T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MATEMATİK ANABİLİM DALI

COVID-19 ÖZELİNDE BULAŞICI HASTALIKLARIN MATEMATİKSEL MODELLERİ VE BU MODELLERİN NİTELİKSEL ANALİZİ

DOKTORA TEZİ

Ceren GÜRBÜZ CAN
Danışman: Prof. Dr. Sebaheddin ŞEVGİN

VAN – 2025

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MATEMATİK ANABİLİM DALI

COVID-19 ÖZELİNDE BULAŞICI HASTALIKLARIN MATEMATİKSEL MODELLERİ VE BU MODELLERİN NİTELİKSEL ANALİZİ

DOKTORA TEZİ

Ceren GÜRBÜZ CAN

Tez Savunma Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Zeynep KAYAR (Başkan)

Prof. Dr. Mustafa KUDU (Üye)

Prof. Dr. Sebaheddin ŞEVGİN (Danışman)

Doç. Dr. Özkan ATAN (Üye)

Doç. Dr. Derya ARSLAN (Üye)

VAN – 2025

KABUL VE ONAY

Ceren GÜRBÜZ CAN tarafından hazırlanan "COVID-19 Özelinde Bulaşıcı Hastalıkların Matematiksel Modelleri ve Bu Modellerin Niteliksel Analizi" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Matematik Anabilim Dalında **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	İmza
Başkan: Prof. Dr. Zeynep KAYAR Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Uygulamalı Matematik Anabilim Dalı Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.	
Üye: Prof. Dr. Mustafa KUDU Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Uygulamalı Matematik Anabilim Dalı Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.	
Üye: Prof. Dr. Sebaheddin ŞEVGİN Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Uygulamalı Matematik Anabilim Dalı Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.	
Üye: Doç. Dr. Özkan ATAN Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Kontrol ve Kumanda Sistemleri Anabilim Dalı Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.	
Üye: Doç. Dr. Derya ARSLAN Bitlis Eren Üniversitesi, Uygulamalı Matematik Anabilim Dalı Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.	
Tez Savunma Tarihi:	07/11/2025

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Doktora Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini ve imzaların sahiplerine ait olduğunu onaylıyorum.

Doç. Dr. Adnan Çetin
Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

İmza
Ceren GÜRBÜZ CAN

ÖZET

COVID-19 ÖZELİNDE BULAŞICI HASTALIKLARIN MATEMATİKSEL MODELLERİ VE BU MODELLERİN NİTELİKSEL ANALİZİ

GÜRBÜZ CAN, Ceren
Doktora Tezi, Matematik Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Sebaheddin ŞEVGİN
Kasım 2025, 148 sayfa

Bu tezde, orijinal ve mutant virüslerle COVID-19 enfeksiyonu üzerine kısmen koruyucu bir aşının etkisi bölmeli deterministik bir matematiksel model kullanılarak araştırıldı. Geliştirilen model S (duyarlı), V (aşılanmış), I_1 (orijinal virüsle enfekte), I_2 (mutant virüsle enfekte) ve R (iyileşmiş) alt bölmelerinden oluşmaktadır. Modelde hem yapay aktif bağışıklığın (aşılanmış) hem de doğal aktif bağışıklığın (enfekte) etkisi dikkate alındı. Çalışmada, COVID-19'da orijinal virüsün ve mutant virüsün bulaşıcılık, iyileşme ve ölüm oranlarının farklılığı göz önüne alınmaktadır.

Öncelikle yeni nesil matris yöntemi kullanılarak temel çoğalma sayısı elde edildi. Modelin hastalıksız denge noktasının ve endemik denge noktasının lokal kararlılığı Routh-Hurwitz kriteri ile ve global kararlılığı ise Lyapunov fonksiyonları yardımıyla analiz edildi. Castillo-Chavez ve Song Çatallanma Teoremi kullanılarak, aşının yeterince etkili olmadığı durumlarda ortaya çıkan ve temel çoğalma sayısı 1'in altında olsa bile hem hastalıksız hem de endemik denge noktalarının aynı anda var olmasına yol açan geriye doğru bir çatallanmanın varlığı gösterildi. Üç model parametresi parametre tahminiyle tahmin edildi ve modele duyarlı parametreler yerel duyarlılık analizi kullanılarak belirlendi. Aşı etkinliğini temsil eden parametrenin temel çoğalma sayısına en duyarlı parametre olduğu ve aşı etkinliğinin artırılmasının ikincil vakaların ortalama sayısını azaltacağı görüldü. Modelin dinamiklerinin altında yatan temel mekanizmaları göstermek ve analitik bulguları desteklemek için sunulan üç farklı simülasyon, aşı etkinliği ile salgının seyri arasında güçlü bir ilişki olduğunu, ikincil vakaların ortalama sayısını ve enfekte bireylerin salgının etkisi altında uzun süre kalma olasılığını azaltmak için daha yüksek etkili aşılar üretmenin ve aşılama oranını artırmanın gerekli olduğunu göstermektedir.

Son olarak, salgının hangi koşullar altında kontrol edilebileceğini veya azaltılabileceğini anlamak için bir optimal kontrol problemi oluşturuldu. Enfekte bireylerin sayısını azaltmak ve kontrollerin maliyetini en aza indirmek için, Pontryagin'in maksimum prensibi yardımıyla halk sağlığı eğitimi, aşılama, tedavi ve izolasyon kontrol stratejilerini içeren bir amaç fonksiyonu oluşturulmuş ve çözülmüştür. Sayısal simülasyonlar, kontrol stratejilerinin uygulanmasının COVID-19 salgınının bulaşma dinamiklerini kontrol etmede etkili olduğunu göstermekte ve dört kontrolün aynı anda uygulanmasının üç, iki ve tek kontrolün uygulanması ile karşılaştırıldığında daha etkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Aşı ve mutasyon, Deterministik model, Duyarlılık analizi, Geriye doğru çatallanma, Kararlılık, Optimal kontrol**,** Parametre tahminleme, SVI_1I_2R model, Temel çoğalma sayısı**.**

ABSTRACT

MATHEMATICAL MODELS OF INFECTIOUS DISEASES SPECIFIC TO COVID-19 AND QUALITATIVE ANALYSIS OF THESE MODELS

GÜRBÜZ CAN, Ceren
Ph.D. Thesis, Department of Mathematics
Supervisor: Prof. Dr. Sebaheddin ŞEVGİN
November 2025, 148 pages

This thesis investigates the effect of a partially protective vaccine on COVID-19 infection with original and mutant viruses using a compartmental deterministic mathematical model. The developed model consists of subcompartments S (susceptible), V (vaccinated), I_1 (infected with the original virus), I_2 (infected with the mutant virus), and R (recovered). The model considers the effects of both artificial active immunity (vaccinated) and natural active immunity (infected). The study considers the differences in the infectiousness, recovery, and mortality rates of the original and mutant viruses in COVID-19.

First, the basic reproduction number was obtained using the next-generation matrix method. The local stability of the disease-free equilibrium point and the endemic equilibrium point of the model was analyzed using the Routh-Hurwitz criterion, and the global stability was analyzed using Lyapunov functions. Using the Castillo-Chavez and Song Bifurcation Theorem, a backward bifurcation was demonstrated, which occurs when the vaccine is insufficiently effective, leading to the simultaneous existence of both disease-free and endemic equilibrium points, even when the basic reproduction number is below 1. Three model parameters were estimated using parameter estimation, and model-sensitive parameters were determined using local sensitivity analysis. It was found that the parameter representing vaccine efficacy was the most sensitive to the basic reproduction number, and that increasing vaccine efficacy would reduce the average number of secondary cases. Three different simulations are presented to illustrate the fundamental mechanisms underlying the model's dynamics and to support the analytical findings, demonstrating a strong relationship between vaccine efficacy and the course of the epidemic. To reduce the average number of secondary cases and the likelihood of infected individuals remaining under the influence of the epidemic for extended periods, producing more effective vaccines and increasing the vaccination rate are necessary.

Finally, an optimal control problem was posed to understand the conditions under which the epidemic could be controlled or mitigated. To reduce the number of infected individuals and minimize the cost of control measures, an objective function incorporating public health education, vaccination, treatment, and isolation control strategies was constructed and solved using Pontryagin's maximum principle. Numerical simulations demonstrate that the implementation of control strategies is effective in controlling the transmission dynamics of the COVID-19 pandemic, and that simultaneous implementation of four controls is more effective compared to the implementation of three, two, or a single control.

Keywords: Backward bifurcation, Basic reproduction number, Deterministic model, Optimal control, Parameter estimation, Sensitivity analysis, SVI_1I_2R model, Vaccine and mutation**.**

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasında, değerli önerileri ve akademik rehberliği ile her türlü ilgi ve yardımlarını esirgemeyen danışmanım Sayın Prof. Dr. Sebaheddin ŞEVGİN'e teşekkür ederim.

Tez izleme komitesi üyelerim ve ayrıca jüri üyesi olan Sayın Prof. Dr. Zeynep KAYAR ve Sayın Doç. Dr. Özkan ATAN'a, bilgi ve tecrübeleri ile çalışmama sağladıkları destek için teşekkür ederim. Katkıları ve akademik rehberlikleri benim için yol gösterici olmuştur.

Bu tez çalışmasının hazırlanması sürecinde bilgi, görüş ve değerlendirmeleriyle çalışmama katkı sunan ve jüri üyesi olarak değerli zamanlarını ayırıp yapıcı önerileriyle tezimin niteliğini artıran saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mustafa KUDU ve Doç. Dr. Derya ARSLAN'a teşekkür ederim.

Lisansüstü eğitimim boyunca akademik bilgi birikimleri, yol göstericilikleri ve destekleriyle gelişimime katkı sağlayan Matematik Bölümü'nün tüm değerli hocalarına teşekkür ederim. Öğrenme sürecim boyunca sundukları rehberlik, teşvik ve özveriyle bana kazandırdıkları akademik bakış açısı için minnettarım. Özellikle bölümümüz değerli hocalarından Prof. Dr. Mehmet Giyas SAKAR ve Dr. Öğr. Üyesi Onur SALDIR hocalarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince her zaman yanımda olan, sabırları, sevgileri ve destekleriyle bana güç veren sevgili babam Nizamettin GÜRBÜZ, çok kıymetli annem ve en iyi dostum Gülhan GÜRBÜZ, değerli eşim Cüneyt CAN ve canım oğlum Arda CAN'a en derin teşekkürlerimi sunarım. Onların koşulsuz sevgisi, anlayışı ve desteği, bu çalışmayı tamamlamamdaki en büyük motivasyon kaynağım olmuştur.

Tezimin Optimal Kontrol bölümünde bana sağladığı katkılar ve özverili desteği için değerli arkadaşım Makbule ÇAKIL'a teşekkür ederim.

2025

Ceren GÜRBÜZ CAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET i
ABSTRACT iii
TEŞEKKÜR v
İÇİNDEKİLER vii
ÇİZELGELER LİSTESİ ix
ŞEKİLLER LİSTESİ xi
SİMGELER VE KISALTMALAR xiii
EKLER DİZİNİ xv
1. GİRİŞ 1
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ 5
3. MATEMATİKSEL MODEL 17
3.1 Hastalıksız Denge Noktası ve Endemik Denge Noktası 19
3.2 Temel Çoğalma Sayısı 20
4. KARARLILIK ANALİZİ 25
4.1 Denge Noktalarının Lokal Asimptotik Kararlılığı 25
4.1.1 Hastalıksız Denge Noktası 25
4.1.2 Endemik Denge Noktası 27
4.2 Denge Noktalarının Global Kararlılığı 29
4.2.1 Lyapunov–Krasovskii–LaSalle Kararlılık Teoremleri 30
4.2.2. Hastalıksız Denge Noktası 31
4.2.3. Endemik Denge Noktası 33
5. GERİYE DOĞRU ÇATALLANMA (BACKWARD BIFURCATION) 37
6. PARAMETRE TAHMİNLEME 51
7. DUYARLILIK ANALİZİ 57
8. SİMÜLASYONLAR 61
9. OPTİMAL KONTROL 71
9.1 Optimal Kontrolün Varlığı 73
9.2 Optimal Kontrolün Karakterizasyonu 78
9.3 Kontrol Probleminin Simülasyonu 82
10. TARTIŞMA VE SONUÇ 101
KAYNAKLAR 103
EKLER 109
ÖZ GEÇMİŞ 123

ÇİZELGELER LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 3.1 Parametrelerin biyolojik anlamları 17
Çizelge 6.1 Parametrelerin değerleri 52
Çizelge 6.2 Türkiye 20.12.2021-31.01.2022 tarihlerindeki COVID-19 verileri 55
Çizelge 7.1 R_{01} ve R_{02}'nin tüm model parametrelerine göre duyarlılık indeksleri 58

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 3.1 Modelin akış diyagramı 18

Şekil 7.1 $\mathcal{R}_{01}$ Temel çoğalma sayısı ve parametrelerin duyarlılık indeks değerleri 58

Şekil 7.2 $\mathcal{R}_{02}$ Temel çoğalma sayısı ve parametrelerin duyarlılık indeks değerleri 59

Şekil 8.1 σ'nın farklı değerleri için orjinal virüsün yayılma dinamiği 61

Şekil 8.2 σ'nın farklı değerleri için mutant virüsün yayılma dinamiği 63

Şekil 8.3 α'nın farklı değerleri için orijinal virüsün yayılma dinamiği 64

Şekil 8.4 α'nın farklı değerleri için mutant virüsün yayılma dinamiği 65

Şekil 8.5 β_1'in farklı değerleri için orjinal virüsün yayılma dinamiği 66

Şekil 8.6 β_2'nin farklı değerleri için mutant virüsün yayılma dinamiği 68

Şekil 9.1 $u_1(t) \neq 0$ (halk sağlığı eğitimi) kontrol değişkeni için model analizi 83

Şekil 9.2 $u_2(t) \neq 0$ (aşılama) kontrol değişkeni için model analizi 84

Şekil 9.3 $u_3(t) \neq 0$ (tedavi) için model analizi 85

Şekil 9.4 $u_4(t) \neq 0$ (izolasyon) için model analizi 86

Şekil 9.5 $u_1(t) \neq 0$ ve $u_2(t) \neq 0$ için model analizi..... 88

Şekil 9.6 $u_1(t) \neq 0$ ve $u_3(t) \neq 0$ için model analizi..... 89

Şekil 9.7 $u_1(t) \neq 0$ ve $u_4(t) \neq 0$ için model analizi..... 90

Şekil 9.8 $u_2(t) \neq 0$ ve $u_3(t) \neq 0$ için model analizi 91

Şekil 9.9 $u_2(t) \neq 0$ ve $u_4(t) \neq 0$ için model analizi 92

Şekil 9.10 $u_3(t) \neq 0$ ve $u_4(t) \neq 0$ için model analizi 93

Şekil 9.11 $u_1(t) \neq 0, u_2(t) \neq 0$ ve $u_3(t) \neq 0$ için model analizi 95

Şekil 9.12 $u_1(t) \neq 0, u_2(t) \neq 0$ ve $u_4(t) \neq 0$ için model analizi 96

Şekil 9.13 $u_1(t) \neq 0, u_3(t) \neq 0$ ve $u_4(t) \neq 0$ için model analizi 97

Şekil 9.14 $u_2(t) \neq 0, u_3(t) \neq 0$ ve $u_4(t) \neq 0$ için model analizi 98

Şekil 9.15 $u_1(t) \neq 0, u_2(t) \neq 0, u_3(t) \neq 0$ ve $u_4(t) \neq 0$ için model analizi 100

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış kısaltmalar, açıklamalarıyla aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	**Açıklama**
COVID-19	Yeni koronavirüs hastalığı
$\boldsymbol{I_1}$	Orijinal virüs ile enfekte nüfus
$\boldsymbol{I_2}$	Mutant virüs ile enfekte nüfus
R	İyileşmiş (recovered) nüfus
S	Duyarlı (susceptible) nüfus
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
V	Aşılı (vaccinated) nüfus

EKLER DİZİNİ

Sayfa

Ek1. Endemik Denge Noktasının Lokal Asimptotik Kararlılığı İçin Karakteristik Polinomun Katsayıları 109
Ek 2. Parametre Tahminleme Python Kodları..... 110
Ek 3. Optimal Kontrol Probleminin Simülasyon MATLAB Kodları 114

1. GİRİŞ

Bulaşıcı hastalıkların matematiksel modellemesi sürecini bilimsel olarak inceleyen matematiksel epidemiyoloji, viral ve bakteriyel hastalıkları konu edinmiştir. Matematiksel epidemiyolojinin konusu olan bu hastalıklar (viral ya da bakteriyel hastalıklar), farklı alt bölmeler yardımıyla 1927'den bu yana diferansiyel denklem sistemleri yardımıyla modellenmektedir. Bu modellerde toplam nüfus; hastalığa neden olan patojene maruz kalma, tedavi edilme, bağışık olma durumuna göre kategorize edilmektedir. Böylece popülasyon; duyarlı, aşılı, enfekte, iyileşmiş gibi alt bölmelere ayrılmaktadır.

Bulaşıcı hastalıklar değişen toplumsal yaşam koşullarıyla birlikte daha hızlı ve kolay yayılma fırsatı bulmuştur. Şu anda mücadele ettiğimiz kolera, Dang humması, Ebola ve COVID-19 salgını bugüne kadar tespit edilen en önemli salgınlar arasında yer alıyor. Ölümcül sonuçlarına ek olarak, bulaşıcı hastalıkların küresel ölçekte ciddi demografik, ekonomik ve sosyal etkileri de vardır. Özellikle COVID-19, tüm dünyayı kapsadığı için bulaşıcı hastalıkların insan hayatını ne kadar derinden etkileyebileceğini gösteren önemli bir örnek haline geldi.

Pandemilere veba, İspanyol gribi, domuz gribi ve COVID-19 örnek olarak verilebilir. Dünya geçmişte birçok pandemiye ve salgına tanık olmuş ve hayatta kalmış olsa da COVID-19' un ortaya çıkardığı zorlukların benzeri görülmemiştir. Endişenin ana nedeni, ölüm oranından çok yayılma hızıdır (Harjule ve Tiwari, 2021).

COVID-19 salgını, 17 Kasım 2019'da Çin'in Hubei Eyaletinin başkenti Wuhan'da ortaya çıkan viral bir salgındır. Kişiden kişiye bulaşabilen bu virüsün bulaşma oranı, 2020 Ocak ayının ortalarına kadar önemli ölçüde artış gösterdi. Salgın ilerledikçe, Avrupa, Kuzey Amerika ve Asya-Pasifik bölgesindeki çeşitli ülkelerde vakalar bildirildi. Türkiye'de ilk doğrulanmış COVID-19 vakası Sağlık Bakanlığı tarafından 11 Mart 2020'de duyuruldu ve virüsle ilgili ilk ölüm 15 Mart 2020'de gerçekleşti. Aşılama kampanyası 14 Ocak 2021'de başladı. Salgın, Türkiye'de önemli sosyal, ekonomik, politik, idari, yasal, askeri, dini ve kültürel etkileri ve sonuçları olan radikal kararların uygulanmasına yol açtı. COVID-19 kontrol önlemlerinin bir parçası olarak yüzlerce yerleşim yeri, köy ve kasaba karantinaya alındı.

Coronavirüs, Coronaviridae ailesine ait bir virüstür. Koronavirüs genomu, tek bir pozitif anlamlı RNA dizisinden oluşur (Rogers, 2010). Virüsler zorunlu hücre içi parazitlerdir. Yani, yaşamak ve çoğalmak için konakçı hücrelere bağımlıdırlar. Virüslerin çeşitli şekilleri ve kimyasal nitelikleri vardır. Bakteriler gibi DNA ve RNA'yı aynı anda içermezler sadece birini taşırlar (Aslan ve Olgun, 2017).

Mutasyonlar, bir mikroorganizmanın DNA veya RNA dizisindeki değişikliklerdir. Mutasyonlar, DNA veya RNA replikasyonu sırasında meydana gelen hatalardan kaynaklanır. Genetik materyal olarak RNA'yı kullanan mikroorganizmalar (virüsler gibi) hızlı mutasyon oranlarına sahiptir (Martcheva**,** 2015).

Bu tezde, matematiksel modelleme yoluyla orijinal ve mutant COVID-19 virüsü ve pandemi eradikasyonu (yok etme) için kullanılan kısmi koruyuculuğa sahip aşılı alt bölmenin model üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Bu amaç için temel Kermack-McKendrick modeli geliştirilerek deterministik bir model tasarlanmaktadır. Geliştirilen modele aşılanmış bireyler ek bir bölme olarak dahil edilmektedir. Bazı aşıların 'sızdıran' veya 'kusurlu' olması gibi aşılamayla ilgili konular incelenmektedir; yani, aşının sağladığı bağışıklık mükemmel değildir ve aşılanmış bireyler aşılanmamış bireylere kıyasla daha düşük bir olasılıkla da olsa yine de enfekte olabilir. Bu durum hastalıkla ilgili farklı davranış veya özelliklere sahip alt gruplar için sisteme parametreler dahil edilerek ele alınmaktadır. Bu çalışmada geliştirilen modele dahil edilen parametrelerin biyolojik anlamları Tablo 3.1'de verilmektedir.

Bu çalışmanın diğer çalışmalardan farkı, Türkiye için elde edilen verileri kullanarak kusurlu bir aşının ve mutasyonun COVID-19 salgınının yayılması üzerindeki etkilerini incelemesidir. Bu çalışmayla:

(i) Tek bir matematiksel modelin gerçek bir olayı veya kavramı bütünüyle temsil edemeyeceği gerçeğinden hareketle, mutasyon ve sızdıran aşı gibi niceliksel parametreler ile modelin davranışını etkileyen yeni alt popülasyonları (örneğin, mutant virüsle enfekte bireyler sınıfı) dikkate alan yeni bir model geliştirilerek, çalışma mevcut literatürden farklılaştırılmıştır.

(ii) Geleneksel bulaşıcı hastalık modellerindeki bölmelerin ötesinde alt popülasyonlar (orijinal virüsle enfekte olmuş sınıf, mutant virüsle enfekte olmuş sınıf) tanımlanarak, hastalığın gelecekteki ilerlemesinin bu bölmeler üzerindeki etkisi ele alınmaktadır.

(iii) Aşılama gibi kontrol müdahalelerinin hastalığı kontrol etme çabalarında hastalığın seyrini nasıl etkileyebileceğini tahmin etmek için modelin simülasyonları analiz edilmektedir.

(iv) Salgının hangi koşullar altında kontrol edilebileceğini veya azaltılabileceğini anlamak amacıyla halk sağlığı eğitimi, aşılama, tedavi ve izolasyon kontrollerinin en etkin biçimde kullanılmasını sağlayan matematiksel bir yaklaşım olan optimal kontrol analizi yapılmaktadır.

Çalışma şu şekilde organize edilmektedir. Tezin ilk iki bölümünde sırasıyla; giriş ve kaynak bildirişi verilmektedir. Üçüncü bölümde, COVID-19 enfeksiyonunun bulaşma dinamikleri için bir matematiksel model formüle edilmektedir. Hastalıksız denge noktası, endemik denge noktası elde edilmekte ve temel çoğalma sayısı hesaplanmaktadır. Dördüncü bölümde, bu denge noktalarının lokal kararlılık analizi ele alınmaktadır. Lyapunov fonksiyonu kullanılarak hastalıksız ve endemik denge noktalarının global kararlılığı incelenmektedir. Beşinci bölümde, Castillo-Chavez ve Song (2004) teoremi ile modelin geriye doğru çatallanma analizi gerçekleştirilmektedir. Altıncı bölümde, model parametreleri tahmin edilmektedir. Yedinci bölümde, modelin duyarlılık analizi gerçekleştirilmektedir. Sekizinci bölüm çeşitli sayısal simülasyonları kapsamaktadır. Dokuzuncu bölümde, optimal kontrol analizi yapılmakta ve onuncu bölümde sonuçlar tartışılmaktadır.

2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

Epidemiyolojinin kapsamına giren hastalık modelleri hakkındaki çalışmalar, hastalıkların yayılmasını ve kontrolünü analiz etmede önemli araçlar haline gelmiştir. Ayrıca, bu çalışmalarla çeşitli tespit, önleme, tedavi ve kontrol programlarını karşılaştırmak, planlamak, uygulamak, değerlendirmek ve optimize etmek için oluşturulacak matematiksel modellerin kullanılması hedeflenmektedir.

