
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

SALGIN HASTALIKLARIN MATEMATİKSEL MODELLEMESİ, KARARLILIK ANALİZİ VE KONTROL YÖNTEMLERİ

Rana ESEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
MATEMATİK ANA BİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AĞUSTOS 2021

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

.....

Rana ESEN

03/08/2021

SALGIN HASTALIKLARIN MATEMATİKSEL MODELLEMESİ, KARARLILIK ANALİZİ VE KONTROL YÖNTEMLERİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Rana ESEN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ağustos 2021

ÖZET

Bu çalışmada, duyarlı, enfekte ve iyileşmiş bireylerin kusurlu testin etkisi altında adi diferansiyel denklemler sistemi olarak modellendiği bir SIR modeli [21] temelinde optimal kontrol problemi oluşturduk. Klasik SIR modellerinden farklı olarak, Villela'nın modeli iki bölme daha içerir; $\hat{S}$ bölmesi teste giren ve yanlış bir şekilde enfekte olduğu kabul edilen duyarlı birey sayısını ve $\hat{I}$ bölmesi, teste giren ve testi pozitif olarak değerlendirildikten sonra tedavisine başlanan enfekte birey sayısını ifade eder. Optimal kontrol problemi oluşturmak için, temel çoğalma sayısı R_0'ı elde ettik. Temas hızını ve test hızını, enfekte birey sayısını azaltmak için kritik parametreler olduğunu gözlemledik. Bu nedenle, hastalığın yayılmasının kontrol altına alınabilmesi ve temas hızını optimize etmek için bazı müdahale stratejileri uyguladık [24]. Ayrıca, optimum test hızını belirledik. Sayısal sonuçlar ışığında optimizasyon stratejilerinin yararlılığını gösterdik ve sınırlı test durumunda karantina ve izolasyonun önemli müdahaleler olduğu sonucuna vardık. Ayrıca, optimal test stratejisi ile birlikte hastalığın yayılmasının başarılı bir şekilde kontrol edilebilir olduğunu gözlemledik.

Bilim Kodu : 20406

Anahtar Kelimeler : Matematiksel modelleme, adi diferansiyel denklem sistemleri, kararlılık analizi, kontrol yöntemleri.

Sayfa Adedi : 65

Danışman : Doç. Dr. Fikriye Nuray YILMAZ

İkinci Danışman : Doç. Dr. Tuğba AKMAN YILDIZ

MATHEMATICAL MODELING OF EPIDEMIOLOGICAL DISEASES, STABILITY ANALYSIS AND INTERVENTION STRATEGIES

(M. Sc. Thesis)

Rana ESEN

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

August 2021

ABSTRACT

In this work, we constructed an optimal control problem (OCP) based on a SIR model [21] where dynamics of susceptible, infected and recovered individuals are modeled as a system of ordinary differential equations under the effect of imperfect testing. As different from the classical SIR models, Villela's model includes two more compartments where the compartment $\hat{S}$ describes the number of tested susceptible individuals that are identified incorrectly as infected and the compartment $\hat{I}$ denotes the number of infected individuals whose treatment are started after testing. To construct the required OCP, we obtained the basic reproduction number R_0. We found out that contact rate and testing rate are critical parameters to decrease the number infected individuals. Therefore, we applied some intervention strategies to optimize the contact rate so that spread of the disease can be controlled [24]. Moreover, we determined the optimal testing rate. Numerical results show the usefulness of the optimization strategies and we find out that quarantine and isolation are important interventions in case of limited testing. In addition, we learned that the spread of the disease can be successfully controlled together with optimal testing strategy.

Science Code : 20406

Key Words : Mathematical modeling, systems of ODEs, stability analysis, intervention strategies.

Page Number : 65

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Fikriye Nuray YILMAZ

Co-Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Tuğba AKMAN YILDIZ

TEŞEKKÜR

Tez dönemi boyunca, bana her türlü yardımı sağlayan engin bilgilerini ve tecrübelerini benden esirgemeyen saygıdeğer danışman hocalarım Doç. Dr. Fikriye Nuray YILMAZ ve Doç. Dr. Tuğba AKMAN YILDIZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca maddi manevi desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen babam Erol ESEN ve annem Hediye ESEN'e aynı zamanda çalışmalarım sürecinde tecrübelerini benimle paylaşan ablam Biyolog Büşra Nur ESEN'e minnettarlığımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT v

TEŞEKKÜR vi

İÇİNDEKİLER vii

ÇİZELGELERİN LİSTESİ ix

ŞEKİLLERİN LİSTESİ x

SİMGELER VE KISALTMALAR xii

1. GİRİŞ 1

2. TEMEL TANIM VE KAVRAMLAR 5

2.1. Diferansiyel Denklemler İle İlgili Tanımlar 5

2.2. Denge Noktalarının Sınıflandırılması 6

2.3. Temel Çoğalma Sayısı R_0 6

2.4. Routh-Hurwitz Kriteri 6

2.5. Optimal Kontrol Problemi 8

3. KUSURLU TESTLERLE BULAŞICI HASTALIK MODELİ 11

4. MODELİN KARARLILIK ANALİZİ 15

5. OPTİMAL KONTROL PROBLEMİ 27

5.1. Optimal Kontrol Problemi I 27

5.1. Optimal Kontrol Problemi II 30

5.1. Optimal Kontrol Problemi III 33

6. SAYISAL SONUÇLAR 39

6.1. Kusurlu Testlerle Hastalık Modelinin Sayısal Sonuçları 40

Sayfa

6.2. Optimal Kontrol Problemlerinin Sayısal Sonuçları 44

6.2.1. Optimal Kontrol Problemi I 45

6.2.2. Optimal Kontrol Problemi II 49

6.2.3. Optimal Kontrol Problemi III 53

7. SONUÇ VE ÖNERİLER 59

KAYNAKLAR 61

ÖZGEÇMİŞ 65

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 6.1. Parametre değerleri 41

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 6.1. $S(t)$ için ode45, Euler, Runge Kutta 2 ve Runge Kutta 4 sonuçlarının karşılaştırılması 41

Şekil 6.2. $\hat{S}(t)$ için ode45, Euler, Runge Kutta 2 ve Runge Kutta 4 sonuçlarının karşılaştırılması 42

Şekil 6.3. $I(t)$ için ode45, Euler, Runge Kutta 2 ve Runge Kutta 4 sonuçlarının karşılaştırılması 42

Şekil 6.4. $\hat{I}(t)$ için ode45, Euler, Runge Kutta 2 ve Runge Kutta 4 sonuçlarının karşılaştırılması 43

Şekil 6.5. $R(t)$ için ode45, Euler, Runge Kutta 2 ve Runge Kutta 4 sonuçlarının karşılaştırılması 43

Şekil 6.6. $S(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması 45

Şekil 6.7. $\hat{S}(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması 46

Şekil 6.8. $I(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması 46

Şekil 6.9. $\hat{I}(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması 47

Şekil 6.10. $R(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması 47

Şekil 6.11. $u_1(t)$ fonksiyonu 48

Şekil 6.12. $u_2(t)$ fonksiyonu 48

Şekil 6.13. $S(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması 50

Şekil 6.14. $\hat{S}(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması 50

Şekil 6.15. $I(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması 51

Şekil 6.16. $\hat{I}(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması 51

Şekil **Sayfa**

Şekil 6.17. $R(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması 52

Şekil 6.18. $I(t) + \hat{I}(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması 52

Şekil 6.19. $u_3(t)$ fonksiyonu 53

Şekil 6.20. $S(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması 54

Şekil 6.21. $\hat{S}(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması 54

Şekil 6.22. $I(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması 55

Şekil 6.23. $\hat{I}(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması 55

Şekil 6.24. $R(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması 56

Şekil 6.25. $u_1(t)$ fonksiyonu 56

Şekil 6.26. $u_2(t)$ fonksiyonu 57

Şekil 6.27. $u_3(t)$ fonksiyonu 57

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
S	Duyarlı birey sayısı
$\widehat{S}$	Test sonucu pozitif olarak değerlendirilen duyarlı birey sayısı
I	Enfekte birey sayısı
$\widehat{I}$	Test sonucu pozitif olarak değerlendirilen birey sayısı
R	İyileşen birey sayısı
$\boldsymbol{\beta}$	Duyarlı bireylerin enfekte olma hızı
$\widehat{\boldsymbol{\beta}}$	Testi pozitif olarak değerlendiren bireylerin enfekte olma hızı
$\boldsymbol{\theta}$	S sınıfından $\hat{S}$ sınıfına geçiş hızı
$\boldsymbol{\mu}$	Ölüm hızı
$\boldsymbol{\eta}$	Yanlış bir şekilde enfekte olarak sınıflandırılan bireylerin tedaviye başlandığında duyarlı sınıfa geri dönme hızı
$\boldsymbol{\gamma}$	I sınıfındaki bireylerin iyileşme hızı
$\widehat{\boldsymbol{\gamma}}$	$\hat{I}$ sınıfındaki bireylerin iyileşme hızı
$\boldsymbol{\alpha}$	I sınıfından $\hat{I}$ sınıfına geçiş hızı
r	Test hızı
$\boldsymbol{\psi}$	Test hassasiyeti
$\boldsymbol{\epsilon}$	Test özgünlüğü
$\boldsymbol{p}$	Testi pozitif olarak değerlendirilen enfekte bireylerin kendilerini koruma hızı
$\boldsymbol{\Lambda}$	Popülasyona katılım hızı

1. GİRİŞ

Hastalık oluşturan bir enfeksiyonun hassas bir canlıya direkt ya da endirekt yolla geçmesi ile meydana gelen bulaşıcı hastalıklar yayılarak daha fazla canlıda hastalık oluştururlar. Bu duruma salgın hastalık denir. Tarih boyunca, insanoğlu salgın hastalıklar ile karşı karşıya kalmıştır. Salgın hastalıklar sadece enfekte bireyleri değil, tüm toplumu etkilemektedir [1]. Epidemiyoloji, belirli toplumlarda sağlık durumlarının incelenmesini, hastalıkların nedenlerinin araştırılmasını ve bu hastalıkların önlenmesi için yapılan çalışmaları kapsayan bir bilim dalıdır [2]. Epidemiyolojide kullanılan matematiksel ve hesaplamalı yöntemler hastalığın yayılışı, analizi ve kontrolüne ilişkin önemli katkılar sağlayabilmektedir. Kullanılan modeller hastalığın yayılımını tahmin, açıklama ve kontrol amacı taşımaktadırlar [3].

Kermack ve McKendrick'in yapmış olduğu matematiksel modellemeler Matematiksel Epidemiyoloji alanının oluşmasına öncü olmuştur. Modern matematiğin kurucuları olarak bilinen Kermack ve McKendrick, salgın esnasında toplumda üç ana grubun olduğunu söylemişlerdir [4]. Bunlardan birincisi hassas/henüz enfekte olmamış bireyler (S), ikincisi enfekte/hastalığı başkalarına bulaştıran bireyler (I) ve üçüncü grup iyileşen bireyler (R) olarak tanımlanır. Bir veya daha fazla enfekte kişi, söz konusu hastalığa duyarlı bireylerden oluşan bir topluluğa dahil edilir. Enfekte olan her kişi sonunda ya iyileşerek ya da vefat ederek hasta bireylerin dahil olduğu gruptan ayrılır [4]. Kermack ve McKendrick aşağıdaki SIR modelini incelemişlerdir:

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

Burada α enfekte bireylerin hassas bireylere hastalığı bulaştırma hızıdır. αSI ifadesi sağlıklı birey sınıfından enfekte birey sınıfına geçişi temsil eder. β ise enfekte bireylerin iyileşme hızıdır. Bu durumda βI ifadesi enfekte birey sınıfından iyileşmiş birey sınıfına geçişe denk gelir [4].

1950'lerin sonlarından bu yana halk sağlığı görevlileri, bulaşıcı hastalıklara neden olan organizmaların kontrolü ve ortadan kaldırılmasına odaklanmaktadırlar [5]. Antibiyotiklerin, sanitasyonun ve aşıların tanıtılması hastalıkların ortadan kaldırılmasına olumlu bir katkı getirmiştir [5]. Mikroorganizmaların ilaca direnci, demografik evrim, hızlanan kentleşme ve artan seyahat gibi faktörler, yeni bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmuştur [5].

Bulaşıcı hastalıkların matematiksel modellemesi, çoğu bulaşıcı hastalığı ortadan kaldırmak için izolasyon, karantina, aşı ve tedavi kombinasyonlarının sıklıkla gerekli olduğunu göstermiştir. Bu stratejiler zamanında ve yeterince uygulanmazlarsa, hastalığın ortadan kaldırılması zor bir iş olmaya devam edecektir [6].

Salgın hastalıklar ile ilgili literatürdeki çalışmalardan bahsedelim. Zaman ve diğerleri (2008), yaptıkları çalışmada SIR modelini tanımlamışlar ve denge noktalarını bulup kararlılık analizini incelemişlerdir. Hastalığın kontrolünü sağlamak için, optimal kontrol problemini oluşturmuşlardır. Aşının hastalığa olan etkisini incelemişler ve sayısal sonuçları vermişlerdir [7]. Derouich ve Boutayep (2008), kuş gribinin insanlar ve kuşlar arasındaki salgınına ilişkin bir matematiksel model oluşturmuşlardır. Farklı parametre değerleri ile kararlılık analizini incelemişlerdir [8]. Silva ve diğerleri (2020), Portekiz vaka çalışması ile COVID-19 için epidemiyolojik model oluşturmuşlardır. Bu modelin çözümlerinin pozitifliğinin ve sınırlılığının kanıtı, denge noktasının incelenmesi, kararlılık analizi, temel çoğalma sayısının hesaplanması ve Portekiz sağlık yetkililerinden gerçek verilerle sayısal sonuçlarını vermişlerdir [9]. Silva ve diğerleri (2021), SARS-CoV-2'nin aktarım dinamikleri için bir matematiksel model önermişler ve bunu parametrelerin parçalı sabit fonksiyonlarla verildiği bir modele genelleştirmişlerdir. Hastalığın olmadığı denge noktası ve endemik denge noktalarının varlığını ve bunların global asimptotik kararlılığını sabit parametrelerle kanıtladıktan sonra, parçalı sabit parametrelere sahip bir Cauchy problemi ailesini ele alarak bir komşuluk arasındaki yalancı salınımların varlığını kanıtlamışlardır [10]. Ndongmo Teytsa ve diğerleri (2020), Faj-bakteri enfeksiyonunun etkisini ve dolaylı olarak bulaşan kolera hastalığın optimal kontrolünü ele almışlardır. Çalışma, kontrolsüz model ve kontrollü model olmak üzere iki şekilde yapılmıştır. Bakteri popülasyonunu azaltmak veya ortadan kaldırmak için optimal kontrol teorisi kullanılmıştır [11]. Berge ve diğerleri (2018), Ebola salgınının kusurlu temas takibi, karantina ve hastaneye yatışı (veya izolasyon) içeren basit bir matematiksel modelini çalışmışlardır. Hastalığı ortadan kaldırmak için, yüksek temaslı izleme (yüzde 90'a kadar) ve etkili izolasyon kombinasyonu diğer tüm kontrol önlemlerinden daha iyidir. Mükemmel temas takibi, etkili izolasyon veya tam hastaneye yatış ve orta temas izleme ile orta izolasyon kombinasyonu sonucuna varılmıştır [12]. Gao ve Huang (2018), Liu ve Zhang'ın tüberküloz modelini üç kontrol terimi daha dahil ederek genişletmişlerdir. Hem hastalığı hem de müdehale maliyetini en aza indirgemeyi amaçlayarak bu model için optimal kontrol problemini oluşturmuşlardır. Bu uyguladıkları stratejiler arasında üç kontrolün aynı anda uygulanmasının tüberküloz tehdidini azalttığını kanıtlamışlardır [13]. Jung ve diğerleri (2002), dirençli tüberküloz ile bulaşıcı grupları azaltmak için iki tür tedaviyi temsil eden kontroller kullanmışlardır [14]. Eikenberry ve diğerleri (2020), COVID-19 pandemisi için yüz maskesi kullanımını incelemişlerdir. Halkın yüz maskesi kullanımının, hastalığın bulaşmasını büyük ölçüde azalttığı kanıtlanmıştır [15]. Kar ve Batabyal (2011), bir aşılama ile SIR salgın modelin çalışmasını yapmışlardır. Hastalığın olmadığı ve endemik denge noktaları incelenmiştir. Hastalığın kontrolü için aşıya bağlı optimal kontrol problemi sunulmuştur. Temel çoğalma sayısı belirlenmiştir. Ardından aşıdan kaynaklı temel çoğalma sayısını azaltmadaki etkisi

tartışılmıştır [16]. Lemos ve diğerleri (2017), karantina yolu ile tedavi edilen kolera için matematiksel bir model önermişlerdir. Karantina yoluyla başarılı bir tedavi elde etmek için optimal kontrol problemi sunulmuştur. Enfekte birey sayısı ve bakteri konsantrasyonun yanı sıra karantinayla ilişkili maliyetlerin en aza indirilmesi için en uygun karantina stratejisi sağlanmıştır [17]. Castillo-Chavez ve Feng (1998), bir aşılama programına tabi tutulan popülasyonlarda tüberküloz hastalıklarının bulaşma durumu için bir yaş yapısı modelinin çalışmasını sunmuşlardır. Daha sonra, bir bireyin aşılanması gereken optimal yaşları belirlemek için teorik sonuçları aşılama politikalarına uygulanmıştır. Optimal kontrol stratejilerin bir veya iki yaş stratejileri olabileceği gösterilmiştir [18]. Moualeu ve diğerleri (2015), tüberkülozun eğitim, teşhis kampanyası ve latent olarak enfekte olmuş kemoprofilaksi yoluyla optimal kontrolünü ele almışlardır. Teşhis edilmemiş bulaşıcı, teşhis edilmiş bulaşıcı, geç enfekte ve görme kaybı bulaşıcı gibi önemli bileşenleri içeren bir matematiksel model formüle edilmiştir. Optimal kontrol teorisi ve sayısal sonuçlar sayesinde, iki farklı müdahale yönteminin uygun maliyetli bir dengesi elde edilmiştir [19]. Elhia ve diğerleri (2013), durum ve kontrol değişkenlerinde zaman gecikmeli bir SIR salgın modelinin optimal kontrol stratejisini sunulmuştur. Bir salgın sırasında duyarlı ve enfekte birey sayısını en aza indirmek ve iyileşen birey sayısını en üst düzeye çıkarmak için bir aşı programı kullanılmıştır [20].

Salgın bir hastalık durumunda bireyleri test etmek gereklidir. Eğer ki test edilen bireylerin test sonucu pozitif çıkarsa enfekte bireyler olduğu anlamına gelir. Bu durumda, sağlık birimleri tedavi kaynaklarını sunar ve tedaviye başlanır. Bir birey pozitif olarak değerlendirildikten sonra tedavisine başlamak en iyi yöntemler arasında kabul edilir; ancak, test sonuçları kusurlu olabilir.

Daniel A.M. Villela makalesinde bulaşıcı bir hastalık için hassas, enfekte ve iyileşmiş bireylerin yanı sıra kusurlu testlerin etkisi altında kalan bireyleri göz önüne almıştır. Kusurlu bir testte, duyarlı bireylerin test sonucu pozitif olarak değerlendirilmektedir [21]. Bu çalışmadaki model, SIR modelinden farklı olarak enfekte olarak kabul edilen duyarlı bireyler $\hat{S}$ ve testen sonra tedaviye başlayan enfekte birey sayısını ifade eden $\hat{I}$ ile iki bölme daha içermektedir. Bu çalışmada, ek olarak modelin hastalığın olmadığı denge noktası ve endemik denge noktasının kararlılık analizi incelenerek temel çoğalma sayısı R_0 hesaplanmış olup $R_0 < 1$'e ulaşmak için koşullar elde edilmiştir [21].

Bu tezde elde edilen sonuçlar iki ana kısımdan oluşmaktadır. İlk kısımda, Daniel A.M. Villela'nın makalesini baz alarak bir matematiksel model oluşturduk. Daniel A.M. Villela'nın makalesinden farklı olarak, enfekte birey sayısı toplam nüfusa bölünüp testi pozitif sonuç veren bireylerin kendilerini karantinaya alma veya izolasyon gibi tedbirlerin alınması da modele dahil edilmiştir. Hastalığın olmadığı denge noktası için kararlılık analizi çalışıldı. Temel çoğalma sayısı olan R_0, Van den Driessche'nin Next Generation Matrix (NGM) çalışmasına benzer

şekilde bulunmuştur [23]. Tezin ikinci kısmında ise çalıştığımız model için optimal kontrol problemini oluşturduk. Optimal kontrol problemleri genellikle hastalığın yayılımını önlemek ve maliyeti azaltmak amacı ile oluşturulmaktadır [24]. Oluşturduğumuz modelde, hastalığın yayılmasını kontrol edebilmek için bazı kontrol stratejileri uyguladık. Bu stratejiler karantina önlemleri veya izolasyon ile test hızının planlanması gibi amaçlara yöneliktir. Bizim modelimiz ve elde ettiğimiz hem teorik hem de sayısal sonuçlar literatürde yer almamaktadır.

Bu tezin; birinci bölümünde salgın hastalıkların modellenmesinde, kararlılık analizinde uygulanan adımlar ve optimal kontrol problemi ile ilgili tanım ve teoremlere yer verilmiştir. İkinci bölümde kusurlu testlerle bulaşıcı hastalık modelinin nasıl kurulduğu açıklanmıştır. Üçüncü bölümde hastalığın olmadığı durum için denge noktası bulunmuş ve bu denge noktasının kararlılığı incelenmiştir. Dördüncü bölümde hasta birey sayısı ile test hızı ve karantina/izolasyon uygulamalarının maliyetlerini en aza indirgemek amacı ile optimal kontol problemi oluşturulmuştur. Beşinci bölümde biyolojik olarak anlamlı parametre değerleri seçilerek dördüncü bölümde yapılan çalışmalar için sayısal sonuçlara yer verilmiştir. Altıncı bölümde ise sonuç ve öneriler bulunmaktadır.

2. TEMEL TANIM VE KAVRAMLAR

2.1. Diferansiyel Denklemler İle İlgili Tanımlar

2.1.1. Tanım (Diferansiyel Denklem)

x bağımsız değişken olmak üzere, $y = f(x)$ fonksiyonu ve bu fonksiyonun bağımsız değişkene göre çeşitli mertebeden türevleri ($y^{'}, y^{''}, y^{'''}, \ldots, y^{(n)}$ gibi) arasındaki herhangi bir bağıntıya bir diferansiyel denklem adı verilir. Böylece bir diferansiyel denklem

$$F(x, y^{'}, y^{''}, y^{'''}, \ldots, y^{(n)}) = 0,$$

veya

$$F\left(x, y, \frac{dy}{dx}, \frac{d^2y}{dx^2}, \frac{d^3y}{dx^3}, \ldots, \frac{d^ny}{dx^n}\right) = 0,$$

şeklinde gösterilir [25].

2.1.2. Tanım (Diferansiyel Denklem Sistemi)

U kümesi $\mathbb{R}^n$'in bir açık alt kümesi, $x \in U \subset \mathbb{R}^n$, $t \in I \subset \mathbb{R}$ ve $X(x,t)$ vektör alanı olmak üzere

$$x^{'} = \frac{dx}{dt} = X(x,t), \tag{2.1}$$

ifadesine birinci mertebeden diferansiyel denklem sistemi adı verilir. Her $t \in I$ için Eş. 2.1 denklemi sağlayan $x = x(t)$ fonksiyonlarına denklem sisteminin çözümü denir [26].

2.1.3. Tanım (Otonom Diferansiyel Denklemler)

$x \in U \subseteq \mathbb{R}^n$ ve $D = \mathbb{R} \times U$ olmak üzere,

$$x^{'} = X(x), \tag{2.2}$$

diferansiyel denklem sistemine otonom denklem sistemi denir. Burada X sadece x değişkenine bağlıdır, t değişkeni açıkça görülmez [27].

2.1.4. Teorem

Eş. 2.1 sisteminde tanımlanan her $i = 1, 2, \ldots, n$, F ve $\dfrac{\partial F}{\partial x_i}$ fonksiyonlarının $(x_1, x_2, \ldots, x_n) \in R^n$ için sürekli olduğunu kabul edelim.

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= F(X), \\ X(t_0) &= X_0, \end{aligned} \tag{2.3}$$

başlangıç değer probleminin herhangi bir $X_0 \in R^n$ başlangıç değeri için tek bir çözümü vardır. $[t_0, t)$ çözümün var olduğu maksimal aralığı, $T < \infty$ olmak üzere $[t_0, T)$ aralığına sınırlanabilir. Eş. 2.3 sisteminin $X(t) = (x_1(t), x_2(t), \ldots, x_n(t))$ çözümü R^n'de parametrik bir eğri tanımlar. Bu eğrinin üzerinde bulunan noktaların kümesine sistemin bir yörüngesi denir [28].

2.2. Denge Noktalarının Sınıflandırılması

2.2.1. Tanım

Eş. 2.2 diferansiyel denklem sisteminde $X(\overline{x}) = 0$ denklemini sağlayan $\overline{x}$ çözümüne sistemin denge noktası veya kritik noktası denir [29].

