	0.0186
μ_a	-2.0186



(a) (b) (c)

Şekil 6.2 $\mathfrak{R}_0$ (a), $\mathfrak{R}_0^h$ (b), ve $\mathfrak{R}_0^a$ (c) için parametrelerin hassaslık indislerinin bar gösterimleri.

6.5 OPTİMAL KONTROL

Optimal kontrol teorisi, hastalık yükünü azaltmak ve kaynakların verimli kullanımını sağlamak için epidemik modellerde güçlü ve yaygın olarak kullanılan bir araçtır. Bu başlıkta mpox virüsünün bulaşma dinamiklerini kontrol etmeyi amaçlayan bir optimal kontrol modeli ele alınacaktır. Model, insan popülasyonunu hedefleyen üç farklı kontrol stratejisi içermektedir. Kontrol değişkenleri aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

- $u_1(t)$: Farkındalık kampanyaları ve kalabalık toplanmaların kısıtlanması gibi virüsün insan popülasyonunda yayılmasını azaltmayı amaçlayan stratejileri,
- $u_2(t)$: Antiviral ilaç kullanımı, hasta takip ve sağlık hizmetleri de dahil olmak üzere enfekte bireylerin tedavisiyle ilgili stratejiler,
- $u_3(t)$: Yoğun bakım desteği ve hastane kaynaklarının verimli yönetimi gibi hastane yatışlı bireylerin tedavisine odaklanan stratejiler.

Modelin dinamikleri aşağıdaki denklem sistemiyle tanımlanır:

$$\begin{aligned}
\frac{dS_h}{dt} &= \Lambda_h - (1-u_1(t))(\beta_1 I_h + \beta_2 I_a)S_h - \mu_h S_h, \\
\frac{dE_h}{dt} &= (1-u_1(t))(\beta_1 I_h + \beta_2 I_a)S_h - (\alpha_h + \mu_h)E_h, \\
\frac{dI_h}{dt} &= \alpha_h E_h - (\rho + u_2(t)\gamma + \mu_h + \delta)I_h, \\
\frac{dH_h}{dt} &= \rho I_h - (u_3(t)\tau + \mu_h + \sigma)H_h, \\
\frac{dR_h}{dt} &= u_2(t)\gamma I_h + u_3(t)\tau H_h - \mu_h R_h, \\
\frac{dS_a}{dt} &= \Lambda_a - (\beta_3 I_h + \beta_4 I_a)S_a - \mu_a S_a, \\
\frac{dE_a}{dt} &= (\beta_3 I_h + \beta_4 I_a)S_a - (\alpha_a + \mu_a)E_a, \\
\frac{dI_a}{dt} &= \alpha_a E_a - \mu_a I_a.
\end{aligned} \tag{6.10}$$

Burada başlangıç koşulları (6.2) ile verilmiştir. Bu analiz maruz kalan, enfekte ve hastane yatışlı bireylerin sayısını ve kontrol önlemlerinin uygulanma maliyetlerini minimize eden en etkili kontrol stratejisini belirlemeyi amaçlamaktadır. Maliyet fonksiyonu

$$J(u_1(t), u_2(t), u_3(t)) = \int_0^T \left(A_1 E_h + A_2 I_h + A_3 H_h + \frac{B_1 u_1^2(t)}{2} + \frac{B_2 u_2^2(t)}{2} + \frac{B_3 u_3^2(t)}{2} \right) dt$$

şeklinde tanımlansın. Burada A_1, A_2, A_3 sırasıyla maruz kalan, enfekte ve hastane yatışlı bireylerin sayısını en aza indirme isteğini temsil eden pozitif sabitlerdir. B_1, B_2, B_3 katsayıları ise her bir kontrol stratejisini uygulama maliyetini göstermektedir. Kontrol terimlerinin ikinci dereceden olması, kontrol önlemlerinin artmasıyla birlikte bunların maliyetlerinin doğrusal olmayan bir şekilde artan maliyete yol açtığını varsayar. Uygun kontroller kümesi, her $t \in [0,T]$ için

$$U = \{(u_1(t), u_2(t), u_3(t)) \mid u_i(t) \text{ Lebesgue ölçülebilir}, 0 \leq u_i(t) \leq u_{i_{\max}} \leq 1, i = 1,2,3,\}$$

şeklinde tanımlanır. O halde asıl amaç, (u_1^*, u_2^*, u_3^*) ile gösterilen maliyet fonksiyonelini minimize eden optimal kontrol fonksiyonlarını bulmaktır:

$$J(u_1^*(t), u_2^*(t), u_3^*(t)) = \min_{(u_1,u_2,u_3)\in U} J(u_1, u_2, u_3). \tag{6.11}$$

Öncelikle Filippov-Cesari varlık teoremi kullanılarak optimal çözümün varlığı kanıtlanacaktır [4].

Teorem 6.5.1. (6.10)-(6.11) *probleminin bir optimal kontrol çözümü vardır.*

Kanıt. $x = (S_h, E_h, \ldots, E_a, I_a) \in \mathbb{R}_+^8$ ve $u = (u_1, u_2, u_3)$, olmak üzere (6.10) sisteminin sağ yanı $f_i(x,u)$, $i = 1,2,\ldots,8$ fonksiyonları ile gösterilsin. Maliyet fonksiyonelinde integralin içindeki ifade, her $(t,x) \in \mathbb{R}_+^9$ için

$$k(x,u) = A_1 E_h + A_2 I_h + A_3 H_h + \frac{B_1 u_1^2(t)}{2} + \frac{B_2 u_2^2(t)}{2} + \frac{B_3 u_3^2(t)}{2}$$

şeklinde tanımlansın. $A = [0, u_{1_{\max}}] \times [0, u_{2_{\max}}] \times [0, u_{3_{\max}}]$ olmak üzere

$$N(t,x) = \{(k(x,u) + \psi, f_1(x,u), \ldots, f_8(x,u)) \mid \psi \leq 0, u \in A\}$$

kümesi tanımlansın. Bir $(x^*(t), u^*(t))$ optimal kontrol ikilisinin varlığını garanti etmek için, aşağıdaki koşulların sağlanması yeterlidir:

(i) Her $(t,x) \in \mathbb{R}_+^9$ için $N(t,x)$ kümesi konvekstir.

(ii) A kümesi kompakttır.

(iii) Her $t \in (0,T)$ ve (x,u) uygun ikilisi için $\|x(t)\| \leq K$ olacak şekilde bir $K > 0$ sabiti vardır.

$N(t,x)$ kümesinin konveks olduğunu göstermek için $y_1, y_2 \in N(t,x)$ alınsın. Bu durumda öyle $\psi_1, \psi_2 \leq 0$ $u^{(1)}(t) = (u_1^{(1)}, u_2^{(1)}, u_3^{(1)}), u^{(2)}(t) = (u_1^{(2)}, u_2^{(2)}, u_3^{(2)}) \in A$ kontrolleri vardır ki

$$y_i = \left(g(x, u^{(i)}) + \psi_i, f_1(x, u^{(i)}), \ldots, f_8(x, u^{(i)})\right), \quad i = 1,2$$

yazılabilir. $\alpha \in [0,1]$ olmak üzere $u_i^{(3)} = \sqrt{\alpha u_i^{(1)^2} + (1-\alpha) u_i^{(2)^2}}$, $i = 1,2,3$ ve $\psi_3 = \alpha\psi_1 + (1-\alpha)\psi_2 \leq 0$ tanımlansın. Bu durumda konveks kombinasyondaki ilk terim

$$\begin{aligned}
\alpha\left[g(x,u^{(1)}) + \psi_1\right] + (1-\alpha)\left[g(x,u^{(2)}) + \psi_2\right] &= A_1E_h + A_2I_h + A_3H_h + \frac{B_1}{2}\left[\alpha u_1^{(1)^2} + (1-\alpha)u_1^{(2)^2}\right] \\
&\quad + \frac{B_2}{2}\left[\alpha u_2^{(1)^2} + (1-\alpha)u_2^{(2)^2}\right] + \frac{B_3}{2}\left[\alpha u_3^{(1)^2} + (1-\alpha)u_3^{(2)^2}\right] \\
&\quad + \alpha\psi_1 + (1-\alpha)\psi_2 \\
&= A_1E_h + A_2I_h + A_3H_h + \frac{B_1u_1^{(3)^2}}{2} + \frac{B_2u_2^{(3)^2}}{2} + \frac{B_3u_3^{(3)^2}}{2} + \psi_3 \\
&:= g(x,u^{(3)}) + \psi_3
\end{aligned}$$

halini alır. Dolayısıyla ilk terim $N(t,x)$ kümesine aittir. İkinci terim için, $u_4 := \alpha u^{(1)} + (1-\alpha)u^{(2)} \in A$ olduğundan

$$\alpha f_1(x,u^{(1)}) + (1-\alpha)f_1(x,u^{(2)}) = \Lambda_h - (1-u^{(4)})(\beta_1 I_h + \beta_2 I_a)S_h - \mu_h S_h = f_1(x,u^{(4)})$$

yazılabilir ki bu da $N(t,x)$ kümesine aittir. Benzer şekilde, diğer terimler de $N(t,x)$ kümesine aittir. Dolayısıyla $N(t,x)$ konvekstir. A kapalı ve sınırlı olduğundan kompakttır. Teorem 6.2.2'in bir sonucu olarak (6.10) sisteminin çözümleri sınırlıdır. Böylece (6.10)-(6.11) probleminin bir çözümü vardır. Kanıt biter. □

Optimal çözümü elde etmek için Pontryagin'in Minimum Prensibinden yararlanılacaktır [4]. Bu çerçevede, Hamiltonian fonksiyonu tanımlanarak adjoint denklemler ve optimal kontroller türetilecektir.