Epidemiyolojideki en eski matematiksel modellerden biri aşılamanın etkisiyle ilgiliydi. 1766 yılında, İsviçreli matematikçi Daniel Bernoulli (Bernoulli, 1766), inek çiçeği ile aşılamanın aşılanmış popülasyonun yaşam beklentisi üzerindeki tahmini etkisine dair bir çalışma yayınladı.

Matematiksel salgın teorisine önemli bir katkı, Kermack ve McKendrick (1927)'in çalışmalarıyla gerçekleşmiştir. Çalışmalarıyla, bölmeli modellerin temelini oluşturmuşlardır. Bulaşıcı hastalıkların, bulaş mekanizmasını tanımlayan temel bölmeli modeller Kermack ve McKendrick tarafından oluşturulan 1927, 1932 ve 1933 tarihli üç makale dizisinde yer almaktadır. Bölmeli modelleri özellikle bulaşıcı hastalıkların modellenmesinde en yaygın kullanılan ve en uygun olan modelleme yöntemlerinden biridir (Brauer ve Chavez, 2012). Neredeyse bütün bulaşıcı hastalıklar için literatürde bölmeli model örneği bulunmaktadır (Yaylalı, 2020).

Hamer (1906) ve Soper (1929), kızamık salgınının ortalama iki yılda bir olan dönemselliği hakkında çalışmıştır. Daha sonra dikkatini influenzaya çevirmiştir (Foppa, 2016). Hamer, bulaşıcı hastalıkları modellemede kütle eylem yasasını ilk kullanan kişidir (Martcheva, 2015). Soper ise Hamer'dan yirmi yıl kadar bir süre sonra, temel kavramları tanımlayarak kızamık salgınlarının dönemselliğine ilişkin çalışmalarına başlamıştır (Foppa, 2016).

Diekmann vd. (1990) ile Van den Driessche ve Watmough (2002), bulaşıcı hastalıkların heterojen popülasyonlarda yayılmasını ele almışlardır. Temel çoğalma sayısına odaklanarak, heterojen popülasyonlar için bulaşma modellerinin tedavisini inceleyen çalışmalar yapmışlardır (Foppa, 2016).

Matematiksel epidemiyolojide, virüsün insandan insana geçişini incelemek için temel olarak SI (Duyarlı-Enfekte), SIR (Duyarlı-Enfekte-İyileştirilmiş) ve $SEIR$ (Duyarlı-Maruz-Enfekte-İyileştirilmiş) modelleri kullanılır. Bu modellere alt bölmeler eklenerek kapsamlı çalışmalar elde edilmiştir. Diekmann vd. (1990), heterojen popülasyonlar için bulaşıcı hastalık modellerinde temel çoğalma sayısı R_0'ı, enfekte bir bireyin tamamen duyarlı bir toplumda oluşturacağı ikincil vaka sayısının, pozitif bir lineer operatörün baskın özdeğeri olarak tanımlamış ve bu değerin belirli durumlarda nasıl hesaplanabileceğini ortaya koymuştur. Hethcote (2000), enfeksiyon hastalıklarının yayılımını modelleyen matematiksel modelleri incelemiş ve temel çoğalma sayısı, temas sayısı gibi eşik ifadeleri gözden geçirmiştir. SIR, $MSEIR$ ve $SEIR$ modelleri için yeni ifadelerle benzer sonuçlar elde etmiştir. Ayrıca, kızamık ve boğmaca gibi hastalıklar için bu sayıları tahmin etmiştir. Yaş yapısı, heterojenlik ve mekansal yapı içeren önceki modelleri de tartışılmıştır. Moghadas (2004) tarafından ele alınan çalışmada, kusurlu bir aşının bulaşıcı hastalık dinamiklerine etkisi incelenmiştir. Keeling ve Rohani (2008), yazdıkları kitapta enfeksiyon hastalıklarının insanlarda ve hayvanlarda modellenmesine dair kapsamlı bir giriş sunmuşlardır. Kitap, basit diferansiyel denklemlerden daha karmaşık modellere, mekansal yapı, mevsimsel değişiklikler veya rastlantısallığın dinamikleri nasıl etkilediğine ve bilgisayar simülasyonlarının nasıl kullanılmasına kadar bir dizi konuyu ele alır. BSE (bovine spongiform encephalopathy), ayak ve ağız hastalığı, HIV, kızamık, rubella, çiçek ve Batı Nil virüsü gibi hastalıklar üzerinde yapılan çalışmalardan örnekler sunar. Ayrıca pratik modellerin geliştirilmesine odaklanarak, hastalıkların kontrolünü anlamak için aşılama, karantina veya yok etme stratejilerini nasıl uygulayabileceğimizi gösterir. Busenberg ve Cooke (2012) çalışmasında dikey bulaşma mekanizmasını içeren enfeksiyon hastalıklarının dinamiklerini modelleyerek, inkübasyon süresi, yaş yapısı, mevsimsel değişkenlik ve mekânsal yayılım gibi faktörlerin hastalık yayılımı üzerindeki etkilerini kapsamlı biçimde analiz etmişlerdir. Frank (2020) tarafından temel $SEIR$ bölmeli modeli üzerine kaleme alınan eserde, R (recovered) sınıfını beş ayrı alt popülasyon şeklinde modelleyerek, COVID-19 enfeksiyon dinamiklerini, çatallanma teorisi perspektifinden incelenmiştir. Gumel (2012), COVID-19 dinamiklerini anlamak amacıyla matematiksel modelleme, analiz ve simülasyonlara dair bir çalışma sunmuştur. Bu çalışma, homojen ve heterojen karışım popülasyonları için Kermack-McKendrick tipi epidemik modelleri tanıtmakta ve hipotetik bir COVID-19

aşısının popülasyon düzeyindeki potansiyel etkisini değerlendiren endemik modelleri içermektedir. Ayrıca, temel farmasötik olmayan müdahalelerin epidemik modele nasıl entegre edilebileceği gösterilmiş ve COVID-19 dinamiklerini incelemek için kullanılan diğer model türlerine, örneğin ajan tabanlı, ağ ve istatistiksel modellere dair kısa bir genel bakış sunulmuştur. Çalışmada, temel modelin olası genişletilmeleri ve COVID-19 dinamiklerini modelleme ve teorik analizle ilgili açık zorluklar tartışılmaktadır. Piovella (2020), temel $SEIR$ bölmeli modeline D (death) alt popülasyonunu ekleyerek, analitik çözümleri incelemiştir ve COVID-19 pandemisinin etkilediği popülasyonlar için asimptotik değerler ile bu değerlerin karakteristik zamanlarına dair basit ifadelerini, $SEIR$ modelini analitik olarak inceleyerek sunmuştur. Traoré ve Konané (2020), temel $SEIR$ modelinde E (exposed) sınıfını iki ayrı alt popülasyon şeklinde modelleyerek, hastalıksız denge noktasının kararlılık analizini yapmıştır. Gumel vd. (2021) tarafından ele alınan eserde, temel $SEIR$ modelinin I (infectious) sınıfı üç ayrı alt popülasyon şeklinde modellenerek denge noktaları incelenmiş ve kararlılık analizi yapılmıştır. De la Sen ve Ibeas (2021) tarafından $SE(Is)(Ih)AR$ salgın modeli olarak adlandırılan genişletilmiş $SEIR$ salgın modelinin çözümlerinin kararlılığı incelenmiştir. Önerilen model, klasik $SEIR$ modelinin standart bulaşıcı alt popülasyonuna hem asemptomatik bulaşıcı hem de hastanede yatan bulaşıcı alt popülasyonları eklenmiştir. Yerel asimptotik kararlılık özellikleri, yeni nesil matris özelliklerine, temel çoğalma sayısının değerine ve denge durumlarına dayalı olarak araştırılmıştır. Langfeld (2021) çalışmasında, SARS-CoV-2 pandemisi için stokastik hastalık modeli önermiştir. Bu çalışmanın kabulüne göre hastalığa karşı bağışıklık gelişmediğinden bölmeli model olarak SIS modeli incelenmiştir. Sun vd. (2022), $SEIR$ modelinin R (recover) sınıfını, D (death) ve C (cured) alt popülasyonları şeklinde tanımlayarak, modelin parametre tahminlemesini yapmıştır.

Hastalık modelleri hakkındaki teorik makaleler yardımıyla bazı ülkeler özelindeki veriler analiz edilmiştir. Radha ve Balamuralitharan (2020) tarafından $SEIR$ salgın modeli ile Hindistan'da COVID-19 pandemisi modellenerek, kararlılık ve çatallanma analizi yapılmıştır. Niazkar vd. (2020) tarafından İran ve Türkiye'de COVID-19'un neden olduğu doğrulanmış vakaların ve ölümlerin tahmin edildiği matematiksel bir tahmin modeli kullanılmıştır. Asamoah vd. (2020), COVID-19' un çevredeki dinamiklerini ve insanın virüsü çevreye yayma rolünü inceleyerek, bu etkileşimi matematiksel analiz ve optimal kontrol teorisiyle ele almıştır. Model, Gana verileriyle uyarlanarak, optimal kontrol

stratejilerinin maliyet etkinliğini değerlendirirken, asemptomatik ve semptomatik bireylerin güvenlik önlemleri almasının en etkin strateji olduğunu ortaya koymuştur. Eroğlu vd. (2020), COVID-19 salgınının dünya genelinde yol açtığı etkileri incelemek için SIR (susceptible-infected-recovered) matematiksel modelini kullanmışlar ve Çin ile Güney Kore'deki enfekte vaka sayısını tahmin etmek amacıyla dünya verilerini analiz etmişler, salgının hızını, vaka sayısını ve aşılanma sürecini dikkate alarak modelin uygulamalarını gerçekleştirmişlerdir. Gözükızıl ve Köker (2021), Türkiye'deki COVID-19 pandemisini beş bölmeli bir yaklaşım kullanarak modellemiş ve hem lokal hem de global kararlılık analizlerini incelemiştir. Memarbashi ve Mahmoudi (2021), COVID-19' un doğrudan ve dolaylı bulaşma yollarını içeren bir $SADOIR$ modeli geliştirmiştir. Model, enfekte nesneler ve bireyler arasındaki etkileşimleri dikkate alarak temel çoğalma sayısı ve epidemik büyüme hızını hesaplamış, ayrıca bağışıklık kaybı ile geriye doğru çatallanma arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Ayrıca bu model, Güney Kore'deki COVID-19 verileriyle doğrulanmıştır. Lounis ve Bagal (2020), klasik SIR modelindeki parametreleri Cezayir verileri ile tahmin etmişlerdir. Bulut ve Gölgeli (2021), COVID-19 pandemisini erken deneyimleyen İtalya'dan ve daha sonra pandemi ile karşılaşan Türkiye'den alınan verileri beş bölmeli bir model yardımıyla karşılaştırarak analiz etmişlerdir. Ghosh vd. (2022), COVID-19' un dinamiklerini incelemek amacıyla matematiksel bir epidemiyolojik model geliştirmişler ve bu modeli İtalya'daki vaka verileriyle uyumlu hale getirmişlerdir. Modelde, hastalıksız denge noktasının kararlılığında kritik rol oynayan temel çoğalma sayısı hesaplanmış ve tedavi oranına bağlı olarak geriye doğru çatallanma gözlemlenmiştir. Duyarlılık analizinden, hastalığın kontrol altına alınmasında, maruz kalan ve asemptomatik bireylerin sosyal mesafe kurallarına uyarak kazandıkları bağışıklıkların önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir. Model, İtalya'daki COVID-19 vakalarıyla doğrulanmış ve gelecekteki salgın durumları tahmin edilmiştir. Ayrıca, ülkelerin sosyal mesafeyi korumak amacıyla uyguladıkları karantina stratejilerinin olumlu etkileri üzerine bir optimal kontrol modeli geliştirilmiştir. Aslan vd. (2022) tarafından sosyal mesafe uygulamasının pandemi dinamikleri üzerindeki etkileri gözlemlenip, Hubei salgınından elde edilen bilgiler kullanılarak geliştirilen bir model, Türkiye'deki pandemi dinamiklerini analiz etmek için uygulanmıştır. de León vd. (2022) tarafından farklı bulaşma hızlarına ve aşıya karşı tepkilere sahip iki SARS-CoV-2 varyantını içeren bir çalışma ele alınmıştır. Çift suşlu

(mutant) yapısıyla hem varyantlar arası etkileşimi hem de aşılama stratejilerinin salgın üzerindeki etkisini inceleyen yeni bir matematiksel model ortaya konulmuş olup; bu model aracılığıyla Amerika Birleşik Devletleri'ndeki varyant dinamikleri analiz edilmiş ve varyant yayılımını kontrol altına almak için gerekli minimal aşılama oranları belirlenmiştir. Sun vd. (2022) tarafından COVID-19 epidemisinin ABD'deki yayılımı incelenerek, epidemiyolojik verilerle doğrulanmış bir diferansiyel denklem modeli kurulmuştur. Temel çoğalma sayısı hesaplanmış ve salgının gelişim trendi tahmin edilmiştir. Çalışmada, salgını etkileyen duyarlı parametreler analiz edilerek, etkili kontrol stratejileri önerilmiştir. Yu vd. (2024), COVID-19'un yayılma mekanizmasını incelemek ve gelişim eğilimini tahmin etmek için $SEIMQR$ (Susceptible-Exposed-Infected-Mutant-Quarantined-Recovered) adında yeni bir doğrusal olmayan dinamik model önermişlerdir. Modelin denge noktaları ve temel çoğalma sayısı hesaplanmış, yerel asimptotik kararlılığı kanıtlanmıştır. Denge noktalarının transkritik çatallanma ve önemli parametrelerin duyarlılığı analiz edilmiştir. Model parametrelerini tahmin etmek için en küçük kareler yöntemi kullanılmış ve COVID-19'un yayılma eğilimi tahmin edilmiştir. Modelin geçerliliği, Britanya'daki gerçek verilerle doğrulanmıştır. Simülasyon sonuçları, modelin COVID-19'un üç farklı dönemindeki yayılmasını iyi bir şekilde simüle ettiğini göstermektedir. Ambalarajan vd. (2025), alpha, beta, gamma ve delta COVID-19 varyantlarının yayılmasını ve aşı stratejilerinin etkisini analiz eden bir matematiksel model geliştirmiştir. Hindistan örneği üzerinden yapılan modellemede, zamanla değişen aşılanma oranları dikkate alınarak enfeksiyon dinamikleri incelenmiştir. Yapılan sayısal simülasyonlar, sürekli aşılanma, halkı bilinçlendirme ve karantinanın birleşiminin, enfeksiyonları en fazla azalttığını göstermiştir. Bu strateji, pandemi yönetiminde etkili bir yaklaşım sunmaktadır.

Deterministik bölmeli epidemik modellerde, temel çoğalma sayısı ve hastalıksız denge noktası hastalık iletiminin ve görülme sıklığının doğasını temsil eder. Epidemik model parametrelerinin önemini belirlemek için bu değerler yardımıyla bazı çalışmalarda duyarlılık analizi yapılmıştır. Dickinson ve Gelinas (1976) tarafından ele alınan çalışmada, adi diferansiyel denklem sistemine ait duyarlılık denklemleri olarak adlandırılan ikinci bir denklem seti kurularak parametre değerindeki küçük değişikliklerin problemin çözümünde ürettiği büyük değişiklikler incelenmiştir. Marino vd. (2008), çalışmalarında biyolojik sistemlerin parametre değerlerinin duyarlılık analizi

için global yöntemler incelemişlerdir. Samsuzzoha vd. (2013) tarafından ele alınan çalışmada, istatistiksel bir teknik olan Latin Hiperküp Örnekleme yöntemi ile epidemik modelin duyarlılık analizi yapılmıştır. Piazza ve Wang (2013), geçici bağışıklığın hastalık yayılımındaki etkilerini incelemiş ve bağışıklık süresinin hastalık dinamiklerinde en duyarlı parametre olduğunu bulmuşlardır. Yöntemler, Hopf çatallanması, duyarlılık yüzeyleri ve periyodiklik diyagramları gibi analizlerle desteklenmiş ve farklı hastalık modelleri için uygulanabilirliği test edilmiştir. Martcheva (2015), çalışmasında dinamik sistemlerin duyarlılık analizi, duyarlılık indeksi ve HIV modeli için temel çoğalma sayısının elastikiyetini incelemiştir. Kumar vd. (2025), COVID-19' un yayılımını analiz etmek için yaş yapısına dayalı bir $SEIR$ modeli geliştirmiştir. Modelde temel çoğalma sayısı ve vaka ölüm oranı gibi parametreler kullanılarak modelin epidemiyolojik verilerle uyumlu hale getirilmesi sağlanmıştır. Duyarlılık analizi ile en etkili parametreler belirlenmiş ve halk sağlığı önlemleri için önerilerde bulunulmuştur. Modelin, ajan tabanlı modelleme ile genişletilmesi önerilmiştir.

Epidemik modellerde kararlılık analizi, hastalığın zamanla yok olup olmayacağını ya da endemik bir düzeyde kalıcı hale gelip gelmeyeceğini belirlemede kritik bir rol oynar. Epidemiyolojik çalışmalarda temel çoğalma sayısına bağlı olarak hastalığın yok edilebilirliğini değerlendirmek ve kontrol stratejilerinin uzun vadeli etkilerini öngörebilmek için bazı çalışmalarda kararlılık analizi yapılmıştır. Linda (2007), temel SIR modeli çerçevesinde kararlılık analizi yaparak, duyarlı bireylerin aşılanmasıyla enfeksiyonun kontrolünü ele almış ve optimal kontrol stratejilerinin varlığını matematiksel olarak göstermiştir. Vargas-De-Leon (2009), değişken nüfus büyüklüğüne sahip klasik SIS, SIR ve $SIRS$ salgın modelleri için Lyapunov fonksiyonlarının yapısal analizlerini sunmuştur. Çalışma, bu modellerin denge noktalarının kararlılığını inceleyerek, epidemik süreçlerin uzun dönemdeki davranışlarını matematiksel olarak tanımlamaktadır. Zhonghua ve Yaohang (2010), tedavi oranına sahip bir SIR epidemiyolojik modelinin nitel analizini yapmışlardır. Çalışmada, modelin denge noktalarının varlığı, kararlılığı ve parametrelerin sistem üzerindeki etkileri incelenmiştir. Zhou ve Fan (2012), sınırlı tıbbi kaynaklarla bir SIR epidemiyolojik modelinin dinamiklerini incelemişlerdir. Çalışmada, kaynak kısıtlamalarının epideminin yayılımı üzerindeki etkileri analiz edilmiş ve modelin denge noktalarının kararlılığına dair sonuçlar elde edilmiştir. Sameni (2020) çalışmasında, SIR ve $SEIR$ salgın modelinin

denge noktalarını ve graf temsilini incelemiştir. Ullah vd. (2020) tarafından tamamlanmamış tedaviyle verem (TB) hastalığının dinamiklerini açıklayan bir modelin kararlılık analizi yapılmıştır. Modelde, hastalık bulaşma oranı ve tedavi süreci dikkate alınarak denge noktalarının kararlılığı incelenmiş ve sistemin uzun vadeli davranışı hakkında sonuçlar elde edilmiştir. Din vd. (2020), tarafından ele alınan çalışmada, SIQ bölmeli modeli ile olası denge noktaları hesaplanıp, kararlılık analizi Lyapunov teorisi kullanılarak yapılmıştır. Matouk (2020), çalışmasında tedavi edici iki ilacın modele etkisini ele alarak, modelin sekiz denge noktasını bulup kararlılık analizini yapmıştır. Çakan (2020) tarafından kaleme alınan, sağlık hizmeti kapasitesinin bulaşıcı hastalıkların yayılımı üzerindeki etkisini dikkate alan çalışmada, COVID-19 pandemisine yönelik geliştirilen yeni bir $SEIR$ tipi modelin hem lokal hem de global kararlılığı analiz edilmiş, ayrıca sınırlı kaynakların epidemiyolojik denge üzerindeki belirleyici rolü matematiksel olarak ortaya konmuştur. Yusuf (2021), epidemiyolojik modellerde hastalıksız denge noktasının global kararlılığını incelemiştir. Çalışmada, hastalıksız denge noktasının kararlılığını analiz eden yeni sonuçlar elde edilmiş ve bu sonuçların model dinamiklerine nasıl etki ettiğine dair detaylar sunulmuştur. Ul Haq vd. (2024) çalışmalarında, COVID-19'un küresel yayılımını hastaneye yatış, karantina önlemleri ve patojen miktarının etkisini dikkate alarak fraksiyonel diferansiyel denklemlerle modellenmiş yeni bir sistem aracılığıyla incelemiş ve önerilen müdahalelerin salgının kontrolündeki etkinliğini hem lokal hem de global kararlı denge çözümleri üzerinden ortaya koymuşlardır. Chen vd. (2025), COVID-19' un ortaya çıkışının ardından, salgın öncesi ve sonrası farklı önleyici tedbirlerin ve aşı stratejilerinin etkinliğini değerlendiren matematiksel yöntemlerle bir inceleme yapmışlardır. Çalışma, salgının farklı senaryolar ve müdahaleler altındaki evrimini nicel olarak tahmin etmiş ve tespit yöntemlerini analiz etmiştir. Bu inceleme, epidemiyolojik önlemler, tahmin ve tespit yöntemlerine dair teorik bir temel sunarak, hükümetler, toplumlar ve bireyler için referanslar sağlamaktadır.