2.2.2. Tanım

Eş. 2.2 sisteminin denge noktası x^* olsun. Eğer x^*'in herhangi bir N komşuluğundan geçen çözüm eğrilerinin tümü $t \to \infty$ giderken x^*'a yaklaşıyorsa, x^* için diferansiyel denklem sisteminin asimptotik kararlı denge noktası denir [26].

2.2.3. Tanım

Eş. 2.2 sisteminin denge noktası x^* olsun. Eğer x^*'in herhangi bir N komşuluğundan geçen çözüm eğrilerinden en az biri $t \to \infty$ giderken x^*'a yaklaşmıyorsa, x^* için diferansiyel denklem sistemine kararsız denge noktası denir [26].

2.3. Temel Çoğalma Sayısı R_0

R_0 değeri hasta bir bireyin hastalığı kaç kişiye bulaştırdığını gösteren bir sayıdır.

- R_0 sayısı 1'den büyük ise; hasta bir bireyin hastalığı birden fazla bireye bulaştırabileceği ve zaman geçtikçe hastalığın giderek yayılacağı tahmin edilir.
- R_0 sayısı 1'den küçük ise; hasta bir bireyin hastalığı birden az bireye bulaştırabileceği demektir. Bu durumda görülen olgular zamanla azalır.

Hastalıkların toplumda yayılma ve salgın oluşturma potansiyelleri kıyaslandığında, R_0 değeri yüksek olanın potansiyeli daha fazla olduğu sonucuna varılır. Toplumda gerekli önlemler alınmadığında hastalığın yayılması çok ciddi boyutlara ulaşabilir [30].

2.4. Routh-Hurwitz Kriteri

2.4.1. Tanım (Routh-Hurwitz Kriteri)

$\forall i$ için c_i ler reel sabitler olmak üzere,

$$P(\lambda) = \lambda^n + c_1\lambda^{n-1} + \ldots + c_{n-1}\lambda + c_n,$$

polinomu verilsin. $j > n$ için $c_j = 0$ katsayıları kullanarak,

$$H_1 = \begin{pmatrix} c_1 \end{pmatrix}, \quad H_2 = \begin{pmatrix} c_1 & 1 \\ c_3 & c_2 \end{pmatrix}, \quad H_3 = \begin{pmatrix} c_1 & 1 & 0 \\ c_3 & c_2 & c_1 \\ c_5 & c_4 & c_3 \end{pmatrix},$$

ve

$$H_n = \begin{pmatrix} c_1 & 1 & 0 & 0 & \ldots & 0 \\ c_3 & c_2 & c_1 & 1 & \ldots & 0 \\ c_5 & c_4 & c_3 & c_2 & \ldots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \ldots & c_n \end{pmatrix},$$

şeklinde yazılan matrislere Hurwitz matrisleri denir. $P(\lambda)$ polinomunun bütün köklerinin ya negatif olması ya da negatif reel kısma sahip olması için gerek ve yeter koşul

$j = 1, 2, \ldots$ için $detH_j > 0,$

olmasıdır. Buna göre Routh-Hurwitz kriterinin $n = 2$ derecelerine sahip $P(\lambda)$ polinomları aşağıdaki gibidir [28]:

- $n = 2$ için $P(\lambda) = \lambda^2 + c_1\lambda + c_2$ polinomunun tüm köklerinin negatif reel kısma sahip olabilmesi için $c_1 > 0$ ve $c_2 > 0$ koşulları sağlanmalıdır.

Birinci mertebeden, iki değişkenli otonom diferansiyel denklem sistemi,

$$\frac{dp}{dt} = k(p,q), \quad \frac{dq}{dt} = l(p,q), \tag{2.4}$$

şeklinde verilsin. Bu sistemin $k(p,q) = 0$ ve $l(p,q) = 0$ denklemlerini sağlayan $(\overline{p},\overline{q})$ sistemin denge noktası olsun. Ayrıca k ve l fonksiyonları $(\overline{p},\overline{q})$ noktasını içeren açık bir kümede sürekli ve ikinci mertebeden kısmi türevlere sahip olsun. Bu durumda $m = p - \overline{p}$ ve $n = q - \overline{q}$ olmak üzere Eş. 2.4'den,

$$\begin{aligned}
\frac{dm}{dt} &= k(\overline{p},\overline{q}) + k_p(\overline{p},\overline{q})m + k_q(\overline{p},\overline{q})n + k_{pp}(\overline{p},\overline{q})\frac{m^2}{2} + k_{pq}(\overline{p},\overline{q})mn + k_{qq}(\overline{p},\overline{q})\frac{q^2}{2} + \ldots, \\
\frac{dn}{dt} &= l(\overline{p},\overline{q}) + l_p(\overline{p},\overline{q})m + l_q(\overline{p},\overline{q})n + l_{pp}(\overline{p},\overline{q})\frac{m^2}{2} + l_{pq}(\overline{p},\overline{q})mn + l_{qq}(\overline{p},\overline{q})\frac{q^2}{2} + \ldots,
\end{aligned}$$

sistemi elde edilir. $Z = (m,n)^T$ ve hesaplanan Jakobiyen matrisi,

$$J = \begin{pmatrix} k_p(p,q) & k_q(p,q) \\ l_p(p,q) & l_q(p,q) \end{pmatrix}_{p=\overline{p},q=\overline{q}},$$

lineerleştirilmiş sistem,

$$\frac{dZ}{dt} = JZ, \tag{2.5}$$

şeklindedir. Eş. 2.5 lineer sistemi için çözümlerinin Eş. 2.4 dönüşümü ile sıfıra yaklaşması için ancak ve ancak Jakobiyen matris kullanılarak bulunan öz değerlerin negatif reel kısma sahip olmasıdır. Ayrıca Routh-Hurwitz Kriteri, öz değerlerin negatif reel kısma sahip olması için ancak ve ancak Tanım 2.4.1'in Jakobiyen matristen elde edilen karakteristik polinomun katsayıların pozitif olmasıdır [31].

2.4.2. Teorem

Eş. 2.4 sisteminin $(\overline{p},\overline{q})$ denge noktasını içeren bazı açık kümelerde k ve l fonksiyonlarının

birinci mertebeden kısmi türevlerinin sürekli olduğunu varsayalım. O halde J, denge noktasında hesaplanan Jakobiyen matrisi göstermek üzere Tanım 2.4.1'in Jakobiyen matris kullanılarak bulunan karakteristik polinomun katsayılarının pozitif olması, denge noktası yerel asimptotik kararlı olduğu anlamına gelir. Negatif olması ise denge noktasının kararsız olması demektir [28].

Hastalığın olmadığı denge noktasında hesaplanan Jakobiyen matrisinin karakteristik polinomun tüm köklerinin negatif reel kısma sahip olması hastalığın olmadığı durumda elde edilen denge noktasının yerel asimptotik kararlı olması demektir, $R_0 > 1$ olduğunda kararsız bulunur [32].

2.5. Optimal Kontrol Problemi

Adi diferansiyel denklemler için temel optimal kontrol probleminde, kontrol için $u(t)$ ve konum için $x(t)$ kullanılır. $[t_0, t_1]$ üzerinde tanımlanan $u(t)$ kontrolü için başlangıç koşulu $x(t_0) = x_0$ ile $[t_0, t_1]$ aralığındaki

$$x'(t) = h(t, x(t), u(t)), \tag{2.6}$$

diferansiyel denklemin çözümü $x(t)$ olsun. Kontrol fonksiyonu değiştikçe diferansiyel denklemin çözümü de değişecektir. Optimal Kontrol problemi, verilen amaç foksiyonelini maksimize etmek için parçalı sürekli bir kontrol $u(t)$ ve ilişkili durum değişkeni $x(t)$'yi bulmaktır. Maksimize edici kontrole optimal kontrol denir. Amaç fonksiyonları f ve h her bileşenlerde her zaman sürekli türevlenebilir fonksiyonlardır. Böylece kontrol veya kontroller her zaman parçalı sürekli olacağından, ilişkili durumlar her zaman parçalı türevlenebilir olur. Kontrol açısından amaç fonksiyonu,

$$J(u) = \int_{t_0}^{t_1} f^*(t, x(t), u(t))dt,$$

şeklinde tanımlanır [33–35].

2.5.1. Teorem (Pontryagin Maxsimum Prensibi)

$u^*(t)$ ve $x^*(t)$ Eş. 2.6 probleminin optimal kontrolü ise, o zaman her t anında tüm kontroller için

$$H(t, x^*(t), u(t), \lambda(t)) \leq H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t)),$$

olacak şekilde parçalı türevlenebilir bir ek değişken, $\lambda(t)$ vardır. Burada H Hamilton fonksiyonu

olmak üzere

$$H = f(t, x(t), u(t)) + \lambda(t) g(t, x(t), u(t)),$$

ve

$$\lambda_i'(t) = -\frac{\partial H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t))}{\partial x_i},$$

olup $\lambda_i(t) = 0$, $i = 1, 2, \ldots, n$'dir [33–35].

Bir sonraki bölümde Daniel A.M. Villela'nın makalesini baz alarak kusurlu testlerle bulaşıcı hastalık modeli oluşturacağız. Bu modelin nasıl kurulduğu hakkında açıklamalar yapacağız.

3. KUSURLU TESTLERLE BULAŞICI HASTALIK MODELİ

Dünyada görülen birçok salgın hastalığın gelecekte artış ve azalışlarının tahmin edilebilmesi için matematiksel modellemeler kullanılır. Matematiksel modeller bize vaka sayısı ve bu hastalıkların neden olduğu ölüm sayısı hakkında bilgi verebilir [36].

Daniel A.M. Villela'nın makalesinde bulaşıcı bir hastalık için kusurlu testleri tanımlayan matematiksel bir model oluşturulmuştur [21].

Hassas, enfekte ve iyileşmiş bireylerin yanı sıra kusurlu testlerin etkisi altında kalan bireyler de göz önüne alınmıştır. Daniel A.M. Villela'nın modeli:

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= -\theta S - \beta S(I+\hat{I}) - \mu S + \eta \hat{S} + \mu, \\
\frac{d\hat{S}}{dt} &= \theta S - \hat{\beta}\hat{S}(I+\hat{I}) - (\mu+\eta)\hat{S}, \\
\frac{dI}{dt} &= \beta S(I+\hat{I}) + \hat{\beta}\hat{S}(I+\hat{I}) - (\alpha+\gamma+\mu+)I, \\
\frac{d\hat{I}}{dt} &= \alpha I - \hat{\gamma}\hat{I} - \mu\hat{I}, \\
\frac{dR}{dt} &= \hat{\gamma}\hat{I} + \gamma I - \mu R,
\end{aligned}$$

şeklindedir. SIR (Duyarlı-Enfekte-İyileşmiş) modelinden yararlanarak, bir toplumdaki duyarlı birey sayısı $S := S(t)$, teste giren ve yanlış bir şekilde enfekte olduğu kabul edilen duyarlı bireylerin sayısını $\hat{S} := \hat{S}(t)$, enfekte bireylerin sayısını $I := I(t)$, teste giren ve testte pozitif olarak değerlendikten sonra tedavisine başlanan enfekte birey sayısını $\hat{I} := \hat{I}(t)$ ve iyileşen birey sayısını $R := R(t)$ olarak tanımlayalım.

Bu modelde toplam popülasyon $N(t) = S(t) + \hat{S}(t) + I(t) + \hat{I}(t) + R(t)$ şeklinde göz önüne alınır.

Daniel A.M. Villela'nın [21] makalesinden faydalanarak bir matematiksel model oluşturulmuştur. Bu makaleden farklı olarak, enfekte birey sayısı toplam nüfusa bölünüp testi pozitif sonuç veren bireylerin kendilerini karantinaya alma veya izolasyon gibi tedbirlerin alınması modele dahil edilmiştir. Böylece, bireyler arasındaki günlük etkileşim esnasında bulaşabilen hastalıklar için bir model sunabiliriz. Bu durumda enfekte bireylerin kendilerini koruması $p\hat{I}$ olarak alınır. Ek olarak her yıl $\wedge$ kadar birey topluma dahil edilmiştir.

Yukarıda açıklanan gruplardaki birey sayılarındaki değişimi diferansiyel denklem sistemi şeklinde ifade edelim:

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= -\theta S - \beta\frac{S(I+p\hat{I})}{N} - \mu S + \eta\hat{S} + \wedge, \\
\frac{d\hat{S}}{dt} &= \theta S - \hat{\beta}\frac{\hat{S}(I+p\hat{I})}{N} - (\mu+\eta)\hat{S}, \\
\frac{dI}{dt} &= \beta\frac{S(I+p\hat{I})}{N} + \hat{\beta}\frac{\hat{S}(I+p\hat{I})}{N} - (\alpha+\gamma+\mu)I, \\
\frac{d\hat{I}}{dt} &= \alpha I - \hat{\gamma}\hat{I} - \mu\hat{I}, \\
\frac{dR}{dt} &= \hat{\gamma}\hat{I} + \gamma I - \mu R.
\end{aligned} \tag{3.1}$$

Sistemde kullanılan parametreleri izah edelim:

β : Duyarlı bireylerin enfekte olma hızı,

$\hat{\beta}$: Testi pozitif olarak değerlendiren bireylerin enfekte olma hızı,

θ : S sınıfından $\hat{S}$ sınıfına geçiş hızı,

μ : Ölüm hızı,

η : Yanlış bir şekilde enfekte olarak sınıflandırılan bireylerin tedaviye başlandığında duyarlı sınıfa geri dönme hızı,

γ : I sınıfındaki bireylerin iyileşme hızı,

$\hat{\gamma}$: $\hat{I}$ sınıfındaki bireylerin iyileşme hızı,

α : I sınıfından $\hat{I}$ sınıfına geçiş hızı,

p : Testi pozitif çıkan enfekte kişilerin kendisini koruma hızı,

$\wedge$: Popülasyona katılım hızı.

Modelin oluşturulmasını açıklayalım:

Eş. 3.1 Sisteminin 1. denklemi duyarlı bireylerin oluşturduğu sınıfa aittir. Duyarlı bireyler, enfekte olmamışlardır. Fakat enfekte bireylerden bu hastalığın bulaşabileceği bireylerin sınıfıdır. Duyarlı bireylerin yanlış bir şekilde enfekte olarak değerlendirilme durumu θS ile verilmektedir. $\beta\frac{S(I+p\hat{I})}{N}$ ifadesinde enfekte bireyler $(I+p\hat{I})$ olarak alınır. Bu ifade enfekte bireylerin β hızında hassas bireyler ile etkileşimi sonucunda hastalanan birey sayısını ifade eder. Enfekte olan bireyler duyarlı grupta yer almaz. μS ifadesi sağlıklı bireylerin vefatını

temsil eder. $\eta\hat{S}$ ifadesi yanlış bir şekilde enfekte olarak değerlendirilen duyarlı bireylerin tedaviye başlaması ile duyarlı birey sınıfına geçmesini ifade eder. Hassas birey sınıfına her yıl $\wedge$ kadar birey dahil edilir. Bu durumda denklem

$$\frac{dS}{dt} = -\theta S - \beta\frac{S(I + p\hat{I})}{N} - \mu S + \eta\hat{S} + \wedge,$$

şeklindedir.

Eş. 3.1 Sistemin 2. denklemi test sonucu pozitif olarak değerlendirilen duyarlı sınıfa aittir. Duyarlı bireylerin yanlış bir şekilde enfekte olarak değerlendirme hızı θS dır. $\hat{\beta}\frac{\hat{S}(I + p\hat{I})}{N}$ ifadesi enfekte olarak kabul edilen duyarlı bireyler ile enfekte bireylerin etkileşimi sonucunda hastalanan birey sayısını ifade eder. Son olarak $(\mu + \eta)\hat{S}$ ifadesine bakalım. $\mu\hat{S}$ ifadesi bu gruptaki bireylerin vefatını temsil eder. $\eta\hat{S}$ ifadesi yanlış bir şekilde enfekte olarak değerlendirilen duyarlı bireylerin tedaviye başlaması ile duyarlı birey sınıfına geçmesini ifade eder. Bu durumda denklem

$$\frac{d\hat{S}}{dt} = \theta S - \hat{\beta}\frac{\hat{S}(I + p\hat{I})}{N} - (\mu + \eta)\hat{S},$$

şeklindedir.

Eş. 3.1 Sistemin 3. denklemi enfekte birey sayısını ifade eden sınıfa aittir. $\frac{\beta S(I + p\hat{I})}{N} + \frac{\hat{\beta}\hat{S}(I + p\hat{I})}{N}$ ifadesinde hassas bireyler ile enfekte bireylerin etkileşimi sonucunda hastalanan birey sayısını ifade eder. αI ifadesi enfekte bireylerin testi pozitif olarak değerlendirildikten sonra I sınıfından $\hat{I}$ sınıfına geçmesini ifade eder. Enfekte bireylerin iyileşme hızı γI ile ifade edilir. μI ifadesi enfekte bireylerin vefatını temsil eder. Bu durumda denklem

$$\frac{dI}{dt} = \beta\frac{S(I + p\hat{I})}{N} + \hat{\beta}\frac{\hat{S}(I + p\hat{I})}{N} - (\alpha + \gamma + \mu)I,$$

şeklindedir.

Eş. 3.1 Sistemin 4. denklemi test sonucu pozitif olarak değerlendirilen enfekte birey sayısını ifade eden sınıfa aittir. Enfekte bireyler test sonucu pozitif olarak değerlendirildikten sonra I sınıfından α hızında $\hat{I}$ sınıfına geçer. Testi pozitif olan enfekte bireylerin iyileşme hızı $\hat{\gamma}\hat{I}$ ile

ifade edilir. $\mu\hat{I}$ ifadesi ise enfekte bireylerin vefatını temsil eder. Bu durumda denklem

$$\frac{d\hat{I}}{dt} = \alpha I - \hat{\gamma}\hat{I} - \mu\hat{I},$$

şeklindedir.

Eş. 3.1 Sistemin 5. denklemi enfekte bireylerin iyileşmesini ifade eden sınıfa aittir. Enfekte bireyler γ ve pozitif olarak değerlendirilen enfekte bireyler $\hat{\beta}$ hızında iyileşirler. μR ifadesi iyileşen bireylerin vefatını temsil eder. Bu durumda denklem

$$\frac{dR}{dt} = \hat{\gamma}\hat{I} + \gamma I - \mu R,$$

şeklindedir.

Bir sonraki bölümde modelin kararlılık analizi incelenmiştir. Bunun için hastalığın olmadığı denge noktası ve temel çoğalma sayısı R_0 bulunmuştur. Hastalığın olmadığı denge noktasının R_0'a göre kararlılığı incelenmiştir.

4. MODELİN KARARLILIK ANALİZİ

Bu bölümde modelin hastalıktan bağımsız denge noktasını bulacağız. Ardından temel çoğalma sayısı olan R_0'ı inceleyeceğiz. R_0, bulaşıcı bir hastalığın popülasyona yayılıp yayılmayacağını gösteren bir sayıdır. $R_0 > 1$ olduğunda hastalığın yayıldığı anlamına gelir. Bir kişi birden daha fazla kişiye enfeksiyonu bulaştırır. $R_0 < 1$ olduğunda hastalığın yayılamacağı anlamına gelir.

Öncelikle Eş. 3.1 sisteminin denge noktasını bulacağız. Bunun için toplumda herhangi bir enfekte birey olmaksızın, sadece duyarlı bireyler olduğunu düşünerek başlayacağız. Bu durumda $I(t) = 0$, $\hat{I}(t) = 0$ olur ve Eş. 3.1 sistemi sıfıra eşitlenir. Eş. 3.1 sisteminin 1. denklemi olan

$$\frac{dS}{dt} = -\theta S - \beta\frac{S(I + p\hat{I})}{N} - \mu S + \eta\hat{S} + \wedge,$$

ifadesini ele alalım. Burada $\frac{dS}{dt} = 0$ için $I(t) = 0$ ve $\hat{I}(t) = 0$'ı yerine yazarsak,

$$0 \quad = \quad \eta\hat{S} - S(\theta + \mu) + \wedge, \tag{4.1}$$

elde edilir. Şimdi ise Eş. 3.1 sisteminin 2. denklemi olan

$$\frac{d\hat{S}}{dt} = \theta S - \hat{\beta}\frac{\hat{S}(I + p\hat{I})}{N} - (\mu + \eta)\hat{S},$$

ifadesini ele alalım. Burada da aynı şekilde $\frac{d\hat{S}}{dt} = 0$ için $I(t) = 0$ ve $\hat{I}(t) = 0$ yi yerine yazalım:

$$0 = \theta S - (\mu + \eta)\hat{S}.$$

S'yi yalnız bırakırsak,

$$S = \hat{S}\frac{(\mu + \eta)}{\theta}, \tag{4.2}$$

elde edilir. Eş. 4.1 denklemini ele alalım,

$$0 = \eta\hat{S} - S(\theta + \mu) + \wedge.$$

Bu ifadede S yerine $\hat{S}\dfrac{(\mu+\eta)}{\theta}$ ifadesini yerine yazarsak,

$$-\wedge = \hat{S}\left(\eta - \frac{(\eta+\mu)(\theta+\mu)}{\theta}\right),$$

elde edilir. Burada gerekli sadeleştirmeleri yaparsak,

$$-\wedge\,\theta = \hat{S}(-\mu\theta - \mu^2 - \eta\mu),$$

elde edilir. $\hat{S}$'yi yalnız bırakırsak,

$$\hat{S} = \frac{\wedge\theta}{\mu(\theta+\mu+\eta)},$$

ifadesi elde edilir. Şimdi Eş. 4.2 denklemi olan

$$S = \frac{(\mu+\eta)\hat{S}}{\theta},$$

ifadesinde $\hat{S}$ yerine $\dfrac{\wedge\theta}{\mu(\theta+\mu+\eta)}$ yazalım:

$$S = \frac{(\mu+\eta)}{\theta}\frac{\theta\wedge}{\mu(\theta+\mu+\eta)}.$$

Gerekli sadeleştirmeleri yaparsak,

$$S = \frac{\wedge(\mu+\eta)}{\mu(\theta+\mu+\eta)},$$

elde edilir. Böylece hastalıktan bağımsız denge noktası

$$P^\circ = (S^\circ, \hat{S}^\circ, I^\circ, \hat{I}^\circ, R^\circ) = \left(\frac{\wedge(\mu+\eta)}{\mu(\theta+\mu+\eta)}, \frac{\theta\wedge}{\mu(\theta+\mu+\eta)}, 0, 0, 0\right),$$

olarak elde edilir.

Temel Çoğalma Sayısı (R_0)

R_0, bulaşıcı hastalıklarla ilgili matematiksel problemleri karakterize eden en yararlı eşik parametrelerinden biridir [22]. Enfeksiyon süreci boyunca bireyler enfekte olmuş bireylerle karşı karşıya gelebilir. $R_0 > 1$ ise enfekte olan her bir birey ortalama olarak 1'den fazla yeni enfeksiyon üretir ve hastalık popülasyonu istila edebilir. Eğer $R_0 < 1$ ise ortalama olarak enfekte olmuş bir birey, bulaşıcı dönemi boyunca teorik olarak 1'den az bireye hastalığı bulaştıracağından enfeksiyon büyüyemez [23].

Adi diferansiyel denklem modelleri için, enfekte bireylerin sayısını ilişkilendiren bir matris tanımlanır. Bu matrise yeni nesil matris (Next Generation Matrix (NGM)) adı verilir. R_0'ı bulabilmek için NGM yöntemini kullanıyoruz. Bu yöntem için iki tane matrisi ele alacağız. Ele aldığımız matrisleri iki kategoriye ayıracağız: enfekte gruplara denk gelen ve enfekte olmayan gruplara denk gelen kısımlardır.

Van den Driessche ve Watmough'un çalışmasına benzer şekilde R_0'ı elde edeceğiz. Van den Driessche ve Watmoug'un çalışmasını açıklayalım [37]:

n tane enfekte kısım ve m tane enfekte olmayan kısım olduğunu varsayalım. Bu nedenle tüm adi diferansiyel denklem modelinin $m + n$ bağımlı değişkeni vardır. x, enfekte olmuş bölmelerdeki bağımlı değişkenlerin vektörü ve y enfekte olmayan bölmelerdeki değişkenlerin vektörü olsun. Yani, $x \in \mathbb{R}^n$ ve $y \in \mathbb{R}^m$ dir. Adi diferansiyel denklem sisteminin ilk n bileşeni sistemin enfekte kısımlarına karşılık gelir. Böylece diferansiyel denklem sistemi

$$\begin{aligned} x_i' &= f_i(x, y), \quad i = 1, 2, \ldots, n, \\ y_i' &= g_j(x, y), \quad j = 1, 2, \ldots, m, \end{aligned}$$

olarak tanımlanır. Enfekte bölmelerin sağ tarafı şu şekilde bölünür:

$$\begin{aligned} x_i' &= \mathcal{F}_i(x, y) - \mathcal{V}_i(x, y)\,, \quad i = 1, 2, \ldots, n, \\ y_j' &= g_j(x, y), \quad j = 1, 2, \ldots, m. \end{aligned} \tag{4.3}$$

Burada,

- $\mathcal{F}_i(x, y)$ bölme i de yeni enfeksiyonların ortaya çıkma terimlerini,
- $\mathcal{V}_i(x, y)$ doğumlar, ölümler, hastalık ilerlemesi ve iyileşme gibi kalan geçiş terimlerini içerir.