Teorem 6.5.2. *(u_1^*, u_2^*, u_3^*), karşılık gelen $(\bar{S}_h, \bar{E}_h, \ldots, \bar{I}_a)$ çözümüyle birlikte* (6.10) *sistemi için bir kontrol üçlüsü olsun. Bu durumda adjoint sistem*

$$\begin{aligned}
\frac{d\lambda_1}{dt} &= (\lambda_1 - \lambda_2)(1-u_1)(\beta_1 I_h + \beta_2 I_a) + \lambda_1\mu_h \\
\frac{d\lambda_2}{dt} &= \lambda_2(\alpha_h + \mu_h)E_h - \lambda_3\alpha_h - A_1 \\
\frac{d\lambda_3}{dt} &= (\lambda_1 - \lambda_2)(1-u_2)\beta_1 S_h + (\lambda_3 - \lambda_5)u_2\gamma + \lambda_3(\rho + \mu_h + \delta) + (\lambda_6 - \lambda_7)\beta_3 S_a - A_2 \\
\frac{d\lambda_4}{dt} &= (\lambda_4 - \lambda_5)u_3\tau + \lambda_4(\mu_h + \sigma) - A_3 \\
\frac{d\lambda_5}{dt} &= \lambda_5\mu_h \\
\frac{d\lambda_6}{dt} &= (\lambda_6 - \lambda_7)(\beta_3 I_h + \beta_4 I_a) + \lambda_6\mu_a \\
\frac{d\lambda_7}{dt} &= (\lambda_7 - \lambda_8)\alpha_a + \lambda_7\mu_a \\
\frac{d\lambda_8}{dt} &= (\lambda_1 - \lambda_2)(1-u_1)\beta_2 S_h + (\lambda_6 - \lambda_7)\beta_4 S_a + \lambda_8\mu_a
\end{aligned} \tag{6.12}$$

olur. λ_i *adjoint değişkenlerini içeren transversalite koşulu* $\lambda_i(T) = 0$ *for* $i = 1,2,\ldots,8$ *şeklindedir. Bu adjoint değişkenler kullanılarak optimal kontrol fonksiyonları aşağıdaki gibi verilir:*

$$
\begin{aligned}
u_1^* &= \min\left\{u_{1_{\max}}, \max\left\{0, \frac{(\lambda_2-\lambda_1)(\beta_1 I_h+\beta_2 I_a)S_h}{B_1}\right\}\right\},\\
u_2^* &= \min\left\{u_{2_{\max}}, \max\left\{0, \frac{(\lambda_3-\lambda_5)\gamma I_h}{B_2}\right\}\right\},\\
u_3^* &= \min\left\{u_{3_{\max}}, \max\left\{0, \frac{(\lambda_4-\lambda_5)\tau H_h}{B_3}\right\}\right\}.
\end{aligned}
\tag{6.13}
$$

Kanıt. Öncelikle, Hamiltonian aşağıdaki gibi tanımlansın:

$$
\begin{aligned}
H(E_h, I_h, H_h, u_1, u_2, u_3, \lambda) &= k(x,u) + \sum_{i=1}^{8} \lambda_i f_i(x,u)\\
&= A_1 E_h + A_2 I_h + A_3 H_h + \frac{B_1 u_1^2}{2} + \frac{B_2 u_2^2}{2} + \frac{B_3 u_3^2}{2}\\
&+ \lambda_1\left[\Lambda_h - (1-u_1)(\beta_1 I_h+\beta_2 I_a)S_h - \mu_h S_h\right]\\
&\vdots\\
&+ \lambda_8\left[\alpha_a E_a - \mu_a I_a\right]
\end{aligned}
$$

Burada λ_i, $i = 1,2,\ldots,8$ ile adjoint vektörler gösterilmektedir. Transversalite koşulları $\lambda_i(T) = 0$, $i = 1,2,\ldots,8$ ve

$$
\frac{d\lambda_1}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial S_h}, \frac{d\lambda_2}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial E_h}, \cdots \frac{d\lambda_8}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial I_a}
$$

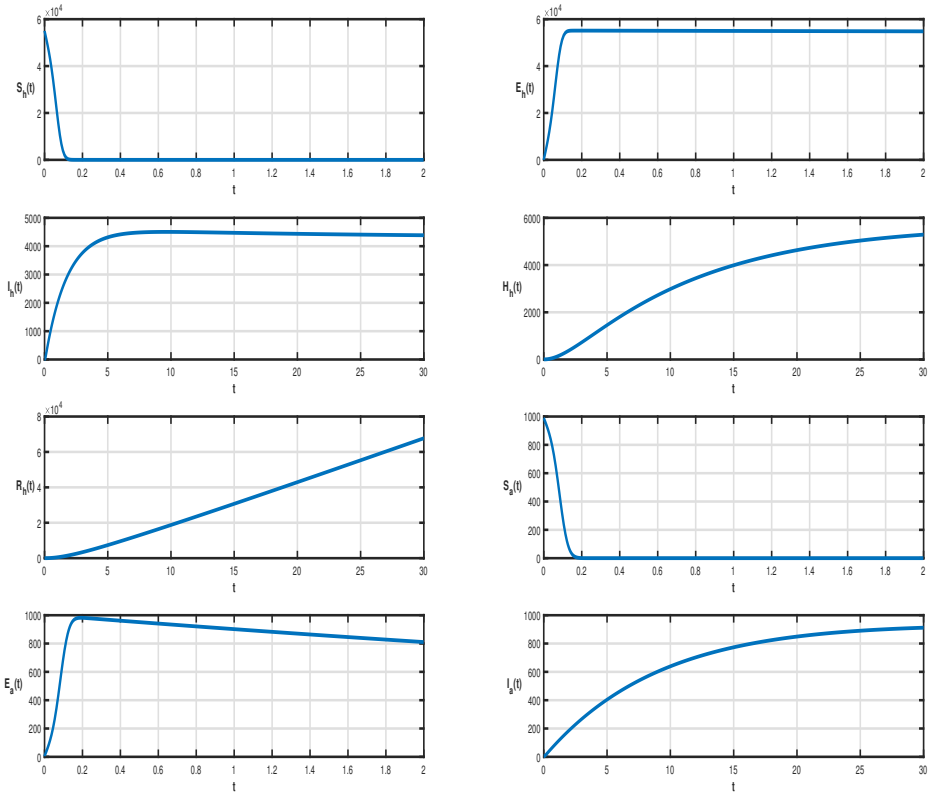
kullanılarak (6.12) adjoint sistemi türetilir. Ayrıca

$$
\begin{aligned}
\frac{\partial H}{\partial u_1} &= B_1 u_1 + (\lambda_1-\lambda_2)(\beta_1 I_h+\beta_2 I_a)S_h = 0,\\
\frac{\partial H}{\partial u_2} &= B_2 u_2 + (\lambda_5-\lambda_3)\gamma I_h = 0,\\
\frac{\partial H}{\partial u_3} &= B_3 u_3 + (\lambda_5-\lambda_4)\tau H_h = 0
\end{aligned}
$$

ile verilen optimallık koşullarından, (6.13) kontrolleri elde edilir.

$$
\frac{\partial^2 H}{\partial u_i^2} = B_i > 0, \quad i = 1,2,3
$$

olduğundan bu kontroller lokal minimuma karşılık gelir. Kanıt biter. □

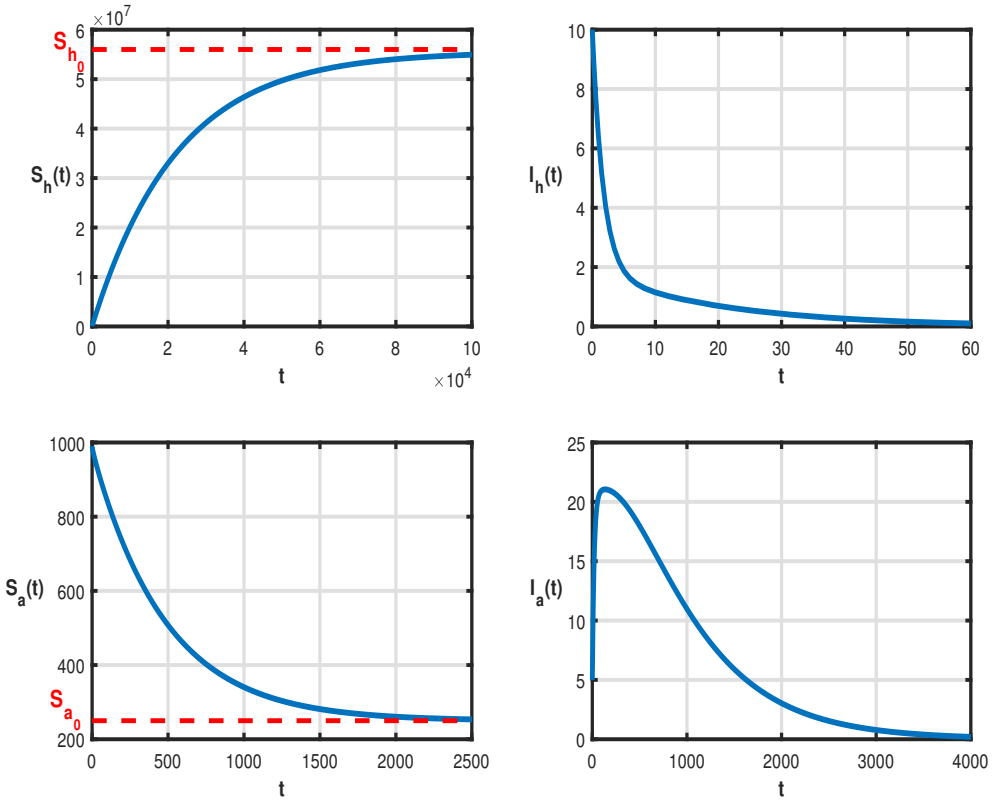


Şekil 6.3 İnsan ve hayvan popülasyonlarının zamanla değişimi.

6.6 NÜMERİK SİMÜLASYONLAR

Bu başlık, teorik bulguları doğrulayan bazı simülasyon çalışmaları sunmaktadır. Çizelge 5.1'da bulunan günlük parametre tahminlerine dayanarak, temel üreme sayıları $\mathfrak{R}_0^h > 1$, $\mathfrak{R}_0^a > 1$ ve $\mathfrak{R}_0 > 1$ olarak hesaplanmıştır. Bu koşullar altında sistemin çözümlerinin davranışını gösteren simülasyonlar Şekil 6.3 ile gösterilmiştir. Kararlılık simülasyonlarında başlangıç koşulları $(55000, 20, 10, 5, 0, 990, 5, 5)$ seçilmiştir. Şekil 6.3'deki grafikler, her bir kompartmandaki popülasyonun zamana göre değişimini göstermektedir. Görüldüğü gibi mevcut koşullar altında hem insan hem de hayvan popülasyonlarında hastalığın hızla yayılması ve endemik hale gelmesi beklenmektedir.

Aşağıda hem kararlılık hem de optimal kontrol analizlerine dayalı simülasyon sonuçları sunulacaktır. Bu simülasyonlar için, teorik bulguları doğrulamak amacıyla bazı parametre değerleri özel olarak ayarlanacak, kalan parametreler ise Çizelge 5.1'da verildiği gibi kullanılacaktır. İlk olarak Uyarı 6.2.5, Teorem 6.3.1 ve Teorem 6.3.2 ile sunulan sonuçları destekleyen birkaç açıklayıcı örnek verilecektir. Tüm simülasyonlar MATLAB yazılımı ve Python programlama dili kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



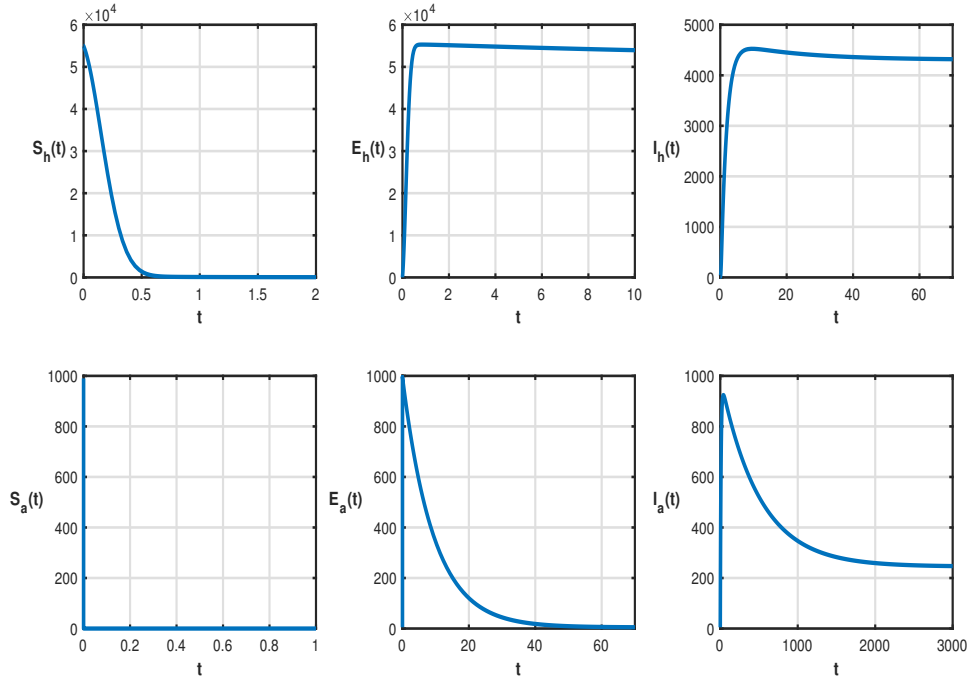
Şekil 6.4 $\mathfrak{R}_0^h < 1$, $\mathfrak{R}_0^a < 1$ ve $\mathfrak{R}_0 < 1$ için E_0 dengesinin kararlılığı.