Çatallanma analizi, epidemik modellerde hastalığın seyrini belirleyen parametre eşiklerinin tespitine olanak tanıyarak model dinamiklerindeki kritik değişimleri anlamada temel bir araçtır; özellikle geriye doğru çatallanma, temel çoğalma sayısı birin altında olsa dahi hastalığın kalıcı olabileceğini göstererek, klasik kontrol stratejilerinin yetersiz kalabileceği durumlara dikkat çeker. Epidemiyolojik çalışmalarda, hastalığın seyrine ilişkin senaryoları değerlendirmek ve bulaşın kontrolüne yönelik önlemlerin sınırlarını

öngörebilmek için bazı çalışmalarda çatallanma analizi yapılmıştır. Hadeler ve Castillo-Chavez (1995), cinsel yolla bulaşan hastalıklar için çekirdek grup modelini ele almış ve çekirdek grup büyüklüğünün sabit olduğu, yüksek hastalık prevalansı altında çekirdek gruba yeni bireylerin girmesinin düşük olduğu bir epidemiyolojik model geliştirmişlerdir. Ayrıca, kısmi etkili aşılama ve eğitim programlarının hastalık prevalansını nasıl etkilediğini, geriye doğru çatallanma ve çoklu enfekte denge noktalarının gözlemlenebileceğini vurgulamışlardır. Krisb-Zeleta ve Velasco-Hernandez (2000), aşılamanın geriye doğru çatallanma oluşturabileceğini gösteren basit bir iki boyutlu SIS modelini incelemişlerdir. Ayrıca, bazı bölgelerde aşılamaya dayalı politikaların etkinliğine dair matematiksel analiz yapmışlardır. Araştırma, aşılama kampanyalarının hastalık yayılma hızını birin altına indirmeyi amaçlasa da hastalığı kontrol edemeyeceğini ortaya koymaktadır. Özellikle, büyük bir enfekte başlangıç sayısının, aşılama ile azaltılmış yayılma hızına rağmen hastalığın aniden yayılmasına yol açabileceği vurgulanmıştır. El-Sheikh ve El-Marouf (2004), dört boyutlu bir $SEIR$ epidemik modelini ele almış ve denge noktalarının kararlılığını belirlemişlerdir. Ayrıca, azaltılmış üç boyutlu model için Hopf çatallanma ve merkez manifold teorilerini uygulamışlar, dört boyutlu modelde ise sınırlılık, süreklilik, global kararlılık ve Hopf-Andronov-Poincaré çatallanma üzerine detaylı bir analiz gerçekleştirmişlerdir. Wang ve Ruan (2004) çalışmalarında, salgın modelinde geriye doğru çatallanma ve diğer dinamik değişiklikleri incelemişlerdir. Çalışma, modelin denge noktalarının kararlılığını ve parametre değerlerine bağlı olarak sistemin davranışındaki değişiklikleri analiz etmektedir. Wang (2006), tedavi uygulanan bir salgın modelinde geriye doğru çatallanma fenomenini incelemiştir. Çalışma, tedavi stratejilerinin epideminin kontrolündeki etkisini ve modelin parametrelerine bağlı olarak sistemin kararlılığını nasıl değiştirdiğini analiz etmektedir. Yi vd. (2009), $SEIQS$ salgın modelinin çatallanma davranışlarını incelemişlerdir. Çalışma, modelin farklı parametre değerlerine göre denge noktalarının kararlılığını ve çatallanma olaylarını analiz etmektedir. Eckalbar vd. (2011), SIR modeline yeni bir tedavi fonksiyonu ekleyerek, tedavi arttıkça, enfekte alt popülasyonun azalan bir oranda değiştiği bir sistemi incelemişlerdir. Tedavi kapasitesinin bir noktada zirveye ulaşıp sonra düşmeye başlaması sonucu, sistemin dört denge noktasına sahip olduğu geriye doğru çatallanma ve limit döngülerinin görülebileceği bulunmuştur. Tedavi parametresindeki değişimlerin etkisi özellikle ele alınmış ve düşük veya yüksek tedavi parametrelerinde

küçük değişimlerin denge sonuçlarını etkilemediği sonucuna varılmıştır. Gumel (2012), geriye doğru çatallanmanın epidemiyolojik modellerde, çoğalma sayısının birden küçük olduğu durumlarda, kararlı hastalıksız ve endemik denge noktalarının koeksistansına neden olduğunu incelemiştir. Yani birden fazla enfeksiyon aynı anda sistemde pozitif ve kararlı denge değerlerine sahip olması durumudur. Bu durum, hastalık kontrolünü zorlaştıran biyolojik ve epidemiyolojik mekanizmaları açıklamaktadır. Naji ve Muhseen (2013), $SVIRS$ epidemik modelini ele alarak, göçmenler, aşı ve hastalığın dışsal kaynaklarının dinamiğe etkilerini incelemişlerdir. Modelin çözümünün varlığı, tekliği ve sınırlılığı tartışılmış, lokal ve global kararlılık analizleri yapılmış, ayrıca lokal çatallanma ve Hopf çatallanması araştırılmıştır. Modelin global dinamiği sayısal olarak incelenmiştir. Yinying ve Jianwen (2014), nüfus içindeki doğrusal olmayan doğum ve dikey bulaşma içeren bir salgın modelinde Hopf çatallanmasını incelemişlerdir. Çalışmada modelin dinamikleri ve denge noktalarındaki kararlılığı analiz edilmiştir. Anguelov vd. (2014), sığır tüberkülozunu (BTB) temel alan çalışmada, kısmi bağışıklık içeren iki evreli SIS modelinde, çoğalma sayısı birin altında olsa dahi hastalıksız ve endemik denge durumlarının birlikte var olabildiği geriye doğru çatallanma olgusunu ortaya koymuşlardır. Buonomo (2015) çalışmasında, modelin transkritik çatallanmanın yönünü belirleyen yapısal bileşenlerini analiz ederek, ileriye (ya da geriye) doğru çatallanmanın ortaya çıkmasına ilişkin yeterli ve gerekli koşulları genel bir kriter aracılığıyla ortaya koymuştur. Naji ve Hussien (2016), yatay ve dikey bulaşma yoluyla yayılan iki farklı bulaşıcı hastalık türünü içeren bir epidemik model önererek, temel çoğalma sayısını ve denge noktalarının lokal ve global kararlılığını incelemişlerdir. Lokal çatallanma ve Hopf çatallanma analizleri yapılmış ve sayısal simülasyonlarla analitik sonuçlar doğrulanmıştır. Du vd. (2017), $SEIR$ epidemik modelinin dinamik davranışlarını incelediği çalışmalarında, ileri-Euler fark yöntemiyle yeni bir ayrık zamanlı $SEIR$ modelini sunmuş ve bu modelin Hopf çatallanma noktalarının varlığı, kararlılığı ve yönü üzerinde analizler yapmışlardır. Ayrıca, teorik analizleri görselleştirmek amacıyla sayısal simülasyonlar sunmuş ve sürekli zamanlı epidemik sistem ile ayrık zamanlı sistem arasındaki çatallanma farklarını karşılaştırmışlardır. Balamuralitharan ve Radha (2018) tarafından ele alınan çalışmada, tedavi uygulamalarını içeren doğrusal olmayan SIR epidemik modelinde, hastalıksız denge noktasında transkritik çatallanma ve endemik denge noktasında Hopf çatallanmasının gerçekleştiği analiz edilmiştir. MATLAB

kullanılarak, hastalıksız denge noktasındaki çatallanma durumu görselleştirilmiştir. Cai vd. (2018), hem yenidoğanlara hem de duyarlılara uygulanan aşılamayı içeren bir epidemik modelin analizini sunmuş, aşı etkinliğinin ve aşılama düzeyinin, geriye doğru çatallanma gibi dinamiklere yol açabileceğini ortaya koymuşlardır. Ajbar ve Alqahtani (2020) çalışmalarında $SEIR$ tipi bir model aracılığıyla COVID-19'un dinamiklerini incelemişlerdir. Model, belirli parametre aralıklarında Hopf çatallanması yoluyla periyodik salgın dalgalarının ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Ayrıca, parametrelerin bu davranış üzerindeki etkisi sayısal olarak analiz edilmiştir. Ayoade vd. (2022), toxoplasma gondinin neden olduğu toksoplazmoz hastalığının bulaşma dinamiklerinde, çeşitli faktörlerin geriye doğru çatallanma olgusunu nasıl tetikleyebileceğini analiz etmek için bir doğrusal olmayan epidemik model geliştirmişlerdir. Analiz, toksoplazmoz dinamiklerinde geriye doğru çatallanmanın varlığını ortaya koymaktadır. Fatahillah ve Aldila (2024), kusurlu aşının etkisini içeren bir SVI modelinde enfeksiyon ve iyileşme süreçlerine saturasyon etkisinin yani doyuma ulaşan sistemin yansımalarını inceleyerek, geriye doğru çatallanma koşullarını ortaya koymuş ve temel çoğalma sayısı üzerinden salgının dinamiklerine dair önemli epidemiyolojik çıkarımlar sunmuşlardır.

Epidemik hastalıkların matematiksel modellenmesinde viral mutasyonların dikkate alınması, enfeksiyon dinamiklerini ve bulaş potansiyelini doğrudan etkileyen yeni varyantların ortaya çıkışı nedeniyle, hastalığın kontrolüne yönelik stratejilerin etkinliğini değerlendirmede kritik bir öneme sahiptir. Bu doğrultuda, epidemiyolojik çalışmalarda bulaşın uzun vadeli etkilerini değerlendirmek ve yeni varyantların oluşturabileceği riskleri öngörebilmek için bazı çalışmalarda mutasyon süreçleri modele dahil edilmiştir. Kavya vd. (2024) tarafından kaleme alınan çalışmada, Omicron varyantının yayılma dinamikleri ve aşı ile hatırlatma dozlarının etkisini incelemek için matematiksel bir model önerilmektedir. Model, duyarlı bireyler, aşılı bireyler, hatırlatma dozu almış bireyler ve omicron ile enfekte olmuş bireyler gibi çeşitli enfeksiyon bölmelerini içermektedir. Enfeksiyon dinamikleri aşı etkinliği, hatırlatma dozu almış bireylerin etkinliği ve enfeksiyon oranı gibi parametreler kullanılarak modellenmiştir. Matematiksel analiz ve sayısal simülasyonlar ile farklı aşı ve hatırlatma stratejilerinin omicron yayılımı üzerindeki etkileri incelenmiştir. Ayrıca, enfeksiyon bölmelerinin, asemptomatik ve semptomatik vakaların, genel yayılma dinamiklerine etkisi değerlendirilmiştir. Kim vd.

(2024) çalışmalarında, COVID-19'un çoklu varyantlarını dikkate alan ve optimal kontrol stratejileriyle desteklenen yedi bölmeli $SEIR$ tabanlı matematiksel bir model önererek, farklı varyantların bulaş dinamiklerini ve müdahale stratejilerinin etkinliğini nicel olarak değerlendirmektedirler. Bugalia vd. (2024) ele aldıkları çalışmalarında, COVID-19'un orijinal ve mutant türleri arasındaki bulaş dinamiklerini kusurlu aşılama ve mutasyon etkisi altında inceleyen iki suşlu (mutant) bir model geliştirerek, salgının seyrini belirleyen parametrelerin salgın kontrolündeki rolünü analitik ve sayısal olarak değerlendirmiştir. Omede vd. (2024) çalışmalarında, delta ve omicron varyantlarının artan bulaşıcılığı ve kusurlu aşılama koşullarında yeniden enfeksiyon olasılığı göz önünde bulundurularak geliştirilmiş deterministik bir model aracılığıyla, COVID-19'un varyant temelli bulaş dinamiklerini incelemiş ve geriye doğru çatallanma olgusunun salgın kontrolü üzerindeki belirleyici etkisini vurgulamışlardır. Verma vd. (2024) tarafından tüberküloz ve COVID-19 koenfeksiyonunun dinamiklerini incelemek üzere, post-enfeksiyon süreci ve viral varyantlara özgü alt bölmeler içeren genişletilmiş bir model geliştirmişlerdir. Varyantların bulaşma hızı üzerindeki etkileri ile hastalık sonrası dönem analiz edilmiş; modelde denge noktalarının kararlılığı ve Hopf çatallanması değerlendirilmiş, gecikmeli sistem dinamikleri detaylandırılmıştır. Bulgular sayısal analizlerle desteklenmiştir. Chen vd. (2025), Çin'de COVID-19 salgınını iki varyantı ve bireylerin koruyucu farkındalığını dikkate alan $SVEIR$ modeli aracılığıyla inceleyerek, özellikle halkın koruyucu farkındalık düzeyinin ve birleşik kontrol stratejilerinin enfeksiyon ölçeğini azaltmada belirleyici rol oynadığını ortaya koymuşlardır.

Epidemik hastalıkların matematiksel modellenmesinde optimal kontrol teorisinin uygulanması, sınırlı kaynakların en verimli şekilde kullanılarak enfeksiyonun yayılımını azaltmaya yönelik stratejilerin nicel olarak analiz edilmesine olanak tanımakta ve halk sağlığı müdahalelerinin etkinliğini artırmaktadır. Bu doğrultuda, epidemiyolojik çalışmalarda müdahale stratejilerinin zaman içindeki etkilerini değerlendirmek ve hastalığın kontrolü için gerekli asgari çabayı öngörebilmek amacıyla bazı çalışmalarda optimal kontrol yöntemleri uygulanmıştır. Buonomo vd. (2014), bulaşmanın doğrusal olmadığı bir epidemik modelde, kusurlu aşı ve tedavi müdahalelerinin sabit ve zamana bağlı kontrol durumları altında analizini yaparak, geriye doğru çatallanma olgusunu değerlendirmekte ve optimal kontrol teorisi ile hastalık yükü ve müdahale maliyetlerini en aza indirmeyi amaçlamışlardır. Gao ve Huang (2018) çalışmalarında Liu ve Zhang'ın

(2011) modeline üç kontrol terimi ekleyerek modeli genişletmiş ve optimal kontrol kuramını uygulamışlardır. Amaçları hem hastalık yükünü hem de müdahale maliyetini en aza indirmektir. Pontryagin'in Maksimum Prensibi ile optimal kontrol yollarının varlığı ve tekliği kanıtlanmış, bu yollar analitik olarak elde edilmiştir. Sayısal analizler, üç kontrol stratejisinin birlikte uygulanmasının hem daha etkili hem de daha ekonomik olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, tüberküloz tehdidini azaltmak için tüm kontrol önlemlerinin eşzamanlı uygulanması önerilmektedir. Al-arydah (2023), COVID-19' un yayılmasını incelemek için duyarlı-aşılı-enfekte-iyileşen ($SVIR$) modeli geliştirmiştir. Çalışmasında aşı stratejilerinin optimal kontrolünde olumsuz etkiler yaratabilecek parametreleri ortaya koymuştur.

3. MATEMATİKSEL MODEL

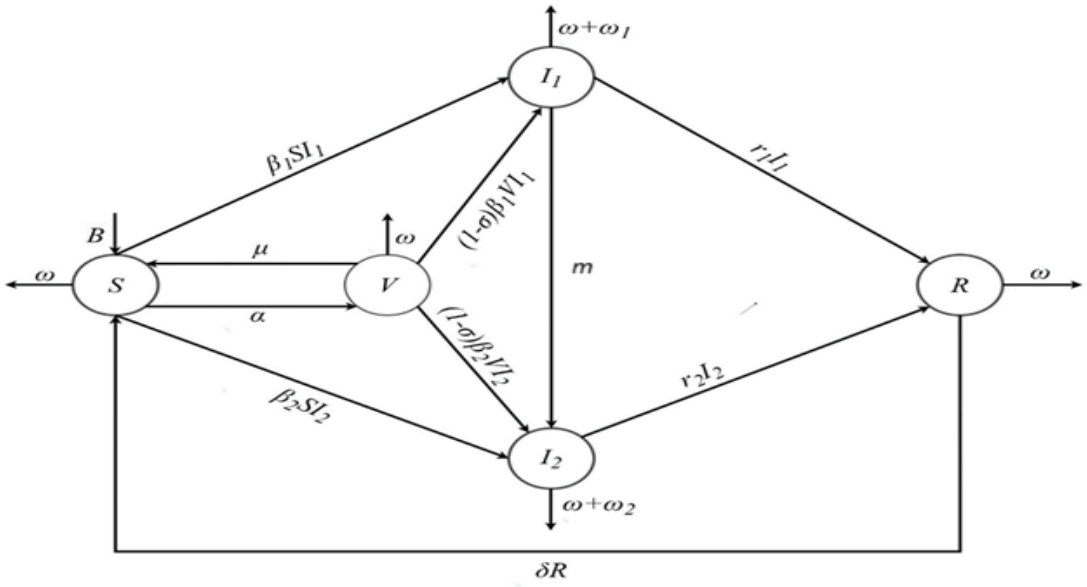
Bu çalışmada COVID-19 enfeksiyonunun dinamiklerini incelemek için deterministik bölmeli bir model geliştirilmektedir. Toplam popülasyon N olmak üzere, model, S (duyarlı), V (aşılanmış), I_1 (orijinal virüs ile enfekte), I_2 (mutant virüs ile enfekte) ve R (iyileşmiş) alt bölmelerinden oluşmaktadır.

COVID-19 enfeksiyonunun dinamiklerini incelemek için geliştirilen lineer olmayan adi diferansiyel denklem sistemi ve bu sistemde yer alan parametreler ile ilgili açıklamalar aşağıdaki şekildedir.

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= B - \omega S - \beta_1 S I_1 - \beta_2 S I_2 - \alpha S + \mu V + \delta R \\
\frac{dV}{dt} &= -\omega V - (1-\sigma)\beta_1 V I_1 - (1-\sigma)\beta_2 V I_2 + \alpha S - \mu V \\
\frac{dI_1}{dt} &= -\omega I_1 - \omega_1 I_1 - m I_1 - r_1 I_1 + \beta_1 S I_1 + (1-\sigma)\beta_1 V I_1 \\
\frac{dI_2}{dt} &= -\omega I_2 - \omega_2 I_2 + m I_1 - r_2 I_2 + \beta_2 S I_2 + (1-\sigma)\beta_2 V I_2 \\
\frac{dR}{dt} &= -\omega R + r_1 I_1 + r_2 I_2 - \delta R
\end{aligned} \tag{3.1}$$

Çizelge 3.1 Parametrelerin biyolojik anlamları

Parametre	Tanım
B	Doğal doğum oranı
ω	Doğal ölüm oranı
β_1	Orijinal virüsün bulaşıcılık oranı
β_2	Mutant virüsün bulaşıcılık oranı
α	Duyarlı bireylerin aşılanma oranı
μ	Aşıya dayalı bağışıklığın azalma oranı
δ	Enfeksiyon tarafından kazanılan bağışıklığın azalma oranı
σ	Aşı etkinliği
ω_1	Orijinal virüsün neden olduğu ek ölüm oranı
ω_2	Mutant virüsün neden olduğu ek ölüm oranı
m	Mutasyon oranı
r_1	Orijinal virüs için iyileşme oranı
r_2	Mutant virüs için iyileşme oranı



Şekil 3.1 Modelin akış diyagramı

Lemma 3.1. Başlangıç koşulları;

$$S(0) \geq 0, V(0) \geq 0, I_1(0) \geq 0, I_2(0) \geq 0, R(0) \geq 0$$

olan (3.1) model sistemine ait tüm çözüm kümesi aşağıdaki şekilde tanımlanan $\mathbb{R}_+^5$ uzayındaki D bölgesinde yer alır:

$$D = \left\{(S, V, I_1, I_2, R) \in \mathbb{R}_+^5 : N \leq \frac{B}{\omega}\right\}$$

İspat. Teoremin doğruluğunu göstermek için Ndendya vd., (2024)'da yer alan lemma 2 ele alınmaktadır. Sistemdeki tüm denklemleri toplayarak,

$$N' = S' + V' + {I_1}' + {I_2}' + R'$$

eşitliğinden,

$$\begin{aligned} N' &= B - \omega(S + V + I_1 + I_2 + R) - \omega_1 I_1 - \omega_2 I_2 \\ &= B - \omega N - \omega_1 I_1 - \omega_2 I_2 \leq B - \omega N \end{aligned}$$

elde edilir.

$$\frac{dN(t)}{dt} \leq B - \omega N \Longrightarrow \frac{dN(t)}{dt} + \omega N \leq B \Longrightarrow N(t) \leq \frac{B}{\omega} + \left(N(0) - \frac{B}{\omega}\right) e^{-\omega t}$$

olup, toplam nüfus $N(t)$'nin tüm $t \geq 0$ için pozitif olduğu dikkate alınırsa,

$$\lim_{t \to \infty} sup\, N(t) \leq \frac{B}{\omega}$$

olur. Bu da, başlangıç koşulları D bölgesinde olan COVID-19 modelinin tüm çözümlerinin $t > 0$ için D bölgesi içinde kaldığını göstermektedir. Bu D bölgesi *matematiksel modelin biyolojik olarak tanımlı olduğu bölge* olarak adlandırılır.

3.1 Hastalıksız Denge Noktası ve Endemik Denge Noktası

Modelde mevcut olan beş bölmeden I_1, I_2 alt sınıfları ilgili popülasyonda patojenin (hastalık oluşturan mikroorganizma) var olduğunu ifade etmektedir. O halde hastalıksız denge noktası için (3.1) sisteminden,

$$B - \omega S - \alpha S + \mu V = 0$$
$$-\omega V + \alpha S - \mu V = 0$$

elde edilir. Buradan

$$V = \frac{\alpha}{\mu + \omega} S$$

olup,

$$B - \omega S - \alpha S + \mu \frac{\alpha}{\mu + \omega} S = 0$$

için

$$S = \frac{B(\mu + \omega)}{\omega(\mu + \omega + \alpha)}$$
$$V = \frac{\alpha B}{\omega(\mu + \omega + \alpha)}$$

elde edilir. O halde, hastalıksız denge noktası;

$$E_0 = (S_0, V_0, 0,0,0) = \left(\frac{B(\mu + \omega)}{\omega(\mu + \omega + \alpha)}, \frac{\alpha B}{\omega(\mu + \omega + \alpha)}, 0,0,0 \right)$$

olarak bulunur. Şimdi ise E^e ile gösterilen,

$$E^e = (S^*, V^*, {I_1}^*, {I_2}^*, R^*)$$

endemik denge noktası hesaplansın. Bunun için (3.1) sisteminin sağ taraf fonksiyonları sıfıra eşitlenerek elde edilen,

$$B - \omega S^* - \beta_1 S^* {I_1}^* - \beta_2 S^* {I_2}^* - \alpha S^* + \mu V^* + \delta R^* = 0 \quad (3.2)$$
$$-\omega V^* - (1 - \sigma)\beta_1 V^* {I_1}^* - (1 - \sigma)\beta_2 V^* {I_2}^* + \alpha S^* - \mu V^* = 0 \quad (3.3)$$
$$-\omega {I_1}^* - \omega_1 {I_1}^* - m{I_1}^* - r_1 {I_1}^* + \beta_1 S^* {I_1}^* + (1 - \sigma)\beta_1 V^* {I_1}^* = 0 \quad (3.4)$$

$$-\omega {I_2}^* - \omega_2 {I_2}^* + m{I_1}^* - r_2 {I_2}^* + \beta_2 S^* {I_2}^* + (1-\sigma)\beta_2 V^* {I_2}^* = 0 \quad (3.5)$$

$$-\omega R^* + r_1 {I_1}^* + r_2 {I_2}^* - \delta R^* = 0 \quad (3.6)$$

sisteminin bir çözümü bulunmalıdır. (3.6) eşitliğinden

$$R^* = \frac{r_1 I_1^* + r_2 I_2^*}{\omega + \delta}$$

(3.3) eşitliğinden

$$V^* = \frac{\alpha S^*}{\omega + (1-\sigma)\beta_1 {I_1}^* + (1-\sigma)\beta_2 {I_2}^* + \mu} = \frac{\alpha S^*}{C}$$

ve (3.2) eşitliğinden

$$S^* = \frac{B + \mu V^* + \delta R^*}{\omega + \beta_1 {I_1}^* + \beta_2 {I_2}^* + \alpha}$$

elde edilir. V^* ve R^* değerleri S^* da yazılıp, ayrıca

$$C = \omega + (1-\sigma)\beta_1 {I_1}^* + (1-\sigma)\beta_2 {I_2}^* + \mu$$

olarak adlandırılırsa, bu durumda

$$S^* = \frac{[B(\omega+\delta) + \delta(r_1 I_1^* + r_2 I_2^*)]\, C}{(\omega+\delta)[(\omega + \beta_1 {I_1}^* + \beta_2 {I_2}^* + \alpha)\, C - \mu\alpha]}$$

elde edilir. O halde, $E^e = (S^*, V^*, {I_1}^*, {I_2}^*, R^*)$ endemik denge noktasının bileşenleri

$$S^* = \frac{[B(\omega+\delta) + \delta(r_1 I_1^* + r_2 I_2^*)]\, C}{(\omega+\delta)[(\omega + \beta_1 {I_1}^* + \beta_2 {I_2}^* + \alpha)\, C - \mu\alpha]}$$

$$V^* = \frac{[B(\omega+\delta) + \delta(r_1 I_1^* + r_2 I_2^*)]\, \alpha}{(\omega+\delta)[(\omega + \beta_1 I_1 + \beta_2 I_2 + \alpha)\, C - \mu\alpha]}$$

$$R^* = \frac{r_1 I_1^* + r_2 I_2^*}{\omega + \delta}$$

olarak bulunur.

3.2 Temel Çoğalma Sayısı

Ross, 1911'de yayınlanan ‘Sıtmanın Önlenmesi’ adlı kitabının ikinci baskısında, sıtma bulaşının matematiksel modellerini geliştirerek, günümüzde temel çoğalma sayısı olarak bilinen bir eşik değeri türetmiştir (Foppa, 2016). Temel çoğalma sayısı; tüm bireylerin enfeksiyona duyarlı olduğu bir popülasyonda bir enfekte birey tarafından oluşturulan ikincil vakaların sayısı olarak tanımlanır ve $\mathcal{R}_0$ ile gösterilir. Bölmeli modellerde temel çoğalma sayısını elde etmek için çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir.

Bunlar; Van den Driessche ve Watmough (2002) Yaklaşımı, Castillo-Chavez, Feng ve Huang yaklaşımıdır (Martcheva, 2015).

Bu çalışmada temel çoğalma sayısı (basic reproduction number), Van den Driessche ve Watmough (2002) yaklaşımı yardımıyla hesaplanmıştır. Bu yöntem, hastalık bulaşmasına yönelik adi diferansiyel denklem bölmeli modellerinden yeni nesil matrisin türetilmesini sağlar. Bu yaklaşımda öncelikle yeni nesil matris adı verilen bir matris oluşturulur. Bunun için, bölmeler: enfekte bölmeler (infected compartment) ve enfekte olmayan (sağlıklı) bölmeler (noninfected (healthy) compartments) olacak şekilde iki geniş kategoriye ayrılır. İlgili bölmedeki bireyler enfekte ise, bölmeye *enfekte bölme* denir. Bireylerin enfekte olmadığı kalan bölmeler ise enfekte olmayan bölmelerdir. $\mathcal{R}_0$ hesabı için enfekte bölmeler incelenecektir. Sistemde $I_1,\ I_2$ bölmeleri enfekte bölmeleri oluşturmaktadır (Martcheva, 2015).