$\mathcal{F}$ ve $\mathcal{V}$ matrisleri

$$\mathcal{F} = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i(x,y)}{\partial x_j}\right] \text{ ve } \mathcal{V} = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i(x,y)}{\partial x_j}\right],$$

şeklindedir ve yeni nesil matris

$$K = \mathcal{F}\mathcal{V}^{-1},$$

şeklinde tanımlanır. Temel çoğalma katsayısı olan

$$R_0 = \rho(\mathcal{F}\mathcal{V}^{-1}),$$

elde edilir. Burada $\rho(\mathcal{F}\mathcal{V}^{-1})$, $(\mathcal{F}\mathcal{V}^{-1})$ nın spektral yarıçapını gösterir [37]. Spektral yarıçapı K matrisinin en büyük özdeğerini temsil eder.

Bu çalışmalara dayanarak R_0'ı hesaplayalım. Kusurlu testlerle bulaşıcı hastalık modelinin enfekte kısımları olan I ve $\hat{I}$'i göz önüne alalım. I'nın enfeksiyon kısmı $\frac{\beta S(I+p\hat{I})}{N} + \frac{\hat{\beta}\hat{S}(I+p\hat{I})}{N}$'dır. O halde bu matris

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} \frac{\beta S(I+p\hat{I})}{N} + \frac{\hat{\beta}\hat{S}(I+p\hat{I})}{N} \\ \\ 0 \end{bmatrix},$$

şeklinde ifade edilir. I'nın ölüm, iyileşme gibi geçiş ifadelerini içeren kısmı $(\alpha+\gamma+\mu)I$ olup, $\hat{I}$'in ölüm, iyileşme gibi geçiş ifadelerini içeren kısmı ise $-\alpha I + \hat{\gamma}\hat{I} + \mu\hat{I}$'dır. O halde bu matris

$$\mathcal{V} = \begin{bmatrix} (\alpha+\gamma+\mu)I \\ \\ -\alpha I + \hat{\gamma}\hat{I} + \mu\hat{I} \end{bmatrix},$$

şeklinde ifade edilir. $\mathcal{F}$ matrisinin kısmi türevlerini alırsak

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} \dfrac{\partial F_1}{\partial I} & \dfrac{\partial F_1}{\partial \hat{I}} \\ \dfrac{\partial F_2}{\partial I} & \dfrac{\partial F_2}{\partial \hat{I}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \dfrac{(\beta S + \hat{\beta}\hat{S})(N - I - p\hat{I})}{N^2} & \dfrac{p(\beta S + \hat{\beta}\hat{S})(N - I - p\hat{I})}{N^2} \\ 0 & 0 \end{bmatrix},$$

matrisi elde edilir. Bu matrisleri P°'da hesaplamalıyız. Matriste $I = 0$ ve $\hat{I} = 0$'ı yerlerine yazdığımızda,

$$\mathcal{F}(\mathcal{P}^\circ) = \begin{bmatrix} \dfrac{\beta S^\circ + \hat{\beta}\hat{S}^\circ}{N} & \dfrac{p(\beta S^\circ + \hat{\beta}\hat{S}^\circ)}{N} \\ 0 & 0 \end{bmatrix},$$

elde edilir. Burada ise denge noktası P°'ı yerine yazalım. Buradan

$$\mathcal{F}(\mathcal{P}^\circ) = \begin{bmatrix} \dfrac{\beta(\mu + \eta) + \theta\hat{\beta}}{\mu + \eta + \theta} & \dfrac{p(\beta(\mu + \eta) + \theta\hat{\beta})}{\mu + \eta + \theta} \\ 0 & 0 \end{bmatrix},$$

elde edilir. Şimdi ise $\mathcal{V}$ matrisinin kısmi türevlerini alalım:

$$\mathcal{V} = \begin{bmatrix} \dfrac{\partial V_1}{\partial I} & \dfrac{\partial V_1}{\partial \hat{I}} \\ \dfrac{\partial V_2}{\partial I} & \dfrac{\partial V_2}{\partial \hat{I}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \alpha + \gamma + \mu & 0 \\ -\alpha & \hat{\gamma} + \mu \end{bmatrix},$$

elde edilir. Buradan $\mathcal{V}$ matrisin tersini alalım:

$$\mathcal{V}^{-1} = \frac{1}{(\alpha + \gamma + \mu)(\hat{\gamma} + \mu)} \begin{bmatrix} \hat{\gamma} + \mu & 0 \\ \alpha & \alpha + \gamma + \mu \end{bmatrix},$$

şeklinde elde edilir. $\mathcal{F}\mathcal{V}^{-1}$ matrisi,

$$\mathcal{F}\mathcal{V}^{-1} = \begin{bmatrix} \dfrac{(\beta(\mu + \eta) + \theta\hat{\beta})(\hat{\gamma} + \mu + p\alpha))}{(\mu + \eta + \theta)(\alpha + \gamma + \mu)(\hat{\gamma} + \mu)} & \dfrac{p(\beta(\mu + \eta) + \theta\hat{\beta})(\alpha + \gamma + \mu))}{(\mu + \eta + \theta)(\alpha + \gamma + \mu)(\hat{\gamma} + \mu)} \\ 0 & 0 \end{bmatrix},$$

şeklinde elde edilir. $\mathcal{F}\mathcal{V}^{-1}$ matrisinin özdeğerleri köşegenler üzerindedir. Bu matrisin en büyük

özdeğeri R_0'dır. O halde

$$R_0 = \frac{\beta(\mu+\eta)+\theta\hat{\beta}}{(\eta+\mu+\theta)(\alpha+\gamma+\mu)}\left(1+\frac{p\alpha}{\hat{\gamma}+\mu}\right),$$

elde edilir.

4.0.1. Teorem

Hastalığın olmadığı denge noktası $P^\circ = (S^\circ, \hat{S}^\circ, I^\circ, \hat{I}^\circ, R^\circ)$, Eş. 3.1 sistemi için $R_0 < 1$ olduğunda yerel asimptotik olarak kararlıdır ve $R_0 > 1$ olduğunda ise kararsızdır.

İspat

Hastalığın olmadığı durumda denge noktası

$$P^\circ = (S^\circ, \hat{S}^\circ, I^\circ, \hat{I}^\circ, R^\circ) = \left(\frac{\wedge(\mu+\eta)}{\mu(\theta+\mu+\eta)}, \frac{\theta\wedge}{\mu(\theta+\mu+\eta)}, 0, 0, 0\right),$$

şeklindedir. Eş. 3.1 sistemi

$\frac{dS}{dt} = f_1(S,\hat{S},I,\hat{I},R)$, $\frac{d\hat{S}}{dt} = f_2(S,\hat{S},I,\hat{I},R)$, $\frac{dI}{dt} = f_3(S,\hat{S},I,\hat{I},R)$, $\frac{d\hat{I}}{dt} = f_4(S,\hat{S},I,\hat{I},R)$ ve $\frac{dR}{dt} = f_5(S,\hat{S},I,\hat{I},R)$ olacak şekilde yazılsın. Eş. 3.1 sisteminin Jakobiyen matrisi,

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial S} & \frac{\partial f_1}{\partial \hat{S}} & \frac{\partial f_1}{\partial I} & \frac{\partial f_1}{\partial \hat{I}} & \frac{\partial f_1}{\partial R} \\ \frac{\partial f_2}{\partial S} & \frac{\partial f_2}{\partial \hat{S}} & \frac{\partial f_2}{\partial I} & \frac{\partial f_2}{\partial \hat{I}} & \frac{\partial f_2}{\partial R} \\ \frac{\partial f_3}{\partial S} & \frac{\partial f_3}{\partial \hat{S}} & \frac{\partial f_3}{\partial I} & \frac{\partial f_3}{\partial \hat{I}} & \frac{\partial f_3}{\partial R} \\ \frac{\partial f_4}{\partial S} & \frac{\partial f_4}{\partial \hat{S}} & \frac{\partial f_4}{\partial I} & \frac{\partial f_4}{\partial \hat{I}} & \frac{\partial f_4}{\partial R} \\ \frac{\partial f_5}{\partial S} & \frac{\partial f_5}{\partial \hat{S}} & \frac{\partial f_5}{\partial I} & \frac{\partial f_5}{\partial \hat{I}} & \frac{\partial f_5}{\partial R} \end{bmatrix}_{(S,\hat{S},I,\hat{I},R)=(S^\circ,\hat{S}^\circ,I^\circ,\hat{I}^\circ,R^\circ)}$$

olmak üzere,

$$J = \begin{bmatrix} -\theta - A\beta K - \mu & AF + \eta & -B & -D & AF \\ \theta + AG & -A\hat{\beta}L - \mu - \eta & -C & -E & AG \\ A\beta K - AG & -AF + A\hat{\beta}L & B + C - H & D + E & -A(F + G) \\ 0 & 0 & \alpha & -\hat{\gamma} - \mu & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & \hat{\gamma} & -\mu \end{bmatrix},$$

bulunur. Burada

$$A = \frac{I + p\hat{I}}{N^2}, \qquad B = \frac{\beta S(N - I - p\hat{I})}{N^2}, \qquad C = \frac{\hat{\beta}\hat{S}(N - I - p\hat{I})}{N^2},$$
$$D = \frac{\beta S(pN - I - p\hat{I})}{N^2}, \qquad E = \frac{\hat{\beta}\hat{S}(pN - I - p\hat{I})}{N^2}, \qquad F = \beta S,$$
$$G = \hat{\beta}\hat{S}, \qquad H = \alpha + \gamma + \mu, \qquad K = N - S,$$
$$L = N - \hat{S},$$

şeklinde ifade edilir.

$P^\circ = (S^\circ, \hat{S}^\circ, I^\circ, \hat{I}^\circ, R^\circ)$ hastalıktan bağımsız denge noktasını matriste yerine yazarsak

$$J = \begin{bmatrix} Z & \eta & -\beta X & -p\beta X & 0 \\ \theta & T & -\hat{\beta}Y & -p\hat{\beta}Y & 0 \\ 0 & 0 & \beta X + \hat{\beta}Y - H & p\beta X + p\hat{\beta}Y & 0 \\ 0 & 0 & \alpha & -\hat{\gamma} - \mu & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & \hat{\gamma} & -\mu \end{bmatrix},$$

elde edilir. Burada $X = \dfrac{(\mu + \eta)}{(\mu + \eta + \theta)}$, $Y = \dfrac{\theta}{(\mu + \eta + \theta)}$, $Z = -\theta - \mu$ ve $T = -\mu - \eta$'dır. Buradan

$$det(J - \lambda I) = 0,$$

eşitliğinden

$$det(J-\lambda I)=\begin{vmatrix} Z-\lambda & \eta & -\beta X & -p\beta X & 0 \\ \theta & T-\lambda & -\hat{\beta}Y & -p\hat{\beta}Y & 0 \\ 0 & 0 & \beta X+\hat{\beta}Y-H-\lambda & p\beta X+p\hat{\beta}Y & 0 \\ 0 & 0 & \alpha & -\hat{\gamma}-\mu-\lambda & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & \hat{\gamma} & -\mu-\lambda \end{vmatrix},$$

elde edilir. Jakobiyen matrisi için karakteristik denklem ise,

$$\begin{aligned} x_1 &= \theta+2\mu+\eta, \\ x_2 &= \mu(\theta+\mu+\eta), \\ x_3 &= -(\beta X+\hat{\beta}Y-\alpha-\gamma-\hat{\gamma}), \\ x_4 &= (\beta X+\hat{\beta}Y-H)(-\hat{\gamma}-\mu)-\alpha p(\beta X+\hat{\beta}Y), \end{aligned}$$

olmak üzere,

$$det(J-\lambda I)=(\mu+\lambda)(\lambda^2+\lambda x_1+x_2)(\lambda^2+\lambda x_3+x_4), \tag{4.4}$$

elde edilir. Routh-Hurwitz kriterinden,

- $x_1>0$,
- $x_2>0$,
- $x_3>0$,
- $x_4>0$,

şartlarını gösterelim. $x_1>0$ ve $x_2>0$ şartları tüm parametreler pozitif olarak alındığından sağlanır. $x_3>0$ olduğunu gösterelim. x_3'ü düzenlersek

$$x_3=-\frac{\beta(\mu+\eta)+\theta\hat{\beta}}{\mu+\eta+\theta}+\alpha+\gamma+\hat{\gamma},$$

şeklindedir. Bu ifade

$$x_3 = -\frac{R_0(\alpha+\gamma+\mu)(\hat{\gamma}+\mu)}{\hat{\gamma}+\mu+p\alpha} + \alpha + \gamma + \hat{\gamma},$$

şeklinde yazılabilir. $R_0 < 1$ ve $\hat{\gamma} > \mu$ olduğundan $x_3 > 0$ şartı sağlanır. Son olarak $x_4 > 0$ olduğunu gösterelim. $R_0 < 1$ ise,

$$R_0 = \frac{\beta(\mu+\eta)+\theta\hat{\beta}}{(\eta+\mu+\theta)(\alpha+\gamma+\mu)}\left(\frac{\hat{\gamma}+\mu+p\alpha}{\hat{\gamma}+\mu}\right) < 1,$$

şeklinde yazılabilir. Bu ifadeyi düzenlersek

$$\frac{(\beta(\mu+\eta)+\hat{\beta}\theta)(\hat{\gamma}+\mu+\alpha p)}{\mu+\eta+\theta} < (\alpha+\gamma+\mu)(\hat{\gamma}+\mu), \tag{4.5}$$

elde edilir. Buradan x_4'ü düzenlersek

$$x_4 = -\frac{\beta(\mu+\eta)+\theta\hat{\beta}}{\mu+\eta+\theta}(\hat{\gamma}+\mu+\alpha p) + (\alpha+\gamma+\mu)(\hat{\gamma}+\mu),$$

şeklinde ifade edilir. Eş. 4.5'den $\frac{(\beta(\mu+\eta)+\hat{\beta}\theta)(\hat{\gamma}+\mu+\alpha p)}{\mu+\eta+\theta}$ ifadesi $(\alpha+\gamma+\mu)(\hat{\gamma}+\mu)$ ifadesinden daha küçük olduğundan $x_4 > 0$ şartı sağlanır.

Eş. 4.4 polinomunun $R_0 < 1$ iken tüm kökleri negatif reel kısma sahip olduğundan hastalıktan bağımsız denge noktası yerel asimtotik kararlıdır; aksi taktirde $R_0 > 1$ olduğunda kararsız olduğu anlamına gelir. □

r test hızı, ϵ test özgünlüğü ve ψ test hassasiyeti olmak üzere;

- Bireyler θ hızında duyarlı sınıftan enfekte sınıfına geçerler. Bu hem bireylerin test edildiği r hızının hem de test özgünlüğü ϵ'nun bir fonksiyonudur.
- Test özgünlüğü ϵ, gerçek negatiflerin olasılığı ile verilir. Bu koşullu olasılık P ile gösterilsin. Bireylere yapılan testler sonucunda negatif olarak değerlendirilmesi o bireylerin enfekte olmadığı anlamına gelir. Dolayısıyla θ'yı şu şekilde yazabiliriz: Bireylere yapılan testler sonucu pozitif olarak değerlendirilmesine rağmen, enfekte olmayan bireyleri temsil eden $P = (1-\epsilon)$ ile test hızının çarpımı olarak yazılır. Bu durumda $\theta = r(1-\epsilon)$ şeklinde gösterilir.
- Test duyarlılığı ψ, gerçek pozitiflerin olasılığı ile verilir. Bireye yapılan testler sonucunda

bireyin pozitif olarak değerlendirilmesi, o bireyin enfekte olduğu anlamına gelir. Bireyler test edilir ve test sonuçları pozitif olarak değerlendirilirse tedaviye başlanır. Bu nedenle enfekte olarak değerlendirilen bireyler I sınıfından $\alpha = r\psi$ hızında $\hat{I}$ sınıfına geçer.

Duyarlı bireylerin testinin pozitif olarak değerlendirilmesi θ hızına bağlıdır. Enfekte bireylerin testinin pozitif olarak değerlendirilmesi ise α hızına bağlıdır. α ve θ'da bir tedavi hızına bağlıdır. Bu nedenle, bu oranlar test hızına, test özgünlüğüne ve test duyarlılığına bağlıdır. $\alpha = r\psi$ ve $\theta = r(1-\epsilon)$ oranlarını, test hızının r, özgünlüğünün ϵ ve duyarlılığın ψ parametreleri şeklinde ifade edersek ve R_0'ı yeniden yazarsak,

$$R_0 = \frac{(\beta(\mu+\eta) + \hat{\beta}r(1-\epsilon))(\hat{\gamma}+\mu+pr\psi)}{(\mu+\eta+r(1-\epsilon))(r\psi+\gamma+\mu)(\hat{\gamma}+\mu)},$$

elde edilir ve

$$\lim_{r\to\infty} R_0 = \frac{p\hat{\beta}}{\hat{\gamma}+\mu},$$

dir. Bu ifade, enfeksiyon hızı $\hat{\beta}$ ve iyileşme hızı $\hat{\gamma}$ olan bir SIR sistemi için elde edilen R_0'a eşittir [21].

Temel çoğalma sayısı R_0'ı, r hızının, ϵ özgünlüğün ve ψ duyarlılığın bir fonksiyonu olarak ele alarak, bu değişkenlerin her birine göre kısmi türevlerini elde ederek, temel çoğalma sayısının değişkenlerin her birine göre ne kadar değiştiğini gösterebiliriz. Ayrıca, bu değişkenleri değiştirirken R_0'ı azaltmak için gerekli koşulları elde ederiz. Buradan,

$$\begin{aligned}
\partial_\psi R_0(\psi,\epsilon,r) &= \frac{r}{V(\psi)}\Big[p(\beta(\mu+\eta)+\hat{\beta}r(1-\epsilon)) - R_0(\psi)(\mu+\eta+r(1-\epsilon))(\hat{\gamma}+\mu)\Big],\\
\partial_\epsilon R_0(\psi,\epsilon,r) &= \frac{r}{V(\epsilon)}\Big[-\hat{\beta}(\hat{\gamma}+\mu+pr\psi) + R_0(\epsilon)(r\psi+\gamma+\mu)(\hat{\gamma}+\mu)\Big],\\
\partial_r R_0(\psi,\epsilon,r) &= \frac{1}{V(r)}\Big[2\hat{\beta}rp\psi(1-\epsilon) + \hat{\beta}(1-\epsilon)(\hat{\gamma}+\mu) + p\psi\beta(\mu+\eta)\\
&\quad -R_0(r)(\hat{\gamma}+\mu)\Big(2(1-\epsilon)r\psi + (1-\epsilon)(\gamma+\mu) + \psi(\mu+\eta)\Big)\Big],
\end{aligned}$$

kısmi türevleri elde ederiz. Burada

$$V(\psi) = V(\epsilon) = V(r) = (\mu+\eta+r(1-\epsilon))(r\psi+\gamma+\mu)(\hat{\gamma}+\mu),$$

dır. Çizelge 6.1'e göre parametre değerleri yazılırsa $V(\psi) = V(\epsilon) = V(r) > 0$ olur. Ayrıca $\partial_\psi R_0(\psi, \epsilon, r) < 0,\ \partial_\epsilon R_0(\psi, \epsilon, r) > 0$ ve $\partial_r R_0(\psi, \epsilon, r) < 0$ olduğu görülür.

ψ değiştiriğinde R_0 ı düşürme koşulu: $\partial_\psi R_0(\psi, \epsilon, r) < 0$ ve $V(\psi) > 0$ olduğundan

$$\Big[p(\beta(\mu+\eta) + \hat{\beta}r(1-\epsilon)) - R_0(\psi)(\mu+\eta+r(1-\epsilon))(\hat{\gamma}+\mu)\Big] < 0,$$

olmalıdır. Dolayısıyla

$$R_0(\psi) > \frac{p\hat{\beta}}{(\hat{\gamma}+\mu)} \frac{(\beta(\mu+\eta)/\hat{\beta}) + r(1-\epsilon)}{(\mu+\eta+r(1-\epsilon))},$$

dır. ϵ için R_0 ı düşürme koşulu: $\partial_\epsilon R_0(\psi, \epsilon, r) > 0$ ve $V(\epsilon) > 0$ olduğundan,

$$\Big[-\hat{\beta}(\hat{\gamma}+\mu+pr\psi) + R_0(\epsilon)(r\psi+\gamma+\mu)(\hat{\gamma}+\mu)\Big] > 0,$$

olmalıdır. Dolayısıyla

$$R_0(\epsilon) > \frac{p\hat{\beta}}{(\hat{\gamma}+\mu)} \frac{(\hat{\gamma}+\mu+pr\psi)}{p(r\psi+\gamma+\mu)},$$

dır. Son olarak aynı mantıkla r için R_0'ı düşürme koşulu: $\partial_r R_0(\psi, \epsilon, r) < 0$ ve $V(r) > 0$ olduğundan

$$\Big[2\hat{\beta}rp\psi(1-\epsilon) + \hat{\beta}(1-\epsilon)(\hat{\gamma}+\mu) + p\psi\beta(\mu+\eta) \\ - R_0(r)(\hat{\gamma}+\mu)\Big(2(1-\epsilon)r\psi + (1-\epsilon)(\gamma+\mu) + \psi(\mu+\eta)\Big)\Big] < 0,$$

olmalıdır. Dolayısıyla

$$R_0(r) > \frac{2\hat{\beta}rp\psi(1-\epsilon) + \hat{\beta}(1-\epsilon)(\hat{\gamma}+\mu) + p\psi\beta(\mu+\eta)}{(\hat{\gamma}+\mu)\Big(2(1-\epsilon)r\psi + (1-\epsilon)(\gamma+\mu) + \psi(\mu+\eta)\Big)},$$

dır. Bu ifadelerin türevlerinin nümerik değerleri sayısal sonuçlar kısmında verilecek ve R_0'ın parametreler arasındaki ilişkisi sayısal olarak yorumlanacaktır.

5. OPTİMAL KONTROL PROBLEMİ

Salgın hastalıkların tedavisi oldukça maliyetli olabilir. Salgın hastalıkların yayılmasını engellemek için karantina, izolasyon ve test gereklidir. Fakat doğru zamanda ve doğru miktarlarda uygulanmazlarsa salgının devam etmesi mümkün olacağından salgını engellemek güç olacaktır.

Bulaşıcı hastalıkları incelemenin başlıca nedenlerinden biri, salgını kontrol altına almak ve nihayetinde salgını sona erdirmektir. Modeller, bu yaklaşımda, sınırlı kaynakların kullanımını optimize etmemize veya kontrol önlemlerini daha verimli bir şekilde planlamamıza yardımcı olan güçlü bir araç olabilir. Bir bulaşıcı hastalığı kontrol etmenin aşılama, tedavi, karantina ve farkındalık gibi birkaç yolu vardır [38]. Optimal kontrol teorisinin, müdehale stratejileri oluşturarak salgın hastalıkların yayılmasını azaltmanın yollarını anlamada oldukça başarılı bir araç olduğu kanıtlanmıştır. Salgın hastalığın yayılmasını engellemek için enfekte olmaya müsait olan bireylerin (S ve $\hat{S}$) ve hastalığı kapmış bulaştırma kapasitesine sahip bireylerin (I ve $\hat{I}$) yüksek oranda test uygulanması, karantinaya alınması veya izolasyonunun sağlanması gereklidir.

Burada hasta birey sayısını ve uygulanan stratejilerin maliyetini minimize etmeyi amaçlayan optimal kontrol stratejileri ortaya çıkarmak için optimal kontrol teorisini kullanıyoruz. Bu bölümde sadece karantina/izolasyon uygulandığında, sadece test yapıldığında ve her ikisi birlikte uygulandığında hasta birey sayısını en aza indirgemeyi amaçlayan optimal kontrol problemleri tanımlanmıştır.

5.1. Optimal Kontrol Problemi I

Salgın durumunda belli bir pozitif T zamanındaki hasta sayısını ve bu zamana kadar karantina/izolasyonunun uygulanmasını minimize etmeyi amaçlayan bir optimal kontrol stratejisi bulalım:

$$U_1 = \{u_1(t), u_2(t) : 0 \leqslant u_1(t), u_2(t) \leqslant 0.95, \quad t \in [0, T]\},$$

kontrol kümesini ele alalım. Herkesi karantinaya almak mümkün değildir. Dolayısıyla sınırlar $0 \leqslant u_1(t), u_2(t) \leqslant 0.95$, şeklinde alınmıştır [39]. Maliyet fonksiyonu,

$$J_1[u_1(t), u_2(t)] = \int_0^T \big(I(t) + \hat{I}(t) + \frac{w_1}{2}u_1^2(t) + \frac{w_2}{2}u_2^2(t)\big)dt,$$

şeklinde tanımlansın. Burada w_1 ve w_2 karantina uygulanması veya izolasyonun sağlanmasına bağlı ağırlık sabitidir. Tüm $u_1(t), u_2(t) \in U_1$ fonksiyonları içerisinde,

$$J_1[u_1^*, u_2^*] = \min_{u_1,u_2 \in U} J_1[u_1, u_2],$$

eşitliğini sağlayan $u_1^* = u_1^*(t)$ ve $u_2^* = u_2^*(t)$ kontrol fonksiyonunu bulmaya çalışalım. Eş. 3.1 sisteminin optimal kontrol problemine ait Hamiltonian fonksiyonu,

$$\begin{aligned} H = H(S(t), \hat{S}(t), I(t), \hat{I}(t), R(t), u_1(t), u_2(t)) &= I(t) + \hat{I}(t) + \frac{w_1}{2}u_1^2(t) + \frac{w_2}{2}u_2^2(t) \\ &+ \lambda_1(t)\bigg(- \theta S - (1-u_1(t))\beta\frac{S(I+p\hat{I})}{N} - \mu S + \eta\hat{S} + \wedge\bigg) \\ &+ \lambda_2(t)\bigg(\theta S - (1-u_2(t))\hat{\beta}\frac{\hat{S}(I+p\hat{I})}{N} - (\mu+\eta)\hat{S}\bigg) \\ &+ \lambda_3(t)\bigg((1-u_1(t))\beta\frac{S(I+p\hat{I})}{N} + (1-u_2(t))\hat{\beta}\frac{\hat{S}(I+p\hat{I})}{N} - (\alpha+\gamma+\mu)I\bigg) \\ &+ \lambda_4(t)\bigg(\alpha I - \hat{\gamma}\hat{I} - \mu\hat{I}\bigg) + \lambda_5(t)\bigg(\hat{\gamma}\hat{I} + \gamma I - \mu R\bigg), \end{aligned}$$

olur. Aşağıdaki teoremle H fonksiyonunu kullanarak optimalite koşulları elde edilecektir.