Örnek 6.6.1. $\beta_1 = 0.5701 \times 10^{-8}$, $\beta_2 = 0.2508 \times 10^{-10}$, $\beta_3 = 0.23 \times 10^{-3}$ *ve* $\beta_4 = 0.2461 \times 10^{-5}$ *alınırsa temel üreme sayıları için* $\mathfrak{R}_0^h < 1$, $\mathfrak{R}_0^a < 1$ *ve* $\mathfrak{R}_0 < 1$ *sağlanır. Uyarı 6.2.5'a göre bu koşullar altında sistemin tek denge noktası, hastalıksız denge noktasıdır:*

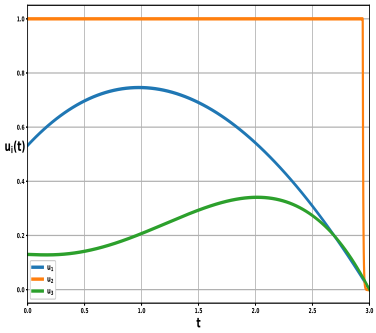
$$E_0 \approx \left(5.56 \times 10^7, 0, 0, 0, 0, 250, 0, 0\right).$$

Ayrıca Teorem 6.3.1, bu dengenin global asimptotik kararlı olduğunu söyler. Şekil 6.4 ile duyarlı ve enfekte popülasyonların dinamikleri gösterilmektedir. Çözümlerin E_0'a yakınsadığı görülmektedir. Şekil 6.4 ile evrilen simülasyonlar, β_i, $i = 1,2,3,4$ temas oranları yeterince küçük olduğunda hastalığın insan popülasyonundan birkaç ay içerisinde ortadan kaldırılabileceğini göstermektedir. Hayvan popülasyonunda ise enfektelerin sayısı giderek azalmakta olup, birkaç yıl içerisinde tamamen ortadan kalkması beklenmektedir.

Örnek 6.6.2. $\beta_1 = 0.5701 \times 10^{-8}$ *ve* $\beta_2 = 0.2461 \times 10^{8}$ *alınırsa* $\mathfrak{R}_0^h < 1 < \mathfrak{R}_0^a$, $\beta_2\beta_3 < \beta_1\beta_4$ *ve* $\beta_2\mu_a < \beta_4\mu_h$ *koşulları sağlanır. Uyarı 6.2.5'a göre bu koşullar altında sistemin tek endemik denge noktası E^*'dir. Ayrıca Teorem 6.3.2 bu dengenin global asimptotik kararlı olduğunu söyler. Şekil 6.5 ile gösterildiği gibi, hem insan hem de hayvan popülasyonlarında duyarlı bireyler hızla yok olmaktadır. Bu da hastalığın her iki popülasyonda da kalıcı hale geleceğini gösterir.*



Şekil 6.5 Teorem 6.3.2 ile verilen koşullar altında E^* dengesinin kararlılığı.

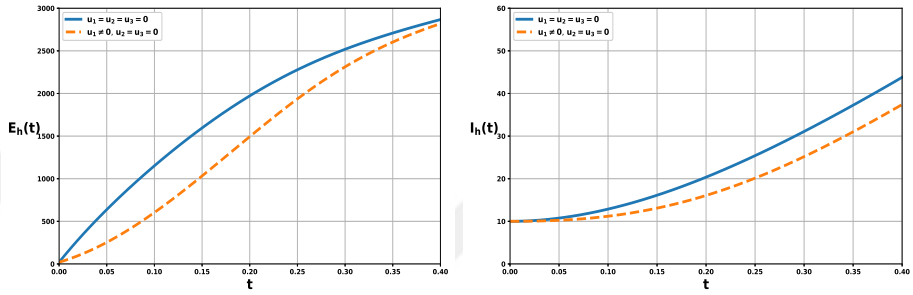


Şekil 6.6 u_i^*, $i = 1,2,3$ optimal kontrollerinin zamanla değişimi.

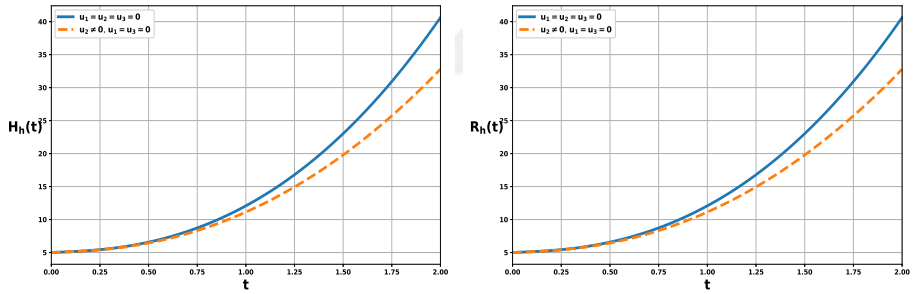
Şimdi u_i^*, $i = 1,2,3$ ile gösterilen optimal kontrol stratejilerinin model dinamikleri üzerindeki etkileri incelenecektir. Maliyet fonksiyonundaki ağırlık parametreleri $A_1 = A_2 = A_3 = 1$ ve $B_1 = 10^5$, $B_2 = 10^4$, $B_3 = 10$ olarak seçilmiştir. Kontrol fonksiyonlarının zamana bağlı değişimi Şekil 6.6'da sunulmuştur. Örneklerde, hastalık bulaşma dinamikleri üzerindeki bireysel ve sinerjik etkileri değerlendirmek için tekli, ikili ve üçlü kontrol kombinasyonları dikkate alınmıştır.

Tekli Stratejiler

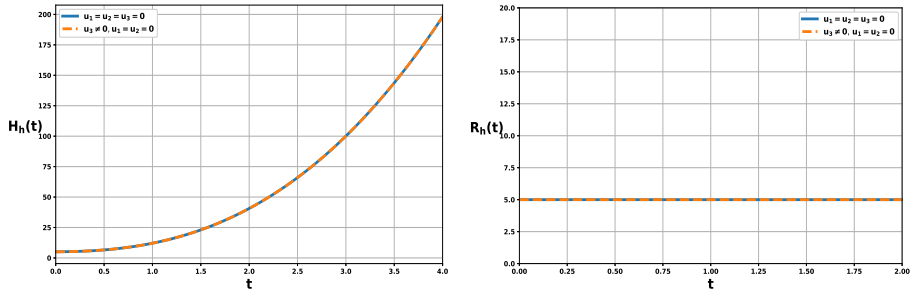
Bu kısımda her bir u_i, $i = 1,2,3$ kontrol stratejisinin model dinamikleri üzerindeki etkileri incelenmektedir. Şekil 6.7, 6.8 ve 6.9 sırasıyla u_1^*, u_2^* ve u_3^* optimal kontrollerinin etkisini göstermektedir. Sonuçlar, daha önce yürütülen hassaslık analizleriyle tutarlıdır. Özellikle farkındalık kampanyaları ve kalabalık toplanma kısıtlamaları gibi önleyici tedbirler, maruz kalma ve enfekte olma oranlarını önemli ölçüde azaltmaktadır. Ayrıca enfekte bireylerin tedavisine yönelik stratejilerin, hastanede yatan bireyleri hedefleyen stratejilere kıyasla iyileşme oranını artırmada daha etkili olduğu görülmektedir.



Şekil 6.7 u_1^* kontrolünün maruz kalan ve enfekte insan popülasyonlarına etkisi.



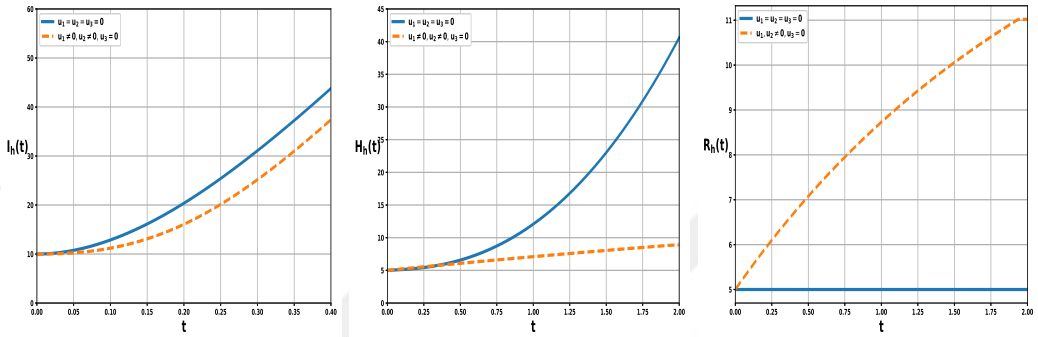
Şekil 6.8 u_2^* kontrolünün hastane yatışlı ve iyileşen insan popülasyonlarına etkisi.



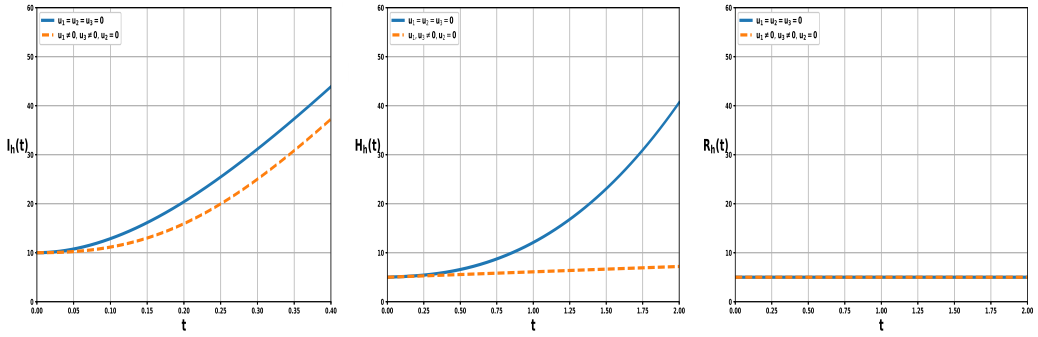
Şekil 6.9 u_3^* kontrolünün hastane yatışlı ve iyileşen insan popülasyonlarına etkisi.