Modelde n sayıda enfekte bölme ve m sayıda da enfekte olmayan bölme bulunduğu kabul edilsin. Böylece tüm adi diferansiyel denklem modelinin $n + m$ sayıda bağımlı değişkeni vardır. x enfekte olmuş bölmelerdeki bağımlı değişkenlerin vektörü ve y enfekte olmayan bölmelerdeki değişkenlerin vektörü olsun. Böylece $x \in \mathbb{R}^n$ ve $y \in \mathbb{R}^m$ yazılabilir. Aşağıdaki adımlar yardımıyla yeni nesil matrisi oluşturulsun. İlk olarak, modele ait diferansiyel denklemlerin ilk n bileşeni enfekte olmuş bölmelere karşılık gelecek şekilde düzenlensin. Böylece orijinal adi diferansiyel denklem sistemi,

$$x_i{}' = f_i(x, y), \qquad i = 1 \dots n$$
$$y_j{}' = g_j(x, y), \qquad j = 1 \dots m$$

olarak yazılır. İkinci olarak sağ taraf, enfekte olmuş bölmeler ve kalan geçiş terimlerinin farkı olarak yazılsın:

$$x_i{}' = \mathcal{F}_i(x, y) - \mathcal{V}_i(x, y), \qquad i = 1 \dots n$$
$$y_j{}' = g_j(x, y), \qquad j = 1 \dots m$$

Burada $\mathcal{F}_i(x, y)$, enfekte bölmelerde yeni enfeksiyonların ortaya çıkma oranıdır. $\mathcal{V}_i(x, y)$ ise kalan geçiş terimlerini yani doğumları, ölümleri, hastalığın ilerlemesini ve iyileşmeyi içerir.

Enfekte ve enfekte olmayan bölmelerdeki bu ayrışımın yanı sıra $\mathcal{F}$ ve $\mathcal{V}$ ayrışımı da tek tip olmayabilir. Bu farklı ayrışımlar, hastalık sürecinin farklı yorumlarına karşılık gelebilir ve $\mathcal{R}_0$'ın farklı eşitlerine yol açabilir (Martcheva, 2015).

$\mathcal{F}_i(x,y)$ ve $\mathcal{V}_i(x,y)$ ayrışımlarının hastalıksız denge noktasında Jakobiyen matrisleri sırasıyla F ve V ile gösterilmek üzere,

$$F = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i(0,y_0)}{\partial x_j}\right]$$

$$V = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i(0,y_0)}{\partial x_j}\right]$$

ile verilir. Bu durumda yeni nesil matris

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

olarak tanımlanır (Martcheva, 2015).

Tanım 3.2.1. A bir $n \times n$ matris olsun. A matrisinin özdeğerlerinin mutlak değerlerinin maksimumuna *spektral yarıçap* denir ve $\rho(A)$ ile gösterilir,

$$\rho(A) = sup\{|\lambda|: \lambda \in \sigma(A)\}$$

Burada $\sigma(A)$, A matrisinin özdeğerlerinin kümesini gösterir (Martcheva, 2015).

Tanım 3.2.2. Yeni nesil matrisin spektral yarıçapı, yani en büyük özdeğeri *temel çoğalma sayısı* olarak tanımlanır ve $\mathcal{R}_0$ ile gösterilir. Bu durumda

$$\mathcal{R}_0 = \rho(F\,V^{-1})$$

yazılır (Martcheva, 2015).

Şimdi yukarıda verilen aşamalar ilgili modele uygulansın. Öncelikle hastalıklı sınıfları barındıran denklemler aşağıdaki gibi bir araya getirilsin:

$$\frac{dI_1}{dt} = -\omega I_1 - \omega_1 I_1 - mI_1 - r_1 I_1 + \beta_1 S I_1 + (1-\sigma)\beta_1 V I_1$$

$$\frac{dI_2}{dt} = -\omega I_2 - \omega_2 I_2 + mI_1 - r_2 I_2 + \beta_2 S I_2 \ + (1-\sigma)\beta_2 V I_2$$

Bu denklemlerin barındırdığı enfekte terimlerden $\mathcal{F}$ ve $\mathcal{V}$ matrisleri oluşturulsun:

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} \beta_1 S I_1 + (1-\sigma)\beta_1 V I_1 \\ \beta_2 S I_2 \ + (1-\sigma)\beta_2 V I_2 \end{bmatrix}$$

$$\mathcal{V} = \begin{bmatrix} \omega I_1 + \omega_1 I_1 + mI_1 + r_1 I_1 \\ \omega I_2 + \omega_2 I_2 - mI_1 + r_2 I_2 \end{bmatrix}$$

$\mathcal{F}$ ve $\mathcal{V}$ matrislerinin Jakobiyen matrisleri hastalıksız denge noktasında yazılırsa,

$$F = \begin{bmatrix} \beta_1 S_0 + (1-\sigma)\beta_1 V_0 & 0 \\ 0 & \beta_2 S_0 + (1-\sigma)\beta_2 V_0 \end{bmatrix}$$

$$V = \begin{bmatrix} \omega + \omega_1 + m + r_1 & 0 \\ -m & \omega + \omega_2 + r_2 \end{bmatrix}$$

elde edilir. Bu durumda V matrisinin tersi,

$$V^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{1}{\omega + \omega_1 + m + r_1} & 0 \\ \frac{m}{(\omega + \omega_1 + m + r_1)(\omega + \omega_2 + r_2)} & \frac{1}{(\omega + \omega_2 + r_2)} \end{bmatrix}$$

olup (3.1) sisteminin yeni nesil matrisi

$$K = FV^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{\beta_1 S_0 + (1-\sigma)\beta_1 V_0}{\omega + \omega_1 + m + r_1} & 0 \\ \frac{m(\beta_2 S_0 + (1-\sigma)\beta_2 V_0)}{(\omega + \omega_1 + m + r_1)(\omega + \omega_2 + r_2)} & \frac{\beta_2 S_0 + (1-\sigma)\beta_2 V_0}{(\omega + \omega_2 + r_2)} \end{bmatrix}$$

biçiminde elde edilir. Bu matrisin özdeğerleri bulunur ve bu özdeğerlerde hastalıksız dengenin S_0, V_0 bileşenlerinin somut değerleri yazılırsa

$$\lambda_1 = \frac{\beta_1 S_0 + (1-\sigma)\beta_1 V_0}{\omega + \omega_1 + m + r_1} = \frac{\beta_1 B(\mu + \omega) + (1-\sigma)\beta_1 \alpha B}{(\omega + \omega_1 + m + r_1)\omega(\mu + \omega + \alpha)}$$

$$\lambda_2 = \frac{\beta_2 S_0 + (1-\sigma)\beta_2 V_0}{(\omega + \omega_2 + r_2)} = \frac{\beta_2 B(\mu + \omega) + (1-\sigma)\beta_2 \alpha B}{(\omega + \omega_2 + r_2)\omega(\mu + \omega + \alpha)}$$

elde edilir. Yeni nesil matrisin en büyük pozitif özdeğerleri bize $\mathcal{R}_0$ temel çoğalma sayısını verecektir. O halde,

$$\mathcal{R}_0 = \rho(F\,V^{-1}) = sup\{|\lambda|: \lambda \in \sigma(F\,V^{-1})\}$$

olmak üzere, $\mathcal{R}_{01}$ orijinal virüs ile enfekte olan bireylere ait temel çoğalma sayısını ve $\mathcal{R}_{02}$, mutant virüs ile enfekte olan bireylere ait temel çoğalma sayısını temsil etmek üzere,

$$\mathcal{R}_{01} = \lambda_1 = \frac{\beta_1 B(\mu + \omega) + (1-\sigma)\beta_1 \alpha B}{(\omega + \omega_1 + m + r_1)\omega(\mu + \omega + \alpha)}$$

$$\mathcal{R}_{02} = \lambda_2 = \frac{\beta_2 B(\mu + \omega) + (1-\sigma)\beta_2 \alpha B}{(\omega + \omega_2 + r_2)\omega(\mu + \omega + \alpha)}$$

olur. Burada $\mathcal{R}_{01}$'in sadece β_1 ve $\mathcal{R}_{02}$'nin de sadece β_2 bulaşıcılık oranı ile temsili bu temel çoğalma sayılarının sırasıyla, orijinal virüs ile enfekte ve mutant virüs ile enfekte bölmeleri temsil ettiğini göstermektedir. Yani her suş kendi bulaşma potansiyeline sahip olduğu için ayrı temel çoğalma sayıları tanımlanmıştır.

4. KARARLILIK ANALİZİ

Bu bölümde matematiksel modelin hastalıksız denge noktası ve endemik denge noktasının lokal ve global kararlılık analizi yapılacaktır.

4.1 Denge Noktalarının Lokal Asimptotik Kararlılığı

Bir denge noktasının lokal kararlılık analizi, sisteme ait Jakobiyen matris yardımıyla yapılır. Sistemin Jakobiyen matrisinin karakteristik polinomunun kökleri olan özdeğerlerin işaret incelemesi bize lineer olmayan sistemin kararlılığı hakkında bilgi verir. Bu bölümde hastalıksız denge noktası ve endemik denge noktasının lokal kararlılığı incelenmiştir.

4.1.1 Hastalıksız Denge Noktası

Bu kısımda (3.1) sisteminin hastalıksız denge noktasının lokal asimptotik kararlılığı incelenecektir.

Teorem 4.1.1.1. Hastalıksız denge noktası E_0, $R_{01} < 1$ ve $R_{02} < 1$ ise lokal asimptotik kararlıdır.

İspat. Öncelikle COVID-19 için geliştirdiğimiz (3.1) matematiksel modelinin

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

ile verilen Jakobiyen matrisi oluşturulsun. Burada Jakobiyen matris girdileri,

$$j_{11} = -\omega - \beta_1 I_1 - \beta_2 I_2 - \alpha, \quad j_{12} = \mu, \quad j_{13} = -\beta_1 S,$$

$$j_{14} = -\beta_2 S, \quad j_{15} = \delta, \quad j_{21} = \alpha,$$

$$j_{22} = -\omega - (1-\sigma)\beta_1 I_1 - (1-\sigma)\beta_2 I_2 - \mu, \quad j_{23} = -(1-\sigma)\beta_1 V,$$

$$j_{24} = -(1-\sigma)\beta_2 V, \quad j_{25} = 0, \quad j_{31} = \beta_1 I_1, \quad j_{32} = (1-\sigma)\beta_1 I_1,$$

$$j_{33} = -\omega - \omega_1 - m - r_1 + \beta_1 S + (1-\sigma)\beta_1 V, \quad j_{34} = 0, \quad j_{35} = 0,$$

$$j_{41} = \beta_2 I_2, \quad j_{42} = (1-\sigma)\beta_2 I_2, \quad j_{43} = m,$$

$$j_{44} = -\omega - \omega_2 - r_2 + \beta_2 S + (1-\sigma)\beta_2 V, \quad j_{45} = 0, \quad j_{51} = 0, \quad j_{52} = 0,$$

$$j_{53} = r_1, \qquad j_{54} = r_2, \qquad j_{55} = -\omega - \delta$$

şeklindedir. Hastalıksız denge noktası Jakobiyen matriste yerine yazılırsa

$$J_0 = \begin{bmatrix} f_{11} & f_{12} & f_{13} & f_{14} & f_{15} \\ f_{21} & f_{22} & f_{23} & f_{24} & 0 \\ 0 & 0 & f_{33} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & f_{43} & f_{44} & 0 \\ 0 & 0 & f_{53} & f_{54} & f_{55} \end{bmatrix} \tag{4.1}$$

matrisi elde edilir. Burada,

$$f_{11} = -\omega - \alpha, \qquad f_{12} = \mu, \qquad f_{13} = -\frac{\beta_1 B\,(\mu+\omega)}{\omega(\mu+\omega+\alpha)},$$

$$f_{14} = -\frac{\beta_2 B(\mu+\omega)}{\omega(\mu+\omega+\alpha)}, \qquad f_{15} = \delta, \qquad f_{21} = \alpha,$$

$$f_{22} = -\omega - \mu, \qquad f_{23} = -\frac{(1-\sigma)\beta_1 \alpha B}{\omega(\mu+\omega+\alpha)}, \qquad f_{24} = -\frac{(1-\sigma)\beta_2 \alpha B}{\omega(\mu+\omega+\alpha)},$$

$$f_{25} = 0, \qquad f_{31} = 0, \qquad f_{32} = 0,$$

$$f_{33} = -\omega - \omega_1 - m - r_1 + \frac{\beta_1\big(B\,(\mu+\omega) + \alpha B(1-\sigma)\big)}{\omega(\mu+\omega+\alpha)},$$

$$f_{34} = 0, \qquad f_{35} = 0, \qquad f_{43} = m,$$

$$f_{44} = -\omega - \omega_2 - r_2 + \frac{\beta_2\big(B\,(\mu+\omega) + \alpha B(1-\sigma)\big)}{\omega(\mu+\omega+\alpha)},$$

$$f_{53} = r_1, \qquad f_{54} = r_2, \qquad f_{55} = -\omega - \delta$$

şeklindedir. Bu matrisin karakteristik polinomu oluşturulsun.

$$|J_0 - \tau I| = \begin{vmatrix} f_{11}-\tau & f_{12} & f_{13} & f_{14} & f_{15} \\ f_{21} & f_{22}-\tau & f_{23} & f_{24} & 0 \\ 0 & 0 & f_{33}-\tau & 0 & 0 \\ 0 & 0 & f_{43} & f_{44}-\tau & 0 \\ 0 & 0 & f_{53} & f_{54} & f_{55}-\tau \end{vmatrix}$$

Burada τ özdeğerleri temsil etmektedir. Birinci sütuna göre determinant hesabı yapılırsa

$$|J_0 - \tau I| = [(f_{11}-\tau)(f_{22}-\tau) - f_{21}\,f_{12}]\,[(f_{33}-\tau)(f_{44}-\tau)(f_{55}-\tau)]$$

elde edilir. Burada

$$K = [(f_{33}-\tau)(f_{44}-\tau)(f_{55}-\tau)]$$

alınırsa, determinant

$$\begin{aligned} |J_0 - \tau I| &= [(f_{11}-\tau)(f_{22}-\tau) - f_{21}\,f_{12}]\,K \\ &= [\tau^2 + (2\omega + \alpha + \mu)\,\tau + (\omega^2 + \omega\mu + \alpha\omega)]\,K \end{aligned}$$

olur. Burada K hesaplanırsa,

$$K = [(f_{33} - \tau)(f_{44} - \tau)(f_{55} - \tau)]$$
$$= \left(-\omega - \omega_1 - m - r_1 + \frac{\beta_1\big(B\ (\mu + \omega) + \alpha B(1 - \sigma)\big)}{\omega(\mu + \omega + \alpha)} - \tau\right)$$
$$\times \left(-\omega - \omega_2 - r_2 + \frac{\beta_2\big(B\ (\mu + \omega) + \alpha B(1 - \sigma)\big)}{\omega(\mu + \omega + \alpha)} - \tau\right)(-\omega - \delta - \tau)$$

elde edilir. Karakteristik polinomun kökleri olan özdeğerler,

$$\tau_{1,2} = \frac{-(2\omega + \alpha + \mu) \pm \sqrt{\alpha^2 + 2\alpha\mu + \mu^2}}{2}$$
$$\tau_3 = -\omega - \omega_1 - m - r_1 + \frac{\beta_1\big(B\ (\mu + \omega) + \alpha B(1 - \sigma)\big)}{\omega(\mu + \omega + \alpha)}$$
$$\tau_4 = -\omega - \omega_2 - r_2 + \frac{\beta_2\big(B\ (\mu + \omega) + \alpha B(1 - \sigma)\big)}{\omega(\mu + \omega + \alpha)}$$
$$\tau_5 = -\omega - \delta$$

şeklinde bulunur. $\tau_{1,2}$ yeniden düzenlenir ve τ_3 ve τ_4 de $\mathcal{R}_{01}$ ve $\mathcal{R}_{02}$ nin ifadeleri dikkate alınırsa özdeğerler,

$$\tau_1 = -\omega, \qquad \tau_2 = -(\omega + \alpha + \mu),$$
$$\tau_3 = (1 - \mathcal{R}_{01})(-\omega - \omega_1 - m - r_1),$$
$$\tau_4 = (1 - \mathcal{R}_{02})(-\omega - \omega_2 - r_2),$$
$$\tau_5 = -\omega - \delta$$

biçiminde yeniden yazılır. $\tau_{1,2,5}$ özdeğerleri negatif reel kısma sahiptir. Ayrıca

$$\mathcal{R}_{01} < 1\ ,\ \mathcal{R}_{02} < 1$$

koşulu altında $\tau_{3,4}$ özdeğerleri de negatif reel kısıma sahip olduğundan, hastalıksız denge noktası lokal asimptotik kararlıdır.

4.1.2 Endemik Denge Noktası

Bu kısımda (3.1) sisteminin endemik denge noktasının lokal asimptotik kararlılığı incelenecek olup, burada öncelikle ilgili Jakobiyen matrisinin özdeğerlerinin negatif reel kısımlı olduğunu belirlemek için ihtiyaç duyulan bir sonuç verilecektir.

Teorem 4.1.2.1. Aşağıda reel sabit katsayılara sahip n'inci dereceden polinom verilsin.

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

Karakteristik polinomun a_i katsayıları yardımıyla Hurwitz matrisi tanımlansın,

$$H_1 = (a_1), H_2 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix}, H_3 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix}$$

ve

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

$j > n$ ise $a_j = 0$. $P(\lambda)$ polinomunun tüm köklerinin negatif veya negatif reel kısma sahip olması için gerek ve yeter şart tüm Hurwitz matrislerinin determinantlarının pozitif olmasıdır. Yani,

$$Det\ H_j > 0, j = 1, \dots, n$$

sağlanmalıdır (Martcheva, 2015).

Teorem 4.1.2.2. Endemik denge noktası E^e, $R_{01} > 1$ ve $R_{02} > 1$ ise lokal asimptotik kararlıdır.

İspat. Daha önce elde ettiğimiz, $E^e = (S^*, V^*, {I_1}^*, {I_2}^*, R^*)$ endemik denge noktası (3.1) sistemine ait jakobiyen matriste yerine yazılırsa,

$$J_e = \begin{bmatrix} d_{11} & d_{12} & d_{13} & d_{14} & d_{15} \\ d_{21} & d_{22} & d_{23} & d_{24} & 0 \\ d_{31} & d_{32} & d_{33} & 0 & 0 \\ d_{41} & d_{42} & d_{43} & d_{44} & 0 \\ 0 & 0 & d_{53} & d_{54} & d_{55} \end{bmatrix}$$

matrisi elde edilir. Burada,

$$d_{11} = -\omega - \beta_1 I_1^* - \beta_2 I_2^* - \alpha, \qquad d_{12} = \mu,$$

$$d_{13} = -\beta_1 S^* = -\beta_1 \frac{[B(\omega+\delta) + \delta(r_1 I_1^* + r_2 I_2^*)]\, C}{(\omega+\delta)[(\omega + \beta_1 {I_1}^* + \beta_2 {I_2}^* + \alpha)\, C - \mu\alpha]},$$

$$d_{14} = -\beta_2 S^* = -\beta_2 \frac{[B(\omega+\delta) + \delta(r_1 I_1^* + r_2 I_2^*)]\, C}{(\omega+\delta)[(\omega + \beta_1 {I_1}^* + \beta_2 {I_2}^* + \alpha)\, C - \mu\alpha]},$$

$$d_{15} = \delta, \qquad d_{21} = \alpha, \qquad d_{22} = -\omega - (1-\sigma)\beta_1 I_1^* - (1-\sigma)\beta_2 I_2^* - \mu,$$

$$d_{23} = -(1-\sigma)\beta_1 V^* = -(1-\sigma)\beta_1 \frac{[B(\omega+\delta) + \delta(r_1 I_1^* + r_2 I_2^*)]\, \alpha}{(\omega+\delta)[(\omega + \beta_1 {I_1}^* + \beta_2 {I_2}^* + \alpha)\, C - \mu\alpha]},$$

$$d_{24} = -(1-\sigma)\beta_2 V^* = -(1-\sigma)\beta_2 \frac{[B(\omega+\delta) + \delta(r_1 I_1^* + r_2 I_2^*)]\, \alpha}{(\omega+\delta)[(\omega + \beta_1 {I_1}^* + \beta_2 {I_2}^* + \alpha)\, C - \mu\alpha]},$$

$$d_{31} = \beta_1 I_1^*,$$

$$d_{32} = (1-\sigma)\beta_1 I_1^*,$$

$$d_{33} = -\omega - \omega_1 - m - r_1$$
$$+ \beta_1 \frac{[B(\omega+\delta) + \delta(r_1 I_1^* + r_2 I_2^*)]}{(\omega+\delta)[(\omega + \beta_1 I_1 + \beta_2 I_2 + \alpha)\, C - \mu\alpha]} [C + (1-\sigma)\,\alpha],$$
$$d_{41} = \beta_2 I_2^*, \qquad d_{42} = (1-\sigma)\beta_2 I_2^*, \qquad d_{43} = m,$$
$$d_{44} = -\omega - \omega_2 - r_2$$
$$+ \beta_2 \frac{[B(\omega+\delta) + \delta(r_1 I_1^* + r_2 I_2^*)]}{(\omega+\delta)[(\omega + \beta_1 I_1 + \beta_2 I_2 + \alpha)\, C - \mu\alpha]} [C + (1-\sigma)\,\alpha],$$
$$d_{45} = 0, d_{51} = 0, d_{52} = 0, d_{53} = r_1, d_{54} = r_2, d_{55} = -\omega - \delta$$

olur. Bu matris yardımıyla karakteristik polinomu oluşturalım:

$$det(J_e - \tau\, I) = \tau^5 + k_1\tau^4 + k_2\tau^3 + k_3\tau^2 + k_4\tau + k_5.$$

Burada τ özdeğerleri ve k_i , $i = 1, \ldots 5$ katsayıları temsil etmektedir. k_i katsayıları Ek 1'de verilmiştir.

Şimdi Routh-Hurwitz matrisini oluşturalım:

$$H = \begin{bmatrix} k_1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ k_3 & k_2 & k_1 & 1 & 0 \\ k_5 & k_4 & k_3 & k_2 & k_1 \\ 0 & 0 & k_5 & k_4 & k_3 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & k_5 \end{bmatrix}.$$

Teorem 4.1.2.1 den dolayı,

(i) $k_1 > 0,\ k_2 > 0,\ k_3 > 0,\ k_4 > 0,\ k_5 > 0$

(ii) $k_1 k_2 k_3 > k_3^2 + k_1^2 k_4$

(iii) $(k_1 k_4 - k_5)(k_1 k_2 k_3 - k_3^2 - k_1^2 k_4) > k_5(k_1 k_2 - k_3)^2 + k_1 k_5^2$

koşulları sağlandığı durumda, J_e Jakobiyen matrisinin tüm özdeğerleri negatif reel kısımlı olup, endemik denge noktası lokal asimptotik kararlıdır denir.

4.2 Denge Noktalarının Global Kararlılığı

Sistemler için bir denge noktasının global kararlılığının incelenebileceği çeşitli teknikler vardır. En sık kullanılanlardan biri Lyapunov fonksiyonudur. Lyapunov fonksiyonları, bir denge noktasının global kararlılığını kanıtlamak için kullanılabilen skaler fonksiyonlardır. İsmini, teoriyi doktora tezinde öneren Rus matematikçi Aleksandr Mihayloviç Lyapunov'dan almıştır (Martcheva, 2015).

$SEIR$ modeli için endemik dengenin global kararlılığı, ilk olarak Li ve Muldowney tarafından farklı teknikler kullanılarak oluşturulmuştur (Li ve Muldowney,

1995). $SEIR$ modelinin endemik denge noktasının global kararlılığı bir Lyapunov fonksiyonu aracılığıyla ilk kez Korobeinikov ve Maini tarafından oluşturulmuştur (Korobeinikov, 2006).

Bir Lyapunov fonksiyonunu bulmak için sabit kurallar yoktur ve genellikle Lyapunov fonksiyonunu bulmak zordur. Ancak bir Lyapunov fonksiyonu bulunursa denge noktasının global kararlılığı incelenebilir (Korobeinikov, 2006).

4.2.1 Lyapunov–Krasovskii–LaSalle Kararlılık Teoremleri

$f: \mathbb{R}^n \longrightarrow \mathbb{R}^n$ olmak üzere x^*, $x' = f(x)$ otonom sisteminin bir denge noktası olsun.