5.1.1. Teorem

$u_1^* = u_1^*(t)$ ve $u_2^* = u_2^*(t)$ Eş. 3.1 probleminin optimal kontrolü ve S^*, $\hat{S}^*$, I^*, $\hat{I}^*$ ve R^* da bu kontrole karşılık gelen çözüm olsun. Bu durumda $\lambda_1(t)$, $\lambda_2(t)$, $\lambda_3(t)$, $\lambda_4(t)$ ve $\lambda_5(t)$ adjoint değişkenleri vardır; öyle ki,

$$\begin{aligned} \lambda_1'(t) &= -\frac{\partial H}{\partial S} \\ &= \bigg((1-u_1(t))\beta(I+p\hat{I})\bigg(\frac{1}{N} - \frac{S}{N^2}\bigg)\bigg)(\lambda_1(t) - \lambda_3(t)) \\ &\quad + \bigg((1-u_2(t))\hat{\beta}\hat{S}\frac{(I+p\hat{I})}{N^2}\bigg)(\lambda_3(t) - \lambda_2(t)) + \lambda_1(t)(\theta+\mu) - \lambda_2(t)\theta, \\ \lambda_2'(t) &= -\frac{\partial H}{\partial \hat{S}} \\ &= \bigg((1-u_1(t))\beta S\frac{(I+p\hat{I})}{N^2}\bigg)(\lambda_3(t) - \lambda_1(t)) \\ &\quad + (1-u_2(t))\hat{\beta}(I+p\hat{I})\bigg(\frac{1}{N} - \frac{\hat{S}}{N^2}\bigg)(\lambda_2(t) - \lambda_3(t)) - \lambda_1(t)\eta + \lambda_2(t)(\mu+\eta), \\ \lambda_3'(t) &= -\frac{\partial H}{\partial I} \end{aligned}$$

$$
\begin{aligned}
&= -1 + \left(\frac{1}{N} - \frac{(I + p\hat{I})}{N^2}\right)\Big((1-u_1(t))\beta S(\lambda_1(t) - \lambda_3(t)) \\
&\quad +(1-u_2(t))\hat{\beta}\hat{S}(\lambda_2(t) - \lambda_3(t))\Big) + \lambda_3(t)(\alpha + \gamma + \mu) \\
&\quad -\lambda_4(t)\alpha - \lambda_5(t)\gamma, \\
\lambda_4'(t) &= -\frac{\partial H}{\partial \hat{I}} \\
&= -1 + \left(\frac{p}{N} - \frac{(I + p\hat{I})}{N^2}\right)\Big((1-u_1(t))\beta S(\lambda_1(t) - \lambda_3(t)) \\
&\quad +(1-u_2(t))\hat{\beta}\hat{S}(\lambda_2(t) - \lambda_3(t))\Big) + \lambda_4(t)(\hat{\gamma} + \mu) - \lambda_5(t)\hat{\gamma}, \\
\lambda_5'(t) &= -\frac{\partial H}{\partial R} \\
&= \left(\frac{(I + p\hat{I})}{N^2}\right)\Big((1-u_1(t))\beta S(\lambda_3(t) - \lambda_1(t)) \\
&\quad +(1-u_2(t))\hat{\beta}\hat{S}(\lambda_3(t) - \lambda_2(t))\Big) + \lambda_5(t)\mu,
\end{aligned} \tag{5.1}
$$

eşitliklerini ve $\lambda_i(T) = 0, i = 1, 2, \ldots, 5$ sınır koşullarını sağlar. Ayrıca Eş. 3.1 probleminin $u_1^* = u_1^*(t)$ ve $u_2^* = u_2^*(t)$ optimal kontrol çözümü,

$$
u_1^*(t) = \min\left\{\text{maks}\left\{0, \frac{-\beta S\dfrac{(I + p\hat{I})}{N}(\lambda_1(t) - \lambda_3(t))}{w_1}\right\}, 0.95\right\},
$$

$$
u_2^*(t) = \min\left\{\text{maks}\left\{0, \frac{-\hat{\beta}\hat{S}\dfrac{(I + p\hat{I})}{N}(\lambda_2(t) - \lambda_3(t))}{w_2}\right\}, 0.95\right\},
$$

biçimindedir.

İspat

$u_1^* = u_1^*(t)$ ve $u_2^* = u_2^*(t)$, Eş. 3.1 probleminin optimal kontrolü olsun. Optimal kontrolün varlığı için gerekli olan koşulları karakterize eden Pontryagin Maksimum Prensibini kullanacak olursak, sınır koşulları $\lambda_1(T) = \lambda_2(T) = \lambda_3(T) = \lambda_4(T) = \lambda_5(T) = 0$ biçiminde olacaktır. Diğer yandan,

$$
\lambda_1' = -\frac{\partial H}{\partial S}, \quad \lambda_2' = -\frac{\partial H}{\partial \hat{S}}, \quad \lambda_3' = -\frac{\partial H}{\partial I}, \quad \lambda_4' = -\frac{\partial H}{\partial \hat{I}} \text{ ve } \lambda_5' = -\frac{\partial H}{\partial R}, \tag{5.2}
$$

biçimindedir. Dolayısıyla adjoint sistem $S^*, \hat{S}^*, I^*, \hat{I}^*$ ve R^*, u_1^*, u_2^* a karşılık gelen çözümleri göstermek üzere Eş. 5.1 sistemi elde edilir. $u_1^* = u_1^*(t)$ ve $u_2^* = u_2^*(t)$'nin H'yi minimize etmesi gerektiğinden,

$$\begin{aligned}
\left.\frac{\partial H}{\partial u_1}\right|_{u_1=u_1^*} = 0 \quad &\Leftrightarrow \quad w_1 u_1^* + \lambda_1(t)\beta\frac{S(I+p\hat{I})}{N} - \lambda_3(t)\beta\frac{S(I+p\hat{I})}{N} = 0, \\
&\Leftrightarrow \quad w_1 u_1^* = -\lambda_1(t)\beta\frac{S(I+p\hat{I})}{N} + \lambda_3(t)\beta\frac{S(I+p\hat{I})}{N}, \\
&\Leftrightarrow \quad u_1^* = \frac{-\beta S\frac{(I+p\hat{I})}{N}(\lambda_1-\lambda_3)}{w_1},
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\left.\frac{\partial H}{\partial u_2}\right|_{u_2=u_2^*} = 0 \quad &\Leftrightarrow \quad w_2 u_2^* + \lambda_2(t)\hat{\beta}\frac{\hat{S}(I+p\hat{I})}{N} - \lambda_3(t)\hat{\beta}\frac{\hat{S}(I+p\hat{I})}{N} = 0, \\
&\Leftrightarrow \quad w_1 u_2^* = -\lambda_2(t)\hat{\beta}\frac{\hat{S}(I+p\hat{I})}{N} + \lambda_3(t)\hat{\beta}\frac{\hat{S}(I+p\hat{I})}{N}, \\
&\Leftrightarrow \quad u_2^* = \frac{-\hat{\beta}\hat{S}\frac{(I+p\hat{I})}{N}(\lambda_2-\lambda_3)}{w_1},
\end{aligned}$$

bulunur. Buradan

$$u_1^*(t) = \min\left\{\text{maks}\left\{0, \frac{-\beta S\frac{(I+p\hat{I})}{N}(\lambda_1-\lambda_3)}{w_1}\right\}, 0.95\right\},$$

ve

$$u_2^*(t) = \min\left\{\text{maks}\left\{0, \frac{-\hat{\beta}\hat{S}\frac{(I+p\hat{I})}{N}(\lambda_2-\lambda_3)}{w_2}\right\}, 0.95\right\},$$

elde edilir. Dolayısıyla teorem kanıtlanmış olur.

5.2. Optimal Kontrol Problemi II

Optimal kontrol problemi II'nin amacı test hızını optimize etmektir. Test hızı Eş. 3.1 modelinin içinde gizlidir. Test hızı olan r'yi modelde açıkça görebilmek için α yerine $r\psi$ ve θ yerine $r(1-\epsilon)$

yazarak optimal kontrol problemi tanımlayacağız. Oluşan yeni sistem:

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= -r(1-\epsilon)S - \beta\frac{S(I+p\hat{I})}{N} - \mu S + \eta\hat{S} + \wedge, \\
\frac{d\hat{S}}{dt} &= r(1-\epsilon)S - \hat{\beta}\frac{\hat{S}(I+p\hat{I})}{N} - (\mu+\eta)\hat{S}, \\
\frac{dI}{dt} &= \beta\frac{S(I+p\hat{I})}{N} + \hat{\beta}\frac{\hat{S}(I+p\hat{I})}{N} - (r\psi+\gamma+\mu)I, \\
\frac{d\hat{I}}{dt} &= r\psi I - \hat{\gamma}\hat{I} - \mu\hat{I}, \\
\frac{dR}{dt} &= \hat{\gamma}\hat{I} + \gamma I - \mu R,
\end{aligned} \tag{5.3}$$

şeklinde ifade edilir. Şimdi test hızını optimize etmek için devam edelim. Salgın durumunda belli bir pozitif T zamanındaki hasta sayısını ve bu zamanına kadar yapılması gereken test masraflarını minimize etmeyi amaçlayan optimal kontrol stratejisini bulalım:

$$U_2 = \{u_3(t) : 0 \leqslant u_3(t) \leqslant 1, \quad t \in [0,T]\},$$

kontrol kümesini ele alalım. Maliyet fonksiyonu,

$$J_2[u_3(t)] = \int_0^T \big(I(t) + \hat{I}(t) + \frac{w_3}{2}u_3^2\big)dt,$$

verilsin. Burada w_3 test hızına bağlı ağırlık sabitidir. Tüm $u_3(t) \in U_2$ fonksiyonları içerisinde,

$$J_2[u_3^*] = \min_{u_3 \in U_2} J_2[u_3],$$

eşitliğini sağlayan $u_3^* = u_3^*(t)$ kontrol fonksiyonunu bulmaya çalışalım. Eş. 5.3 optimal kontrol problemine ait Hamiltonian fonksiyonu,

$$\begin{aligned}
H = H(S(t),\hat{S}(t),I(t),\hat{I}(t),R(t),u_3(t)) &= I(t) + \hat{I}(t) + \frac{w_3}{2}u_3^2(t) \\
&+ \lambda_1(t)\bigg(- u_3(t)(1-\epsilon)S - \beta\frac{S(I+p\hat{I})}{N} - \mu S + \eta\hat{S} + \wedge\bigg) \\
&+ \lambda_2(t)\bigg(u_3(t)(1-\epsilon)S - \hat{\beta}\frac{\hat{S}(I+p\hat{I})}{N} - (\mu+\eta)\hat{S}\bigg) \\
&+ \lambda_3(t)\bigg(\beta\frac{S(I+p\hat{I})}{N} + \hat{\beta}\frac{\hat{S}(I+p\hat{I})}{N} - (u_3(t)\psi+\gamma+\mu)I\bigg)
\end{aligned}$$

$$+\lambda_4(t)\left(u_3(t)\psi I-\hat{\gamma}\hat{I}-\mu\hat{I}\right)+\lambda_5(t)\left(\hat{\gamma}\hat{I}+\gamma I-\mu R\right),$$

olur. Aşağıdaki teoremle H fonksiyonunu kullanarak optimalite koşulları elde edilecektir.

5.2.1. Teorem

$u_3^*=u_3^*(t)$ Eş. 5.3 probleminin optimal kontrolü ve S^*, $\hat{S}^*$, I^*, $\hat{I}^*$ ve R^* da bu kontrole karşılık gelen çözüm olsun. Bu durumda $\lambda_1(t)$, $\lambda_2(t)$, $\lambda_3(t)$, $\lambda_4(t)$, $\lambda_5(t)$ adjoint değişkenleri vardır; öyle ki,

$$\begin{aligned}
\lambda_1'(t) &= -\frac{\partial H}{\partial S}\\
&= \left(\beta(I+p\hat{I})\left(\frac{1}{N}-\frac{S}{N^2}\right)\right)(\lambda_1(t)-\lambda_3(t))+\left(\hat{\beta}\hat{S}\frac{(I+p\hat{I})}{N^2}\right)(\lambda_3(t)-\lambda_2(t))\\
&\quad +u_3(t)(1-\epsilon)(\lambda_1(t)-\lambda_2(t))+\lambda_1(t)\mu,\\
\lambda_2'(t) &= -\frac{\partial H}{\partial \hat{S}}\\
&= \left(\beta S\frac{(I+p\hat{I})}{N^2}\right)(\lambda_3(t)-\lambda_1(t))+\hat{\beta}(I+p\hat{I})\left(\frac{1}{N}-\frac{\hat{S}}{N^2}\right)(\lambda_2(t)-\lambda_3(t))\\
&\quad -\lambda_1(t)\eta+\lambda_2(t)(\mu+\eta),\\
\lambda_3'(t) &= -\frac{\partial H}{\partial I}\\
&= -1+\left(\frac{1}{N}-\frac{(I+p\hat{I})}{N^2}\right)\left(\beta S(\lambda_1(t)-\lambda_3(t))+\hat{\beta}\hat{S}(\lambda_2(t)-\lambda_3(t))\right)\\
&\quad +\lambda_3(t)(u_3(t)\psi+\gamma+\mu)-\lambda_4(t)u_3(t)\psi-\lambda_5(t)\gamma,\\
\lambda_4'(t) &= -\frac{\partial H}{\partial \hat{I}}\\
&= -1+\left(\frac{p}{N}-\frac{(I+p\hat{I})}{N^2}\right)\left(\beta S(\lambda_1(t)-\lambda_3(t))+\hat{\beta}\hat{S}(\lambda_2(t)-\lambda_3(t))\right)\\
&\quad +\lambda_4(t)(\hat{\gamma}+\mu)-\lambda_5(t)\hat{\gamma},\\
\lambda_5'(t) &= -\frac{\partial H}{\partial R}\\
&= \left(\frac{(I+p\hat{I})}{N^2}\right)\left(\beta S(\lambda_3(t)-\lambda_1(t))+\hat{\beta}\hat{S}(\lambda_3(t)-\lambda_2(t))\right)+\lambda_5(t)\mu,
\end{aligned}\tag{5.4}$$

eşitlikleri ve $\lambda_i(T)=0,\quad i=1,2,\ldots,5$ koşullarını sağlar. Ayrıca Eş. 5.3 probleminin $u_3^*=u_3^*(t)$ optimal kontrol çözümü,

$$u_3^*(t)=\min\left\{\text{maks}\left\{0,\frac{(1-\epsilon)S(\lambda_1(t)-\lambda_2(t))+\psi I(\lambda_3(t)-\lambda_4(t))}{w_3}\right\},1\right\},$$

biçiminde bulunur.

İspat

$u_3^* = u_3^*(t)$, Eş. 5.3 probleminin optimal kontrolü olsun. Optimal kontrolün varlığı için gerekli koşulları karakterize eden Pontryagin Maksimum Prensibini kullanacak olursa, sınır koşulları $\lambda_1(T) = \lambda_2(T) = \lambda_3(T) = \lambda_4(T) = \lambda_5(T) = 0$ biçiminde olacaktır. Diğer yandan,

$$\lambda_1' = -\frac{\partial H}{\partial S}, \quad \lambda_2' = -\frac{\partial H}{\partial \hat{S}}, \quad \lambda_3' = -\frac{\partial H}{\partial I}, \quad \lambda_4' = -\frac{\partial H}{\partial \hat{I}}, \quad \lambda_5' = -\frac{\partial H}{\partial R}, \tag{5.5}$$

biçimindedir. Dolayısıyla adjoint sistem $S^*, \hat{S}^*, I^*, \hat{I}^*$ ve R^*, u_3^*'e karşılık gelen çözümleri göstermek üzere Eş. 5.4 sistemi elde edilir. $u_3^* = u_3^*(t)$'nin H'yi minimize etmesi gerektiğinden,

$$\begin{aligned}
\left.\frac{\partial H}{\partial u_3}\right|_{u_3=u_3^*} = 0 \quad &\Leftrightarrow \quad w_3 u_3(t) - \lambda_1(t)(1-\epsilon)S + \lambda_2(t)(1-\epsilon)S - \lambda_3(t)\psi I + \lambda_4(t)\psi I = 0, \\
&\Leftrightarrow \quad w_3 u_3(t) = \lambda_1(t)(1-\epsilon)S - \lambda_2(t)(1-\epsilon)S + \lambda_3(t)\psi I - \lambda_4(t)\psi I, \\
&\Leftrightarrow \quad w_3 u_3(t) = (1-\epsilon)S(\lambda_1(t) - \lambda_2(t)) + \psi I(\lambda_3(t) - \lambda_4(t)), \\
&\Leftrightarrow \quad u_3(t) = \frac{(1-\epsilon)S(\lambda_1(t) - \lambda_2(t)) + \psi I(\lambda_3(t) - \lambda_4(t))}{w_3},
\end{aligned}$$

bulunur. Buradan

$$u_3^*(t) = \min\left\{\text{maks}\left\{0, \frac{(1-\epsilon)S(\lambda_1(t) - \lambda_2(t)) + \psi I(\lambda_3(t) - \lambda_4(t))}{w_3}\right\}, 1\right\},$$

elde edilir. Dolayısıyla teorem kanıtlanmış olur.

5.3. Optimal Kontrol Problemi III

Şimdi salgın durumunda $[0, T]$ zaman diliminde optimum test hızını bulmayı, gereken karantina ve izolasyonu minimize etmeyi amaçlayan bir optimal kontrol stratejisi bulalım:

$$U_3 = \{u_1(t), u_2(t), u_3(t) : 0 \leqslant u_1(t), u_2(t) \leqslant 0.95, 0 \leqslant u_3(t) \leqslant 1 \quad t \in [0, T]\},$$

kontrol kümesini ele alalım. Maliyet fonksiyonu

$$J_3[u_1(t,u_2(t),u_3(t))] = \int_0^T \big(I(t) + \hat{I}(t) + \frac{w_1}{2}u_1^2 + \frac{w_2}{2}u_2^2 + \frac{w_3}{2}u_3^2\big)dt,$$

şeklinde verilsin. Tüm $u_1(t), u_2(t), u_3(t) \in U_3$ fonksiyonları içersinde,

$$J_3[u_1^*, u_2^*, u_3^*] = \min_{u_1,u_2,u_3} J_3[u_1, u_2, u_3],$$

eşitliğini sağlayan $u_1^* = u_1^*(t), u_2^* = u_2^*(t)$ ve $u_3^* = u_3^*(t)$ kontrol fonksiyonunu bulmaya çalışalım. Eş. 5.3 optimal kontrol problemine ait Hamiltonian fonksiyonu,

$$\begin{aligned}
H &= H(S(t), \hat{S}(t), I(t), \hat{I}(t), R(t), u_1(t), u_2(t), u_3(t)) \\
&= I(t) + \hat{I}(t) + \frac{w_1}{2}u_1^2(t) + \frac{w_2}{2}u_2^2(t) + \frac{w_3}{2}u_3^2(t) \\
&+ \lambda_1(t)\bigg(- u_3(t)(1-\epsilon)S - (1-u_1(t))\beta\frac{S(I+p\hat{I})}{N} - \mu S + \eta\hat{S} + \wedge\bigg) \\
&+ \lambda_2(t)\bigg(u_3(t)(1-\epsilon)S - (1-u_2(t))\hat{\beta}\frac{\hat{S}(I+p\hat{I})}{N} - (\mu+\eta)\hat{S}\bigg) \\
&+ \lambda_3(t)\bigg((1-u_1(t))\beta\frac{S(I+p\hat{I})}{N} + (1-u_2(t))\hat{\beta}\frac{\hat{S}(I+p\hat{I})}{N} - (u_3(t)\psi + \gamma + \mu)I\bigg) \\
&+ \lambda_4(t)\bigg(u_3(t)\psi I - \hat{\gamma}\hat{I} - \mu\hat{I}\bigg) + \lambda_5(t)\bigg(\hat{\gamma}\hat{I} + \gamma I - \mu R\bigg),
\end{aligned}$$

olur. Aşağıdaki teoremle H fonksiyonunu kullanarak optimalite koşulları elde edilecektir.

5.3.1. Teorem

$u_1^* = u_1^*(t)$, $u_2^* = u_2^*(t)$ ve $u_3^* = u_3^*(t)$ Eş. 5.3 probleminin optimal kontrolü ve S^*, $\hat{S}^*$, I^*, $\hat{I}^*$ ve R^* da bu kontrole karşılık gelen çözüm olsun. Bu durumda öyle $\lambda_1(t)$, $\lambda_2(t)$, $\lambda_3(t)$, $\lambda_4(t)$, $\lambda_5(t)$ adjoint değişkenleri vardır; öyle ki,

$$\begin{aligned}
\lambda_1'(t) &= -\frac{\partial H}{\partial S} \\
&= \bigg((1-u_1(t))\beta(I+p\hat{I})\bigg(\frac{1}{N} - \frac{S}{N^2}\bigg)\bigg)(\lambda_1(t) - \lambda_3(t)) + \lambda_1(t)\mu \\
&\quad + \bigg((1-u_2(t))\hat{\beta}\hat{S}\frac{(I+p\hat{I})}{N^2}\bigg)(\lambda_3(t) - \lambda_2(t)) + u_3(t)(1-\epsilon)(\lambda_1(t) - \lambda_2(t)), \\
\lambda_2'(t) &= -\frac{\partial H}{\partial \hat{S}}
\end{aligned} \tag{5.6}$$

$$
\begin{aligned}
&= \left((1-u_1(t))\beta S\frac{(I+p\hat{I})}{N^2}\right)(\lambda_3(t)-\lambda_1(t)) \\
&\quad +(1-u_2(t))\hat{\beta}(I+p\hat{I})\left(\frac{1}{N}-\frac{\hat{S}}{N^2}\right)(\lambda_2(t)-\lambda_3(t))-\lambda_1(t)\eta+\lambda_2(t)(\mu+\eta), \\
\lambda_3'(t) &= -\frac{\partial H}{\partial I} \qquad (5.7)\\
&= -1+\left(\frac{1}{N}-\frac{(I+p\hat{I})}{N^2}\right)\Big((1-u_1(t))\beta S(\lambda_1(t)-\lambda_3(t)) \\
&\quad +(1-u_2(t))\hat{\beta}\hat{S}(\lambda_2(t)-\lambda_3(t))\Big)+\lambda_3(t)(u_3(t)\psi+\gamma+\mu) \\
&\quad -\lambda_4(t)u_3(t)\psi-\lambda_5(t)\gamma, \\
\lambda_4'(t) &= -\frac{\partial H}{\partial \hat{I}} \\
&= -1+\left(\frac{p}{N}-\frac{(I+p\hat{I})}{N^2}\right)\Big((1-u_1(t))\beta S(\lambda_1(t)-\lambda_3(t)) \\
&\quad +(1-u_2(t))\hat{\beta}\hat{S}(\lambda_2(t)-\lambda_3(t))\Big)+\lambda_4(t)(\hat{\gamma}+\mu)-\lambda_5(t)\hat{\gamma}, \\
\lambda_5'(t) &= -\frac{\partial H}{\partial R} \\
&= \left(\frac{(I+p\hat{I})}{N^2}\right)\Big((1-u_1(t))\beta S(\lambda_3(t)-\lambda_1(t)) \\
&\quad +(1-u_2(t))\hat{\beta}\hat{S}(\lambda_3(t)-\lambda_2(t))\Big)+\lambda_5(t)\mu,
\end{aligned}
$$

eşitlikleri ve $\lambda_i(T)=0, \quad i=1,2,\ldots,5$ koşullarını sağlar. Ayrıca Eş. 5.3 için $u_1^*=u_1^*(t)$, $u_2^*=u_2^*(t), u_3^*=u_3^*(t)$ fonksiyonları,

$$u_1^*(t)=\min\left\{\text{maks}\left\{0,\frac{-\beta S\frac{(I+p\hat{I})}{N}(\lambda_1-\lambda_3)}{w_1}\right\},0.95\right\},$$

$$u_2^*(t)=\min\left\{\text{maks}\left\{0,\frac{-\hat{\beta}\hat{S}\frac{(I+p\hat{I})}{N}(\lambda_2-\lambda_3)}{w_2}\right\},0.95\right\},$$

$$u_3^*(t)=\min\left\{\text{maks}\left\{0,\frac{(1-\epsilon)S(\lambda_1(t)-\lambda_2(t))+\psi I(\lambda_3(t)-\lambda_4(t))}{w_3}\right\},1\right\},$$

biçimindedir.