İkili Stratejiler

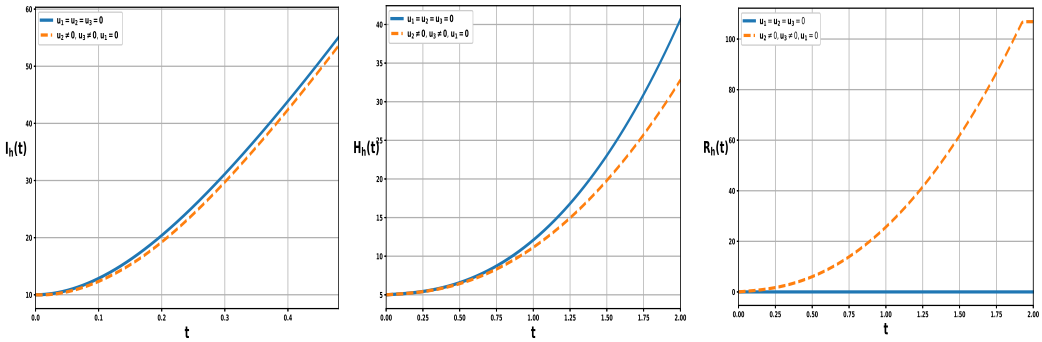
Bu kısımda iki kontrol stratejisinin eş zamanlı uygulamalarının popülasyon dinamiklerine etkisi incelenmektedir. $u_1^* - u_2^*$, $u_1^* - u_3^*$ ve $u_2^* - u_3^*$ kontrol çiftlerinin etkileri sırasıyla Şekil 6.10, 6.11 ve 6.12 ile gösterilmiştir. Simülasyon sonuçlarına göre, enfekte popülasyonda en önemli düşüş u_1^* ve u_2^* stratejilerinin birlikte uygulanmasıyla sağlanmaktadır. u_2^* ve u_3^* stratejilerinin birlikte uygulanması ise iyileşme oranlarında belirgin bir artış sağlamakta ve bu durum sağlık sistemi üzerindeki yükün azaltılmasına yardımcı olmaktadır.



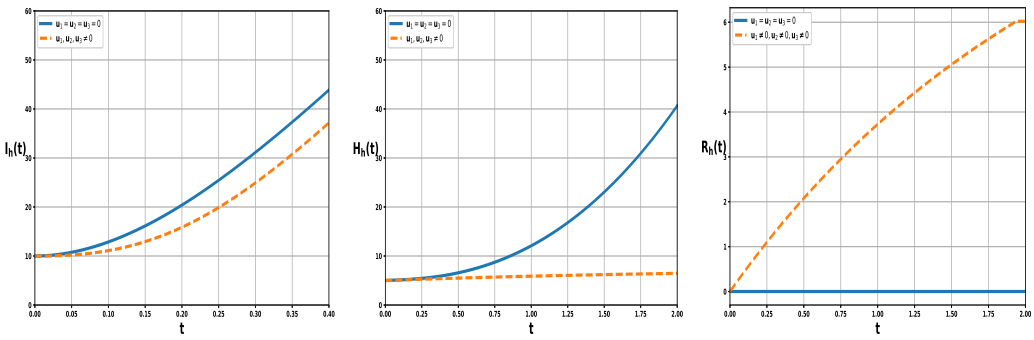
Şekil 6.10 $u_1^* - u_2^*$ ikili kontrol stratejisinin etkisi.



Şekil 6.11 $u_1^* - u_3^*$ ikili kontrol stratejisinin etkisi.



Şekil 6.12 $u_2^* - u_3^*$ ikili kontrol stratejisinin etkisi.



Şekil 6.13 $u_1^* - u_2^* - u_3^*$ üçlü kontrol stratejisinin etkisi.

Üçlü Stratejiler

Son olarak u_1^*, u_2^* ve u_3^* kontrol stratejilerinin üçünün birlikte uygulanmasının popülasyon dinamiklerine etkisi incelenecektir. Şekil 6.13'de görüldüğü gibi bu üç stratejinin birlikte uygulanması, hem enfekte hem de hastane yatışlı birey sayısında önemli bir azalmaya yol açmaktadır. Ayrıca iyileşen birey sayısında da ciddi bir artış gözlemlenmektedir. Dolayısıyla bu stratejilerin birlikte uygulanması salgının seyrini önemli ölçüde kontrol altına alabilir ve sağlık hizmetleri üzerindeki yükü azaltabilir. Tabii bu stratejilerin uygulanmasının maliyetleri de göz önüne alınmalıdır. Hükümetler sağlık ve ekonomik dengeleri en az etkileyecek şekilde en doğru politikayı izlemelidir. Bu sonuçlar, bulaşıcı hastalıkların yönetiminde entegre kontrol stratejilerinin önemini ortaya koymaktadır.

6.7 SONUÇLAR

Bu çalışmada insan ve hayvan popülasyonlarında mpox virüsünün bulaşma dinamikleri sekiz bölmeli bir model geliştirilip analiz edilerek incelenmiştir. Literatürde mevcut birçok mpox modelinden farklı olarak, önerilen model son bilimsel bulgularla desteklenen insandan hayvana bulaşmayı da içermektedir. Modelin pozitif invaryant bölgesi belirlenerek tüm analizler bu bölgede yapılmıştır. $\mathfrak{R}_0$ temel üreme sayısı, insan ve hayvan popülasyonlarındaki bulaşma mekanizmalarını da ifade eden dört farklı üreme sayısına bağlı olarak hesaplanmıştır. Hastalıksız ve endemik senaryolara karşılık gelen dört farklı denge durumu belirlenmiş, bunların temel üreme sayıları ve model parametrelerine bağlı varlık koşulları elde edilmiştir. Ayrıca E_0 ve E^* dengelerinin global asimptotik kararlılıkları kanıtlanmıştır.

$\mathfrak{R}_0$ temel üreme sayısını birin altına düşürmenin hastalığı ortadan kaldırılması için yeterli olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte $\mathfrak{R}_0^h$ ve $\mathfrak{R}_0^a$ ile gösterilen, sırasıyla insan ve hayvan temel üreme sayılarınının da birin altına düşürülmesi gerekmektedir. Bu doğrultuda, hastalığın yayılımını kontrol etmede en etkili parametreleri belirlemek için bu üç eşik değere yönelik hassaslık

analizi yapılmıştır. Bu analize dayanarak, insan popülasyonunu hedef alan ve zamana bağlı üç kontrol değişkeni içeren bir optimal kontrol problemi formüle edilmiştir. Optimal kontrolün varlığı kanıtlanmış, Pontragin'in Minimum Prensibi kullanılarak optimal stratejiler tanımlanmıştır. Çeşitli kaynaklardan elde edilen ve günlük oranlara ölçeklenen parametre değerleri ile yapılan nümerik simülasyonlar, hastalığın mevcut koşullar altında hem insan hem de hayvan popülasyonlarında kalıcı olabileceğine dair teorik sonuçları doğrulamıştır. Ayrıca, kararlılık bulgularını desteklemek amacıyla iki örnek sunulmuştur. Optimal kontrol simülasyonlarında, önleme stratejilerini temsil eden u_1 değişkeninin maruz kalan ve enfekte birey sayısını azaltmada son derece etkili olduğu bulunmuştur. İki kontrol stratejisi birlikte uygulandığında, enfekte bireylerin tedavi stratejilerini temsil eden $u_1 - u_2$ kombinasyonu, hastalık yayılımını azaltmada en etkili sonuçları vermiştir. Beklendiği üzere üç kontrol stratejisinin eşzamanlı uygulanması en olumlu sonuçları sağlamış ve bu durum simülasyonlarla da gösterilmiştir.

Mevcut çalışmada yapılan kapsamlı analiz, mpox virüsünün insan ve hayvan popülasyonları arasındaki karmaşık etkileşimlerine dair önemli bulgular sunmaktadır. İleride yapılabilecek araştırmalar ve halk sağlığına yönelik bilinçli karar alma süreçleri için sağlam bir temel oluşturacağına inanılmaktadır. Gelecekte yapılacak araştırmaların, mpox bulaşma dinamiklerini daha iyi anlamak ve daha etkili müdahale stratejileri geliştirmek amacıyla matematiksel modellemeye daha fazla odaklanması gerekmektedir. Özellikle evcil hayvan sahipliğinin artması, insandan hayvana bulaşmanın dikkate alınması ve bu konunun daha yakından incelenmesini gerekli kılmaktadır. Ayrıca karantina ve izolasyon gibi ek kontrol önlemlerinin etkisi de kapsamlı şekilde değerlendirilmelidir.

BÖLÜM 7

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez, bulaşıcı hastalıkların dinamiklerinin hem sürekli hem de ayrık yapılarda deterministik ve kompartmanlı modeller aracılığıyla incelenmesi için kapsamlı bir kaynak sunmaktadır. Çalışma kapsamında özellikle hepatit B ve maymun çiçeği hastalıklarına odaklanılmıştır. Modellerin biyolojik olarak anlamlı olduğu gösterilmiş, temel üreme sayısı ve denge noktaları belirlenmiştir. Ayrıca kararlılık, çatallanma, hassaslık ve optimal kontrol analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu analizlerden elde edilen teorik sonuçlar, kapsamlı simülasyon çalışmalarıyla desteklenmiştir. Simülasyonlar, hastalıkların gelecekteki seyirlerine dair öngörüler sunmaktadır.

Bölüm 3'te insan popülasyonu düzeyinde hepatit B'nin yayılım dinamikleri incelenmiştir. İnsidans fonksiyonu Beddington-DeAngelis tipi seçilerek, duyarlı ve enfekte bireyleri aşırı artışı sonucu ortaya çıkabilecek doyma etkileri modele dahil edilmiştir. Bu seçim, modelin hem duyarlı bireylerin hem de enfekte bireylerin sayısının çok yüksek olduğu popülasyonlar için kullanışlı olmasını sağlamaktadır. Aşılanan bireylerin iyileşerek kalıcı bağışıklık kazandığı varsayılmıştır. Temel üreme sayısı $\mathfrak{R}_0$'ın, hastalığın ortadan kalkması veya endemik hale gelmesinde eşik değer rolü oynadığı gösterilmiştir. Global asimptotik kararlık analizi, sonuçların başlangıç koşullarından bağımsız biçimde geçerli olduğunu ortaya koymuştur. Bu model için bir NSFD şeması geliştirilmiş ve analiz edilmiştir. Simülasyon sonuçları, teorik bulgularla tam uyum göstermiştir. Ayrıca doyma etkisinin ve aşılama stratejilerinin hastalığın yayılımını önemli ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir. Bölüm 4, hepatit B'nin konak-içi düzeydeki yayılımını ele almaktadır. Burada ele alınan model, sağlıklı hücreler, enfekte hücreler ve serbest virüs parçacıkları arasındaki etkileşimleri incelemektedir. Model ile dinamik olarak tutarlı sonuçlar veren bir NSFD şeması inşa edilmiştir. Bu tutarlılığı sağlayacak payda fonksiyonu özel olarak hesaplanmıştır. Ayrıklaştırılan modelin denge noktaları ve temel üreme sayısı hesaplanmıştır. $\mathfrak{R}_0$'ın virüsün yok edilmesi veya kronik enfeksiyona dönüşmesinde belirleyici olduğu ortaya konmuştur. Simülasyonlar, önerilen NSFD şemasının Euler ve Runge-Kutta gibi klasik yöntemlere göre avantajları gösterilmiştir.