Tanım 4.2.1.1. $L: \mathbb{R}^n \longrightarrow \mathbb{R}$ olmak üzere, $L(x)$ bir skaler fonksiyon olsun. Öyle ki,

$$\|x\| \longrightarrow \infty \Longrightarrow L(x) \longrightarrow \infty$$

sağlanırsa, L'ye *radyal olarak sınırsızdır* denir (Martcheva, 2015).

Tanım 4.2.1.2. $L: \mathbb{R}^n \longrightarrow \mathbb{R}$ sürekli bir skaler fonksiyon ve x^*, $x' = f(x)$ otonom sisteminin bir denge noktası olsun. Eğer $L(x^*) = 0$ ve $x \neq x^*$ iken $L(x) > 0$ ise L fonksiyonu tüm uzayda *pozitif tanımlıdır* denir (Martcheva, 2015).

Tanım 4.2.1.3. Bir dinamik sistemde, belirli bir T dönüşümü altında değişmeden kalan küme, *invaryant küme* olarak adlandırılır. Daha açık bir ifadeyle, x^* denge noktasını içeren bir $U \subseteq \mathbb{R}^n$ açık kümesi için, eğer her $x_0 \in U$ başlangıç koşuluna karşılık gelen çözüm $x(t)$ için

$$x_0 \in U \Rightarrow x(t) \in U, \qquad \forall t \geq 0$$

koşulu sağlanıyorsa, U kümesi sistemin akışı altında *invaryant* olarak tanımlanır. Bu bağlamda, invaryant kümeler, sistemin çözüm uzayında zamanla değişmeden kalan alt kümeleri tanımlar ve özellikle denge noktalarının global kararlılık analizinde önemli bir yapısal rol üstlenir (Perko, 2001).

Teorem 4.2.1.1. (Lyapunov Kararlılık). Bir $L(x)$ fonksiyonu pozitif tanımlı, radyal olarak sınırsız ve zamana göre türevi negatifse, yani

$$\forall\, x \neq x^*, L'(x) < 0$$

ise, x^* denge noktası *global kararlıdır* denir (Martcheva, 2015).

Tanım 4.2.1.4. Lyapunov kararlılık teoreminin koşullarını karşılayan bir $L(x)$ fonksiyonu mevcutsa bu fonksiyona *Lyapunov fonksiyonu* denir (Martcheva, 2015).

Lyapunov Teoremi, bir Lyapunov fonksiyonunun t'ye göre türevinin kesin negatif olmasını gerektirir; ancak çoğu zaman yalnızca pozitif olmamayı gösterebiliriz. Bu durumda Lyapunov teoreminin bir uzantısı LaSalle ve Krasovskii tarafından verilmiştir.

Teorem 4.2.1.2. (Krasovkii–LaSalle). $x' = f(x)$ otonom sistemini ele alalım. x^* bir denge noktası olsun, yani

$$f(x^*) = 0$$

sağlansın. Sürekli türevlenebilir bir $L: \mathbb{R}^n \longrightarrow \mathbb{R}$ fonksiyonunun var olduğunu, bu fonksiyonun tüm uzayda pozitif tanımlı ve radyal olarak sınırsız olduğunu ve aşağıdaki koşulu sağladığını varsayalım,

$$L'(x) \leq 0 \ , \qquad \forall\, t \ \ ve \ \ \forall\, x \in \ \mathbb{R}^n$$

olsun. İnvaryant kümeyi tanımlayalım:

$$\Omega = \{x \in \ \mathbb{R}^n \colon \ L'(x) = 0\ \}.$$

Eğer Ω sadece x^* denge noktasını içeriyorsa, bu durumda x^* denge noktası global olarak kararlıdır (Martcheva, 2015).

Bu kısımda öncelikle (3.1) modelinin hastalıksız denge noktasının global asimptotik kararlılığı Lyapunov–Krasovkii–Lasalle kararlılık teoremi yardımıyla incelenecektir. Ardından aynı teorem ile endemik denge noktasının global kararlılığı çalışılacaktır.

4.2.2. Hastalıksız Denge Noktası

Teorem 4.2.2.1. Model (3.1)'in hastalıksız denge noktası $\mathcal{R}_{01} < 1$ ve $\mathcal{R}_{02} < 1$ iken global asimptotik kararlıdır.

İspat. Hastalıksız denge noktasının global asimptotik kararlı olduğunu göstermek için öncelikle aşağıdaki gibi bir lineer Lyapunov fonksiyonu tanımlansın;

$$L_0(S, V, I_1, I_2, R) = C_1 I_1 + C_2 I_2$$

Burada, $C_1 > 0$ ve $C_2 > 0$'dır. Hastalıksız denge noktası $(S, V, I_1, I_2, R) = (S_0, V_0, 0,0,0)$ için $L_0 = 0$ ve aksi halde $L_0 > 0$ olur. Ayrıca L_0 radyal olarak sınırsızdır ve

$$L_0{}'(x) = \frac{d}{dt} L_0\big(x(t)\big) = \frac{\partial L_0}{\partial x}\frac{dx}{dt}$$

dir. L_0'ın t 'ye göre türevinin negatif olduğunun gösterilmesi gerekiyor. Lyapunov fonksiyonunun türevi alınır ve (3.1) sistemindeki ${I_1}'$ ve ${I_2}'$ eşitleri yerlerine yazılırsa,

$$\begin{aligned}\frac{dL_0}{dt} &= C_1{I_1}' + C_2{I_2}' \\ &= C_1(-\omega I_1 - \omega_1 I_1 - mI_1 - r_1 I_1 + \beta_1 S I_1 + (1-\sigma)\beta_1 V I_1) \\ &\quad + C_2(-\omega I_2 - \omega_2 I_2 + mI_1 - r_2 I_2 + \beta_2 S I_2 \\ &\quad + (1-\sigma)\beta_2 V I_2)\end{aligned}$$

olur. Burada

$$S = S_0 = \frac{B(\mu+\omega)}{\omega(\mu+\omega+\alpha)}, \qquad V = V_0 = \frac{\alpha B}{\omega(\mu+\omega+\alpha)}$$

olduğu dikkate alınırsa,

$$\begin{aligned}\frac{dL_0}{dt} &= C_1\left(-\omega I_1 - \omega_1 I_1 - mI_1 - r_1 I_1 + \beta_1 I_1 \frac{B(\mu+\omega)}{\omega(\mu+\omega+\alpha)}\right. \\ &\quad \left. + (1-\sigma)\beta_1 I_1 \frac{\alpha B}{\omega(\mu+\omega+\alpha)}\right) \\ &\quad + C_2\left(-\omega I_2 - \omega_2 I_2 + mI_1 - r_2 I_2\right. \\ &\quad + \beta_2 I_2 \frac{B(\mu+\omega)}{\omega(\mu+\omega+\alpha)} \\ &\quad \left. + (1-\sigma)\beta_2 I_2 \frac{\alpha B}{\omega(\mu+\omega+\alpha)}\right) \\ &= \left(C_1\left(-\omega - \omega_1 - m - r_1 + \beta_1 \frac{B(\mu+\omega)}{\omega(\mu+\omega+\alpha)}\right.\right. \\ &\quad \left.\left. + (1-\sigma)\beta_1 \frac{\alpha B}{\omega(\mu+\omega+\alpha)}\right) + C_2 m\right) I_1 \\ &\quad + \left(C_2\left(-\omega - \omega_2 - r_2 + \beta_2 \frac{B(\mu+\omega)}{\omega(\mu+\omega+\alpha)}\right.\right. \\ &\quad \left.\left. + (1-\sigma)\beta_2 \frac{\alpha B}{\omega(\mu+\omega+\alpha)}\right)\right) I_2 \\ &= (\mathcal{R}_{01} - 1)I_1 + (\mathcal{R}_{02} - 1)I_2 \leq 0\end{aligned}$$

elde edilir. Burada,

$$C_1 = \frac{1}{\omega+\omega_1+m+r_1} - \frac{m\omega(\mu+\omega+\alpha)}{(\omega+\omega_2+r_2)[-(\omega+\omega_1+m+r_1)\omega(\mu+\omega+\alpha)+\beta_1 B(\mu+\omega)+(1-\sigma)\beta_1\alpha B]}$$

$$C_2 = \frac{1}{\omega + \omega_2 + r_2}$$

dir. Böylece Lyapunov Teoremine göre E_0 hastalıksız denge noktası, $\mathcal{R}_{01} < 1$ ve $\mathcal{R}_{02} < 1$ iken global asimptotik kararlıdır.

4.2.3. Endemik Denge Noktası

Teorem 4.2.3.1. Model (3.1)'in endemik denge noktası $\mathcal{R}_{01} > 1$ ve $\mathcal{R}_{02} > 1$ iken global asimptotik kararlıdır.

İspat. Endemik denge noktasının global kararlılığını kontrol etmek için aşağıdaki Lyapunov fonksiyonu tanımlansın (Asamoah vd., 2020).

$$L(S,V,I_1,I_2,R) = \kappa_1\left(S - S^* - S^* ln\frac{S}{S^*}\right) + \kappa_2\left(V - V^* - V^* ln\frac{V}{V^*}\right)$$
$$+\kappa_3\left(I_1 - {I_1}^* - {I_1}^* ln\frac{I_1}{{I_1}^*}\right) + \kappa_4\left(I_2 - {I_2}^* - {I_2}^* ln\frac{I_2}{{I_2}^*}\right)$$
$$+\kappa_5\left(R - R^* - R^* ln\frac{R}{R^*}\right)$$

Burada, $\kappa_1 > 0$, $\kappa_2 > 0$, $\kappa_3 > 0$, $\kappa_4 > 0$, $\kappa_5 > 0$'dır. Endemik denge noktası $(S,V,I_1,I_2,R) = (S^*,V^*,{I_1}^*,{I_2}^*,R^*)$ için $L = 0$ ve aksi halde $L > 0$ olur. Ayrıca L radyal olarak sınırsızdır ve

$$L'(x) = \frac{d}{dt}L\big(x(t)\big) = \frac{\partial L}{\partial x}\frac{dx}{dt}$$

dir. L 'nin t 'ye göre türevinin negatif olduğunun gösterilmesi gerekiyor. Lyapunov fonksiyonunun türevi,

$$\frac{dL}{dt} = \kappa_1\left(1 - \frac{S^*}{S}\right)S' + \kappa_2\left(1 - \frac{V^*}{V}\right)V' + \kappa_3\left(1 - \frac{{I_1}^*}{I_1}\right){I_1}'$$
$$+\kappa_4\left(1 - \frac{{I_2}^*}{I_2}\right){I_2}' + \kappa_5\left(1 - \frac{R^*}{R}\right)R'$$

olmak üzere, (3.1) sisteminden $S', V', {I_1}', {I_2}', R'$ türevlerinin eşitleri yerine yazıldığında

$$\frac{dL}{dt} = \kappa_1\left(1 - \frac{S^*}{S}\right)(B - \omega S - \beta_1 S I_1 - \beta_2 S I_2 - \alpha S + \mu V + \delta R)$$
$$+\kappa_2\left(1 - \frac{V^*}{V}\right)(-\omega V - (1-\sigma)\beta_1 V I_1 - (1-\sigma)\beta_2 V I_2 + \alpha S - \mu V)$$
$$+\kappa_3\left(1 - \frac{{I_1}^*}{I_1}\right)(-\omega I_1 - \omega_1 I_1 - m I_1 - r_1 I_1 + \beta_1 S I_1 + (1-\sigma)\beta_1 V I_1)$$

$$+\kappa_4\left(1-\frac{{I_2}^*}{I_2}\right)(-\omega I_2-\omega_2 I_2+mI_1-r_2 I_2+\beta_2 SI_2\ +(1-\sigma)\beta_2 VI_2)$$

$$+\kappa_5\left(1-\frac{R^*}{R}\right)(-\omega R+r_1 I_1+r_2 I_2-\delta R)$$

elde edilir. Lyapunov fonksiyonunun türevinde bazı basitleştirmeler yapılırsa,

$$\frac{dL}{dt}=-(\omega+\alpha)\kappa_1\left(1-\frac{1}{x_1}\right)^2 S^*+\kappa_1\left(1-\frac{1}{x_1}-x_3x_1+x_3\right)\beta_1 S^*{I_1}^*$$
$$+\kappa_1\left(1-\frac{1}{x_1}-x_4x_1+x_4\right)\beta_2 S^*{I_2}^*+\kappa_1\left(x_5-\frac{x_5}{x_1}-1+\frac{1}{x_1}\right)\delta R^*$$
$$+\kappa_1\left(x_2-\frac{x_2}{x_1}-1+\frac{1}{x_1}\right)\mu V^*$$
$$+\left(-x_2x_3+x_3+1-\frac{1}{x_2}\right)\beta_1 V^*{I_1}^*(1-\sigma)\kappa_2$$
$$+\left(-x_2x_4+x_4+1-\frac{1}{x_2}\right)\beta_2 V^*{I_2}^*(1-\sigma)\kappa_2$$
$$+\left(-1+\frac{1}{x_3}+x_1x_3-x_1\right)\beta_1 S^*{I_1}^*\kappa_3$$
$$+\left(-1+\frac{1}{x_3}+x_2x_3-\ x_2\right)\beta_1 V^*{I_1}^*(1-\sigma)\kappa_3$$
$$+\left(-1+\frac{1}{x_4}+x_1x_4-x_1\right)\beta_2 S^*{I_2}^*\kappa_4$$
$$+\left(-1+\frac{1}{x_4}+x_2x_4-\ x_2\right)\beta_2 V^*{I_2}^*(1-\sigma)\kappa_4$$
$$+\left(-1+\frac{1}{x_5}+x_3-\frac{x_3}{x_5}\right)r_1{I_1}^*\kappa_5+\left(-1+\frac{1}{x_5}+\ x_4-\frac{x_4}{x_5}\right)r_2{I_2}^*\kappa_5$$

elde edilir. Burada,

$$x_1=\frac{S}{S^*},x_2=\frac{V}{V^*},x_3=\frac{I_1}{{I_1}^*},x_4=\frac{I_2}{{I_2}^*},x_5=\frac{R}{R^*}$$

olup,

$$T=\kappa_1\beta_1 S^*{I_1}^*+\kappa_1\beta_2 S^*{I_2}^*-\kappa_1\delta R^*-\kappa_1\mu V^*+\beta_1 V^*{I_1}^*(1-\sigma)\kappa_2$$
$$+\beta_2 V^*{I_2}^*(1-\sigma)\kappa_2-\beta_1 S^*{I_1}^*\kappa_3-\beta_1 V^*{I_1}^*(1-\sigma)\kappa_3$$
$$-\beta_2 S^*{I_2}^*\kappa_4-\beta_2 V^*{I_2}^*(1-\sigma)\kappa_4-r_1{I_1}^*\kappa_5-r_2{I_2}^*\kappa_5$$
$$+(-\kappa_1\beta_1 S^*{I_1}^*-\kappa_1\beta_2 S^*{I_2}^*+\kappa_1\delta R^*+\kappa_1\mu V^*)\frac{1}{x_1}$$
$$+(-\beta_1 S^*{I_1}^*\kappa_3-\beta_2 S^*{I_2}^*\kappa_4)x_1$$

$$+(-\beta_1 V^* {I_1}^* (1-\sigma)\kappa_2 - \beta_2 V^* {I_2}^* (1-\sigma)\kappa_2)\frac{1}{x_2}$$
$$+(\kappa_1 \mu V^* - \beta_1 V^* {I_1}^* (1-\sigma)\kappa_3 - \beta_2 V^* {I_2}^* (1-\sigma)\kappa_4)x_2$$
$$+(\beta_1 S^* {I_1}^* \kappa_3 + \beta_1 V^* {I_1}^* (1-\sigma)\kappa_3)\frac{1}{x_3}$$
$$+(\kappa_1 \beta_1 S^* {I_1}^* + \beta_1 V^* {I_1}^* (1-\sigma)\kappa_2 + r_1 {I_1}^* \kappa_5)x_3$$
$$+(\beta_2 S^* {I_2}^* \kappa_4 + \beta_2 V^* {I_2}^* (1-\sigma)\kappa_4)\frac{1}{x_4}$$
$$+(\kappa_1 \beta_2 S^* {I_2}^* + \beta_2 V^* {I_2}^* (1-\sigma)\kappa_2 + r_2 {I_2}^* \kappa_5)x_4$$
$$+(r_1 {I_1}^* \kappa_5 + r_2 {I_2}^* \kappa_5)\frac{1}{x_5} + (\kappa_1 \delta R^*)x_5$$
$$+(-\kappa_1 \beta_2 S^* {I_2}^* + \beta_2 S^* {I_2}^* \kappa_4)x_4 x_1$$
$$+(-\beta_1 V^* {I_1}^* (1-\sigma)\kappa_2 + \beta_1 V^* {I_1}^* (1-\sigma)\kappa_3)x_2 x_3$$
$$+(-\beta_2 V^* {I_2}^* (1-\sigma)\kappa_2 + \beta_2 V^* {I_2}^* (1-\sigma)\kappa_4)x_2 x_4$$
$$+(-\kappa_1 \beta_1 S^* {I_1}^* + \beta_1 S^* {I_1}^* \kappa_3)x_1 x_3 - \kappa_1 \delta R^* \frac{x_5}{x_1}$$
$$-\kappa_1 \mu V^* \frac{x_2}{x_1} - r_1 {I_1}^* \kappa_5 \frac{x_3}{x_5} - r_2 {I_2}^* \kappa_5 \frac{x_4}{x_5}$$

alınırsa,

$$\frac{dL}{dt} = -(\omega+\alpha)\kappa_1 \left(1-\frac{1}{x_1}\right)^2 S + T(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5)$$

olur. Burada,

$$\kappa_1 = \kappa_2 = \kappa_3 = \kappa_4 = 1$$

olması, $x_4 x_1$, $x_2 x_3$, $x_2 x_4$, $x_1 x_3$ katsayılarının hepsinin sıfır olduğu anlamına gelir. T aşağıdaki gibi yeniden yazılabilir:

$$T = -\left(-\frac{1}{x_3} + x_1 + \frac{1}{x_1} - x_3\right)\beta_1 S^* {I_1}^* - \left(-\frac{1}{x_4} + x_1 + \frac{1}{x_1} - x_4\right)\beta_2 S^* {I_2}^*$$
$$-\left(-x_5 + \frac{x_5}{x_1} + 1 - \frac{1}{x_1}\right)\delta R^* - \left(-x_2 + \frac{x_2}{x_1} + 1 - \frac{1}{x_1}\right)\mu V^*$$
$$-\left(-\frac{1}{x_3} + x_2 - x_3 + \frac{1}{x_2}\right)\beta_1 V^* {I_1}^* (1-\sigma)$$
$$-\left(-\frac{1}{x_4} + x_2 - x_4 + \frac{1}{x_2}\right)\beta_2 V^* {I_2}^* (1-\sigma)$$
$$-\left(1 - \frac{1}{x_5} - x_3 + \frac{x_3}{x_5}\right) r_1 {I_1}^* \kappa_5$$

$$-\left(1-\frac{1}{x_5}-\ x_4+\frac{x_4}{x_5}\right)r_2{I_2}^*\kappa_5.$$

Eğer $x_1=1, x_2=1, x_3=1, x_4=1, x_5=1$ alırsak, $T\leq 0$ olur. Böylece,

$$\frac{dL}{dt}=-(\omega+\alpha)\kappa_1\left(1-\frac{1}{x_1}\right)^2 S+T(x_1,x_2,x_3,x_4,x_5\ )\leq 0$$

elde edilir. LaSalle teoreminden invaryant küme,

$$\Omega=\{x\in\ \mathbb{R}^n\colon\ L'(x)=0\ \}$$

olarak tanımlanır. İnvaryant küme yalnızca $(S^*,V^*,{I_1}^*,{I_2}^*,R^*)$ endemik denge noktasını içerdiğinden, endemik denge noktasının global asimptotik kararlı olduğu sonucuna ulaşılır.

5. GERİYE DOĞRU ÇATALLANMA (BACKWARD BIFURCATION)

Epidemiyolojik modellerin niteliksel dinamikleri, temel çoğalma sayısı olarak bilinen $\mathcal{R}_0$ eşik miktarına bağlıdır. Bu miktar, tamamen duyarlı bir popülasyonda, bulaşıcı dönem boyunca bir enfekte birey tarafından oluşturulan ikincil enfeksiyonların ortalama sayısını temsil eder. Geriye doğru çatallanma olarak ifade edebileceğimiz bu çatallanma türü temel çoğalma sayısı olarak bilinen çatallanma parametresinin değiştirilmesi ile incelenir. Burada $\mathcal{R}_0$'ın, modeldeki bir parametreler toplamı olduğu unutulmamalıdır.

Genel olarak, eğer $\mathcal{R}_0 < 1$ ise, hastalık zamanla yok olacaktır. $\mathcal{R}_0 > 1$ ise enfekte olmuş bir kişi, birden fazla kişiyi enfekte edebilecek ve böylece hastalık popülasyon yoluyla bulaşmaya devam edecektir. Ancak geriye doğru bir çatallanma, bir hastalığın $\mathcal{R}_0 < 1$ olmasına rağmen devam etmesine izin verir. Daha spesifik olarak, $\mathcal{R}_0 < 1$ olsa bile biri kararsız ve diğeri kararlı olmak üzere iki endemik denge ile var olan kararlı bir hastalıksız denge bulunabilir. Geriye çatallanmanın varlığı, pratik anlamda önemlidir, çünkü kontrol programları, bir hastalığı ortadan kaldırmak için $\mathcal{R}_0$'ı birin altına düşürmelidir.

Geriye doğru çatallanma üzerine yapılan bazı çalışmalarda, çatallanma parametresi olarak $\mathcal{R}_0$'ın değiştirilmesi yerine $\mathcal{R}_0$'daki bir anahtar parametrenin değişmesine izin verilir (Wangari vd., 2016). Başka bir çalışmada ise aşı etkinliğine bağlı olarak, COVID-19'un yayılmasını kontrol etmek için yalnızca aşılara güvenmenin geriye doğru çatallanmaya yol açtığı gösterilmiştir (Yang vd., 2022).

İlk olarak Huang vd. (1992) tarafından epidemiyolojik modellerde bulunan bu fenomen 1992 yılında bir HIV/AIDS modeli çalışması ile yaygınlaşmıştır (Huang vd. (1992), bunu kritik altı bir çatallanma olarak tanımlamışlardır). Geriye çatallanmaları destekleyen modellerle ilgili son çalışmalar, değişken çekirdek grup modelinde Hadeler ve Castillo-Chavez'inkileri (1995) içerir. Dushoff vd. (1998) ölümcül hastalıklar için modellerde; Feng (2014) eksojen yeniden enfeksiyonlu bir TB modelinde, Kribs-Zaleta ve Velasco-Hernandez (2000) aşılı bir modelde geriye doğru çatallanma türünü incelemişlerdir. Son zamanlarda, Vanden Driessche ve Watmough (2002) bu davranışın varlığını gecikmeli salgın modellerinde gösterirken Castillo-Chavez ve Huang (1998) aynısını yaş yapısına sahip modeller için yapmıştır (Martcheva, 2015).

Sistemin geriye doğru çatallanma analizi için Castillo-Chavez ve Song (2004) tarafından verilen aşağıdaki teorem kullanılacaktır.

Teorem 5.1 (***Castillo-Chavez ve Song Bifurcation Teoremi***). ϕ parametreli adi diferansiyel denklem sistemini ele alalım:

$$\frac{dx}{dt} = f(x, \phi), \qquad f: \mathbb{R}^n \times \mathbb{R} \longrightarrow \mathbb{R}, \quad f \in \mathbb{C}^2\,(\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}).$$

Sıfır, sistemin bir denge noktasıdır, yani

$$f(0, \phi) \equiv 0, \quad \forall \phi$$

olur. Varsayalım ki,

(a) $J = D_x f(0,0) = \left(\frac{\partial f_i}{\partial x_j}(0,0)\right)$ sıfır denge noktası civarında sistemin linearizasyon matrisidir. Sıfır, J'nin basit bir özdeğeridir ve diğer özdeğerlerin negatif reel kısımları vardır.