İspat

$u_1^* = u_1^*(t)$, $u_2^* = u_2^*(t)$ ve $u_3^* = u_3^*(t)$ Eş. 5.3 probleminin optimal kontrolü olsun. Optimal kontrolün varlığı için gerekli olan koşulları karakterize eden Pontryagin Maksimum Prensibini kullanacak olursak, sınır koşulları $\lambda_1(T) = \lambda_2(T)$ $\lambda_3(T) = \lambda_4(T) = \lambda_5(T) = 0$ biçiminde olacaktır. Diğer yandan,

$$\lambda_1' = -\frac{\partial H}{\partial S}, \quad \lambda_2' = -\frac{\partial H}{\partial \hat{S}}, \quad \lambda_3' = -\frac{\partial H}{\partial I}, \quad \lambda_4' = -\frac{\partial H}{\partial \hat{I}}, \quad \lambda_5' = -\frac{\partial H}{\partial R}, \tag{5.8}$$

biçimindedir. Dolayısıyla adjoint sistem $S^*, \hat{S}^*, I^*, \hat{I}^*$ ve R^*, u_1^*, u_2^*'ye karşılık gelen çözümleri göstermek üzere Eş. 5.7 sistemi elde edilir. $u_1^* = u_1^*(t)$, $u_2^* = u_2^*(t)$ ve $u_3^* = u_3^*(t)$'nin H'yi minimize etmesi gerektiğinden,

$$\begin{aligned}
\frac{\partial H}{\partial u_1}\Big|_{u_1=u_1^*} = 0 \quad &\Leftrightarrow \quad w_1 u_1^* + \lambda_1(t)\beta\frac{S(I+p\hat{I})}{N} - \lambda_3(t)\beta\frac{S(I+p\hat{I})}{N} = 0, \\
&\Leftrightarrow \quad w_1 u_1^* = -\lambda_1(t)\beta\frac{S(I+p\hat{I})}{N} + \lambda_3(t)\beta\frac{S(I+p\hat{I})}{N}, \\
&\Leftrightarrow \quad u_1^* = \frac{-\beta S\frac{(I+p\hat{I})}{N}(\lambda_1-\lambda_3)}{w_1},
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial H}{\partial u_2}\Big|_{u_2=u_2^*} = 0 \quad &\Leftrightarrow \quad w_2 u_2^* + \lambda_2(t)\hat{\beta}\frac{\hat{S}(I+p\hat{I})}{N} - \lambda_3(t)\hat{\beta}\frac{\hat{S}(I+p\hat{I})}{N} = 0, \\
&\Leftrightarrow \quad w_1 u_2^* = -\lambda_2(t)\hat{\beta}\frac{\hat{S}(I+p\hat{I})}{N} + \lambda_3(t)\hat{\beta}\frac{\hat{S}(I+p\hat{I})}{N}, \\
&\Leftrightarrow \quad u_2^* = \frac{-\hat{\beta}\hat{S}\frac{(I+p\hat{I})}{N}(\lambda_2-\lambda_3)}{w_1},
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial H}{\partial u_3}\Big|_{u_3=u_3^*} = 0 \quad &\Leftrightarrow \quad w_3 u_3(t) - \lambda_1(t)(1-\epsilon)S + \lambda_2(t)(1-\epsilon)S - \lambda_3(t)\psi I + \lambda_4(t)\psi I = 0, \\
&\Leftrightarrow \quad w_3 u_3(t) = \lambda_1(t)(1-\epsilon)S - \lambda_2(t)(1-\epsilon)S + \lambda_3(t)\psi I - \lambda_4(t)\psi I, \\
&\Leftrightarrow \quad w_3 u_3(t) = (1-\epsilon)S(\lambda_1(t)-\lambda_2(t)) + \psi I(\lambda_3(t)-\lambda_4(t)), \\
&\Leftrightarrow \quad u_3(t) = \frac{(1-\epsilon)S(\lambda_1(t)-\lambda_2(t)) + \psi I(\lambda_3(t)-\lambda_4(t))}{w_3},
\end{aligned}$$

bulunur. Buradan

$$u_1^*(t) = \min\left\{\text{maks}\left\{0, \frac{-\beta S\frac{(I+p\hat{I})}{N}(\lambda_1-\lambda_3)}{w_1}\right\}, 0.95\right\},$$

$$u_2^*(t) = \min\left\{\text{maks}\left\{0, \frac{-\hat{\beta}\hat{S}\frac{(I+p\hat{I})}{N}(\lambda_2-\lambda_3)}{w_2}\right\}, 0.95\right\},$$

$$u_3^*(t) = \min\left\{\text{maks}\left\{0, \frac{(1-\epsilon)S(\lambda_1(t)-\lambda_2(t))+\psi I(\lambda_3(t)-\lambda_4(t))}{w_3}\right\}, 1\right\},$$

elde edilir. Dolayısıyla teorem kanıtlanmış olur.

Bir sonraki bölümde oluşturduğumuz model ve optimal kontrol problemi için sayısal sonuçlar ile devam edeceğiz.

6. SAYISAL SONUÇLAR

Bu bölümün birinci kısmında, önerdiğimiz matematiksel modelin sayısal sonuçlarını vereceğiz ve biyolojik olarak yorumlayacağız. Bunun için önerdiğimiz matematiksel modelin Euler, ikinci mertebeden Runge Kutta ve dördüncü mertebeden Runge Kutta yöntemlerini kullanarak MATLAB programı yardımıyla çözeceğiz. Bu bölümün ikinci kısmında olusturduğumuz optimal kontrol problemi için sayısal sonuçlar vereceğiz.

Yapılan tüm nümerik çözümlemeleri MATLAB programında bulunan ODE (ode45) paketi ile karşılaştıracağız. Bu çalışmada Cristiana J. Silva'nın "Numerical Optimal Control of HIV Transmission in Octave/MATLAB" makalesindeki MATLAB kodundan faydalanılmıştır [40]. Öncelikle olarak Euler, Runge Kutta2 ve Runge Kutta 4 yöntemlerini açıklayalım.

Euler Yöntemi: Bu metot Runge-Kutta metotlarının en basit olanıdır. Euler yöntemi, 1. basamaktan Taylor yöntemi olup,

$$u^{'} = f(t,u), \tag{6.1}$$

$$u(t_0) = u_0, \tag{6.2}$$

başlangıç değer problemi için,

$$u_{n+1} = u_n + hf(t_n, u_n), \tag{6.3}$$

$n = 0, 1, 2, \ldots$ için denklemi kullanılır [41].

Runge Kutta Yöntemi: i'inci mertebe Runge Kutta metodu içi Eş. 6.3 ün genel formunda yazılabilir:

$$v_{n+1} = v_n + \phi(u_n, v_n, h)h. \tag{6.4}$$

Burada

$$\phi(u_n, v_n, h) = a_1k_1 + a_2k_2 + \ldots + a_ik_i,$$

a_i'lar sabittir, k_i'ler ise aşağıdaki gibidir.

$$
\begin{aligned}
k_1 &= f(u_n, v_n), \\
k_2 &= f(u_n + p_1 h, v_n + q_{11} k_1 h), \\
k_3 &= f(u_n + p_2 h, v_n + q_{21} k_1 h + q_{22} k_2 h), \\
&\vdots \\
k_i &= f(u_n + p_{i-1} h, v_n + q_{i-1,1} k_1 h + q_{i-1,2} k_2 h + \ldots + q_{i-1,i-1} k_{i-1} h).
\end{aligned}
$$

Burada p ve q'lar sabittir [41].

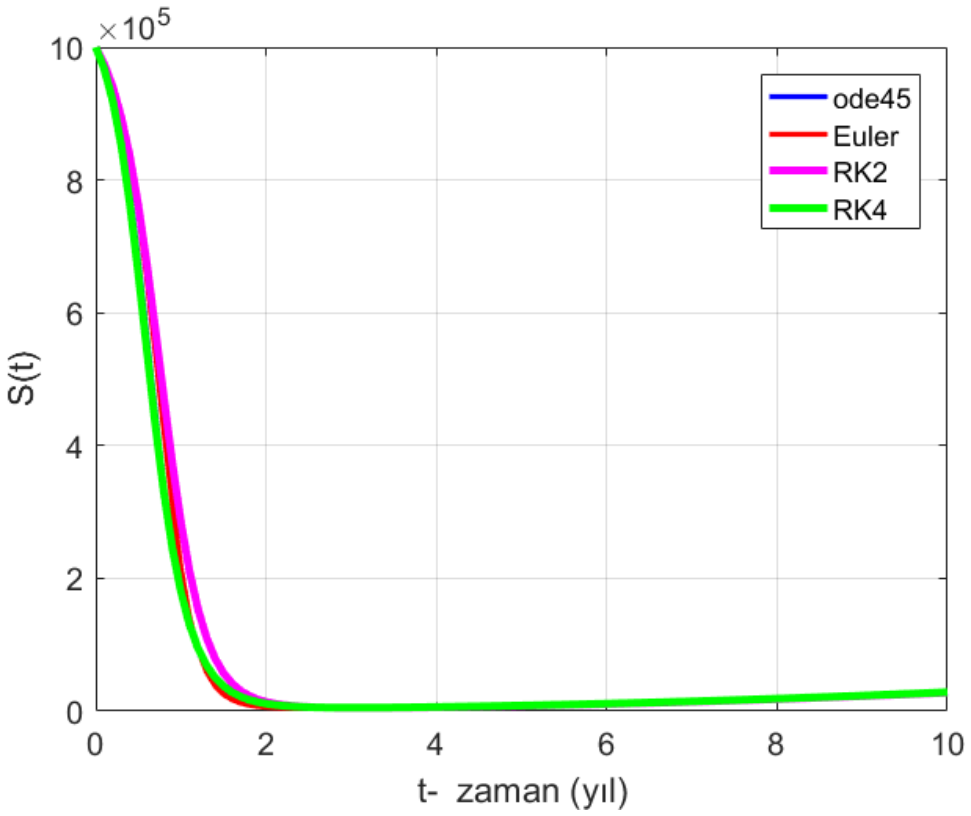
- İkinci Dereceden Runge Kutta
  Eş. 6.4'in ikinci dereceden versiyonu $n = 0, 1, 2, \ldots$ için,
  $$
  \begin{aligned}
  k_1 &= f(u_n, v_n), \\
  k_2 &= f(u_n + p_1 h, v_n q_{11} k_1 h), \\
  v_{n+1} &= v_n + (a_1 k_1 + a_2 k_2) h,
  \end{aligned}
  $$
  şeklindedir.
- Dördüncü Dereceden Runge Kutta
  Eş. 6.4'in dördüncü dereceden versiyonu $n = 0, 1, 2, \ldots$ için,
  $$
  \begin{aligned}
  k_1 &= f(u_n, v_n), \\
  k_2 &= f(u_n + \frac{1}{2} h, v_n + \frac{1}{2} k_1 h), \\
  k_3 &= f(u_n + \frac{1}{2} h, v_n + \frac{1}{2} k_2 h), \\
  k_4 &= f(u_n + h, v_n + k_3 h), \\
  v_{n+1} &= v_n + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) h,
  \end{aligned}
  $$
  şeklindedir [41].

6.1. Kusurlu Testlerle Bulaşıcı Hastalık Modelinin Sayısal Sonuçları

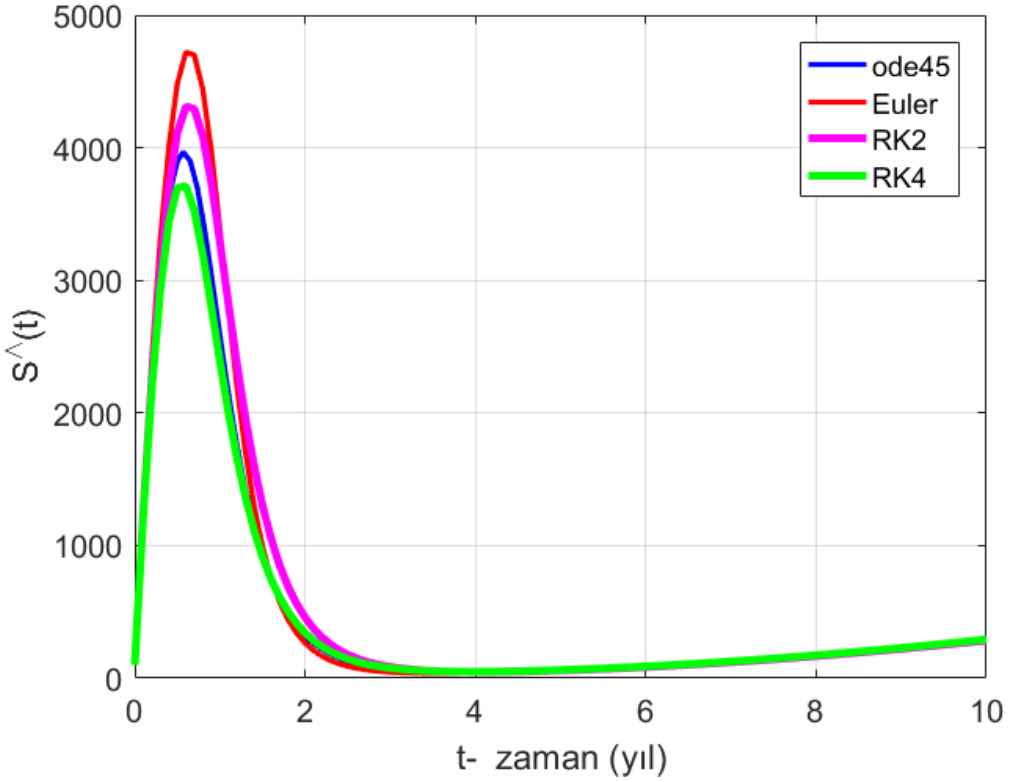
Bu kısımda Eş. 3.1 sistemi için sayısal sonuçlar elde edeceğiz. Zaman aralığı olarak $T = 0$'dan $T = 10$'a kadar süren 10 yıllık bir süreç kullanılmıştır. Literatürdeki çalışmalara dayanarak parametre değerleri için biyolojik olarak anlamlı değerler seçilmiştir ve parametre değerleri Çizelge 6.1'de verilmiştir [24]. $S(0) = 1000000$, $\hat{S}(0) = 100$, $I(0) = 50000$, $\hat{I}(0) = 1000$ ve $R(0) = 10$ başlangıç koşulları dikkate alınmıştır.

Parametreler	Açıklama	Değerleri
β	S Durumunda hastalığı bulaştırma hızı	5
$\hat{\beta}$	$\hat{S}$ Durumunda hastalığı bulaştırma hızı	$(0.5).\beta$
γ	I Durumunda iyileşme hızı	0.29
$\hat{\gamma}$	$\hat{I}$ Durumunda iyileşme hızı	0.5
μ	Ölüm hızı	$1/70$
η	$\hat{S}$ Durumundan S durumuna geri dönüş hızı	0.9
$\alpha = r\psi$	$\hat{I}$ Durumuna girme hızı	0.2188
$\theta = r(1-\epsilon)$	$\hat{S}$ Durumuna girme hızı	0.0125
p	Enfekte kişilerin kendini koruma hızı	0.5
$\wedge$	Popülasyona katılım hızı	10000
r	Test hızı	0.25
ϵ	Test özgünlüğü	0.95
ψ	Test hassasiyeti	0.875

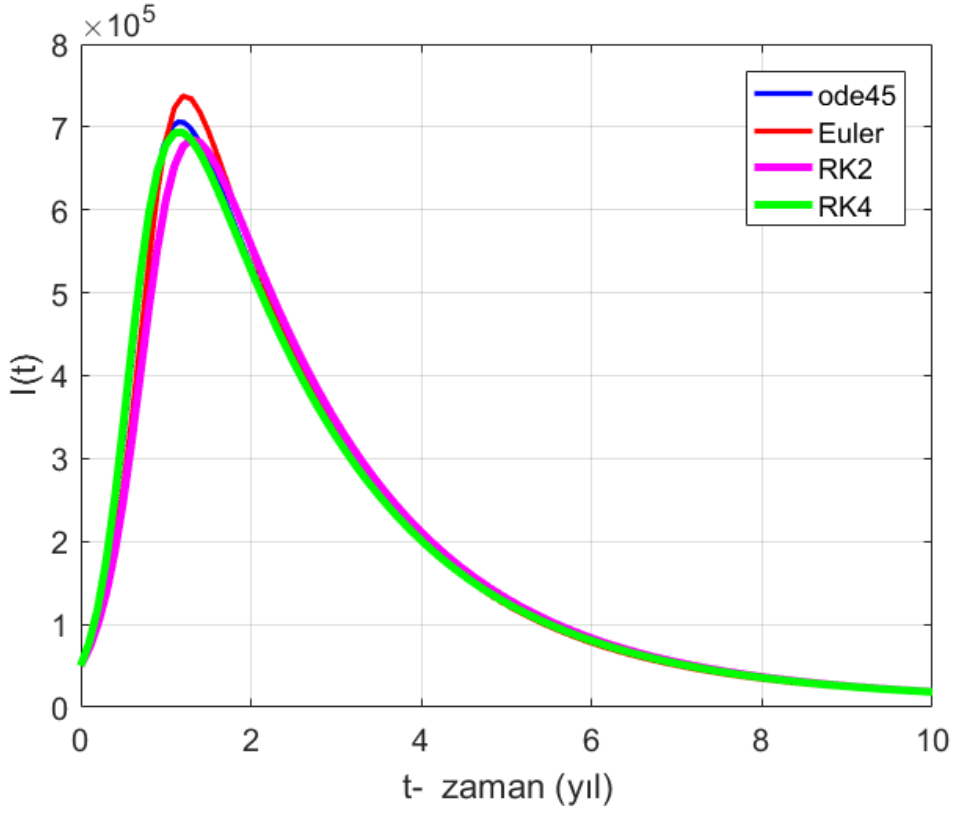
Çizelge 6.1. Parametre değerleri



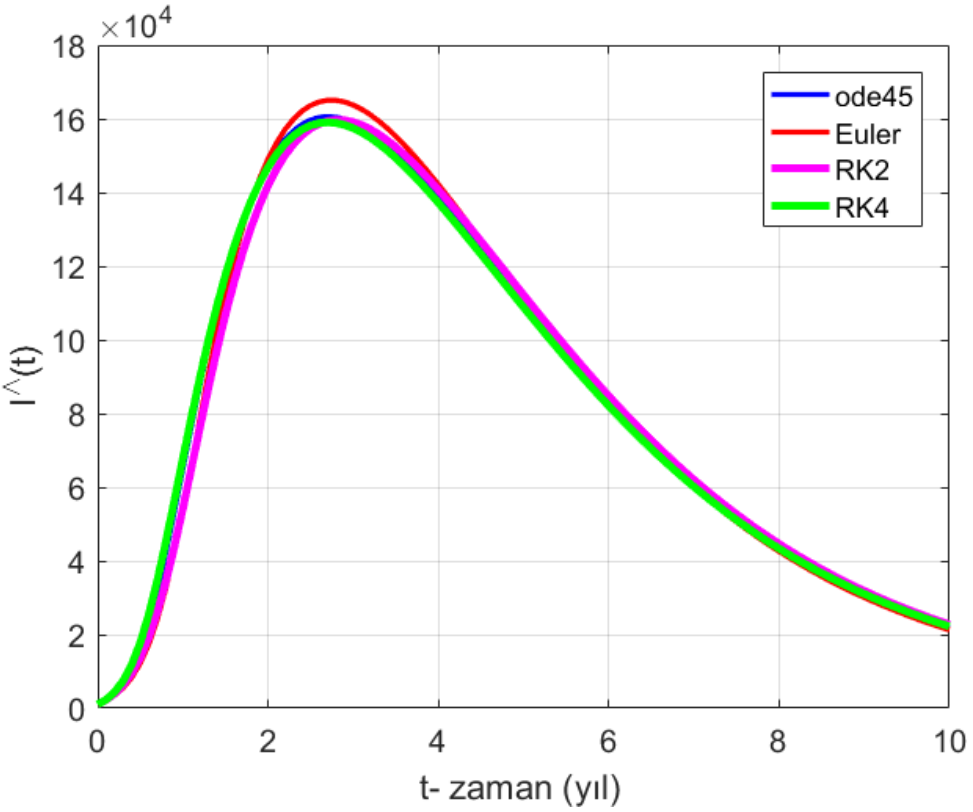
Şekil 6.1. $S(t)$ için ode45, Euler, Runge Kutta 2 ve Runge Kutta 4 sonuçlarının karşılaştırılması



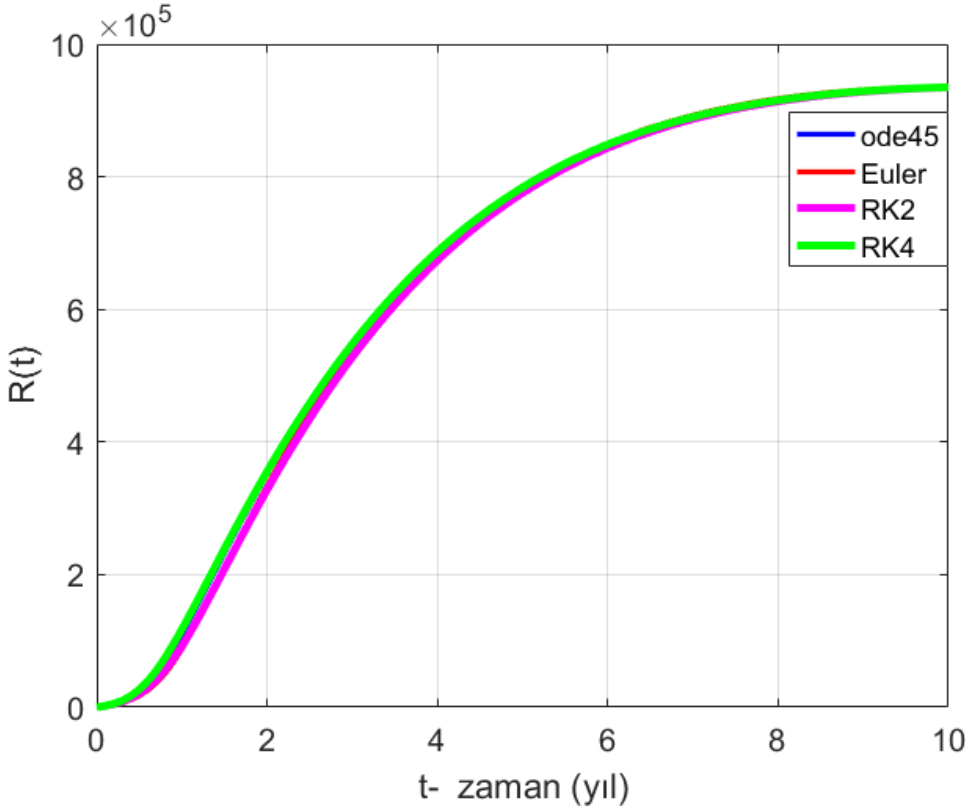
Şekil 6.2. $\hat{S}(t)$ için ode45, Euler, Runge Kutta 2 ve Runge Kutta 4 sonuçlarının karşılaştırılması



Şekil 6.3. $I(t)$ için ode45, Euler, Runge Kutta 2 ve Runge Kutta 4 sonuçlarının karşılaştırılması



Şekil 6.4. $\hat{I}(t)$ için ode45, Euler, Runge Kutta 2 ve Runge Kutta 4 sonuçlarının karşılaştırılması



Şekil 6.5. $R(t)$ için ode45, Euler, Runge Kutta 2 ve Runge Kutta 4 sonuçlarının karşılaştırılması

Grafiklere bakıldığında Şekil 6.3'te enfekte birey sayısının bir anda yükseldiğini, bir noktada zirve yaptığını ve sonrasında azaldığını görüyoruz. Şekil 6.4'te ise testi pozitif sonuç veren enfekte bireylerin sayısında hızla bir artış olduğunu, bir noktada zirve yaptığını ve daha sonrasında giderek azaldığını görüyoruz.

Şekil 6.1 ve Şekil 6.2'deki hasssas bireylerdeki azalışın sebebi sağlıklı bireylerin çok hızlı bir şekilde enfekte olduğunu, hastalığa maruz kaldığından dolayı azalışını gösterir. Şekil 6.5 ise iyileşen bireylerin zaman içinde arttığını enfekte bireylerin zamanla iyileştiği sonucuna ulaşırız. Bu sonuçlara dayanarak bir salgının olduğunu söyleyebiliriz.

Şimdi ise, elde ettiğimiz sonuçların MATLAB programında bulunan ode45'e göre tutarlılığını inceliyoruz. Grafiklere bakıldığında bu nümerik sonuçlardan elde edildiği üzere daha uzak sonuç veren Euler yöntemidir. Yine nümerik sonuçlardan elde edildiği üzere Runge Kutta 4 ile ode45 tutarlı bir sonuç vermektedir. Bu da Runge Kutta 4 yönteminin daha iyi bir sonuç verdiği anlamına gelir. Bu yüzden bir sonraki bölümde optimal kontrol problemi için Runge Kutta 4 yöntemi uygulanmıştır.