Beşinci ve altıncı bölümler, zoonotik bir enfeksiyon olan maymun çiçeği hastalığının incelenmesine ayrılmıştır. Bölüm 5'te geliştirilen model, hastalığın insan ve hayvan popülasyonları arasındaki etkileşimlerini ele almakta ve hükümetlerin uyguladığı önleyici tedbirlerin etkisini doymuş insidans fonksiyonu ile modele dahil etmektedir. Modelin temel üreme sayısı hesaplanmıştır. Bu sayı, insan ve hayvan popülasyonlarının temel üreme sayılarının (sırasıyla $\mathfrak{R}_0^h$ ve $\mathfrak{R}_0^q$) maksimumuna eşittir. Analizler sonucunda, biri hastalığın yalnızca insan popülasyonunda kalıcı olduğu, diğeri ise her iki popülasyonda da sürdüğü iki endemik denge belirlenmiştir. Den-

gelerin lokal ve global asimptotik kararlılık özellikleri incelenmiş, /$\mathfrak{R}_0^h = 1$ ve $\mathfrak{R}_0^a = 1$ durumlarında ileri çatallanma meydana geldiği gösterilmiştir. Ayrıca hassaslık analizi ile temel üreme sayısının değerine parametrelerin etkileri belirlenmiştir. Tüm teorik sonuçlar simülasyonlarla desteklenmiştir. Bölüm 6'da ise virüsün insanlardan hayvanlara bulaşma durumu göz önnde bulundurularak, genişletilmiş bir model ele alınmıştır. Bu durumda hastalığın insanlarda ortadan kalkıp hayvan popülasyonunda kalıcı hale geldiği başka bir denge durumu da ortaya çıkmıştır. Çalışmada dört farklı denge noktasının varlık ve kararlılığı analiz edilmiş, eşik değerler için hassaslık analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda farkındalık kampanyaları, ilaç tedavileri ve sağlık hizmetleri gibi önleyici stratejilerin etkisi incelemek amacıyla bir optimal kontrol problemi formüle edilmiştir. Bu kontrol stratejilerinin uygulanmasıyla hastalığın yayılımının önemli ölçüde azaltılabileceği gösterilmiştir. Sonuçlar simülasyonlarla doğrulanmıştır.

Bu tezde elde edilen bulgular, bulaşıcı hastalık modelleme çalışmalarına farklı bakış açıları kazandırabilecek niteliktedir. Bu perspektiflere örnek olarak stokastik modelleme yaklaşımı verilebilir. Özellikle salgınların erken evrelerinde bulaşma olaylarının rastgele doğası göz önüne alındığında, stokastik modellerle yapılacak çalışmalar bu alana önemli katkılar sağlayabilir. Diğer taraftan, hastalık süreçlerindeki bellek ve geçmişe bağlı etkileri hesaba katmak için kesirli mertebeden diferansiyel denklemler kullanılabilir. Hepatit B enfeksiyonunun yaş ve cinsiyete bağlı olarak farklı seyir göstermesi, gelecekte yaş veya cinsiyet yapılı modellerin geliştirilmesi için güçlü bir motivasyon oluşturmaktadır. Bunun yanında, maymun çiçeği hastalığında virüsün evcil hayvanlara bulaşabilme durumu da göz önüne alan daha kapsamlı modellerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Böylece hastalık dinamiklerine dair daha kapsamlı bir anlayış geliştirilebilir ve daha etkili kontrol stratejileri tasarlanabilir. Son olarak ayrık zamanlı modellerin hem teorik analizde hem de veri tabanlı uygulamalarda pratik avantajlar sunduğu vurgulanmalıdır. Ancak literatürde bu modelleme yaklaşımı henüz tatmin edici düzeyde değildir. Bu nedenle, gelecekte bulaşıcı hastalıkların ayrık zamanlı formda modellenmesine odaklanmak, alandaki önemli boşluklardan birini dolduracaktır.

Son olarak, gelecekte yapılabilecek bazı araştırmalar ve açık problemler sunulacaktır.

Açık Problem 1: Aşılama ve farkındalık kampanyaları, hepatit B bulaşma dinamiklerini kontrol etmede uygulanabilecek kontrol stratejilerindendir. Bu stratejiler (3.1) modeline dahil edilebilir. Bunun için aşağıdaki kontrol değişkenleri tanımlansın:

- $u_1(t)$: Hepatit B'nin yayılmasını azaltmayı amaçlayan farkındalık kampanyaların uygulanmasına yönelik stratejiler,
- $u_2(t)$: Aşılama kampanyalarının uygulanmasına yönelik stratejiler.

(3.1) modeline bu kontrol değişkenleri dahil edilerek aşağıdaki kontrol sistemi oluşturulabilir:

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= \Lambda - (1-u_1(t))\frac{\beta SI}{1+\alpha_1 S+\alpha_2 I} - (u_2(t)p+\mu)S,\\
\frac{dI}{dt} &= (1-u_1(t))\frac{\beta SI}{1+\alpha_1 S+\alpha_2 I} - (\mu+\nu+\sigma)I,\\
\frac{dR}{dt} &= u_2(t)pS+\nu I-\mu R.
\end{aligned}$$

Bu model, hem duyarlı hem de enfekte bireylerin doyma etkisini içeren ve $u_1(t), u_2(t)$ stratejilerinin hepatit B yayılımına etkisi incelemeye olanak sağlar.

Açık Problem 2: Akut ve kronik hepatit B prevalansının yüksek olduğu popülasyonlar için doyma etkileri dahil edilerek (1.6) modeli aşağıdaki formda incelenebilir:

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= b\omega N - \frac{\beta_1 AS}{1+\alpha_1 A} - \frac{\beta_2 CS}{1+\alpha_2 C} - b\omega(1-q)C - (\theta p+\mu)S,\\
\frac{dA}{dt} &= \frac{\beta_1 AS}{1+\alpha_1 A} - \frac{\beta_2 CS}{1+\alpha_2 C} - (\gamma+\mu)A,\\
\frac{dC}{dt} &= b(1-q)C+\eta\gamma A-(\sigma+\mu)C,\\
\frac{dR}{dt} &= b(1-\omega)N - b(1-\omega)(1-q)C+\theta pS+(1-\eta)\gamma A-\mu R.
\end{aligned}$$

Bu insidans, Beddington-DeAngelis veya Crowley-Martins gibi daha genel formlarda da modele dahil edilebilir.

Açık Problem 3: İnsandan hayvana bulaşmayı içeren (7.1) mpox modeline doyma etkileri dahil edilebilir. Bu doyma etkisi hem insan hem de hayvan popülasyonlarına uygulanabilir:

$$\begin{aligned}
\frac{dS_h}{dt} &= \Lambda_h - \frac{\beta_1 I_h S_h}{1+\alpha_1 I_h} - \frac{\beta_2 I_a S_h}{1+\alpha_2 I_a} - \mu_h S_h,\\
\frac{dE_h}{dt} &= \frac{\beta_1 I_h S_h}{1+\alpha_1 I_h} - \frac{\beta_2 I_a S_h}{1+\alpha_2 I_a} - (\alpha_h+\mu_h)E_h,\\
\frac{dI_h}{dt} &= \alpha_h E_h - (\rho+\gamma+\mu_h+\delta)I_h,\\
\frac{dH_h}{dt} &= \rho I_h - (\tau+\mu_h+\sigma)H_h,\\
\frac{dR_h}{dt} &= \gamma I_h + \tau H_h - \mu_h R_h,\\
\frac{dS_a}{dt} &= \Lambda_a - \frac{\beta_3 I_h S_a}{1+\alpha_1 I_h} - \frac{\beta_4 I_a S_a}{1+\alpha_2 I_a} - \mu_a S_a,\\
\frac{dE_a}{dt} &= \frac{\beta_3 I_h S_a}{1+\alpha_1 I_h} - \frac{\beta_4 I_a S_a}{1+\alpha_2 I_a} - (\alpha_a+\mu_a)E_a,\\
\frac{dI_a}{dt} &= \alpha_a E_a - \mu_a I_a.
\end{aligned} \tag{7.1}$$

Açık Problem 4: Yukarıda verilen modellerin sonlu fark şemaları geliştirilerek ayrık formda incelenebilir. Çeşitli kontrol stratejileri dahil edilebilir. Kesirli mertebeden analizler yapılabilir.

KAYNAKLAR

[1] Jones W H (1868) *Hippocrates: Collected Works I*. Harvard University Press, Cambridge.

[2] Buck C (1988) *The Challenge of Epidemiology: Issues and Selected Readings*. Pan American Health Organization, Washington.

[3] Perisho M W (1965) The Etymology of Mathematical Terms. *Pi Mu Epsilon Journal*, 4(2), 62-66.

[4] Martcheva M (2015) *An Introduction to Mathematical Epidemiology*. Springer, New York.

[5] Brauer F and Castillo-Chavez (2012) *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. Springer, New York.

[6] Thieme H R (2018) *Mathematics in Population Biology*. Princeton University Press, New Jersey.

[7] Peter O J, Panigoro H S, Abidemi A, Ojo M M, and Oguntolu F A (2023) Mathematical Model of COVID-19 Pandemic With Double Dose Vaccination. *Acta Biotheoretica*, 71(2), 9.

[8] Bernoulli D (1760) Essai d'une nouvelle analyse de la mortalit cause par la petite vrole, et des advantages de l'inoculation pour la prvenir. *Histoire de l'Academie Royale des Sciences,* Paris, 1-45, (1760).

[9] Bernoulli D and Blower S (2004) An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the advantages of inoculation to prevent it. *Reviews in Medical Virology*, 14(5), 275.

[10] Dietz K and Heesterbeek J A P (2002) Daniel Bernoulli's Epidemiological Model Revisited. *Mathematical Biosciences*, 180(1-2), 1-21.

[11] Kermack W O and McKendrick A G (1991) Contributions to the Mathematical Theory of Epidemics--I. 1927. *Bulletin of Mathematical Biology*, 53(1-2), 33-55.

[12] Kermack W O and Mckendrick A G (1991) Contributions to the Mathematical Theory of Epidemics--II. *Bulletin of Mathematical Biology*, 53(1-2), 57-87.

[13] Kermack W O and Mckendrick A G (1991) Contributions to the Mathematical Theory of Epidemics--III. *Bulletin of Mathematical Biology*, 53(1-2), 89-118.