(b) J matrisinin negatif olmayan bir sağ özvektörü **w** ve her biri sıfır özdeğerine karşılık gelen bir sol özvektör **v** vardır.

f_k, f'nin k-ıncı bileşeni olsun.

$$a = \sum_{k,i,j=1}^{n} v_k w_i w_j \frac{\partial^2 f_k}{\partial x_i \partial x_j}(0,0)$$

$$b = \sum_{k,i=1}^{n} v_k w_i \frac{\partial^2 f_k}{\partial x_i \partial \phi}(0,0)$$

olup, sıfır civarındaki sistemin yerel dinamikleri tamamen a ve b'nin işaretleri ile aşağıdaki gibi belirlenir:

(i) $a > 0, b > 0$. $|\phi| \ll 1$ ile $\phi < 0$ olduğunda, 0 lokal asimptotik kararlıdır ve pozitif kararsız denge noktası vardır; $0 < \phi \ll 1$ olduğunda, 0 kararsızdır ve bir kararsız ve lokal asimptotik kararlı denge noktası vardır.

(ii) $a < 0, b < 0$. $|\phi| \ll 1$ ile $\phi < 0$ olduğunda, 0 kararsızdır; $0 < \phi \ll 1$ olduğunda 0 lokal asimptotik kararlıdır ve bir pozitif kararsız denge noktası vardır.

(iii) $a > 0, b < 0$. $|\phi| \ll 1$ ile $\phi < 0$ olduğunda, 0 kararsızdır ve lokal asimptotik kararlı negatif denge noktası vardır; $0 < \phi \ll 1$ olduğunda, 0 kararlı ve bir pozitif kararsız denge noktası görünür.

(iv) $a < 0, b > 0$. ϕ negatiften pozitife değiştiğinde, 0 kararlıdan kararsıza değişir. Buna uygun olarak, negatif bir kararsız denge pozitif ve yerel olarak asimptotik kararlı hale gelir.

Eğer, $a > 0, b > 0$ ise $\phi = 0$'da geriye doğru çatallanma meydana gelir (Martcheva, 2015).

Pratikte aşağıdaki iki gözlem önemlidir;

1. Sıfır denge noktası aslında hastalıksız denge noktasıdır. ϕ ise temel çoğalma sayısındaki parametrelerden biridir ve ϕ'nin kritik değeri temel çoğalma sayısını 1'e eşitleyen parametrenin değeridir.

2. Hastalıksız denge noktası pozitif girdilere sahip olduğundan burada pozitif girdilere karşılık gelen sağ özvektör **w**'nun bileşenleri negatif olabilir. Ancak hastalıksız denge noktasında sıfır girdiye karşılık gelen bileşenler negatif olmamalıdır.

Öncelikle orijinal virüs için geriye doğru çatallanmanın varlığı gösterilmiştir. Bunun için aşağıdaki aşamalar takip edilmiştir:

Çatallanma parametresi olarak β_1 seçilmiş ve $R_{01} = 1$ alınarak β_1 belirlenmiştir. Bu durumda

$$\beta_1 = \beta_1^* = \frac{\omega(\omega + \omega_1 + m + r_1)(\mu + \omega + \alpha)}{B(\mu + \omega) + (1 - \sigma)\alpha B}$$

elde edilir. Bu parametre değeri (4.1) ile verilen J_0 Jakobiyen matrisinde yerine yazıldığında

$$J_{(E_0, \beta_1^*)} = \begin{bmatrix} g_{11} & g_{12} & g_{13} & g_{14} & g_{15} \\ g_{21} & g_{22} & g_{23} & g_{24} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & g_{43} & g_{44} & 0 \\ 0 & 0 & g_{53} & g_{54} & g_{55} \end{bmatrix}$$

elde edilir. Burada

$$g_{11} = -\omega - \alpha, \qquad g_{12} = \mu, \qquad g_{13} = -\frac{(\omega + \omega_1 + m + r_1)(\mu + \omega)}{(\mu + \omega) + (1 - \sigma)\alpha},$$

$$g_{14} = -\frac{\beta_2 B(\mu + \omega)}{\omega(\mu + \omega + \alpha)}, \qquad g_{15} = \delta, \qquad g_{21} = \alpha, \qquad g_{22} = -\omega - \mu,$$

$$g_{23} = -\frac{(\omega + \omega_1 + m + r_1)(1 - \sigma)\alpha}{(\mu + \omega) + (1 - \sigma)\alpha}, \qquad g_{24} = -\frac{(1 - \sigma)\beta_2 \alpha B}{\omega(\mu + \omega + \alpha)},$$

$$g_{33} = 0, \qquad g_{43} = m,$$

$$g_{44} = -\omega - \omega_2 - r_2 + \frac{\beta_2\big(B\,(\mu+\omega) + \alpha B(1-\sigma)\big)}{\omega(\mu+\omega+\alpha)},$$

$$g_{53} = r_1, \qquad g_{54} = r_2, \qquad g_{55} = -\omega - \delta$$

Bu $J_{(E_0,\beta_1^*)}$ matrisinin karakteristik polinomu

$$\left|J_{(E_0,\beta_1^*)} - \tau I\right| = [(g_{11}-\tau)(g_{22}-\tau) - g_{21}\,g_{12}]\,[(-\tau)(g_{44}-\tau)(g_{55}-\tau)]$$
$$= [\tau^2 + (2\omega+\alpha+\mu)\,\tau + (\omega^2+\omega\mu+\alpha\omega)](-\tau)(-\omega-\delta-\tau)$$
$$\left(-\omega - \omega_2 - r_2 + \frac{\beta_2\big(B\,(\mu+\omega) + \alpha B(1-\sigma)\big)}{\omega(\mu+\omega+\alpha)} - \tau\right)$$

ve özdeğerleri aşağıdaki gibidir,

$$\tau_1 = -\omega, \;\; \tau_2 = -(\omega+\alpha+\mu), \quad \tau_3 = 0,$$

$$\tau_4 = -\omega - \omega_2 - r_2 + \frac{\beta_2\big(B\,(\mu+\omega) + \alpha B(1-\sigma)\big)}{\omega(\mu+\omega+\alpha)}$$

$$\tau_5 = -\omega - \delta$$

$J_{(E_0,\beta_1^*)}$ matrisi, bir basit sıfır özdeğere sahiptir ve diğer özdeğerler de negatif işaretlidir. Bu nedenle E_0, $\beta_1 = \beta_1^*$ için bir hiperbolik olmayan denge noktasıdır.

Şimdi sıfır özdeğere karşılık gelen $\mathbf{w} = (w_1, w_2, w_3, w_4, w_5)$ sağ özvektörünü ve $\mathbf{v} = (v_1, v_2, v_3, v_4, v_5)$ sol özvektörünü hesaplayalım. Bunun için $J_{(E_0,\beta_1^*)}\,\mathbf{w} = 0$ denkleminin çözümü bulunmalıdır,

$$J_{(E_0,\beta_1^*)}\,\boldsymbol{w} = \begin{bmatrix} g_{11} & g_{12} & g_{13} & g_{14} & g_{15} \\ g_{21} & g_{22} & g_{23} & g_{24} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & g_{43} & g_{44} & 0 \\ 0 & 0 & g_{53} & g_{54} & g_{55} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} w_1 \\ w_2 \\ w_3 \\ w_4 \\ w_5 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

olup, buradan

$$(-\omega-\alpha)w_1 + \mu w_2 - \frac{(\omega+\omega_1+m+r_1)\,(\mu+\omega)}{(\mu+\omega)+(1-\sigma)\alpha} w_3$$
$$- \frac{\beta_2 B(\mu+\omega)}{\omega(\mu+\omega+\alpha)} w_4 + \delta w_5 = 0$$

$$\alpha w_1 + (-\omega-\mu)w_2 - \frac{(\omega+\omega_1+m+r_1)(1-\sigma)\alpha}{(\mu+\omega)+(1-\sigma)\alpha}\, w_3$$
$$- \frac{(1-\sigma)\beta_2\alpha B}{\omega(\mu+\omega+\alpha)} w_4 = 0$$

$$mw_3 + \left[-\omega - \omega_2 - r_2 + \frac{\beta_2\big(B\,(\mu+\omega) + \alpha B(1-\sigma)\big)}{\omega(\mu+\omega+\alpha)}\right] w_4 = 0$$

$$r_1 w_3 + r_2 w_4 + (-\omega - \delta) w_5 = 0$$

lineer denklem sistemi elde edilir. Burada $w_4 = \omega(\mu+\omega+\alpha)$ olarak seçilir ve R_{02} dikkate alınırsa, 3. Denklemden

$$w_3 = \frac{(1-R_{02})}{m} A_1$$

elde edilir, ki burada $A_1 = \omega(\mu+\omega+\alpha)(\omega+\omega_2+r_2)$ alınmıştır. Yukarıdaki sistemdeki 4. denklemden,

$$w_5 = \frac{r_1(1-R_{02})A_1 + r_2 m\omega(\mu+\omega+\alpha)}{m(\omega+\delta)}$$

bulunur. Şimdi de 1. ve 2. denklemden

$$w_1 = \frac{(\omega+\mu)X + \mu(\omega+\delta)Y}{m(\omega+\delta)[(\mu+\omega)+(1-\sigma)\alpha][-\omega(\omega+\mu+\alpha)]}$$

$$w_2 = \frac{\alpha X + (\omega+\alpha)(\omega+\delta)Y}{m(\omega+\delta)[(\mu+\omega)+(1-\sigma)\alpha][-\omega(\omega+\mu+\alpha)]}$$

elde edilir. Burada

$$\begin{aligned} X = {} & (\omega+\omega_1+m+r_1)\,(\mu+\omega)(\omega+\delta)(1-R_{02})A_1 \\ & +\beta_2 B(\mu+\omega)m(\omega+\delta)[(\mu+\omega)+(1-\sigma)\alpha] \\ & -\delta[r_1(1-R_{02})A_1 + r_2 m\omega(\mu+\omega+\alpha)][(\mu+\omega)+(1-\sigma)\alpha] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} Y = {} & (\omega+\omega_1+m+r_1)(1-\sigma)\alpha(1-R_{02})A_1 \\ & +(1-\sigma)\beta_2\alpha B m[(\mu+\omega)+(1-\sigma)\alpha] \end{aligned}$$

dir. Sonuç olarak $\mathbf{w} = (w_1, w_2, w_3, w_4, w_5)$ sağ özvektörünün bileşenleri

$$w_1 = \frac{(\omega+\mu)X + \mu(\omega+\delta)Y}{m(\omega+\delta)[(\mu+\omega)+(1-\sigma)\alpha][-\omega(\omega+\mu+\alpha)]}$$

$$w_2 = \frac{\alpha X + (\omega+\alpha)(\omega+\delta)Y}{m(\omega+\delta)[(\mu+\omega)+(1-\sigma)\alpha][-\omega(\omega+\mu+\alpha)]}$$

$$w_3 = \frac{(1-R_{02})}{m} A_1$$

$$w_4 = \omega(\mu+\omega+\alpha)$$

$$w_5 = \frac{r_1(1-R_{02})A_1 + r_2 m\omega(\mu+\omega+\alpha)}{m(\omega+\delta)}$$

olarak bulunur. Şimdi de **v** sol özvektörün bileşenlerini elde etmek için aşağıda açık bir biçimde verilen $\mathbf{v}\,J_{(E_0,\beta_1^*)} = 0$ sistemi çözülürse,

$$\boldsymbol{v}\,J_{(E_0,\beta_1^*)} = (v_1, v_2, v_3, v_4, v_5)\begin{bmatrix} g_{11} & g_{12} & g_{13} & g_{14} & g_{15} \\ g_{21} & g_{22} & g_{23} & g_{24} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & g_{43} & g_{44} & 0 \\ 0 & 0 & g_{53} & g_{54} & g_{55} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

Böylece sistem,

$$(-\omega - \alpha)v_1 + \alpha v_2 = 0$$

$$\mu v_1 + (-\omega - \mu)v_2 = 0$$

$$-\frac{(\omega + \omega_1 + m + r_1)\,(\mu + \omega)}{(\mu + \omega) + (1 - \sigma)\alpha}v_1 - \frac{(\omega + \omega_1 + m + r_1)(1 - \sigma)\alpha}{(\mu + \omega) + (1 - \sigma)\alpha}v_2 + mv_4 + r_1 v_5 = 0$$

$$-\frac{\beta_2 B(\mu + \omega)}{\omega(\mu + \omega + \alpha)}v_1 - \frac{(1 - \sigma)\beta_2 \alpha B}{\omega(\mu + \omega + \alpha)}v_2 + \left[-\omega - \omega_2 - r_2 + \frac{\beta_2\big(B\,(\mu + \omega) + \alpha B(1 - \sigma)\big)}{\omega(\mu + \omega + \alpha)}\right]v_4 + r_2 v_5 = 0$$

$$\delta v_1 + (-\omega - \delta)v_5 = 0$$

olup, burada sistemin çözümü ile $\mathbf{v} = (v_1, v_2, v_3, v_4, v_5)$ sol özvektörünün bileşenleri

$$v_1 = 0, v_2 = 0, v_3 = 1, v_4 = 0, v_5 = 0$$

olarak bulunur. Şimdi aşağıda verilen a ve b çatallanma sabitleri (Bugalia vd., 2024) hesaplanırsa,

$$a = \sum_{k,i,j=1}^{n} v_k\, w_i\, w_j\, \frac{\partial^2 f_k}{\partial x_i \partial x_j}(0,0) \tag{5.1}$$

$$b = \sum_{k,i=1}^{n} v_k\, w_i\, \frac{\partial^2 f_k}{\partial x_i \partial \phi}(0,0) \tag{5.2}$$

Burada sıfır denge noktası aslında hastalıksız dengedir, ϕ temel çoğalma sayısındaki parametrelerden biridir ve ϕ'nin kritik değeri çoğalma sayısını bire eşitleyen parametrenin değeridir. Ayrıca f_k'lar ise denklem sisteminin sağ taraf fonksiyonlarını temsil etmektedir. Bu durumda (3.1) sistemi,

$$\frac{dx_1}{dt} = B - \omega x_1 - \beta_1 x_1 x_3 - \beta_2 x_1 x_4 - \alpha x_1 + \mu x_2 + \delta x_5 = f_1$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -\omega x_2 - (1 - \sigma)\beta_1 x_2 x_3 - (1 - \sigma)\beta_2 x_2 x_4 + \alpha x_1 - \mu x_2 = f_2$$

$$\frac{dx_3}{dt} = -\omega x_3 - \omega_1 x_3 - m x_3 - r_1 x_3 + \beta_1 x_1 x_3 + (1-\sigma)\beta_1 x_2 x_3 \; = f_3 \qquad (5.3)$$

$$\frac{dx_4}{dt} = -\omega x_4 - \omega_2 x_4 + m x_3 - r_2 x_4 + \beta_2 x_1 x_4 + (1-\sigma)\beta_2 x_2 x_4 \; = f_4$$

$$\frac{dx_5}{dt} = -\omega x_5 + r_1 x_3 + r_2 x_4 - \delta x_5 = f_5$$

biçiminde yeniden ifade edilebilir. (5.1) ve (5.2) de ihtiyaç duyulan kısmi türevler hesaplanır ve sıfırdan farklı olan türevler yazılırsa,

$$\frac{\partial^2 f_1}{\partial x_1 \partial x_3} = -\beta_1 = -\beta_1^*, \qquad \frac{\partial^2 f_1}{\partial x_1 \partial x_4} = -\beta_2, \qquad \frac{\partial^2 f_1}{\partial x_3 \partial x_1} = -\beta_1 = \beta_1^*,$$

$$\frac{\partial^2 f_1}{\partial x_4 \partial x_1} = -\beta_2, \qquad \frac{\partial^2 f_2}{\partial x_2 \partial x_3} = -(1-\sigma)\beta_1 = -(1-\sigma)\beta_1^*,$$

$$\frac{\partial^2 f_2}{\partial x_2 \partial x_4} = -(1-\sigma)\beta_2, \qquad \frac{\partial^2 f_2}{\partial x_3 \partial x_2} = -(1-\sigma)\beta_1 = -(1-\sigma)\beta_1^*,$$

$$\frac{\partial^2 f_2}{\partial x_4 \partial x_2} = -(1-\sigma)\beta_2, \qquad \frac{\partial^2 f_3}{\partial x_3 \partial x_1} = \beta_1 = \beta_1^*,$$

$$\frac{\partial^2 f_3}{\partial x_3 \partial x_2} = (1-\sigma)\beta_1 = (1-\sigma)\beta_1^*, \qquad \frac{\partial^2 f_3}{\partial x_1 \partial x_3} = \beta_1 = \beta_1^*,$$

$$\frac{\partial^2 f_3}{\partial x_2 \partial x_3} = (1-\sigma)\beta_1 = (1-\sigma)\beta_1^*, \qquad \frac{\partial^2 f_4}{\partial x_4 \partial x_1} = \beta_2, \qquad \frac{\partial^2 f_4}{\partial x_4 \partial x_2} = (1-\sigma)\beta_2,$$

$$\frac{\partial^2 f_4}{\partial x_1 \partial x_4} = \beta_2, \qquad \frac{\partial^2 f_4}{\partial x_2 \partial x_4} = (1-\sigma)\beta_2, \qquad \frac{\partial^2 f_1}{\partial x_3 \partial \beta_1} = -x_1 = S_0,$$

$$\frac{\partial^2 f_2}{\partial x_2 \partial \beta_1} = -(1-\sigma)x_3 = -(1-\sigma)I_1^0, \qquad \frac{\partial^2 f_2}{\partial x_3 \partial \beta_1} = -(1-\sigma)x_2 = -(1-\sigma)V_0,$$

$$\frac{\partial^2 f_3}{\partial x_3 \partial \beta_1} = x_1 + (1-\sigma)x_2 = S_0 + (1-\sigma)V_0$$

elde edilir. Buradan a ve b sabitleri

$$a = \sum_{k,i,j=1}^{n} v_k \, w_i \, w_j \, \frac{\partial^2 f_k}{\partial x_i \partial x_j}(0,0)$$

$$= -v_1 \, w_1 \, w_3 \, \beta_1^* - v_1 \, w_4 \, w_1 \beta_2 - v_2 \, w_3 \, w_2 (1-\sigma)\beta_1^* - v_2 \, w_4 \, w_2 (1-\sigma)\beta_2$$

$$+ v_3 \, w_1 \, w_3 \, \beta_1^* + v_3 \, w_2 \, w_3 (1-\sigma)\beta_1^* + v_4 \, w_1 \, w_4 \, \beta_2 + v_4 \, w_2 \, w_4 (1-\sigma)\beta_2$$

ve

$$b = \sum_{k,i=1}^{n} v_k\, w_i \ \frac{\partial^2 f_k}{\partial x_i \partial \phi}(0,0)$$

$$= v_1\, w_3 \frac{\partial^2 f_1}{\partial x_3 \partial \beta_1}(0,0) + v_2\, w_3 \frac{\partial^2 f_2}{\partial x_3 \partial \beta_1}(0,0) + v_3 w_3 \frac{\partial^2 f_3}{\partial x_3 \partial \beta_1}(0,0)$$

$$= -v_1\, w_3 S_0 - v_2\, w_3 (1-\sigma) V_0 + v_3 w_3 [S_0 + (1-\sigma) V_0]$$

$$= w_3 (v_3 - v_1) S_0 + w_3 (v_3 - v_2)(1-\sigma) V_0$$

biçiminde elde edilir. a sabitinin ifadesinde yer alan sağ ve sol özdeğerlerin ifadeleri yerine yazılır ve basitleştirmek için bazı sadeleştirme işlemleri yapılırsa

$$a = w_3\, \beta_1^* [(v_3 - v_1) w_1 + (1-\sigma)(v_3 - v_2)\, w_2\,]$$

$$+ w_4\, \beta_2 [w_1 (v_4 - v_1) + w_2\, (1-\sigma)(v_4 - v_2)]$$

$$= w_3\, \beta_1^* [w_1 + (1-\sigma)\, w_2\,]$$

$$= \frac{(1 - R_{02}) A_1}{m} \beta_1^* [w_1 + (1-\sigma)\, w_2\,]$$

$$= -\frac{(1 - R_{02})^2 {A_1}^2 (\omega + \omega_1 + m + r_1)^2 (\mu + \omega)}{m^2 B[(\mu + \omega) + (1-\sigma)\alpha]}$$

$$-(1 - R_{02}) A_1 (\omega + \omega_1 + m + r_1)(\mu + \omega)\beta_2$$

$$- \frac{[\mu + (1-\sigma)(\omega + \alpha)](\omega + \omega_1 + m + r_1)^2 (1-\sigma)\alpha (1 - R_{02})^2 {A_1}^2}{m^2 B[(\mu + \omega) + (1-\sigma)\alpha]^2}$$

$$- \frac{[\mu + (1-\sigma)(\omega + \alpha)](1-\sigma)\beta_2 \alpha (1 - R_{02}) A_1 (\omega + \omega_1 + m + r_1)}{m[(\mu + \omega) + (1-\sigma)\alpha]}$$

$$+ \delta \frac{(1 - R_{02}) A_1 (\omega + \omega_1 + m + r_1) w_5}{mB}$$

elde edilir. Bu durumda, $a > 0$ koşulunun sağlanması için δ parametresi

$$\delta > \delta^* = \frac{1}{w_5} \left[\frac{(1 - R_{02}) A_1 (\omega + \omega_1 + m + r_1)(\mu + \omega)}{m[(\mu + \omega) + (1-\sigma)\alpha]} + (\mu + \omega)\beta_2 B \right.$$

$$+ \frac{[\mu + (1-\sigma)(\omega + \alpha)](\omega + \omega_1 + m + r_1)(1-\sigma)\alpha (1 - R_{02}) A_1}{m[(\mu + \omega) + (1-\sigma)\alpha]^2} \quad (5.4)$$

$$\left. + \frac{[\mu + (1-\sigma)(\omega + \alpha)](1-\sigma)\beta_2 \alpha B}{[(\mu + \omega) + (1-\sigma)\alpha]} \right]$$

koşulunu sağlamalıdır. b sabitinin ifadesinde yer alan sağ ve sol özdeğerlerin ifadeleri yerine yazılırsa,

$$b = w_3 [S_0 + (1-\sigma) V_0] = \frac{(1 - R_{02})}{m} A_1 [S_0 + (1-\sigma) V_0]$$

elde edilir. $R_{02} > 0$, $S_0 > 0$, $V_0 > 0$ ve $1 - \sigma > 0$ olduğundan $b > 0$ olur. Böylece Castillo-Chavez ve Song (2004) Çatallanma Teoremi (i) den dolayı (5.4) koşulunun sağlanması halinde β_1'de geriye doğru çatallanma meydana gelir.

Teorem 5.2. (5.4) koşulu altında $a > 0$ sağlanır. Ayrıca $b > 0$ sağlandığından, $\beta_1 = \beta_1^* = \frac{\omega(\omega+\omega_1+m+r_1)(\mu+\omega+\alpha)}{B(\mu+\omega)+(1-\sigma)\alpha B}$ 'de geriye doğru çatallanma meydana gelir.