R_0 değeri, Çizelge 6.1'deki değerlere göre hesaplandığında $R_0 = 11.5145$ olarak bulunur. $R_0 > 1$ olduğundan, enfekte bir bireyin ortalama 11 kişiyi enfekte edeceği anlamına gelir. Bu durumda salgın olur. Parametre değerleri ile R_0'ın ψ, ϵ ve r'ye göre kısmi türevlerini hesaplayalım:

$$\begin{aligned} \partial_\psi R_0(\psi, \epsilon, r) &= -3.1958 < 0, \\ \partial_\epsilon R_0(\psi, \epsilon, r) &= 1.5425 > 0, \\ \partial_r R_0(\psi, \epsilon, r) &= -11.4939 < 0. \end{aligned}$$

Test hızı (r) ile test hassasiyetinin (ψ) artması R_0'ı düşürür. Test özgünlüğü (ϵ) arttıkça, R_0 artar.

6.2. Optimal Kontrol Problemlerinin Sayısal Sonuçları

Optimal kontrol probleminin nümerik çözümü Forward-Backward-Sweep metodu ile yapıldı [35]. Bu metodun adımları şu şekildedir.

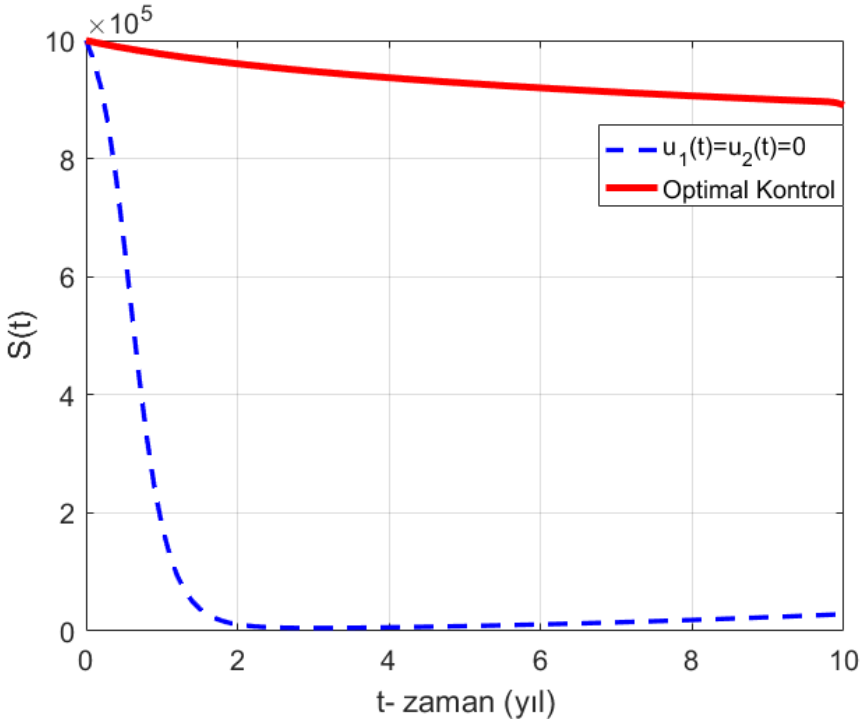
1. $[0, T]$ aralığında $u^*(t)$ optimal kontrolü için bir tahmin yapılır.

2. $x(0) = x_0 = (S, \hat{S}, I, \hat{I}, R)$ başlangıç koşulu ve u kullanılarak sistem ileri yönde çözülür.
3. $\lambda(T) = (\lambda_1(T), \lambda_2(T), \lambda_3(T), \lambda_4(T), \lambda_5(T)) = (0, 0, 0, 0, 0)$ sınır koşulları kullanılarak adjoint sistem $t = T$'den $T = 0$'a doğru geri yönde çözülür.
4. 2. ve 3. adım sonunda bulunan $x = (S, \hat{S}, I, \hat{I}, R)$ ve $\lambda = (\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5)$ değerleri ile $u(t)$ güncellenir.
5. Yakınsaklık kontrol edilir. Yakınsaklık için $x_i = \delta \parallel x_i \parallel - \parallel (x_{old})_i - x_i \parallel$, $u_j = \delta \parallel u_j \parallel - \parallel (u_{old})_j - u_j \parallel$ ve $\lambda_i = \delta \parallel \lambda_i \parallel - \parallel (\lambda_{old})_i - \lambda_i \parallel$, $i = 1, 2, 3, 4, 5$, $j = 1, 2, 3$ $\min(x_i, \lambda_i, u_j) > 0$ koşulunun sağlanması gereklidir. Aksi taktirde 2. adıma geri dönülür [35].

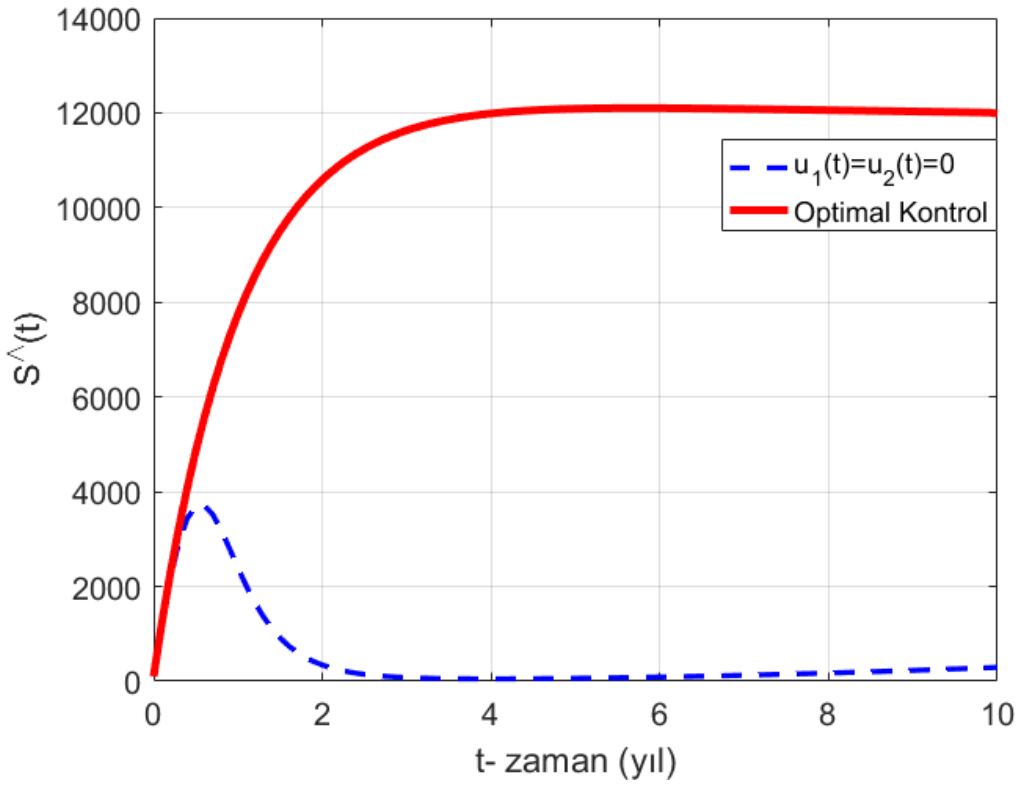
Bu bölümde, Eş. 3.1 modeli için optimal kontrol stratejilerinin nümerik çözümlemelerinin sonuçlarını sunuyoruz. Optimal kontrol problemlerinde Runge Kutta 4 metodu kullanılmıştır. Bu kısımda optimal kontrol uygulamadan önce ve optimal kontrol uygulandıktan sonraki durumlar karşılaştırılmıştır.

6.2.1. Optimal kontrol problemi I

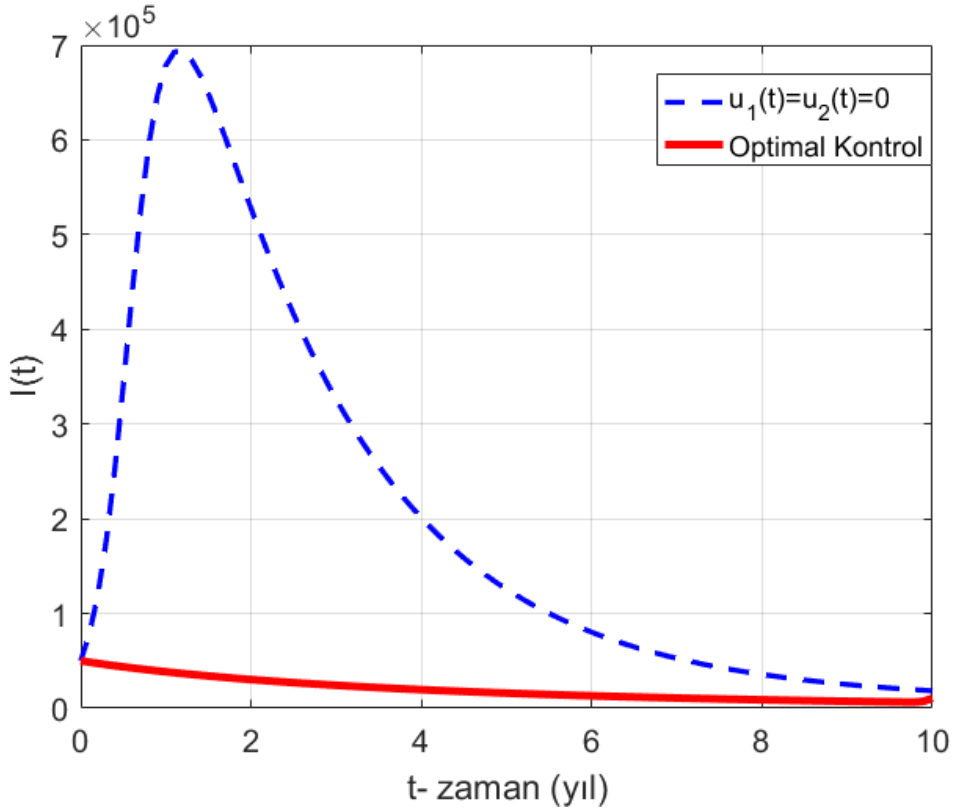
$S(0) = 1000000$, $\hat{S}(0) = 100$, $I(0) = 50000$, $\hat{I}(0) = 1000$ ve $R(0) = 10$ başlangıç koşulları dikkate alınmıştır. Optimal kontrol uygulamadan önceki çözümler $u_1(t) = u_2(t) = 0$ şeklinde ve mavi kesikli çizgiler ile gösterilmiştir. Optimal kontrol uyguladığımız çözümler ise kırmızı çizgiler ile gösterilmiştir.



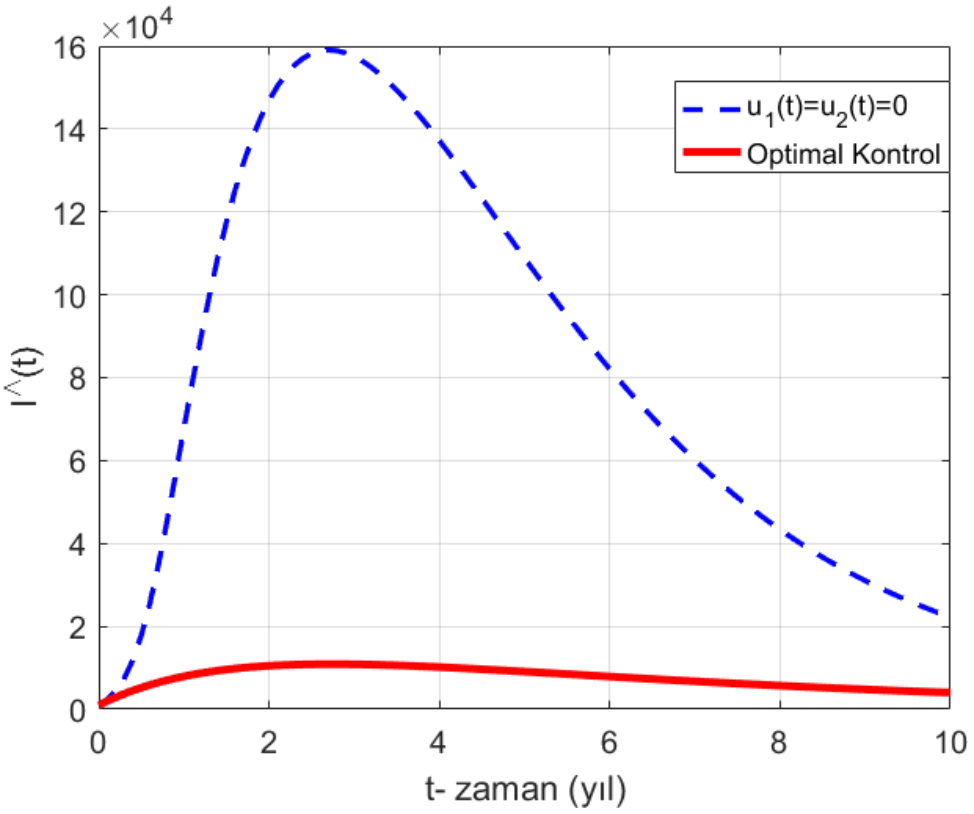
Şekil 6.6. $S(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması



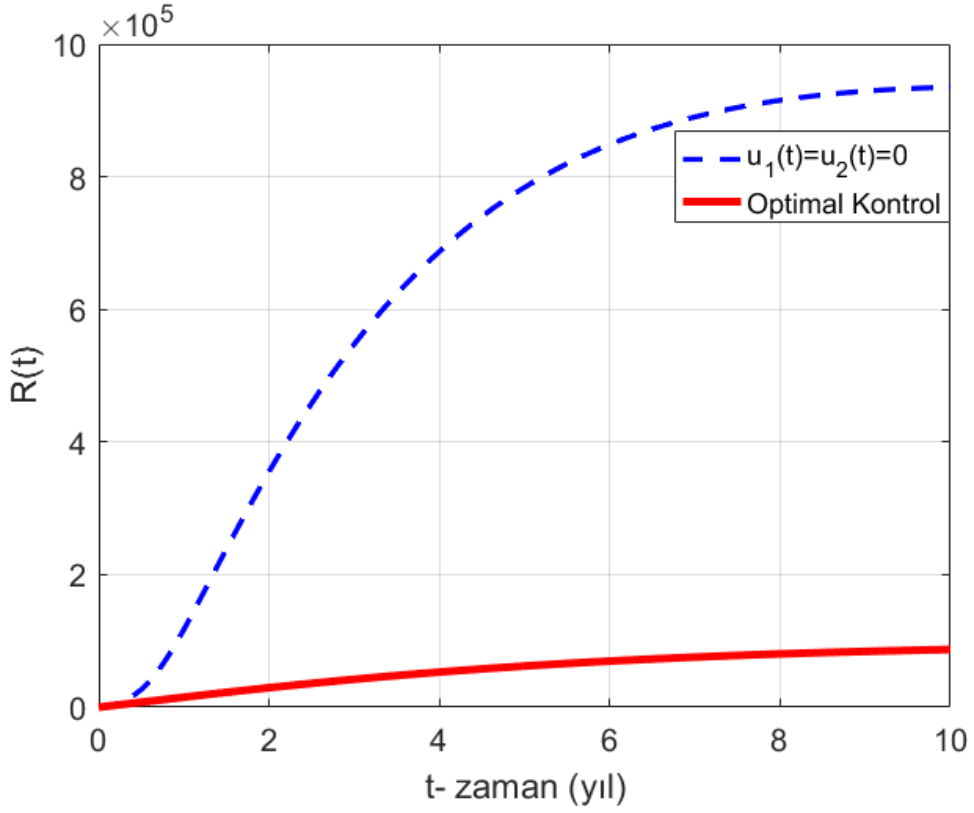
Şekil 6.7. $\hat{S}(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması



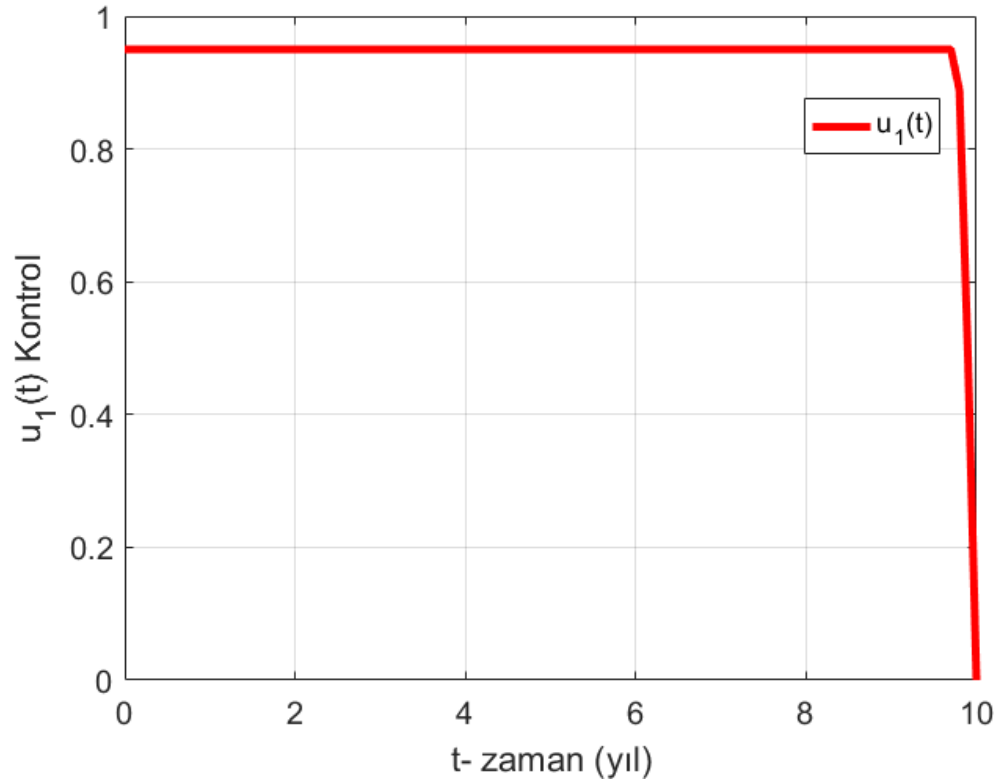
Şekil 6.8. $I(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması



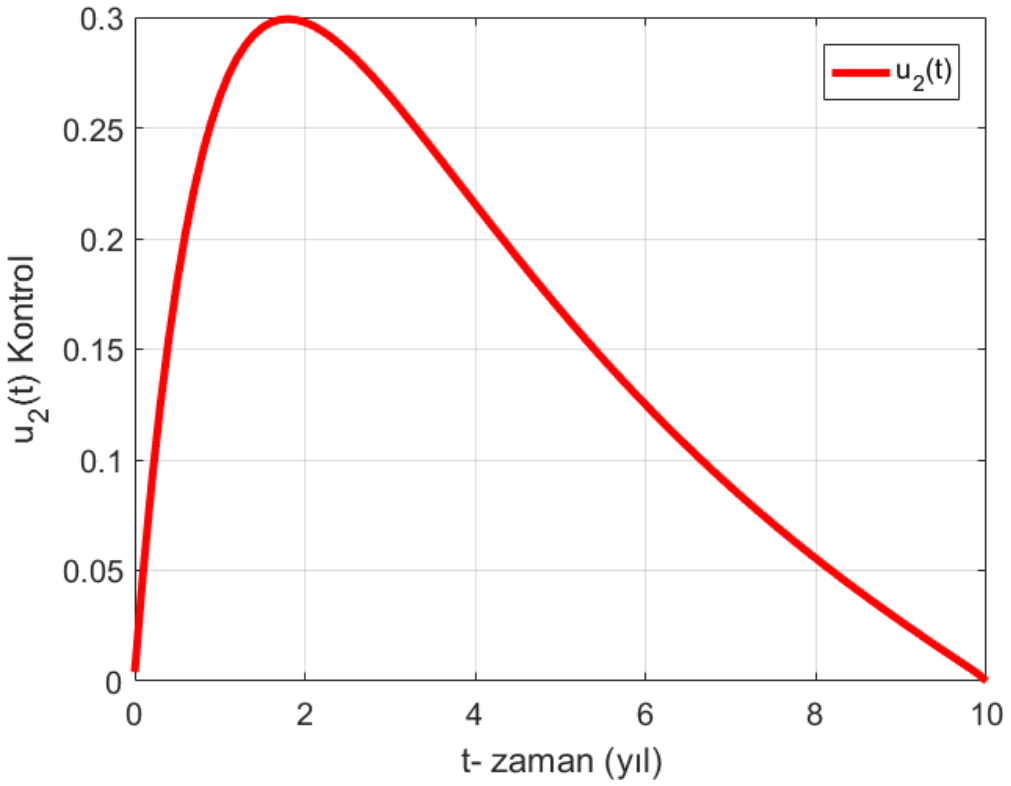
Şekil 6.9. $\hat{I}(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması



Şekil 6.10. $R(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması



Şekil 6.11. $u_1(t)$ fonksiyonu



Şekil 6.12. $u_2(t)$ fonksiyonu

Optimal kontrol problemi tanımlarken amacımız toplam hasta birey sayısını azaltmayı amaçlamaktır. Uyguladığımız karantina veya izolasyon sonucunda oluşan grafikler yukardaki gibidir. Şekil 6.8 ve Şekil 6.9'daki grafiklerden görüyoruz ki hasta birey sayısı olan $I(t)$ ve $\hat{I}(t)$ azalış göstermiştir. Şekil 6.6 ve Şekil 6.7'de hasta birey sayısının azalması ile hassas birey sayısında bir artış gözlemlenmektedir. Şekil 6.10'da hastalanan birey sayısı azalınca iyileşen birey sayısının azaldığı görülür. Uyguladığımız optimal kontrol problemi düzgün sonuç vermiştir.

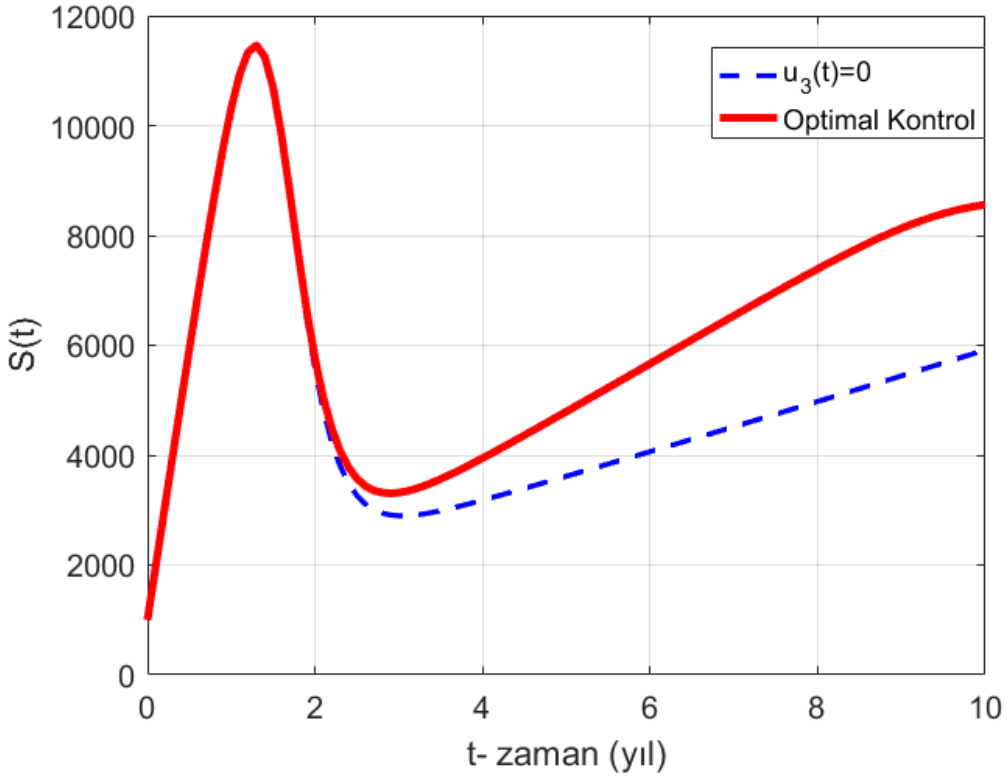
$u_1(t)$ fonksiyonu sağlıklı bireyler ile enfekte bireylerin temasını azaltmaya yöneliktir. Şekil 6.11'de görüldüğü üzere yaklaşık 10 yıl boyunca karantina veya izolasyon uygulanması anlamına gelir. Bu durumda da çok ciddi bir salgın olduğu gözlemlenebilir. Zaman geçtikçe kontrol altına alınması güç olacaktır. Böylece karantina veya izolasyonun çok ciddi bir şekilde uygulanması gereklidir.

$u_2(t)$ fonksiyonu sağlıklı olup test sonucu pozitif olarak değerlendirilen bireylerin enfekte bireyler ile temasını azaltmaya yöneliktir. Şekil 6.12'den görüldüğü üzere bu bireylere daha az karantina veya izolasyon uygulanabilir. Buradaki bireyler enfekte değiller; fakat, bu kendilerini enfekte bireylerden daha iyi korudukları anlamına gelir.