[14] Dubey P (2016) Analysis and Simulation of Deterministic Models in Epidemiology and Immunology. *Doktora Tezi*, Birla Institute of Technology and Science, Pilani, 201 s

[15] Fine P E, Hassell M P, Levin B R, Warren K S, Berger J, Cohen J E, ... and Percira M S (2012) *Population Biology of Infectious Diseases: Report of the Dahlem Workshop on Population Biology of Infectious Disease Agents, Berlin 1982, March 14-19*, 25, Springer Science & Business Media, Berlin**.**

[16] Pereira M S (1982) The Impact of Infectious Disease on Human Demography Today. *Population Biology of Infectious Diseases: Report of the Dahlem Workshop on Population Biology of Infectious Disease Agents Berlin 1982, March 14-19*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, 53-64.

[17] Karaji P T and Nyamoradi N (2020) Analysis of a Fractional SIR Model with General Incidence Function. *Applied Mathematics Letters*, 108: 106499.

[18] McCluskey C C and Yang Y (2015) Global Stability of a Diffusive Virus Dynamics Model with General Incidence Function and Time Delay. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 25, 64-78.

[19] Tian Y and Liu X (2014) Global Dynamics of a Virus Dynamical Model with General Incidence Rate and Cure Rate. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 16, 17-26.

[20] Cui Q, Yang X, and Zhang Q (2014) An NSFD Scheme for a Class of SIR Epidemic Models with Vaccination and Treatment. *Journal of Difference Equations and Applications*, 20(3), 416-422.

[21] Cui Q, Xu J, Zhang Q, and Wang K (2014) An NSFD Scheme for SIR Epidemic Models of Childhood Diseases with Constant Vaccination Strategy. *Advances in Difference Equations*, 2014(1), 1-15.

[22] Cui Q and Zhang Q (2015) Global Stability of a Discrete SIR Epidemic Model with Vaccination and Treatment. *Journal of Difference Equations and Applications*, 21(2), 111-117.

[23] Hethcote H W (1976) Qualitative Analysis of Communicable Disease Models. *Mathematical Biosciences* 28, 335-356.

[24] Makinde O D (2007) Adomian Decomposition Approach to a SIR Epidemic Model with Constant Vaccination Strategy. *Applied Mathematics and Computation*, 184(2), 842-848.

[25] Yusuf T T and Benyah F (2012) Optimal Control of Vaccination and Treatment for an SIR Epidemiological Model. *World Journal of Modelling and Simulation*, 8(3), 194-204.

[26] Capasso V and Serio G A (1978) A Generalization of the Kermack-McKendrick Deterministic Epidemic Model. *Mathematical Biosciences*, 42(1-2), 43-61.

[27] Anderson R M and May R M (1978) Regulation and Stability of Host-parasite Population Interactions. *Journal of Animal Ecology*, 47(1), 219-247.

[28] Gao S, Chen L, Nieto J J, and Torres A (2006) Analysis of a Delayed Epidemic Model with Pulse Vaccination and Saturation Incidence. *Vaccine*, 24(35-36), 6037-6045.

[29] Meng X, Chen L, and Cheng H (2007) Two Profitless Delays for the SEIRS Epidemic Disease Model with Nonlinear Incidence and Pulse Vaccination. *Applied Mathematics and Computation*, 186(1), 516-529.

[30] Wei C and Chen L (2008) A Delayed Epidemic Model with Pulse Vaccination. *Discrete Dynamics in Nature and Society*, 2008(1), 746951.

[31] Zhang J Z, Jin Z, Liu Q X, and Zhang Z Y (2008) Analysis of a Delayed SIR Model with Nonlinear Incidence Rate. *Discrete Dynamics in Nature and Society*, 2008(1), 636153.

[32] Zhang T and Teng Z (2008) Pulse Vaccination Delayed SEIRS Epidemic Model with Saturation Incidence. *Applied Mathematical Modelling*, 32(7), 1403-1416.

[33] Beddington J (1975) Mutual Interference Between Parasites or Predators and its Effect on Searching Efficiency. *The Journal of Animal Ecology*, 44(1), 331-340.

[34] DeAngelis D L, Goldstein R A, and O'Neill R V (1975) A Model for Tropic Interaction. *Ecology*, 56(4), 881-892.

[35] Crowley P H and Martin E K (1989) Functional Responses and Interference Within and Between Year Classes of a Dragonfly Population. *Journal of the North American Benthological Society*, 8(3), 211-221.

[36] Xiao D and Ruan S (2007) Global Analysis of an Epidemic Model with Nonmonotone Incidence Rate. *Mathematical Biosciences*, 208(2), 419-429.

[37] Huang G, Ma W, and Takeuchi Y (2011) Global Analysis for Delay Virus Dynamics Model with Beddington-Deangelis Functional Response. *Applied Mathematics Letters*, 24(7), 1199-1203.

[38] Kaddar A (2009) On the Dynamics of a Delayed SIR Epidemic Model with a Modified Saturated Incidence Rate. *Electronic Journal of Differential Equations*, 2009(133), 1-7.

[39] Kaddar A (2010) Stability Analysis in a Delayed SIR Epidemic Model with a Saturated Incidence Rate. *Nonlinear Analysis: Modelling and Control*, 15(3), 299-306.

[40] Naik P A, Zu J, and Ghoreishi M (2020) Stability Analysis and Approximate Solution of SIR Epidemic Model with Crowley-Martin Type Functional Response and Holling Type-II Treatment Rate by Using Homotopy Analysis Method. *Journal of Applied Analysis and Computation*, 10(4), 1482-1515.

[41] Lu M, Huang J, Ruan S, and Yu P (2019) Bifurcation Analysis of an SIRS Epidemic Model with a Generalized Nonmonotone and Saturated Incidence Rate. *Journal of Differential Equations*, 267(3), 1859-1898.

[42] Liu W M, Levin S A, and Iwasa Y (1986) Influence of Nonlinear Incidence Rates upon the Behavior of SIRS Epidemiological Models. *Journal of Mathematical Biology*, 23(2), 187-204.

[43] Hethcote H W and Van den Driessche P (1991) Some Epidemiological Models with Nonlinear Incidence. *Journal of Mathematical Biology*, 29(3), 271-287.

[44] Ruan S and Wang W (2003) Dynamical Behavior of an Epidemic Model with a Nonlinear Incidence Rate. *Journal of Differential Equations*, 188(1), 135-163.

[45] Suryanto A, Kusumawinahyu W M, Darti I, and Yanti I (2013) Dynamically Consistent Discrete Epidemic Model with Modified Saturated Incidence Rate. *Computational and Applied Mathematics*, 32(2), 373-383.

[46] Darti I, Suryanto A, and Hartono M (2020) Global Stability of a Discrete SIR Epidemic Model with Saturated Incidence Rate and Death Induced by the Disease. *Communications in Mathematical Biology and Neuroscience*, 2020, Article ID 33.

[47] Alexander M E and Moghadas S M (2004) Periodicity in an Epidemic Model with a Generalized Nonlinear Incidence. *Mathematical Biosciences*, 189(1), 75-96.

[48] Alexander M E and Moghadas S M (2005) Bifurcation Analysis of an SIRS Epidemic Model with Generalized Incidence. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 65(5), 1794-1816.

[49] Derrick W R and Van den Driessche P (1993) A Disease Transmission in a Nonconstant Population. *Journal of Mathematical Biology*, 31(5), 495-512.

[50] Derrick W R and Van den Driessche P (2003) Homoclinic Orbits in a Disease Transmission Model with Nonlinear Incidence and Nonconstant Population. *Discrete and Continuous Dynamical Systems-B*, 3(2), 299-309.

[51] Li J, Zhao Y, and Zhu H (2015) Bifurcation of an SIS Model with Nonlinear Contact Rate. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 432(2), 1119-1138.

[52] Liu W M, Hetchote H W, and Levin S A (1987) Dynamical Behavior of Epidemiological Models with Nonlinear Incidence Rates. *Journal of Mathematical Biology*, 25(4), 359-380.

[53] Lizana M and Rivero J (1996) Multiparametric Bifurcations for a Model in Epidemiology. *Journal of Mathematical Biology*, 35(1), 21-36.

[54] Moghadas S M and Alexander M E (2006) Bifurcations of an Epidemic Model with Non-linear Incidence and Infection-dependent Removal Rate. *Mathematical Medicine and Biology*, 23(3), 231-254.

[55] Suryanto A (2011) A Dynamically Consistent Nonstandard Numerical Scheme for Epidemic Model with Saturated Incidence Rate. *International Journal of Mathematics and Computation*, 13, 112-123.

[56] Wang W (2006) Epidemic Models with Nonlinear Infection Forces. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 3(1), 267-279.

[57] Xiao D and Zhou Y (2006) Qualitative analysis of an epidemic model. *Canadian Applied Mathematics Quarterly*, 14(4), 480-484.

[58] Zhou Y, Xiao D, and Li Y (2007) Bifurcations of an Epidemic Model with Non-monotonic Incidence Rate of Saturated Mass Action. *Chaos, Solitons and Fractals*, 32(5), 1903-1915.

[59] Svoboda T, Henry B, Shulman L, Kennedy E, Rea E, Ng W, ... and Glazier R H (2004) Public Health Measures to Control the Spread of the Severe Acute Respiratory Syndrome During the Outbreak in Toronto. *New England Journal of Medicine*, 350(23), 2352-2361.

[60] Disease Outbreak News 2003 - Singapore. (04.11.2003) *World Health Organization*. Adres:https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2003_04_11-en

[61] COVID-19 Strategy Update. (14.04.2020) *World Health Organization*. Adres: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid-strategy-update-14april2020.pdf

[62] Criteria for Releasing COVID-19 Patients from Isolation. (26.10.2025) *World Health Organization.* Adres: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/criteria-for-releasing-covid-19-patients-from-isolation

[63] Alah M A, Abdeen S, Tayar E, and Bougmiza I (2022) The Story Behind the First Few Cases of Monkeypox Infection in Non-endemic Countries. *Journal of Infection and Public Health*, 15(9), 970-974.

[64] Wang W, Ruan S (2004) Bifurcations in an Epidemic Model with Constant Removal Rate of the Infectives. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 291(2), 775-793.

[65] Wang W (2006) Backward Bifurcation of an Epidemic Model with Treatment. *Mathematical Biosciences*, 201(1-2), 58-71.

[66] Zhang X and Liu X (2008) Backward Bifurcation of an Epidemic Model with Saturated Treatment Function. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 348(1), 433-443.

[67] Zhou L and Fan M (2012) Dynamics of an SIR Epidemic Model with Limited Medical Resources Revisited. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 13(1), 312-324.

[68] Cao H, Wu H, and Wang X (2020) Bifurcation Analysis of a Discrete SIR Epidemic Model With Constant Recovery. *Advances in Difference Equations*, 2020(1), 49.

[69] Parvin T, Islam A, Mondal P K, and Biswas M H A (2020) Discrete Type SIR Epidemic Model With Nonlinear Incidence Rate in Presence of Immunity. *WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine*, 17, 104-118.

[70] Zhonghua Z and Yaohong S (2010) Qualitative Analysis of a SIR Epidemic Model with Saturated Treatment Rate. *Journal of Applied Mathematics and Computing*, 34(1), 177-194.