Son olarak da mutant virüs için geriye doğru çatallanmanın varlığı gösterilmiştir. Bunun için aşağıdaki aşamalar takip edilmiştir:

Mutant virüsün bulaşıcılık oranı (β_2) çatallanma parametresi, $\mathcal{R}_{02} = 1$ için

$$\beta_2 = \beta_2^* = \frac{\omega(\omega + \omega_2 + r_2)(\mu + \omega + \alpha)}{B(\mu + \omega) + (1 - \sigma)\alpha B}$$

olarak elde edilir. Hastalıksız denge noktasındaki J_0 Jakobiyen matrisinde β_2 yerine β_2^* yazıldığında

$$J_{(E_0,\beta_2^*)} = \begin{bmatrix} k_{11} & k_{12} & k_{13} & k_{14} & k_{15} \\ k_{21} & k_{22} & k_{23} & k_{24} & 0 \\ 0 & 0 & k_{33} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & k_{43} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & k_{53} & k_{54} & k_{55} \end{bmatrix}$$

elde edilir. Burada

$$k_{11} = -\omega - \alpha, \quad k_{12} = \mu, \quad k_{13} = -\frac{\beta_1 B\,(\mu + \omega)}{\omega(\mu + \omega + \alpha)},$$

$$k_{14} = -\frac{(\omega + \omega_2 + r_2)(\mu + \omega)}{(\mu + \omega) + (1 - \sigma)\alpha}, \quad k_{15} = \delta, \quad k_{21} = \alpha, \quad k_{22} = -\omega - \mu,$$

$$k_{23} = -\frac{(1 - \sigma)\beta_1 \alpha B}{\omega(\mu + \omega + \alpha)}, \qquad k_{24} - \frac{(\omega + \omega_2 + r_2)(1 - \sigma)\alpha}{(\mu + \omega) + (1 - \sigma)\alpha},$$

$$k_{33} = -\omega - \omega_1 - m - r_1 + \frac{\beta_1\big(B\,(\mu + \omega) + \alpha B(1 - \sigma)\big)}{\omega(\mu + \omega + \alpha)},$$

$$k_{43} = m, \quad k_{44} = 0, \quad k_{53} = r_1, \quad k_{54} = r_2, \quad k_{55} = -\omega - \delta$$

olur. $J_{(E_0,\beta_2^*)}$ matrisinin karakteristik polinomu ve özdeğerleri yazılsın;

$$\left|J_{(E_0,\beta_2^*)} - \tau I\right| = \begin{vmatrix} k_{11} - \tau & k_{12} & k_{13} & k_{14} & k_{15} \\ k_{21} & k_{22} - \tau & k_{23} & k_{24} & 0 \\ 0 & 0 & k_{33} - \tau & 0 & 0 \\ 0 & 0 & k_{43} & -\tau & 0 \\ 0 & 0 & k_{53} & k_{54} & k_{55} - \tau \end{vmatrix} = 0$$

$$\left|J_{(E_0,\beta_2^*)} - \tau I\right| = [\tau^2 + (2\omega + \alpha + \mu)\,\tau + (\omega^2 + \omega\mu + \alpha\omega)]\,(k_{33} - \tau)(-\tau)(-\omega - \delta - \tau)$$

olup, özdeğerlerin;

$$\tau_1 = -\omega, \quad \tau_2 = -(\omega + \alpha + \mu),$$

$$\tau_3 = -\omega - \omega_1 - m - r_1 + \frac{\beta_1\big(B\,(\mu+\omega) + \alpha B(1-\sigma)\big)}{\omega(\mu+\omega+\alpha)},$$

$$\tau_4 = 0, \quad \tau_5 = -\omega - \delta$$

olduğu görülür. $J_{(E_0,\beta_2^*)}$ matrisi, E_0 ve $\beta_2 = \beta_2^*$ de bir basit sıfır özdeğere sahiptir ve diğer özdeğerler de negatif işaretlidir. Bu nedenle E_0, $\beta_2 = \beta_2^*$ de bir hiperbolik olmayan denge noktasıdır.

Şimdi sıfır özdeğere karşılık gelen $\boldsymbol{w_1} = (w_{11}, w_{22}, w_{33}, w_{44}, w_{55})$ sağ özvektör ve $\boldsymbol{v_1} = (v_{11}, v_{22}, v_{33}, v_{44}, v_{55})$ sol özvektörü incelensin. $\boldsymbol{w_1}$, sağ özvektörünü bulmak için $J_{(E_0,\beta_2^*)}\,\boldsymbol{w_1} = 0$ lineer sisteminin çözümü bulunmalıdır. Sistemin matris-vektör formu,

$$J_{(E_0,\beta_2^*)}\boldsymbol{w_1} = \begin{bmatrix} k_{11} & k_{12} & k_{13} & k_{14} & k_{15} \\ k_{21} & k_{22} & k_{23} & k_{24} & 0 \\ 0 & 0 & k_{33} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & k_{43} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & k_{53} & k_{54} & k_{55} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} w_{11} \\ w_{22} \\ w_{33} \\ w_{44} \\ w_{55} \end{bmatrix}$$

olup, aşağıdaki gibi açık biçimde yazılabilir;

$$(-\omega-\alpha)w_{11} + \mu w_{22} - \frac{\beta_1 B\,(\mu+\omega)}{\omega(\mu+\omega+\alpha)} w_{33} - \frac{(\omega+\omega_2+r_2)(\mu+\omega)}{(\mu+\omega)+(1-\sigma)\alpha} w_{44} + \delta w_{55} = 0$$

$$\alpha w_{11} + (-\omega-\mu)w_{22} - \frac{(1-\sigma)\beta_1\alpha B}{\omega(\mu+\omega+\alpha)}\, w_{33} - \frac{(\omega+\omega_2+r_2)(1-\sigma)\alpha}{(\mu+\omega)+(1-\sigma)\alpha} w_{44} = 0$$

$$\left[-\omega-\omega_1-m-r_1 + \frac{\beta_1\big(B\,(\mu+\omega)+\alpha B(1-\sigma)\big)}{\omega(\mu+\omega+\alpha)}\right] w_{33} = 0$$

$$m w_{33} = 0$$

$$r_1 w_{33} + r_2 w_{44} + (-\omega-\delta)w_{55} = 0$$

Bu sistemin bir çözümü olarak,

$$w_{33} = 0, \quad w_{44} = 1, \quad w_{55} = \frac{r_2}{\omega+\delta},$$

$$w_{22} = \frac{\alpha(\omega+\omega_2+r_2)(\mu+\omega)(\omega+\delta) - \alpha\delta r_2[(\mu+\omega)+(1-\sigma)\alpha] + (\omega+\alpha)(\omega+\omega_2+r_2)(1-\sigma)\alpha(\omega+\delta)}{[-\omega(\omega+\mu+\alpha)][(\mu+\omega)+(1-\sigma)\alpha](\omega+\delta)}$$

$$w_{11} = \frac{(\omega+\omega_2+r_2)(\mu+\omega)^2(\omega+\delta) - (\omega+\mu)\delta r_2[(\mu+\omega)+(1-\sigma)\alpha] + \mu(\omega+\omega_2+r_2)(1-\sigma)\alpha(\omega+\delta)}{[-\omega(\omega+\mu+\alpha)][(\mu+\omega)+(1-\sigma)\alpha](\omega+\delta)}$$

elde edilir. Sonuç olarak $\boldsymbol{w_1} = (w_{11}, w_{22}, w_{33}, w_{44}, w_{55})$ sağ özvektörü elde edilmiş olur. Ardından $\boldsymbol{v_1}$, sol özvektörünü belirlemek için aşağıda verilen $\boldsymbol{v_1} J_{(E_0,\beta_2^*)} = 0$ sistemi çözülür.

$$\boldsymbol{v_1} J_{(E_0,\beta_2^*)} = (v_{11}, v_{22}, v_{33}, v_{44}, v_{55}) \begin{bmatrix} k_{11} & k_{12} & k_{13} & k_{14} & k_{15} \\ k_{21} & k_{22} & k_{23} & k_{24} & 0 \\ 0 & 0 & k_{33} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & k_{43} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & k_{53} & k_{54} & k_{55} \end{bmatrix}$$

yani,

$(-\omega - \alpha)v_{11} + \alpha v_{22} = 0$

$\mu v_{11} + (-\omega - \mu)v_{22} = 0$

$-\frac{\beta_1 B\,(\mu+\omega)}{\omega(\mu+\omega+\alpha)} v_{11} - \frac{(1-\sigma)\beta_1 \alpha B}{\omega(\mu+\omega+\alpha)} v_{22} + \left[-\omega - \omega_1 - m - r_1 + \frac{\beta_1 (B\,(\mu+\omega)+\alpha B(1-\sigma))}{\omega(\mu+\omega+\alpha)}\right] v_{33} + m v_{44} + r_1 v_{55} = 0$

$-\frac{(\omega+\omega_2+r_2)(\mu+\omega)}{(\mu+\omega)+(1-\sigma)\alpha} v_{11} - \frac{(\omega+\omega_2+r_2)(1-\sigma)\alpha}{(\mu+\omega)+(1-\sigma)\alpha} v_{22} + r_2 v_{55} = 0$

$\delta v_{11} + (-\omega - \delta)v_{55} = 0.$

Bu sistem çözülürse, $\boldsymbol{v_1} = (v_{11}, v_{22}, v_{33}, v_{44}, v_{55})$ sol özvektörünün bileşenleri olan,

$$v_{11} = 0, \quad v_{22} = 0, \quad v_{55} = 0, \quad v_{44} = 1,$$

$$v_{33} = \frac{-m\omega(\mu + \omega + \alpha)}{-(\omega + \omega_1 + m + r_1)\omega(\mu + \omega + \alpha) + \beta_1 B[(\mu + \omega) + \alpha(1 - \sigma)]}$$

elde edilir. Şimdi Castillo-Chavez ve Song (2004) teoreminden, yukarıda (5.1) ve (5.2) ile verilen a ve b çatallanma sabitleri hesaplanmıştır. Yukarıda verilen (5.3) siteminin sağ tarafında bulunan fonksiyonlar dikkate alınarak ihtiyaç duyulan kısmi türevler hesaplanıp sıfırdan farklı olanlar aşağıda verilsin:

$$\frac{\partial^2 f_1}{\partial x_1 \partial x_3} = -\beta_1, \quad \frac{\partial^2 f_1}{\partial x_1 \partial x_4} = -\beta_2^*, \quad \frac{\partial^2 f_1}{\partial x_3 \partial x_1} = -\beta_1, \quad \frac{\partial^2 f_1}{\partial x_4 \partial x_1} = -\beta_2^*,$$

$$\frac{\partial^2 f_2}{\partial x_2 \partial x_3} = -(1-\sigma)\beta_1, \quad \frac{\partial^2 f_2}{\partial x_2 \partial x_4} = -(1-\sigma)\beta_2^*,$$

$$\frac{\partial^2 f_2}{\partial x_3 \partial x_2} = -(1-\sigma)\beta_1, \quad \frac{\partial^2 f_2}{\partial x_4 \partial x_2} = -(1-\sigma)\beta_2^*,$$

$$\frac{\partial^2 f_3}{\partial x_3 \partial x_1} = \beta_1, \quad \frac{\partial^2 f_3}{\partial x_3 \partial x_2} = (1-\sigma)\beta_1, \quad \frac{\partial^2 f_3}{\partial x_1 \partial x_3} = \beta_1,$$

$$\frac{\partial^2 f_3}{\partial x_2 \partial x_3} = (1-\sigma)\beta_1, \quad \frac{\partial^2 f_4}{\partial x_4 \partial x_1} = \beta_2^*, \quad \frac{\partial^2 f_4}{\partial x_4 \partial x_2} = (1-\sigma)\beta_2^*,$$

$$\frac{\partial^2 f_4}{\partial x_1 \partial x_4} = \beta_2^*, \quad \frac{\partial^2 f_4}{\partial x_2 \partial x_4} = (1-\sigma)\beta_2^*, \quad \frac{\partial^2 f_1}{\partial x_4 \partial \beta_2} = -x_1 = -S_0,$$

$$\frac{\partial^2 f_2}{\partial x_4 \partial \beta_2} = -(1-\sigma)V_0, \ \frac{\partial^2 f_4}{\partial x_4 \partial \beta_2} = S_0 + (1-\sigma)V_0.$$

Bu durumda,

$$a = \sum_{k,i,j=1}^{n} v_{kk}\, w_{ii}\, w_{jj}\, \frac{\partial^2 f_k}{\partial x_i \partial x_j}(0,0)$$

$$= v_{11}\, w_{11}\, w_{33} \frac{\partial^2 f_1}{\partial x_1 \partial x_3}(0,0) + v_{11}\, w_{44}\, w_{11} \frac{\partial^2 f_1}{\partial x_4 \partial x_1}(0,0)$$

$$+ v_{22}\, w_{33}\, w_{22} \frac{\partial^2 f_2}{\partial x_3 \partial x_2}(0,0) + v_{22}\, w_{44}\, w_{22} \frac{\partial^2 f_2}{\partial x_4 \partial x_2}(0,0)$$

$$+ v_{33}\, w_{11}\, w_{33} \frac{\partial^2 f_3}{\partial x_1 \partial x_3}(0,0) + v_{33}\, w_{22}\, w_{33} \frac{\partial^2 f_3}{\partial x_2 \partial x_3}(0,0)$$

$$+ v_{44}\, w_{11}\, w_{44} \frac{\partial^2 f_4}{\partial x_1 \partial x_4}(0,0) + v_{44}\, w_{22}\, w_{44} \frac{\partial^2 f_4}{\partial x_2 \partial x_4}(0,0)$$

$$= -v_{11}\, w_{11}\, w_{33}\, \beta_1 - v_{11}\, w_{44}\, w_{11}\beta_2^* - v_{22}\, w_{33}\, w_{22}(1-\sigma)\beta_1$$

$$- v_{22}\, w_{44}\, w_{22}(1-\sigma)\beta_2^* + v_{33}\, w_{11}\, w_{33}\, \beta_1 + v_{33}\, w_{22}\, w_{33}(1-\sigma)\beta_1$$

$$+ v_{44}\, w_{11}\, w_{44}\, \beta_2^* + v_{44}\, w_{22}\, w_{44}(1-\sigma)\, \beta_2^*$$

olup,

$$a = \sum_{k,i,j=1}^{n} v_{kk}\, w_{ii}\, w_{jj}\, \frac{\partial^2 f_k}{\partial x_i \partial x_j}(0,0)$$

$$= v_{44}\, w_{11}\, w_{44}\, \beta_2^* + v_{44}\, w_{22}\, w_{44}(1-\sigma)\, \beta_2^*$$

$$= v_{44}\, w_{44}\, \beta_2^* \big(w_{11} + w_{22}(1-\sigma)\big)$$

$$= \beta_2^* (w_{11} + (1-\sigma) w_{22})$$

olarak bulunur.

$$w_{11} + (1-\sigma)w_{22}$$

$$= \frac{(\omega + \omega_2 + r_2)(\mu+\omega)(\omega+\delta)[(\mu+\omega) + (1-\sigma)\alpha] + (\omega + \omega_2 + r_2)(1-\sigma)\alpha(\omega+\delta)[\mu + (\omega+\alpha)(1-\sigma)]}{[-\omega(\omega+\mu+\alpha)][(\mu+\omega) + (1-\sigma)\alpha](\omega+\delta)}$$

$$- \frac{\delta}{\omega+\delta} \frac{r_2[(\mu+\omega) + (1-\sigma)\alpha]^2}{[-\omega(\omega+\mu+\alpha)][(\mu+\omega) + (1-\sigma)\alpha]}$$

olup,

$$w_{55} = \frac{r_2}{\omega + \delta}$$

olduğu göz önüne alınırsa,

$$a = \beta_2^*[w_{11} + (1-\sigma)w_{22}]$$
$$= -(\omega + \omega_2 + r_2)\frac{(\omega+\omega_2+r_2)(\mu+\omega)[(\mu+\omega)+(1-\sigma)\alpha]+(\omega+\omega_2+r_2)(1-\sigma)\alpha[\mu+(\omega+\alpha)(1-\sigma)]}{B[(\mu+\omega)+(1-\sigma)\alpha]^2} + \delta\, w_{55}\frac{(\omega+\omega_2+r_2)}{B}$$

olur. $a > 0$ koşulunun sağlanması için

$$\delta > \delta^* = \frac{1}{w_{55}}\frac{(\omega+\omega_2+r_2)(\mu+\omega)[(\mu+\omega)+(1-\sigma)\alpha]+(\omega+\omega_2+r_2)(1-\sigma)\alpha[\mu+(\omega+\alpha)(1-\sigma)]}{[(\mu+\omega)+(1-\sigma)\alpha]^2} \qquad (5.5)$$

koşulu sağlanmalıdır. Böylece β_2 çatallanma parametresi iken $a > 0$ sağlayan $\delta > \delta^*$ koşulu elde edildi.

$$b = \sum_{k,i=1}^{n} v_{kk}\, w_{ii}\ \frac{\partial^2 f_k}{\partial x_i \partial \phi}(0,0)$$
$$= v_{11}\, w_{44}\frac{\partial^2 f_1}{\partial x_4 \partial \beta_2}(0,0) + v_{22}\, w_{44}\frac{\partial^2 f_2}{\partial x_4 \partial \beta_2}(0,0)$$
$$+ v_{44} w_{44}\frac{\partial^2 f_4}{\partial x_4 \partial \beta_2}(0,0)$$
$$= -v_{11}\, w_{44} S_0 - v_{22}\, w_{44}(1-\sigma)V_0 + v_{44} w_{44}[S_0 + (1-\sigma)V_0]$$
$$= (-v_{11}\, w_{44} - v_{22}\, w_{44} + v_{44} w_{44})[S_0 + (1-\sigma)V_0]$$
$$= v_{44} w_{44}[S_0 + (1-\sigma)V_0] = S_0 + (1-\sigma)V_0$$

olup, $b > 0$ olduğu kolayca görülebilir. Sonuç olarak, (5.5) koşulunun sağlanması durumunda a sabiti pozitif olacağından ve b sabiti de pozitif olduğundan, Castillo-Chavez ve Song (2004) Çatallanma Teoremi (i) den dolayı $\beta_2 = \beta_2^*$ noktasında geriye doğru çatallanma meydana gelir.

Teorem 5.3. (5.5) koşulu altında $a > 0$ sağlanır. Ayrıca $b > 0$ sağlandığından, $\beta_2 = \beta_2^* = \frac{\omega(\omega+\omega_2+r_2)(\mu+\omega+\alpha)}{B(\mu+\omega)+(1-\sigma)\alpha B}$ 'de geriye doğru çatallanma meydana gelir.

6. PARAMETRE TAHMİNLEME

Doğum oranları, doğal ölüm oranları ve iyileşme oranları gibi belirli parametreler doğrudan nüfus ve epidemiyolojik verilerden tahmin edilebilir (Li, 2018). Örneğin; TÜİK (2021) verilerine göre, 2020-2022 döneminde incelenen popülasyonun doğumda beklenen ortalama yaşam süresi 77.5 yıldır. Zaman birimi yıl ise doğal ölüm oranı $\omega = 1/77.5 \approx 0.01290$ olarak tahmin edilebilir. Bu ise günlük bazda $\omega = 1/(77.5 \times 365) = 0.00003535$ değerine karşılık gelir (Li, 2018). Böyle bir dönüşümde zaman birimi önemlidir. Bazı parametreler ise doğrudan verilerden o kadar kolay tahmin edilemez. En dikkate değer terim βSI terimindeki iletim katsayısı β'dır. Hastalığın güvenilir yıllık insidans veya prevalans verileri mevcutsa, model sonucunu verilen verilere en iyi şekilde uydurarak bir β tahmini elde edilebilir. Burada insidans, belirli bir zaman diliminde yeni ortaya çıkan hastalık vakalarının oranı olup yeni başlayan hastalıklar dikkate alınır. Prevalans ise belirli bir zamanda bir hastalığa sahip bireylerin oranı olup hem yeni hem de eski (devam eden) vakaları içerir (Gordis, 2013). Basit modeller için tatmin edici bir değer elde etmek amacıyla β değerleri manuel olarak ayarlanabilir. Daha karmaşık modellerde veya birden fazla parametrenin tahmini için sistematik bir yaklaşım arzu edilir (Li, 2018). Bunun için parametre tahminleme metotları uygulanmalıdır.

COVID-19 enfeksiyonunun dinamiklerini incelemek için bu çalışmada geliştirilen lineer olmayan adi diferansiyel denklem sisteminin aşağıda verilen genel başlangıç değer problemi gibi tanımlandığı varsayılsın (Li, 2018),

$$x' = f(x, \theta), \quad x \in \mathbb{R}^d, \qquad t \in [0, t_{max}],$$
$$x(0) = x_0.$$

Burada $\theta \in \mathbb{R}^m$, m boyutlu bir parametredir ve $[0, t_{max}]$, salgının araştırıldığı sonlu zaman aralığıdır. Amaç, modeli hastalık verilerine uyarlayarak model parametrelerini tahmin etmektir. Fonksiyon üç girdi alır: zaman değişkeni $t \in \mathbb{R}$, durum değişkeni $y \in \mathbb{R}^5$ ve parametre vektörü $\theta \in \mathbb{R}^{13}$. Parametre tahminleme için Python kodları Ek 2'de verilmiştir. Kodlamada ilk adım, model fonksiyonuna ait her bölme için günlük verileri yazmak ve başlangıç değerlerini vermektir. Ardından SVI_1I_2R model fonksiyonunu tanımlayarak denklemi Python'da yazmaktır.

Sonrasında model çıktısı ile veriler arasındaki $SSE(\theta)$ hata karelerinin toplamı tanımlanır. Bunun için, $g\big(x(t,\theta)\big)$ model çözümü olmak üzere,

$$SSE(\theta) = d\big(g\big(x(t,\theta)\big), y\big)^2 = \sum_{i=1}^{p} \big\| g\big(x(t_i,\theta)\big) - g\big(x^{(i)}\big) \big\|^2$$

ifadesi çözüm ile veriler arasındaki hataların kare toplamını (SSE) temsil eder. En küçük kareler uyumunda, model parametresi θ 'nın $SSE(\theta)$ minimum olacak şekilde bir $\hat{\theta}$ değeri aranır. Böyle bir problem açıkça doğrusal olmayan bir en küçük kareler problemidir, çünkü bir $x(t,\theta)$ çözümünün θ parametresine bağımlılığı, doğrusal olmayan bir diferansiyel denklem sistemi aracılığıyla gerçekleşir. Daha sonra model fonksiyonu *odeint* yardımı ile çözülür. Son olarak çözümler verilerle karşılaştırmalı olarak görselleştirilir.

COVID-19 pandemisi için oluşturulan modelde 13 farklı parametre değeri bulunmaktadır. Bu parametrelerin başlangıç değerleri Çizelge 6.1'de verilmiştir. Parametrelerden orijinal virüsün bulaşıcılık oranı (β_1), mutant virüsün bulaşıcılık oranı (β_2) ve mutasyon oranı (m) tahminlenmiştir. Parametreler için en uygun değerlerin sonuçları ise $\beta_1 = 0.000000001167817614$, $\beta_2 = 0.000000007368542050$ ve $m = 0.009308731535398908$ olarak elde edilmiştir.

Çizelge 6.1 Parametrelerin değerleri

Parametre	Tanım	Değeri	Kaynak	Açıklama
B	Doğal doğum oranı	2993	TÜİK, 2021a	Toplam Nüfus (2021)*0.00003535 =84680273*0.00003535 =2993.4
ω	Doğal ölüm oranı	0.00003535	TÜİK, 2021b	1/(Doğuşta Beklenen Yaşam Süresi*365)=1/(77.5*365)=0.00003535
β_1	Orijinal virüsün bulaşıcılık oranı	0.000000001167817614	Tahminlendi	Tahminlendi
β_2	Mutant virüsün bulaşıcılık oranı	0.000000007368542050	Tahminlendi	Tahminlendi
α	Duyarlı bireylerin aşılanma oranı	0.012	Varsayıldı	Varsayıldı

Çizelge 6.1 Parametrelerin değerleri (devam)

Parametre	Tanım	Değeri	Kaynak	Açıklama
μ	Aşıya dayalı bağışıklığın azalma oranı	0.005 gün	Varsayıldı	Varsayıldı
δ	Enfeksiyon tarafından kazanılan bağışıklığın azalma oranı	0.0027 gün	Wang vd., 2021 Dayan, 2021	1 / 12 Ay (365 gün) = 1 / 365=0.0027
σ	Aşı etkinliği	0.9	Varsayıldı	Varsayıldı
ω_1	Orijinal virüsün neden olduğu ek ölüm oranı	0.005579	T.C. Sağlık Bakanlığı, 2021	20Aralık 2021-3 Ocak 2022 tarihleri arasında Toplam Bugünkü Vefat Sayısı:2380 20Aralık 2021-3 Ocak 2022 tarihleri arasında Toplam Bugünkü Vaka Sayısı:426551 Vefat Sayısı / Vaka Sayısı = 2380/ 426551 = 0.005579
ω_2	Mutant virüsün neden olduğu ek ölüm oranı	0.002286	T.C. Sağlık Bakanlığı, 2021	17 Ocak 2022-31 Ocak 2022 tarihleri arasında Toplam Bugünkü Vefat Sayısı:2658 17 Ocak 2022-31 Ocak 2022 tarihleri arasında Toplam Bugünkü Vaka Sayısı:1162718 Vefat Sayısı / Vaka Sayısı = 2658 / 1162718 = 0.002286
m	Mutasyon oranı	0.009308731535398908	Tahminlendi	Tahminlendi
r_1	Orijinal virüs için iyileşme oranı	0.0833	Li, 2018	Hastalık süresi: 12 gün 1/12 = 0.0833
r_2	Mutant virüs için iyileşme oranı	0.1	Li, 2018	Hastalık süresi: 10 gün 1/10 = 0.1

TÜİK (2021) verilerine göre 2021 yılı Türkiye toplam nüfusu 84680273 olup, doğal ölüm (doğum) oranı ise 0.00003535'tir. Böylece doğal doğum oranı (B), 84680273*0.00003535=2993.4 olarak bulunur.