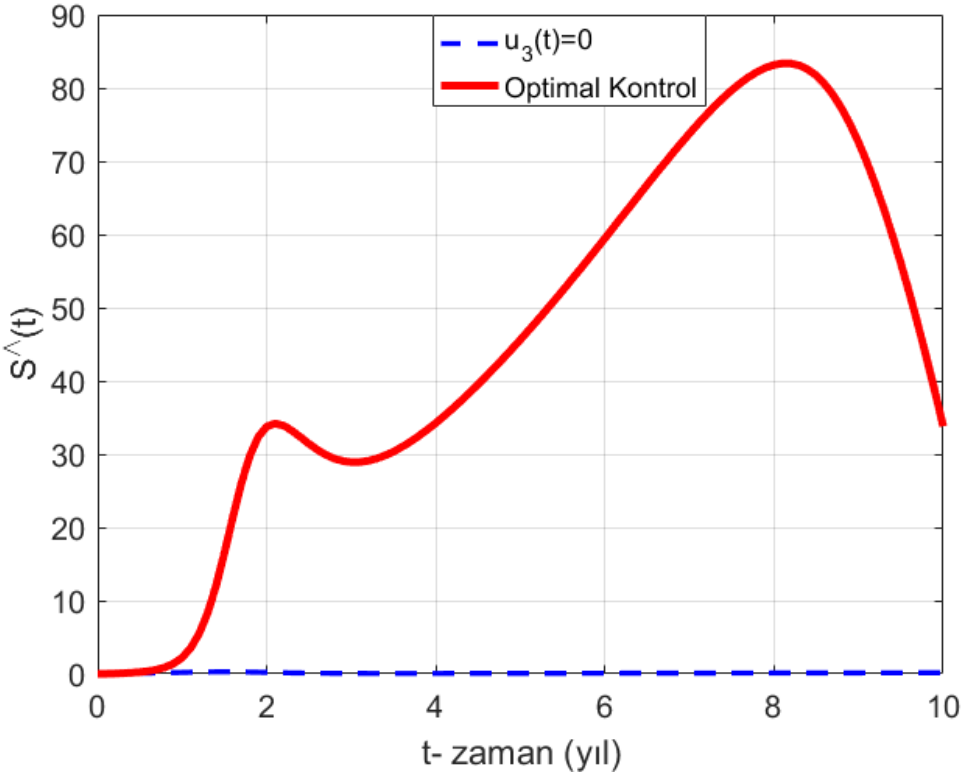
6.2.2. Optimal kontrol problemi II

Değerler Çizelge Eş. 6.1'ye göre alınmıştır. $S(0) = 1000$, $\hat{S}(0) = 0$, $I(0) = 1$, $\hat{I}(0) = 1$ ve $R(0) = 0$ başlangıç koşulları dikkate alınmıştır. Çizelge 6.1'den farklı olarak $r = 0.0009$ seçilmiştir. Optimal kontrol uygulamadan önceki çözümler $u_3(t) = 0$ şeklinde ve mavi kesikli çizgiler ile gösterilmiştir. Optimal kontrol uyguladığımız çözümler ise kırmızı çizgiler ile gösterilmiştir. Buradaki R_0 değeri 16.4017'dir. Toplam nüfus 1002 olarak alınmıştır. Bu nüfusta toplam 2 enfekte birey varsa hastalık artacaktır.

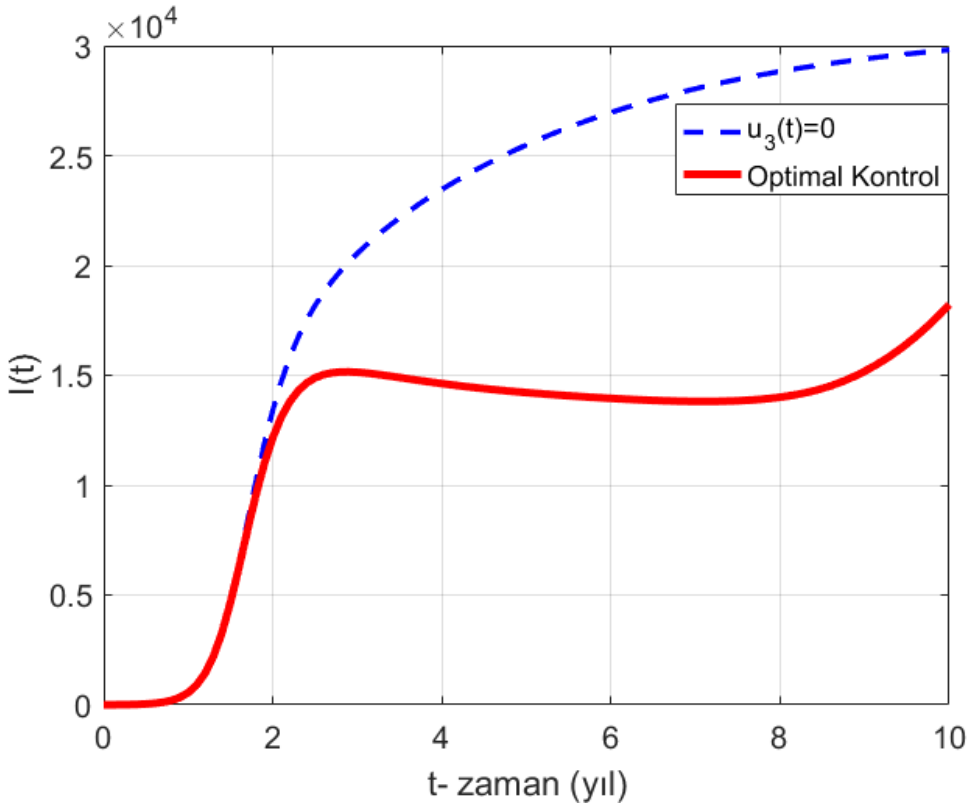
Bu bölümde test hızı optimize edilmiştir. Buradaki asıl hedefimiz toplam enfekte birey sayısını ve test yapma maliyetini en aza indirgemektir.



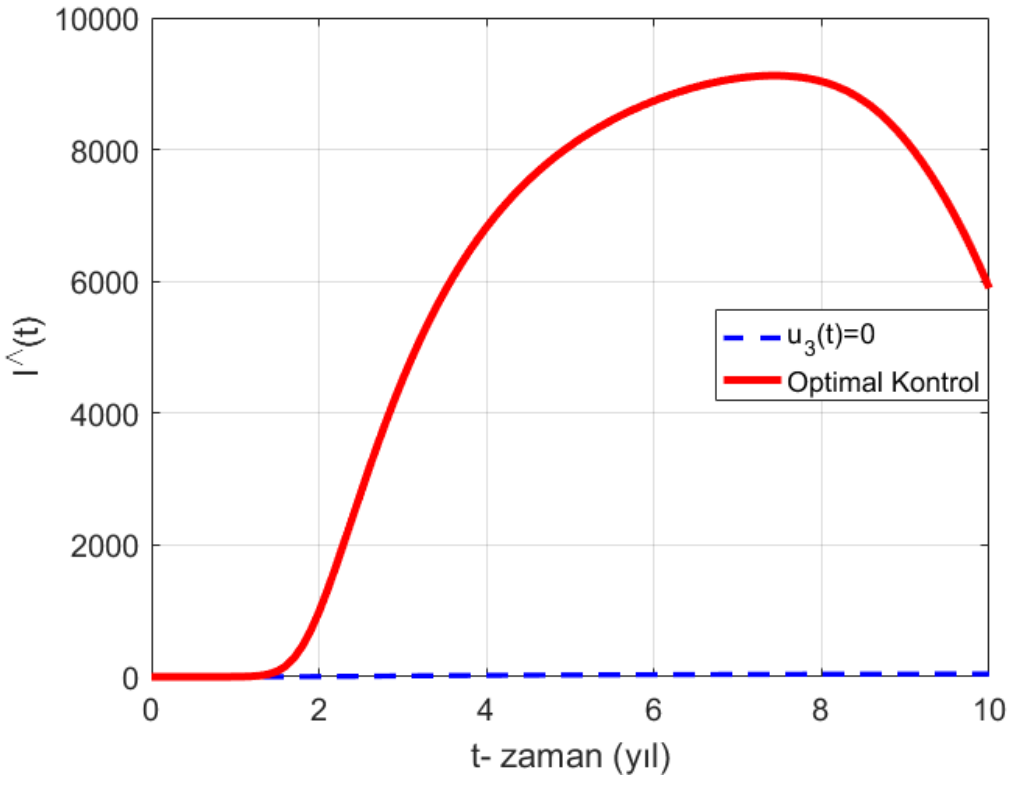
Şekil 6.13. $S(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması



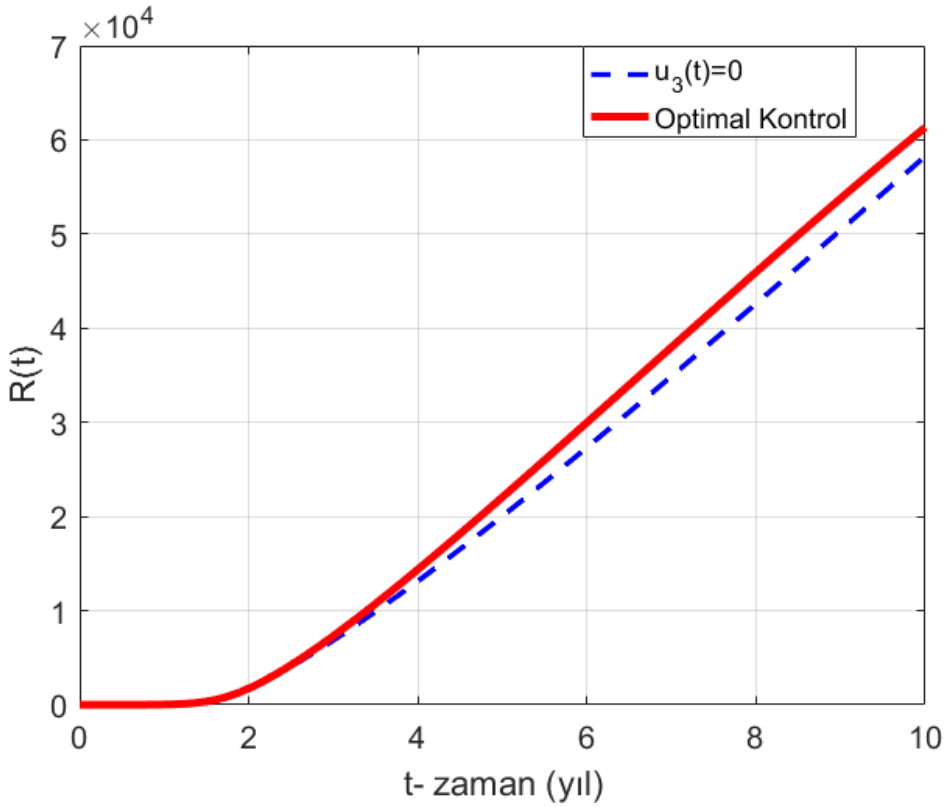
Şekil 6.14. $\hat{S}(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması



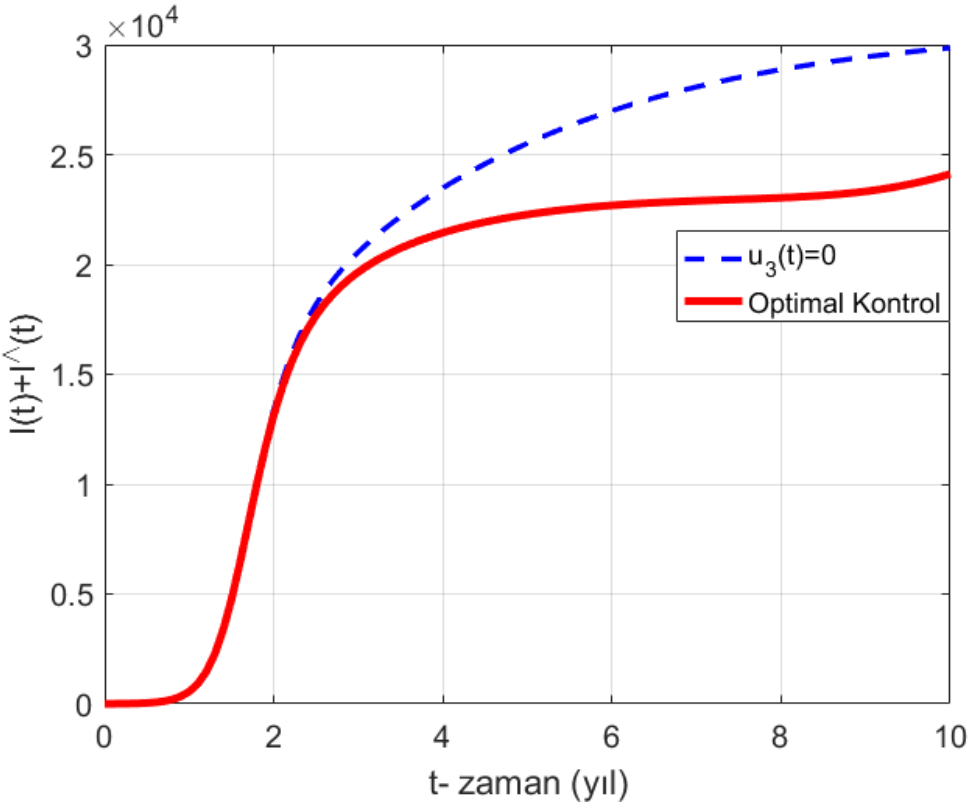
Şekil 6.15. $I(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması



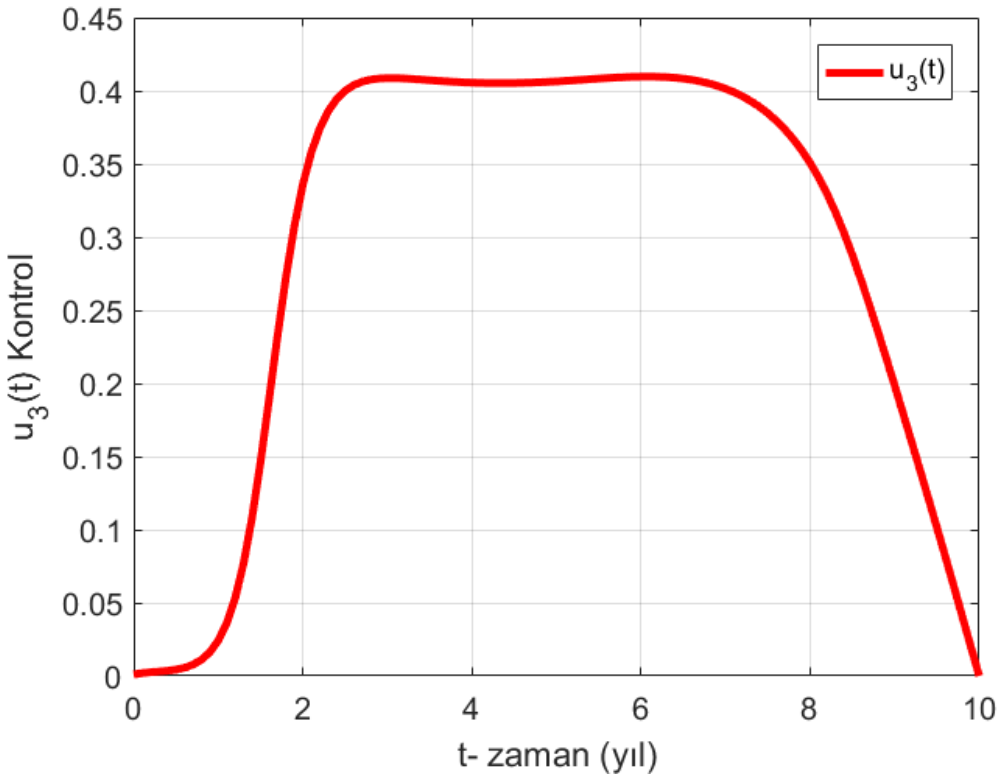
Şekil 6.16. $\hat{I}(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması



Şekil 6.17. $R(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması



Şekil 6.18. $I(t) + \hat{I}(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması

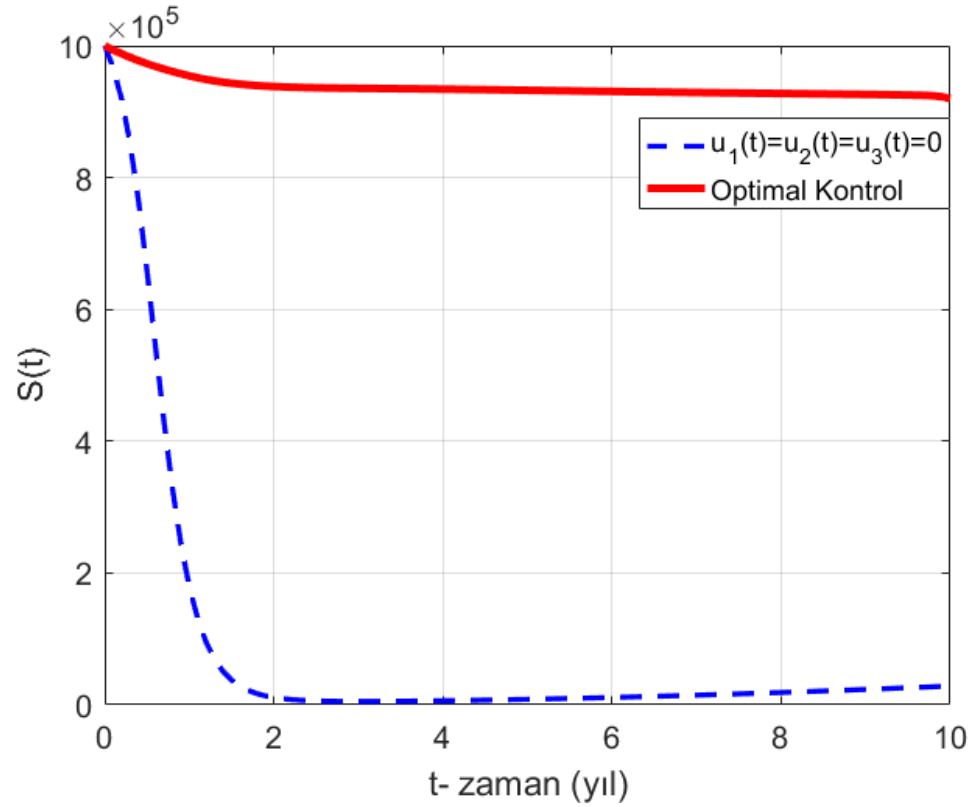


Şekil 6.19. $u_3(t)$ fonksiyonu

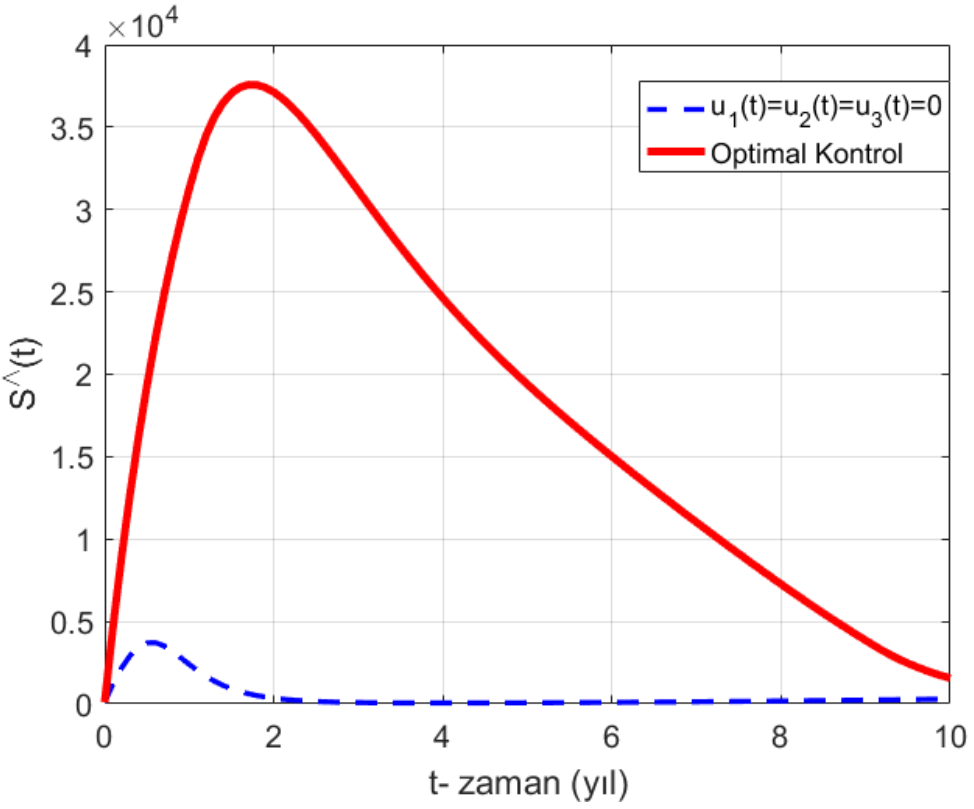
$u_3(t)$ fonksiyonu test hızını optimize etmeyi amaçlar. Bir topluluğa sınırlı sayıda test uygulandığından $r = 0.0009$ seçilmiştir. Bu kontrol probleminin sonucunda amaçladığımız gibi Şekil 6.18'de toplam enfekte birey sayısında azalma görülmüştür. Ek olarak bu sonuca ulaşılması için gereken test hızı da Şekil 6.19'da verilmiştir. Zaman içerisinde test hızının artması gerekmektedir. Yeterince test yapıldıktan sonra test hızının azaltılabileceği sonucuna varmış bulunmaktayız. Çok sayıda test uygulanırsa enfekte olan bireylerin pozitif sonuç vermesi yüksek olacağından, bu artış Şekil 6.16'da gözlenmiştir. Şekil 6.13 ve Şekil 6.14'te hassas bireylerde artış olduğu gözlemlenmiştir.

6.2.3. Optimal kontrol problemi III

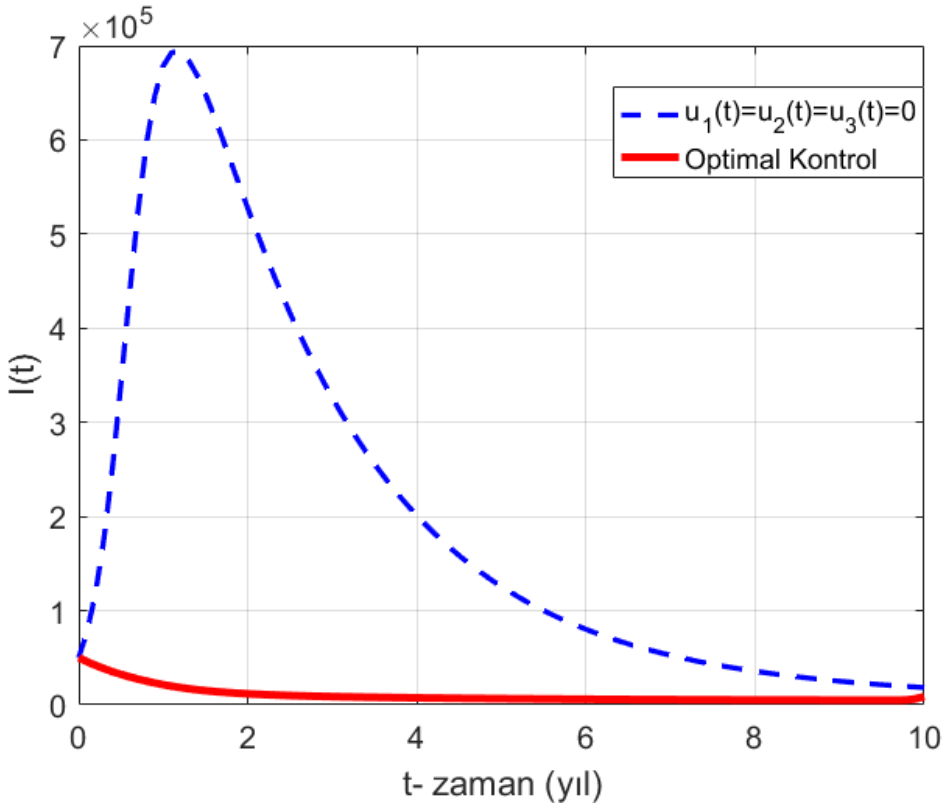
Değerler Çizelge Eş. 6.1'ye göre alınmıştır. $S(0) = 1000000$, $\hat{S}(0) = 100$, $I(0) = 50000$, $\hat{I}(0) = 1000$ ve $R(0) = 10$ başlangıç koşulları dikkate alınmıştır. Optimal kontrol uygulamadan önceki çözümler $u_1(t) = u_2(t) = u_3(t) = 0$ şeklinde ve mavi kesikli çizgiler ile gösterilmiştir. Optimal kontrol uyguladığımız çözümler ise kırmızı çizgiler ile gösterilmiştir. Burada $u_1(t)$, $u_2(t)$ ve $u_3(t)$ fonksiyonlarını aynı anda hesaplıyoruz. Bu da karantina/izolasyon ile birlikte test hızını optimize etmeyi amaçlıyoruz.