[71] Sautto G A, Kirchenbaum G A, Diotti R A, Criscuolo E, and Ferrara F (2019) Next Generation Vaccines for Infectious Diseases. *Journal of Immunology Research*, 2019, 5890962.

[72] Allen L J (2007) *An Introduction to Mathematical Biology*. Pearson Prentice Hall, New Jersey.

[73] Hepatitis B. (20.11.2025) *World Health Organization.* Adres:https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b

[74] Yosyingyong P and Viriyapong R (2019) Global Stability and Optimal Control for a Hepatitis B Virus Infection Model with Immune Response and Drug Therapy. *Journal of Applied Mathematics and Computing*, 60, 537-565.

[75] Lavanchy D and Kane M (2016) Global Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection. *Hepatitis B virus in Human Diseases*, 187-203.

[76] Nowak M A and Bangham C R (1996) Population Dynamics of Immune Responses to Persistent Viruses. *Science*, 272(5258), 74-79.

[77] Long C, Qi H, and Huang S H (2008) Mathematical Modeling of Cytotoxic Lymphocyte-mediated Immune Response to Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2008(1), 1-9.

[78] Khan T, Ullah Z, Ali N, and Zaman G (2019) Modeling and Control of the Hepatitis B Virus Spreading Using an Epidemic Model. *Chaos, Solitons and Fractals*, 124, 1-9.

[79] Hoang M T and Egbelowo O F (2020) On the Global Asymptotic Stability of a Hepatitis B Epidemic Model and Its Solutions by Nonstandard Numerical Schemes. *Boletin de la Sociedad Matemàtica Mexicana*, 26(3), 1113-1134.

[80] Suryanto A and Darti I (2021) On the Nonstandard Numerical Discretization of SIR Epidemic Model with a Saturated Incidence Rate and Vaccination. *AIMS Math*, 6, 141-155.

[81] Zhang T, Wang K, and Zhang X (2015) Modeling and Analyzing the Transmission Dynamics of HBV Epidemic in Xinjiang, China. *PloS One*, 10(9), e0138765.

[82] Khan M A, Islam S, Arif M, and ul Haq Z (2013) Transmission Model of Hepatitis B Virus with the Migration Effect. *BioMed Research International*, 2013(1), 150681.

[83] Korobeinikov A (2004) Global Properties of Basic Virus Dynamics Models. *Bulletin of Mathematical Biology*, 66(4), 879-883.

[84] Khan A Q, Bibi F, El Saman Y S, and Bourazza S (2024) Dynamics of a Discrete Hepatitis B Virus Model. *Communications in Mathematical Biology and Neuroscience,* 2024, Article-ID 30.

[85] Volinsky I (2022) Mathematical Model of Hepatitis B Virus Treatment with Support of Immune System. *Mathematics*, 10(15), 2821.

[86] Pang J, Cui J A, and Hui J (2012) The Importance of Immune Responses in a Model of Hepatitis B Virus. *Nonlinear Dynamics*, 67, 723-734.

[87] Li D M and Chai B (2020) A Dynamic Model of Hepatitis B Virus with Drug-resistant Treatment. *AIMS Math*, 5(5), 4734-4753.

[88] Zou L, Zhang W, and Ruan S (2010) Modeling the Transmission Dynamics and Control of Hepatitis B Virus in China. *Journal of Theoretical Biology*, 262(2), 330-338.

[89] Ullah S, Khan M A, and Gómez-Aguilar J F (2019) Mathematical Formulation of Hepatitis B Virus with Optimal Control Analysis. *Optimal Control Applications and Methods*, 40(3), 529-544.

[90] Wodajo F A, Gebru D M, and Alemneh H T (2023) Mathematical Model Analysis of Effective Intervention Strategies on Transmission Dynamics of Hepatitis B Virus. *Scientific Reports*, 13(1), 8737.

[91] Shah S A A, Khan M A, Farooq M, Ullah S, and Alzahrani E O (2020) A Fractional Order Model for Hepatitis B Virus with Treatment via Atangana-Baleanu Derivative. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 538, 122636.

[92] Belay M A, Abonyo O J, and Theuri D M (2023) Mathematical Model for Hepatitis B Disease with Optimal Control and Cost-effectiveness Analysis. *Computational and Mathematial Methods in Medicine*, 2023(1), 5215494.

[93] Alrabaiah H, Safi M A, DarAssi M H, Al-Hdaibat B, Ullah S, Khan M A, and Shah S A A (2020) Optimal Control Analysis of Hepatitis B Virus with Treatment and Vaccination. *Results in Physics*, 19, 103599.

[94] Gul N, Bilal R, Algehyne E A, Alshehri M G, Khan M A, Chu Y M, and Islam S (2021) The Dynamics of Fractional Order Hepatitis B Virus Model with Asymptomatic Carriers. *Alexandria Engineering Journal*, 60(4), 3945-3955.

[95] Khan M A, Islam S, and Zaman G (2018) Media Coverage Campaign in Hepatitis B Transmission Model. *Applied Mathematics and Computation*, 331, 378-393.

[96] Li D M, Chai B (2020) A Dynamic Model of Hepatitis B Virus with Drug-resistant Treatment. *AIMS Math*, 5(5), 4734-4753**.**

[97] Mouofo P T, Tewa J J, and Bowong S (2018) Modelling and Analysis of a Within-host Model of Hepatitis B and D Co-infections. *Biomath*, 7(1), 1807219.

[98] Din A (2021) The Stochastic Bifurcation Analysis and Stochastic Delayed Optimal Control for Epidemic Model with General Incidence Function. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 31(12).

[99] Din A, Li Y, Yusuf A (2021) Delayed Hepatitis B Epidemic Model with Stochastic Analysis. *Chaos, Solitons and Fractals*, 146, 110839.

[100] Din A (2024) Bifurcation Analysis of a Delayed Stochastic HBV Epidemic Model: Cell-to-cell Transmission. *Chaos, Solitons and Fractals*, 181, 114714.

[101] Shaikh T S, Fayyaz N, Ahmed N, Shahid N, Rafiq M, Khan I, and Nisar K S (2021) Numerical Study for Epidemic Model of Hepatitis-B Virus. *The European Physical Journal Plus*, 136(4), 1-22.

[102] Grant R, Nguyen L B L, and Breban R (2020) Modelling Human-to-human Transmission of Monkeypox. *Bulletin of the World Health Organization*, 98(9), 638-640.

[103] Sklenovská N and Van Ranst M (2018) The Emergence of Monkeypox as the Most Important Orthopoxvirus Infection in Humans. *Frontiers in Public Health*, 6, 383729.

[104] Letafati A and Sakhavarz T (2023) Monkeypox Virus: A Review. *Microbial Pathogenesis,* 176, 106027.

[105] Kaler J, Hussain A, Flores G, Kheiri S, and Desrosiers D (2022) Monkeypox: A Comprehensive Review of Transmission, Pathogenesis, and Manifestation. *Cureus*, 14(7).

[106] Mpox - Fact sheet. (24.07.2025) *World Health Organization*. Adres: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mpox

[107] WHO Recommends New Name for Monkeypox Disease. (24.07.2025) *World Health Organization.* Adres: https://www.who.int/news/item/28-11-2022-who-recommends-new-name-for-monkeypox-disease

[108] Dou Y M, Yuan H, and Tian H W (2023) Monkeypox Virus: Past and Present. *World Journal of Pediatrics*, 19(3), 224-230.

[109] Risk Guidance on Reducing Spillback of Mpox (Monkeypox) Virus from Humans to Wildlife, Pet Animals, and Other Animals. (24.07.2025) *World Organisation for Animal Health.* Adres: https://www.woah.org/app/uploads/2022/12/woah-mpox-guidelines-en.pdf

[110] Seang S, Burrel S, Todesco E, Leducq V, Monsel G, Le Pluart D., ... and Palich R (2022) Evidence of Human-to-dog Transmission of Monkeypox Virus. *The Lancet*, 400(10353), 658-659.

[111] Wang X, Gu Z, Sheng S, Song R, and Jin R (2024) The Current State and Progress of Mpox Vaccine Research. *China CDC Weekly*, 6(7), 118.

[112] Alah M A, Abdeen S, Tayar E, and Bougmiza I (2022) The Story Behind the First Few Cases of Monkeypox Infection in Non-endemic Countries. *Journal of Infection and Public Health*, 15(9), 970-974.

[113] Usman S and Adamu I I (2017) Modeling the Transmission Dynamics of the Monkeypox Virus Infection with Treatment and Vaccination Interventions. *Journal of Applied Mathematics and Physics*, 5(12), 2335-2353.

[114] Allehiany F M, DarAssi M H, Ahmad I, Khan M A, and Tag-Eldin E M (2023) Mathematical Modeling and Backward Bifurcation in Monkeypox Disease Under Real Observed Data. *Results in Physics*, 50, 106557.

[115] Baroudi M, Smouni I, Gourram H, Labzai A, and Belam M (2024) Optimizing Control Strategies for Monkeypox Through Mathematical Modeling. *Partial Differential Equations in Applied Mathematics*, 12, 100996.

[116] Madubueze C E, Onwubuya I O, Nkem G N, and Chazuka Z (2022) The Transmission Dynamics of the Monkeypox Virus in the Presence of Environmental Transmission. *Frontiers in Applied Mathematics and Statistics*, 8, 1061546.

[117] Soni K and Sinha A K (2024) Modeling and Stability Analysis of the Transmission Dynamics of Monkeypox with Control Intervention, *Partial Differential Equations in Applied Mathematics*, 10, 100730.

[118] Emeka P, Ounorah M, Eguda F, and Babangida B (2018) Mathematical Model for Monkeypox Virus Transmission Dynamics. *Epidemiology: Open Access*, 8(3), 1000348.

[119] Peter O J, Kumar S, Kumari N, Oguntolu F A, Oshinubi K, and Musa R (2022) Transmission Dynamics of Monkeypox Virus: A Mathematical Modelling Approach. *Modeling Earth Systems and Environment*, 8, 3423-3434.

[120] Somma S A, Akinwande N I, and Chado U D (2019) A Mathematical Model of Monkeypox Virus Transmission Dynamics. *Ife Journal of Science*, 21(1), 195-204.

[121] Elsonbaty A, Adel W, Aldurayhim A, and El-Mesady A (2024) Mathematical and Analysis of a Novel Monkeypox Virus Spread Integrating Imperfect Vaccination and Nonlinear Incidence Rates. *Ain Shams Engineering Journal*, 15(3), 102451.

[122] Bolaji L K, Sagir A M, and Balogun F (2024) Mathematical Transmission Dynamics and Intervention Strategies for Monkeypox: A Model-Based Approach Including Human-Rodent Interactions. *UMYU Scientifica*, 3(4), 288-299.

[123] Onifade A A, Akindele O A, Ahmad I, Khan M A, Mat Isa N, and Alzahrani E (2025) Modeling Monkeypox Transmission with a Compartmental Framework to Evaluate Testing, Isolation and Public Awareness Strategies. *Scientific Reports*, 15(1), 27236.