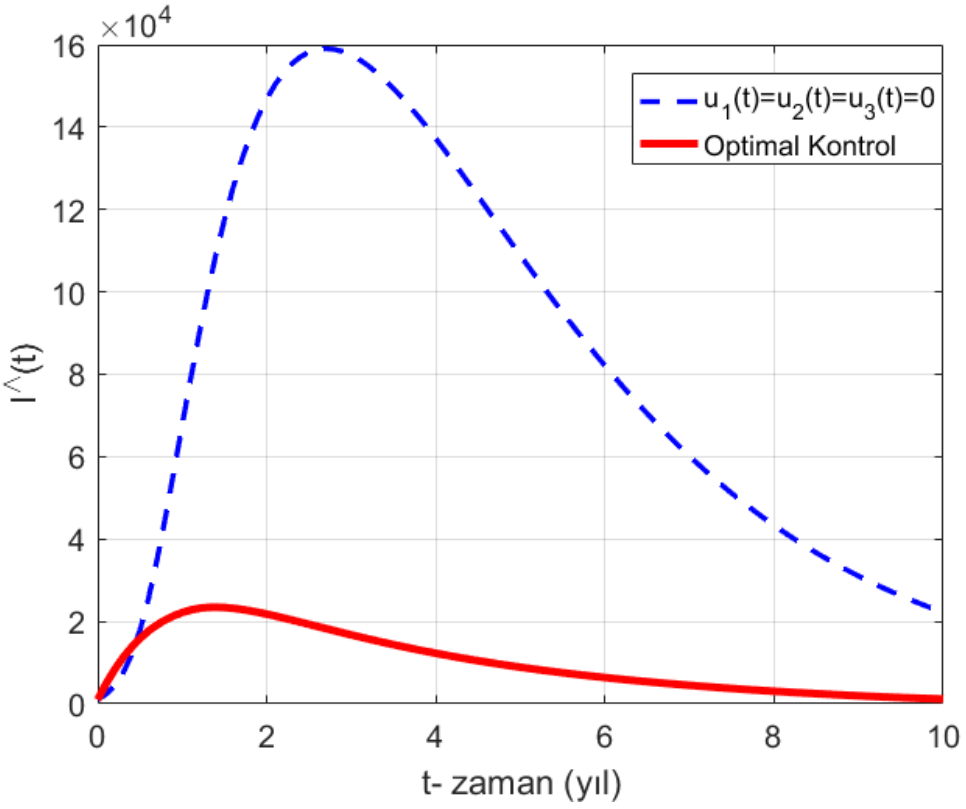
Şekil 6.20. $S(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması



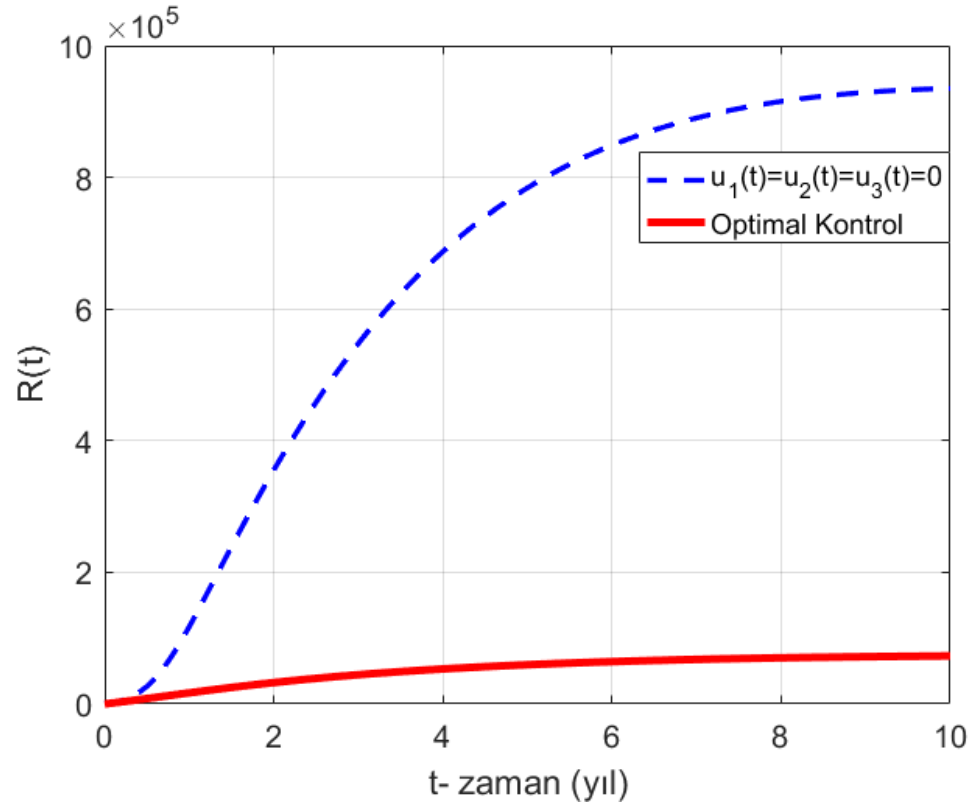
Şekil 6.21. $\hat{S}(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması



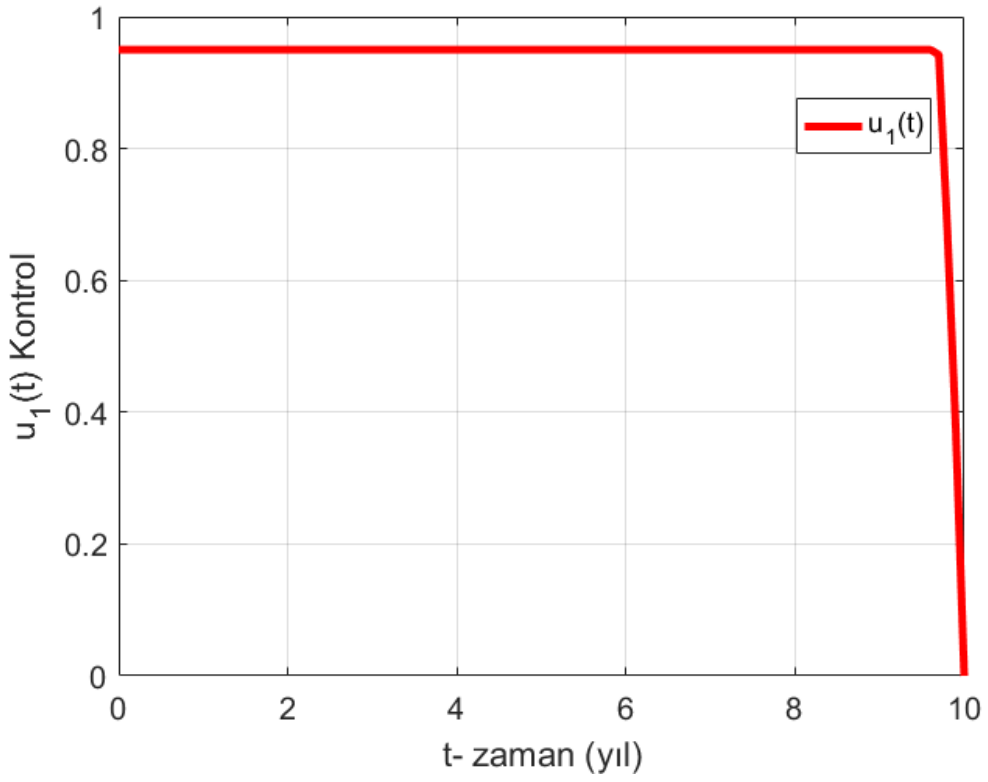
Şekil 6.22. $I(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması



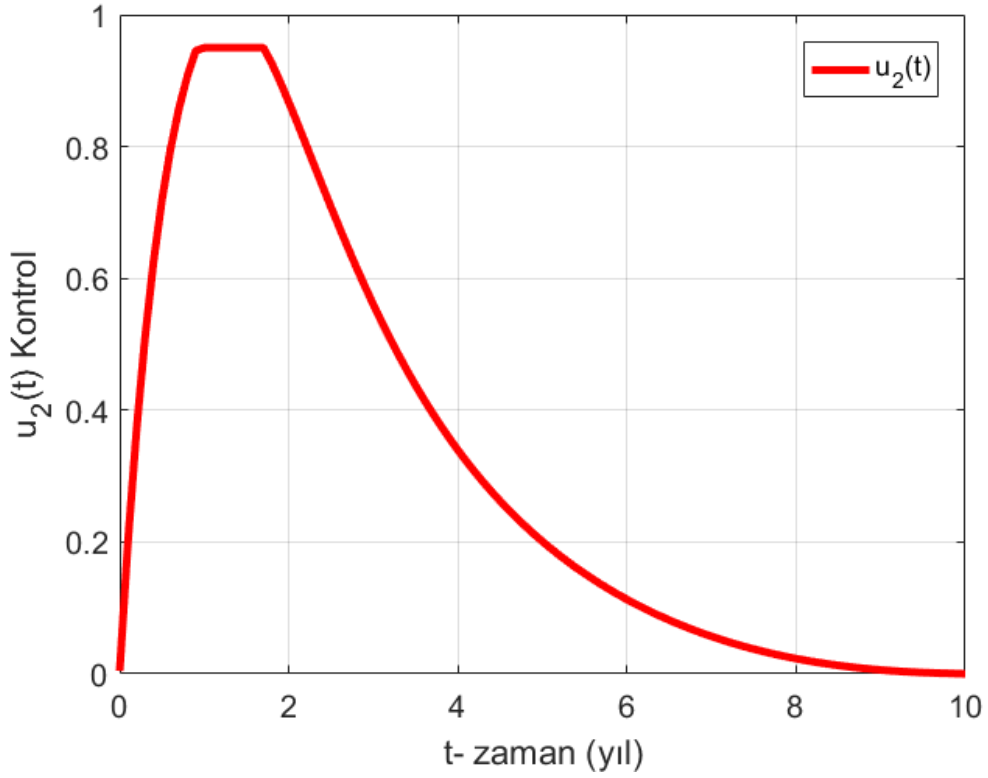
Şekil 6.23. $\hat{I}(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması



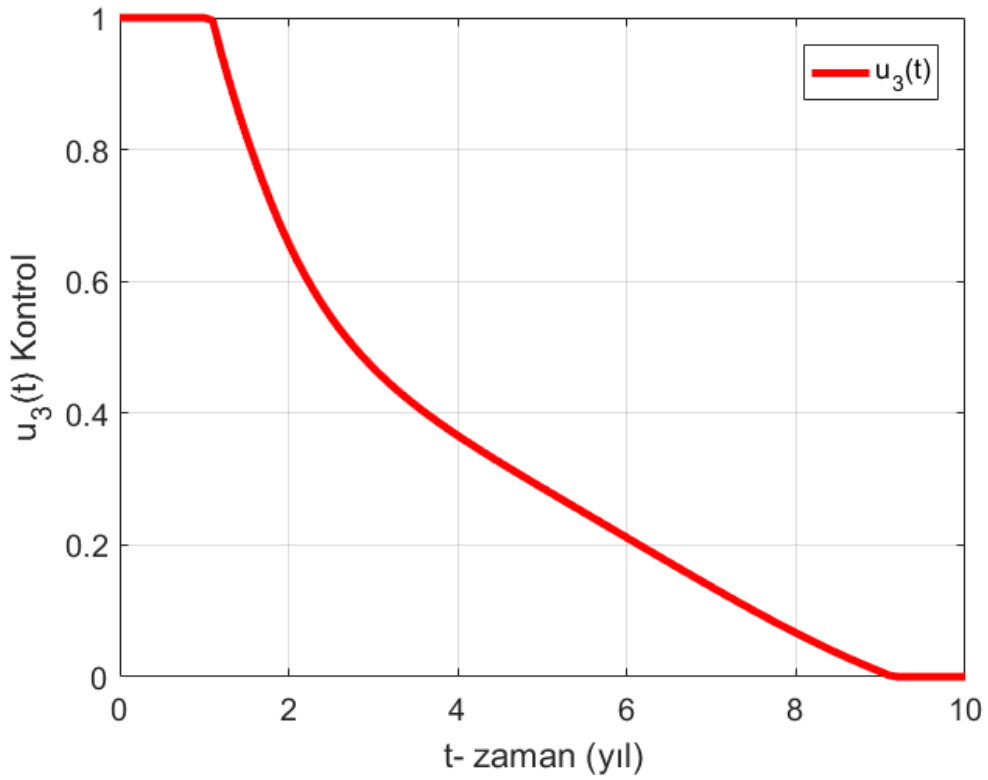
Şekil 6.24. $R(t)$ için optimal kontrol uygulanmış ve uygulanmamış problemlerin karşılaştırılması



Şekil 6.25. $u_1(t)$ fonksiyonu



Şekil 6.26. $u_2(t)$ fonksiyonu



Şekil 6.27. $u_3(t)$ fonksiyonu

Bu kısımda karantina/izolasyon ve test hızı sonucunda oluşan grafikler yukardaki gibidir. Şekil 6.20 ve Şekil 6.21'de hassas bireylerin sayısında hızlı bir şekilde artış olduğu görülür. Şekil 6.22 ve Şekil 6.23'te enfekte bireylere karantina/izolasyon ile birlikte toplumsal test uygulanması sonucunda enfekte birey sayısı daha kısa sürede azalmıştır. Şekil 6.25'te sağlıklı bireyler ile enfekte bireylerin temasını azaltmaya yönelik bir strateji uygulanmıştır. Buradaki bireylere yaklaşık 10 yıl boyunca karantina/izolasyon uygulanması gerekmektedir. Şekil 6.26'da sağlıklı olup test sonucu pozitif olarak değerlendirilen bireyler ile enfekte bireylerin temasını azaltmaya yönelik bir strateji uygulanmıştır. Grafikte görüyoruz ki bu bireylere daha az karantina/izolasyon uygulanabilir. Şekil 6.27'de test hızı optimize edilmiştir. Buradaki grafikte test hızını yaklaşık 1 yıl kadar fazla sayıda uygulamak yeterlidir. Yeterince test yapıldıktan sonra test hızı zaman içerisinde azaltılabileceği sonucuna ulaşırız.

İlk zamanlarda çok sayıda test yapmak yeterlidir. Bireyler bu dönemde kendilerini karantinaya aldıkları için testi azaltmak bir sorun teşkil etmez. Dolayısıyla sağlıklı bireyler ile enfekte bireylerin temasını engellemek bulaşıcı hastalıklar için çok önemlidir.

Şimdi optimal kontrol problemi ile ilgili bir karşılaştırma yapalım. Başlangıç koşulları $S(0) = 1000000$, $\hat{S}(0) = 100$, $I(0) = 50000$, $\hat{I}(0) = 1000$, $R(0) = 10$ ve Çizelge 6.1'deki parametre değerleri kullanılarak J_1, J_2, J_3 fonksiyonlarının değerleri hesaplanmıştır. Bu değerler $J_1 = 3.2264e + 05$, $J_2 = 2.5333e + 06$ ve $J_3 = 2.8691e + 05$'dir. Bu hesaplamalar sonucunda fonksiyonlar arasında şöyle bir ilişki gözlemlenmiştir:

$$J_3 < J_1 < J_2.$$

Burada $u_1(t)$, $u_2(t)$ ve $u_3(t)$ stratejilerinin aynı anda uygulanması J_3'e denk gelir. Karantina/izolasyon ve testin aynı anda optimize edilmesi, J'nin en küçük değerinin bulunmasını sağlar. Daha sonraki en iyi strateji $u_1(t)$ ve $u_2(t)$ fonksiyonlarını uygulamaktır (J_1). Bu uygulama sadece karantina/izolasyonun uygulanması anlamındadır. O halde üç fonksiyonun birlikte uygulanması, yalnızca karantina/izolasyon uygulanmasından daha iyi bir sonuç vermektedir. Sadece test hızı optimize edilir ve karantina/izolasyon uygulanmaz (J_2) ise J'nin en büyük değeri elde edilir. Dolayısıyla karantina/izolasyonun uygulanması kaçınılmazdır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada bir salgın hastalık için kusurlu testlerin etkisi göz önüne alınarak ve literatürdeki bir çalışmadan yola çıkarak matematiksel model oluşturulmuştur. Bu modelin denge noktaları elde edilmiş olup kararlılık analizi incelenmiştir. Ardından salgının yayılımını engellemek amacı ile üç tane optimal kontrol problemi oluşturulmuştur. Bu optimal kontrol problemlerinin birincisinde karantina/izolasyon, ikincisinde test hızı ve üçüncüsünde karantina/izolasyon ile birlikte test hızı optimize edilmiştir. Optimal kontrol problemlerinde Hamilton fonksiyonu kullanarak Pontryagin Maksimum Prensibi vasıtası ile problemin çözümü elde edilmiştir.

Optimal kontrol problemi yardımıyla enfekte bireyler ile hassas bireyler arasındaki teması engellemek ve karantina/izolasyonun uygulanmasının salgın hastalıklar için büyük ölçüde önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Örneğin; COVID-19'da maske kullanımı, sosyal mesafe, izolasyon, karantina, seyahat kısıtlanmaları, online eğitim gibi nedenler bu sebeple uygulamaya konulmuştur. Dolayısıyla ileriki çalışmalarda bu tür kontrol stratejileri genişletilerek farklı optimal kontrol problemleri oluşturulabilir ve salgınla mücadele stratejileri geliştirilebilir. Bu çalışmada elde edilen grafikler sonucunda 10 yıllık karantina uygulanması gerekidir. Bu sonuçlar gerçekçi olmayabilir; fakat, bu çalışma gerçek veri yardımıyla elde edilen parametre değerlerinin kullanılması ve farklı kontrol stratejileri (aşılama gibi) ile farklı salgınlara uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. Yurdakul E. S. (2015). Tarihte Önemli Bulaşıcı Hastalık Salgınları. *Türkiye Klinikleri J Public Health-Special Topics,* 1(3), 1-6.

2. Porta, M. (2014). *A Dictionary of Epidemiology.* (6th Edition). New York: Oxford University Press, 337.

3. Ferguson, N. M. (2009). Mathematical prediction in infection. *Medicine,* 37(10), 507-509.

4. Kermack, W., and Mckendrick, A. (1927). A contribution to mathematical theory of epidemics. *The Royal Society*, 115(772), 700-721.

5. Hethcote, H. W. (2000). The mathematics of infectious diseases. *SIAM Review,* 42(4), 599-653.

6. Sharomi, O., and Malik, T. (2015). Optimal control in epidemiology. *Annals of Operations Research,* 251(1-2), 55-71.

7. Zaman, G., Yong, H.Y., and Jung, H. (2008). Stability analysis and optimal vaccination of an SIR epidemic model. *BioSystems,* 93(3), 240-249.

8. Derouich, M., and Boutayeb, A. (2008). An Avian Influenza Mathematical Model. *Applied Mathematical Sciences,* 2(36), 1749-1760.

9. Silva C. J., Lemos-Paiao, A. P., and Torres, D. F. M. (2020). A New Compartmental Epidemiological Model for COVID-19 with a Case Study of Portugal. *Ecological Complexity Abstracts*.

10. Silva C. J., Cantin, G., Cruz, C., Fonseca-Pinto, R., Passadouro R., Santos, E. S., and Torres, D.F.M. (2021). Complex network model for COVID-19: Human behavior, pseudo-periodic solutions and multiple epidemic waves. *Journal of Mathematical Analysis and Applications Abstracts.*

11. Teytsa, N., H. M., Tsanou, B., Bowong, S., and Lubuma, J. (2020). Coupling the modeling of phage-bacteria interaction and cholera epidemiological model with and without optimal control. *Journal of Theoretical Biology,* 110-537.

12. Berge, T., Ouemba Tassé, A. J., Tenkam, H. M., and Lubuma, J. (2018). Mathematical modeling of contact tracing as a control strategy of Ebola Virus Disease. *International Journal of Biomathematics,* 11(7), 1-36.

13. Gao, D., and Huang, N. (2018). Optimal control analysis of a tuberculosis model. *Applied Mathematical Modelling,* 58, 47-64.

14. Jung, E., Lenhart, S., and Feng, Z. (2002). Optimal Control of Treatments In a Two-Strain Tuberculosis Model. *Discrete and Continuous Dynamical Systems*, 2(4), 473-482.

15. Eikenberry, S. E., Mancuso, M., Iboi, E., Phan, T., Eikenberry, K., Kuang, Y., Kostelich, E., and Gumel, A. B., (2020). To mask or not to mask: Modeling the potential for face mask use by the general public to curtail the COVID-19 pandemic. *Infectious Disease Modelling,* 5, 293-308.

16. Kar, T.K., Batabyal, A. (2011). Stability analysis and optimal control of an SIR epidemic model with vaccination. *Biosystems*, 104(2-3), 127-135.

17. Lemos-Paiao, A.P., Silva, C.J., and Torres, D.F.M. (2016). An epidemic model for cholera with optimal control treatment. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 318, 168-180.

18. Castillo-Chavez, C., and Feng, Z. (1998). Global stability of an age-structure model for TB and its applications to optimal vaccination strategies. *Mathematical Biosciences*, 151(2), 135-154.

19. Moualeu, D.P., Weiser, M., Ehrig, R., Deuflhard, P. (2015). Optimal control for a tuberculosis model with undetected cases in Cameroon. C*ommunications in Nonlinear Science and Numerical Simulation,* 20(3), 986-1003.

20. Elhia, M., Rachik, M., and Benlahmar, E. (2013). Optimal Control of an SIR Model with Delay in State and Control Variables. *ISRN Biomathematics,* 2013, 1-7.

21. Villela, D. A. M. (2017). Imperfect testing of individuals for infectious diseases: Mathematical model and analysis. *Commun Nonlinear Sci Numer Simulat*, 46, 153-160.

22. Zhou, X., and Cui, J. (2011). Modeling and stability analysis for a cholera model with vaccination. *Mathematical Methods in the Applied Sciences,* 34, 1711-1724.

23. Van Den Driessche, P., and Watmough, J., (2001). Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences,* 180(1-2), 29-48.

24. Silva C. J., and Torres, D. F. M. (2013). Optimal control for a tuberculosis model with reinfection and post-exposure interventions. *Mathematical Biosciences,* 244(2), 154-164.

25. Maden, S. (2017). *Diferansiyel Denklemler*. Ankara: Seçkin Yayıncılık, 383.

26. Arrowsmith, D.K, and Place, C.M. (1986). *Ordinary Differential Equations*. London: Chapman and Hall, 250.

27. Wiggins, S. (1990). *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos*. (Second Edition). Newyork Berlin London: Springer-Verlag, 844.

28. Allen, L.J.S. (2007). *An Introduction to Mathematical Biology*. Department of Mathematics and Statistics, Texas Tech University, Pearson Education, 348.

29. Hale, J. K., ve Koçak, H. (1991). *Dynamics and bifurcations*. (First edition). New York:

Springer-Verlag, 11, 267.

30. Turan, C., ve Hacımustafaoğlu, M. (2020). Enfeksiyon hastalıklarında R_0 oranı ve klinik anlamı nedir?. *Journal of Pediatric Infection,* 14(1), 55-56.

31. Daşbaşı, B., ve Daşbaşı, T. (2017). Doğrusal programlamam minimizasyon problemi için matematiksel model ve uygulaması: kimyasal gübre alımı. *Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 10(50), 675-683.

32. Keeling, M.J., and Rohani, P. (2008). *Modeling infectious diseases in humans and animals*. Princeton: Princeton University Press, 315.

33. Fleming, W.H., and Rishel, R.W. (1975). *Deterministic and Stochastic Optimal Control*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 231.

34. Kamien, M.I., and Schwartz, N.L. (1991). *Dynamic Optimization: The Calculus of Variations and Optimal Control on Economics and Management.* (Second Edition). Nort Holland, Amsterdam and New York, 396.

35. Lenhart, S., and Workman, J.T. (2007). *Optimal Control Applied to Biological Models*. (First Edition). Boca Raton, Florida: Chapman and Hall/CRC 274.

36. Çilli, A., ve Ergen, K. (2019). Salgın Hastalıkların Tahmininde Kullanılan SI ve SIS Modellerin Uygulamaları. *BEU Journal of Science*, 8(3), 755-761.

37. Martcheva, M. (2015). *An introduction to mathematical epidemiology.* (First Edition). New York: Springer, 61, 453.

38. Michael, E., Malecela-Lazaro, M.N., Simonsen, P.E., Pedersen, E.M., Barker, G., Kumar, A., Kazura, J.W. (2004). Mathematical modelling and the control of lymphatic filariasis. *The Lancet Infectious Diseases,* 4(4), 223-234.

39. Kim, S., de los Reyes, A.A., and Jung, E. (2018). Mathematical model and intervention strategies for mitigating tuberculosis in the Philippines. *Journal of Theoretical Biology*, 443, 100-112.

40. Silva, C. J., Torres, D. F. M., and Campos, C. (2019). Numerical Optimal Control of HIV Transmission in Octave/MATLAB. *Mathematical and Computational Applications,* 25(1), 1.

41. Hatun, M., ve Vatansever, F. (2016). Differential Equation Solver Simulator For Runge-Kutta Methods. *Uludağ University Journal of The Faculty of Engineering.* 21(1), 145-161.

42. Gershenfeld, N. (1999). *The nature of mathematical modeling.* (First Edition). United Kingdom: Cambridge University Press, 356.

43. Jones, D. S., Plank, M., and Sleeman B.D. (2009). *Differential equations and mathematical biology.* (Second Edition). New York: Chapman and Hall/CRC, 462.

44. Meerschaert, M. (2013). *Mathematical modeling.* (4th Edition). USA: Academic Press, 384.

45. Murray, J. D. (2007). *Mathematical biology: I. An introduction.* (3st. Edition). New York: Springer-Verlag 17, 551.



GAZİ GELECEKTİR...