[124] Alzubaidi A M, Othman H A, Ullah S, Ahmad N, and Alam M M (2023) Analysis of Monkeypox Viral Infection with Human to Animal Transmission via a Fractional and Fractal-fractional Operators with Power Law Kernel. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 20(4), 6666-6690.

[125] Akinyemi S T, Idisi I O, Rabiu M, Okeowo V I, Iheonu N, Dansu E J, ... and Oshinubi K (2023) A Tale of Two Countries: Optimal Control and Cost- effectiveness Analysis of Monkeypox Disease in Germany and Nigeria. *Healthcare Analytics*, 4, 100258.

[126] Barman S, Jana S, Majee S, Khatua A, and Kar T K (2024) Complex Dynamics of a Fractional-order Monkeypox Transmission System with Saturated Recovery Function. *The European Physical Journal Special Topics*, 234(8), 1861-1890.

[127] Addai E, Ngungu M, Omoloye M A, and Marinda E (2023) Modelling the Impact of Vaccination and Environmental Transmission on the Dynamics of Monkeypox Virus Under Caputo Operator. *Mathematical Bioscisences and Engineering*, 20(6), 10173 10199.

[128] Alharbi R, Jan R, Alyobi S, Altayeb Y, and Khan Z (2022) Mathematical Modeling and Stability Analysis of the Dynamics of Monkeypox via Fractional-calculus. *Fractals*, 30(10), 2240266.

[129] Al-Shomrani M M, Musa S S, and Yusuf A (2023) Unfolding the Transmission Dynamics of Monkeypox Virus: An Epidemiological Modelling Analysis. *Mathematics*, 11(5), 1121.

[130] El-Mesady A, Elsonbaty A, and Adel W (2022) On Nonlinear Dynamics of a Fractional Order Monkeypox Virus Model. *Chaos, Solitons & Fractals*, 164, 112716.

[131] Leandry L, and Mureithi E W (2023) An Investigation on the Monkeypox Virus Dynamics in Human and Rodent Populations for a Deterministic Mathematical Model. *Informatics in Medicine Unlocked*, 41, 101325

[132] Majee S, Jana S, Barman S, and Kar T K (2023) Transmission Dynamics of Monkeypox Virus with Treatment and Vaccination Controls: A Fractional Order Mathematical Approach. *Physica Scripta*, 98(2), 024002.

[133] Majee S, Barman S, Khatua A, Kar T K, and Jana S (2023) The Impact of Media Awareness on a Fractional-order SEIR Epidemic Model with Optimal Treatment and Vaccination. *The European Physical Journal Special Topics*, 232(14), 2459-2483.

[134] Michael U E, Omenyi L O, Kafayat E, Nwaeze E, Akachukwu O A, Ozoigbo G, and Ekhator M (2023) Monkeypox Mathematical Model with Surveillance as Control. *Communications in Mathematical Biology and Neuroscience*, 2023, Article ID 6.

[135] Ngungu M, Addai E, Adeniji A, Adam U M, and Oshinubi K (2023) Mathematical Epidemiological Modeling and Analysis of Monkeypox Dynamism with Non-pharmaceutical Intervention Using Real Data from United Kingdom. *Frontiers in Public Health*, 11, 1101436.

[136] Onitilo S, Ajanı A, Danıel D, and Haruna A (2024) Mathematical Modeling of the Transmission Dynamics of Monkeypox with the Impact of Quarantine and Public Enlightenment in Nigeria. *Journal of Innovative Science and Engineering*, 8(1), 1-17.

[137] Peter O J, Oguntolu F A, Ojo M M, Olayinka Oyeniyi A, Jan R, and Khan I (2022) Fractional Order Mathematical Model of Monkeypox Transmission Dynamics. *Physica Scripta*, 97(8), 084005.

[138] Peter O J, Abidemi A, Ojo M M, and Ayoola T A (2023) Mathematical Model and Analysis of Monkeypox with Control Strategies. *The European Physical Journal Plus*, 138(3), 242.

[139] Ullah S, Nawaz R, and Alshehri A (2023) Mathematical Modeling of Monkeypox Infection with Optimized Preventive Control Analysis: A Case Study with 2022 Outbreak. *The European Physical Journal Plus*, 138(8), 1-34.

[140] Wang X (2004) A Simple Proof of Descartes's Rule of Signs. *The American Mathematical Monthly*, 111(6), 525-526.

[141] Elaydi S (1996) *An Introduction to Difference Equations*. Springer, New York.

[142] Boyce W E, DiPrima R C, and Meade D B (2021) *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems*. John Wiley and Sons, New Jersey.

[143] Tu P N (2012) *Dynamical Systems: An Introduction with Applications in Economics and Biology*. Springer, Berlin.

[144] Perko L (2013) *Differential Equations and Dynamical Systems*. Springer, New York.

[145] Liu J H (2003) *A First Course in the Qualitative Theory of Differential Equations*. Pearson Prentice Hall, New Jersey.

[146] LaSalle J (1960) Some Extensions of Liapunov's Second Method. *IRE Transactions On Circuit Theory*, 7(4), 520-527.

[147] La Salle J P (1976) *The Stability of Dynamical Systems*. Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM), Philadelphia.

[148] Castillo-Chavez C, Feng Z, and Huang W (2002) On the Computation of R_0 and its Role on Global Stability. *IMA Volumes in Mathematics and Its Applications*, 125, 229-250.

[149] Diekmann O, Heesterbeek J A P, and Metz J A J (1990) On the Definition and the Computation of the Basic Reproduction Ratio R_0 in Models for Infectious Diseases in Heterogeneous Populations. *Journal of Mathematical Biology*, 28, 365-382.

[150] Alvey C and Alvey D (2024) *Mathematical Biology: Discrete and Differential Equations*. Chapman and Hall/CRC, Florida.

[151] Castillo-Chavez C and Song B (2004) Dynamical Models of Tuberculosis and Their Applications. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 1(2), 361-404.

[152] Ozair M, Din Q, Donchev T, and Hussain T (2021) Stability, Control and Discretization for a Smoking Model. *Journal of the National Science Foundation of Sri Lanka*, 49(1), 25-38.

[153] Allen L J and van den Driessche P (2008) The Basic Reproduction Number in Some Discrete-time Epidemic Models. *Journal of Difference Equations and Applications*, 14(10-11), 1127-1147.

[154] Chen Z (2019) Discrete-time vs. Continuous-time Epidemic Models in Networks. *IEEE Access*, 7, 127669-127677.

[155] Hu Z, Teng Z, Jiang H (2012) Stability Analysis in a Class of Discrete SIRS Epidemic Models. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 13(5), 2017-2033.

[156] Darti I, Suryanto A (2020) Dynamics of a SIR Epidemic Model of Childhood Diseases with a Saturated Incidence Rate Continuous Model and its Nonstandard Finite Difference Discretization. *Mathematics*, 8(9), 1459.

[157] Ghosh D, Santra P K, Mahapatra G S, Elsonbaty A, Elsadany A A (2022) A Discrete-time Epidemic Model for the Analysis of Transmission of COVID-19 Based Upon Data of Epidemiological Parameters. *The European Physical Journal Special Topics*, 231(18-20), 3461-3470.

[158] Mickens R E (1994) *Nonstandard Finite Difference Models of Differential Equations*. World Scientific, Singapore.

[159] Mickens R E (2000) *Applications of Nonstandard Finite Difference Schemes*. World Scientific, Singapore.

[160] Mickens R E (2020) *Nonstandard Finite Difference Schemes: Methodology and Applications*. World Scientific, New Jersey.

[161] Mickens R E (2005) Dynamic Consistency: A Fundamental Principle for Constructing Nonstandard Finite Difference Schemes for Differential Equations. *Journal of Difference Equations and Applications*, 11(7), 645-653.

[162] Euler L (1763) De Integratione Aequationum Differentialium. *Novi Commentarii Academiae Scientiarum Petropolitanae*, 3-63.

[163] Euler L (1913) De integratione Aequationum Differentialium Per Approximationem. *Opera Omnia*, 11, 424.

[164] Atkinson K, Han W, and Stewart D E (2009) *Numerical Solution of Ordinary Differential Equations*. John Wiley and Sons, New Jersey.

[165] Butcher J C (2016) *Numerical Methods for Ordinary Differential Equations*. John Wiley AND Sons, New Jersey.

[166] Grifiths D F, and Higham D J (2010) *Numerical Methods for Ordinary Differential Equations: Initial Value Problems*. Springer, London.

[167] Adnani J, Hattaf K, and Yousfi N (2013) Stability Analysis of a Stochastic SIR Epidemic Model With Specific Nonlinear Incidence Rate. *International Journal of Stochastic Analysis*, 2013, 1-4.

[168] Bouaine A, Rachik M, and Hattaf K (2016) On the Analysis of Discrete Epidemic Models with Specific Nonlinear Incidence Rate. *International Journal of Scientific and Innovative Mathematical Research*, 4(3), 68-72.

[169] Fayeldi T, Suryanto A, and Widodo A (2013) Dynamical Behaviors of a Discrete SIR Epidemic Model With Nonmonotone Incidence Rate. *International Journal of Applied Mathematics and Statistics*, 47, 416-23.

[170] Hattaf K, Lashari A, Louartassi Y, and Yousfi N (2013) A Delayed SIR Epidemic Model With a General Incidence Rate. *Electronic Journal of Qualitative Theory of Differential Equations*, 2013(3), 1-9.

[171] Lotfi E M, Maziane M, Hattaf K, and Yousfi N (2014) Partial Differential Equations of an Epidemic Model With Spatial Diffusion. *International Journal of Partial Differential Equations*, 2014, 1-6.

[172] Mohamed Y, Ahmedou A, and Vall M S B (2023) Stability Analysis of SIR and SIRS Models With Non Monotone Incidence Function and Various Mortality Rates. *arXiv preprint arXiv*, 2304.12864.

[173] Yanti I and Suryanto A (2014) Stability Analysis of Nonstandard Finite Difference Discretization of SIR Epidemic Model With Non-monotone Incidence Rate. *Far East Journal of Mathematical Sciences,* 86, 149-164.

[174] Enatsu Y, Nakata Y, Muroya Y, Izzo G, Vecchio A (2012) Global Dynamics of Difference Equations for SIR Epidemic Models with a Class of Nonlinear Incidence Rates. *Journal of Difference Equations and Applications*, 18(7), 1163-1181.

[175] Gümüş M and Türk K (2024) Dynamical Behavior of a Hepatitis B Epidemic Model and its NSFD Scheme. *Journal of Applied Mathematics and Computing*, 70(4), 3767-3788.

[176] Gümüş M and Türk K (2024) Global Analysis of a Monkeypox Virus Model Considering Government Interventions. *Physica Scripta*, 100(4), 045216

ÖZGEÇMİŞ

Kemal TÜRK, İlk, orta ve lise öğrenimini Kırklareli'nin Babaeski ilçesinde tamamlamıştır. 2018 yılında Eskişehir Anadolu Üniversitesi Matematik Bölümü'nden mezun olmuştur. 2019 yılından bu yana Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Matematik Bölümü'nde Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktadır. 2021 yılında Eskişehir Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Matematik Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimini tamamlamış ve aynı yıl Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Matematik Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başlamıştır.