COVID-19 için yapay aktif bağışıklık sağlayan aşıların sağladığı antikorların vücutta kalma süresinin altı ay olduğu varsayıldı. Böylece aşıya dayalı bağışıklığın azalma oranı (μ) 1 / 6 Ay (180 gün) =1 / 180=0.005 olarak bulundu.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirildikten sonra gelişen humoral bağışık (antikor aracılı bağışıklık) yanıtın en az bir yıl devam ettiğinin gösterildiği belirtilmektedir (Dayan, 2021). Bu nedenle enfeksiyon tarafından kazanılan bağışıklığın on iki ay sürdüğü kabulünden dolayı, enfeksiyon tarafından kazanılan bağışıklığın azalma oranı (δ) $1 / 12$ Ay $(365$ gün$) = 1 / 365 = 0.0027$ olarak hesaplandı.

Türkiye Sağlık Bakanlığının COVID-19 Bilgilendirme Platformunda, 20 Aralık 2021 ve 3 Ocak 2022 tarihleri arasında Toplam Bugünkü Vefat Sayısı 2380 kişi ve Toplam Bugünkü Vaka Sayısı 426551 kişidir. Orijinal virüsün etkin olduğu bu tarih aralığı ele alındığında, orijinal virüsün neden olduğu ek ölüm oranı (ω_1) 2380/ 426551 = 0.005579 olarak bulundu.

Türkiye Sağlık Bakanlığının COVID-19 Bilgilendirme Platformunda, 17 Ocak 2022-31 Ocak 2022 tarihleri arasında Toplam Bugünkü Vefat Sayısı 2658 kişi ve Toplam Bugünkü Vaka Sayısı 1162718 kişidir. Mutant virüsün etkin olduğu bu tarih aralığında, mutant virüsün neden olduğu ek ölüm oranı (ω_2) 2658 / 1162718 = 0.002286 olarak bulundu.

Hastalığın ortalama enfeksiyon süresi 12 gün ve zaman birimi gün ise iyileşme oranının 1/12 olarak hesaplanacağı ifade edilmektedir (Li, 2018). Orijinal virüs için ortalama enfeksiyon süresinin 12 gün olacağı kabulümüzden dolayı, orijinal virüs için iyileşme oranı (r_1) 1/12 = 0.0833 olarak bulundu.

Mutant virüs için ise ortalama enfeksiyon süresinin 10 gün olacağı kabulümüzden dolayı, mutant virüs için iyileşme oranı (r_2) 1/10 = 0.1 olarak bulundu.

20 Aralık 2021 tarihi itibariyle, Türkiye'de her bir bölmede bulunan popülasyon sayısı (başlangıç koşulları) Our World in Data (2021) ve TURCOVID19 (2021) resmi sitelerinden alınmıştır. Çizelge 6.2'de (Our World in Data, 2021 ve TURCOVID19, 2021) görüldüğü gibi 43 günlük bu sayılar tüm bölmeler için yazılmıştır.

Çizelge 6.2 Türkiye 20.12.2021-31.01.2022 tarihlerindeki COVID-19 verileri

Tarih	Duyarlı	Aşılı	Orjinal Virüs ile Enfekte	Mutant Virüs ile Enfekte	İyileşen
20.12.2021	26195740	51202223	269725	2724	7009861
21.12.2021	26158602	51242632	273667	5398	6999974
22.12.2021	26120618	51282294	277609	8072	6991680
23.12.2021	26088120	51321064	281551	10745	6978793
24.12.2021	26050294	51365908	285493	13419	6965159
25.12.2021	26035838	51387150	289435	16093	6951757
26.12.2021	26013111	51405278	293377	18767	6949740
27.12.2021	25963850	51447094	297320	21441	6950568
28.12.2021	25916203	51487225	301262	24114	6951469
29.12.2021	25865007	51527171	305204	26788	6956103
30.12.2021	25815187	51565713	309146	29462	6960765
31.12.2021	25767443	51604894	313088	32136	6962712
01.01.2022	25734780	51621727	317030	34809	6971927
02.01.2022	25700513	51638889	320972	37483	6982416
03.01.2022	25638076	51677320	324914	40157	6999806
04.01.2022	25538026	51723654	303600	98522	7016471
05.01.2022	25447329	51756893	282285	156887	7036879
06.01.2022	25351875	51798496	260971	215252	7053679
07.01.2022	25244549	51847785	239656	273618	7074665
08.01.2022	25157717	51872868	218342	331983	7099363
09.01.2022	25072502	51893771	197028	390348	7126624
10.01.2022	24962082	51937001	175714	448713	7156763
11.01.2022	24856356	51976752	154399	507078	7185688
12.01.2022	24747091	52016406	133085	565443	7218248
13.01.2022	24632826	52051409	111770	623808	7260460
14.01.2022	24507064	52092874	90456	682174	7307705
15.01.2022	24407629	52112351	69142	740539	7350612
16.01.2022	24296038	52126002	47827	798904	7411502
17.01.2022	24165903	52155792	26513	857269	7474796
18.01.2022	24058945	52182212	25359	869254	7544503
19.01.2022	23951360	52201758	24205	881239	7621711
20.01.2022	23840092	52222180	23050	893224	7701727
21.01.2022	23726173	52244190	21896	905208	7782806
22.01.2022	23621720	52253904	20742	917193	7866714
23.01.2022	23532479	52262703	19588	929178	7936325
24.01.2022	23429305	52282544	18434	941163	8008827
25.01.2022	23145502	52299996	17279	953148	8264348
26.01.2022	23219990	52317284	16125	965133	8161741
27.01.2022	23116344	52335677	14971	977118	8236163
28.01.2022	23006969	52357621	13817	989102	8312764

Çizelge 6.2 Türkiye 20.12.2021-31.01.2022 tarihlerindeki COVID-19 verileri (devam)

Tarih	Duyarlı	Aşılı	Orjinal Virüs ile Enfekte	Mutant Virüs ile Enfekte	İyileşen
29.01.2022	22911160	52367432	12662	1001087	8387932
30.01.2022	22817521	52375810	11508	1013072	8462362
31.01.2022	22696161	52399906	10354	1025058	8548794

7. DUYARLILIK ANALİZİ

Duyarlılık analizi (sensitivity analysis), bir modelin çıktısındaki belirsizliğin model girdisindeki farklı belirsizlik kaynaklarına nasıl paylaştırılabileceğinin incelenmesidir (Saltelli vd., 2008). Amaç, model çıktısında hangi parametrelerin en etkili olduğuna niteliksel olarak karar vermektir. Parametre, sistemdeki katsayılardan biri veya başlangıç koşullarından biri olabilir. Parametrenin değerindeki küçük değişiklikler, çözümde büyük değişiklikler üretiyorsa, bu parametreye *duyarlıdır* denir (Martcheva, 2015).

Epidemiyolojide önemli statik nicelikler, diferansiyel denklem modelinin parametrelerine bağlıdır. Bu nicelikler; temel çoğalma sayısı, denge prevalansı ve denge insidansıdır. Burada denge prevalansı, sistem dengeye ulaştığında enfekte bireylerin toplam popülasyona oranı olup denge insidansı ise denge durumunda birim zamandaki yeni enfeksiyonların sayısıdır. Genellikle bu niceliklerin parametrelerdeki değişikliklere nasıl tepki verdiğini bilmek isteriz. Bir p parametresine göre Q çıktı miktarındaki değişiklikler, bu çıktının parametreye göre türevi ile ölçülür. Yani ilk olarak duyarlılık analizi, belirli bir girdinin, belirli bir çıktı üzerindeki etkisinin yerel bir ölçüsü olarak düşünülmüştür (Martcheva, 2015). Lokal duyarlılık analizi denilen bu durum, girdi faktörleri çok az belirsizlikle bilindiğinde, çıktı fonksiyonunun girdi faktörlerine göre kısmi türevi yardımıyla elde edilir (Marino vd., 2008). Bir p parametresine göre Q çıktı miktarındaki değişiklik duyarlılık indeksi ile hesaplanır. Duyarlılık indeksi

$$\mathcal{Z}_p^Q = \frac{p}{Q}\frac{\partial Q}{\partial p}$$

ile temsil edilir. Lokal duyarlılık analizi, bir girdi değerindeki (parametre) değişimden kaynaklanan çıktı değerlerindeki değişimi inceleyen bir duyarlılık analizidir. Global duyarlılık analizi ise parametrelerin aralıkları üzerindeki tüm parametre değerlerindeki değişikliklerden kaynaklanan çıktı değerlerindeki değişimi inceler (Martcheva, 2015).

Bu bölümde, temel çoğalma sayısı ile bağlantısı olan her model parametresinin duyarlılık indeksi hesaplanacaktır. Bu indeks, modeldeki her parametrenin, COVID-19 bulaşmasını gösteren göreceli önemini gösterir. İndeks, müdahalenin hedefi olarak kullanılan temel çoğalma sayısı üzerinde en büyük etkiye sahip parametreyi bulmak için

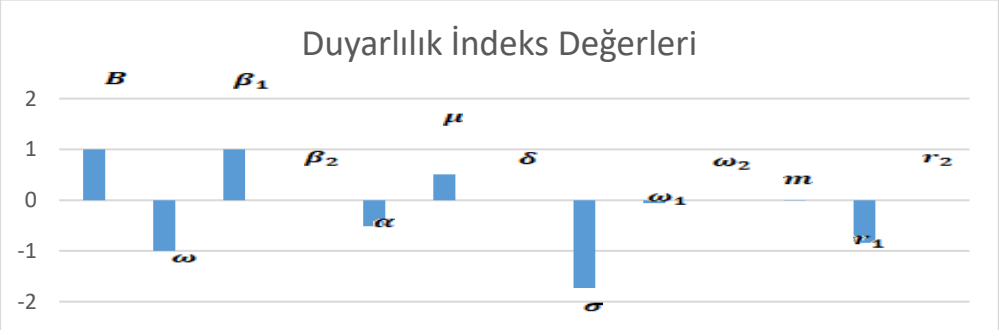
kullanılır. Temel çoğalma sayısı üzerinde büyük etkisi olan parametreler, COVID-19 salgınında önemli bir etkiye sahiptir (Rangkuti, 2022).

Şimdi $\mathcal{R}_{01}$ ve $\mathcal{R}_{02}$'nin modelin tüm parametrelerine göre duyarlılık indeksleri hesaplanmış ve Çizelge 7.1 de verilmiştir.

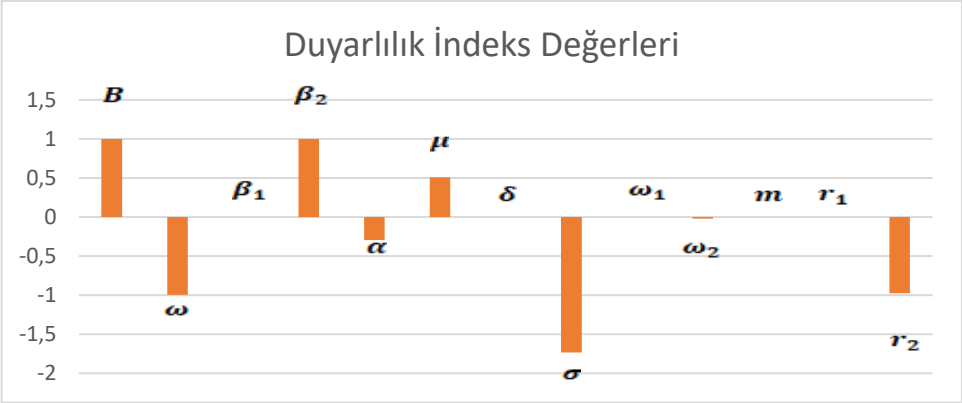
Çizelge 7.1 $\mathcal{R}_{01}$ ve $\mathcal{R}_{02}$'nin tüm model parametrelerine göre duyarlılık indeksleri

Parametre	Değer	Duyarlılık İndeks Değeri ($\mathcal{R}_{01}$)	Yorum	Duyarlılık İndeks Değeri ($\mathcal{R}_{02}$)	Yorum
B	2993	1	Pozitif	1	Pozitif
ω	0.00003535	-0.9971	Negatif	-0.99635	Negatif
β_1	0.000000001167817614	1	Pozitif	0	Nötr
β_2	0.000000007368542050	0	Nötr	1	Pozitif
α	0.012	-0.5116	Negatif	-0.297	Negatif
μ	0.005	0.5084	Pozitif	0.5084	Pozitif
δ	0.0027	0	Nötr	0	Nötr
σ	0.9	-1.7320	Negatif	-1.7320	Negatif
ω_1	0.005579	-0.0568	Negatif	0	Nötr
ω_2	0.002286	0	Nötr	-0.02234	Negatif
m	0.009308731535398908	-0.0948	Negatif	0	Nötr
r_1	0.0833	-0.8481	Negatif	0	Nötr
r_2	0.1	0	Nötr	-0.9773	Negatif

Duyarlılık indeks değerleri yardımıyla $\mathcal{R}_{01}$ve $\mathcal{R}_{02}$ için aşağıdaki indeks grafikleri elde edilmiştir,



Şekil 7.1 $\mathcal{R}_{01}$ temel çoğalma sayısı ve parametrelerin duyarlılık indeks değerleri



Şekil 7.2 $\mathcal{R}_{02}$ temel çoğalma sayısı ve parametrelerin duyarlılık indeks değerleri

B, β_1, μ parametreleri $\mathcal{R}_{01}$ için ve B, β_2, μ parametreleri de $\mathcal{R}_{02}$ için pozitif duyarlılık indeksine sahiptir. Pozitif duyarlılık indeksleri temel çoğalma sayılarındaki artışın anlamlı olduğunu göstermektedir. Yani diğer parametrelerin değeri korunurken parametrenin değerinin arttırılması (veya azaltılması) temel çoğalma sayısında artışlara (veya azalmalara) yol açacaktır. $\omega, \alpha, \sigma, \omega_1, m, r_1$ parametreleri $\mathcal{R}_{01}$ için ve $\omega, \alpha, \sigma, \omega_2, r_2$ parametreleri de $\mathcal{R}_{02}$ için negatif duyarlılık indeksine sahiptir. Negatif duyarlılık indeksleri temel çoğalma sayılarındaki artışın negatif anlamlılığa sahip olduğunu göstermektedir. Başka bir deyişle, diğer parametrelerin değerleri sabit kalırken parametrenin değerinin arttırılması (veya azaltılması) temel çoğalma sayılarında azalmalara (veya artışlara) neden olacaktır.

Sonuç olarak, B, β_1, μ parametrelerinin $\mathcal{R}_{01}$ için ve B, β_2, μ parametrelerinin de $\mathcal{R}_{02}$ için pozitif değerleri, parametre değerlerinin arttırılmasıyla hastalığın tamamen duyarlı bir popülasyonda birincil bir vaka tarafından üretilecek ikincil vakaların ortalama sayısının da artacağını göstermektedir. Aynı şekilde, $\omega, \alpha, \sigma, \omega_1, m, r_1$ parametrelerinin $\mathcal{R}_{01}$ için ve $\omega, \alpha, \sigma, \omega_2, r_2$ parametrelerinin de $\mathcal{R}_{02}$ için negatif değerleri, parametre değerlerinin arttırılmasıyla (azaltılmasıyla) hastalığın tamamen duyarlı bir popülasyonda birincil bir vaka tarafından üretilecek ikincil vakaların ortalama sayısının da azalacağını (artacağını) göstermektedir.

$\mathcal{R}_{01}$ ve $\mathcal{R}_{02}$ temel çoğalma sayılarının en duyarlı olduğu parametre σ (aşı etkinliği) olup, bu parametre değerinin azaltılmasıyla, hastalığın bütünüyle duyarlı bir toplumda bir hastadan bulaşan sekonder olguların ortalama sayısının da artacağını göstermektedir. Bu

ise aşı etkinliği azaldıkça hasta bir kişinin hastalığı birden fazla kişiye bulaştırabileceği ve zamanla hastalığın toplumda giderek yayılacağını göstermektedir.

8. SİMÜLASYONLAR

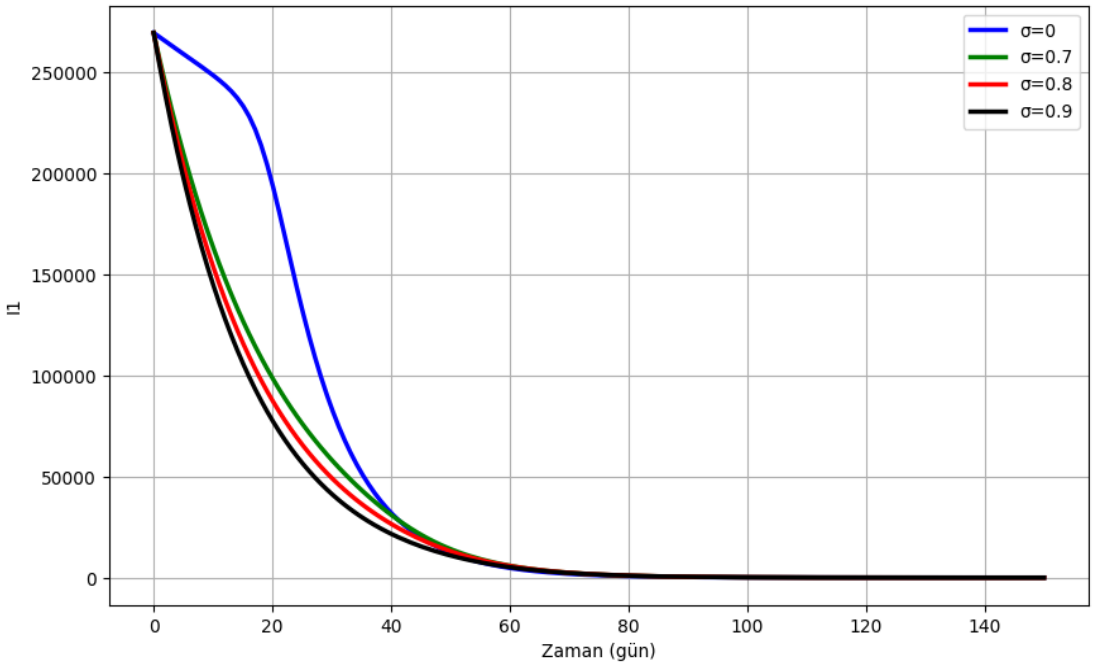
Bu bölümde model dinamiğinin altında yatan temel mekanizmaları göstermek ve analitik sonuçları desteklemek amacıyla model sisteminin dinamik davranışını gösteren çeşitli grafiksel gösterimler sunulmaktadır. Burada,

$$S(0) = 26195740, \quad V(0) = 51202223, \quad I_1(0) = 269725,$$
$$I_2(0) = 2724, \qquad R(0) = 7009861$$

başlangıç koşulları dikkate alınmaktadır.

Simülasyon 1.

Burada aşı etkinliği (σ) parametresinin farklı değerleri için orijinal virüs ile enfekte sınıf (I_1) ve mutant virüs ile enfekte sınıf (I_2) bölmelerinin davranışlarının grafiksel gösterimleri ve salgına etkileri yorumlanmaktadır.



Şekil 8.1 σ'nın farklı değerleri için orijinal virüsün yayılma dinamiği

Şekil 8.1 ile aşı etkinliği (σ) parametresinin farklı değerleri için I_1'in zaman içerisindeki değişimi incelenmektedir. Bu analiz, aşı etkinliğinin orijinal virüs ile enfekte

salgının kontrolü ve enfeksiyonun popülasyon üzerindeki etkileri açısından oldukça önemlidir.

Tüm eğriler 0. günde aynı noktadan başlamış ve başlangıçta popülasyonda aşılanmamış veya aşıdan etkilenmeyen geniş bir enfekte birey sayısının olduğu gösterilmektedir. Bu salgının başında virüsün hızla yayıldığını ve enfekte bireylerin hızla arttığını ortaya koymaktadır.

$\sigma = 0$, aşı etkinliğinin sıfır olduğu durumu, yani popülasyonun tamamen aşısız olduğu senaryoyu temsil eder. Enfeksiyon, başlangıçta toplumda etkin bir şekilde varlığını sürdürmekte, ardından azalmakta, ancak tamamen yok olması daha uzun bir süreç almaktadır. Bu senaryo, aşının olmadığı durumlarda virüsün uzun süre toplumu etkilediğini göstermektedir. Bu durumda enfekte bireylerin sayısı ancak daha uzun sürede azalmaktadır. Bu durumda enfekte bireylerin sayısındaki düşüş daha uzun sürede gerçekleşmekte ve bu da salgının daha uzun süreceğini ve daha fazla bireyi enfekte edeceğini göstermektedir.

$\sigma = 0.7$, enfekte bireylerin sayısında bir azalma sağlasa da bu azalma daha yavaş olmakta ve salgın popülasyon içinde daha uzun süre devam etmektedir.

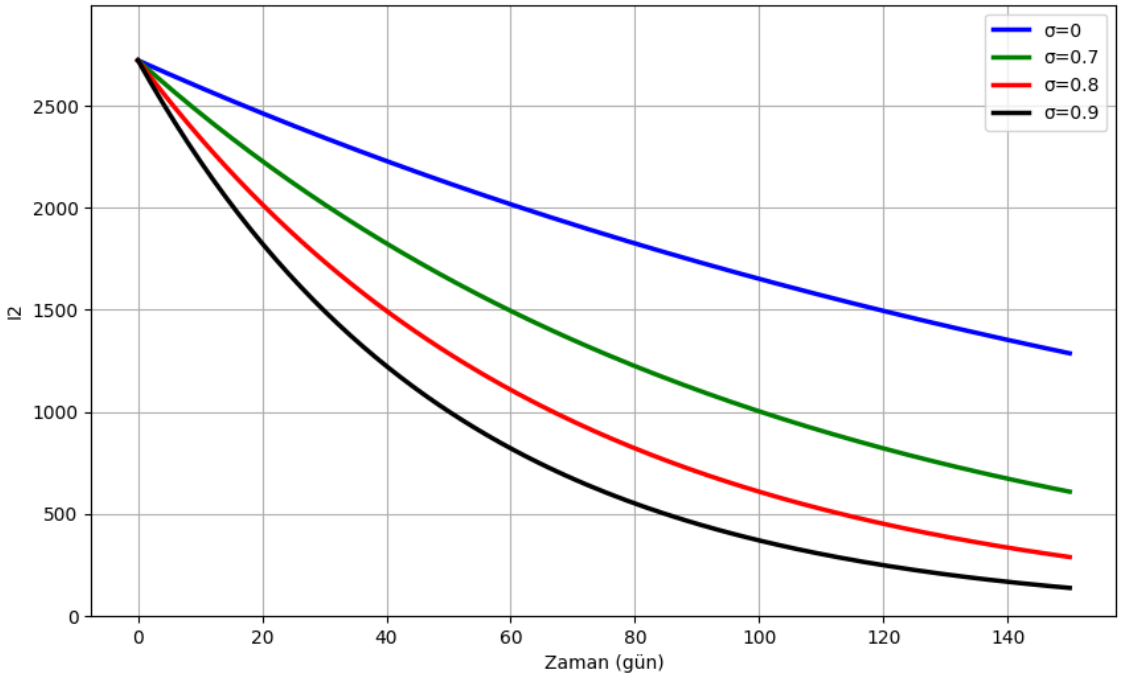
$\sigma = 0.8$, aşı etkinliği arttıkça enfekte bireylerin sayısının azalması daha da hızlanmaktadır. Bu değer ile enfeksiyonun daha kısa sürede sönümlendiği gözlemlenmektedir. Bu senaryo, toplumda yüksek etkinlikteki bir aşının uygulanmasının virüsün yayılımını kontrol altına almada ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır.

$\sigma = 0.9$, enfekte birey sayısının hızlı bir şekilde azaldığı, salgının daha kısa sürede kontrol altına alındığı görülmektedir. Bu durumda, etkinliği yüksek aşı uygulaması toplumun büyük bir kısmını korumakta ve virüsün hızla yok olmasını sağlamaktadır.

Grafik, aşı etkinliği ile enfekte birey sayısı arasındaki ilişkinin açık bir göstergesi olarak, aşının yaygın kullanımı ve etkinliğinin salgınların geleceği açısından hayati öneme sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Yüksek aşı etkinliği (σ) ile toplumda enfekte birey sayısı hızla azalmakta ve salgın daha kısa sürede sona ermektedir. Bu, hastaneler üzerindeki yükün hafifletilmesi, ekonomik etkilerin minimize edilmesi ve genel halk sağlığının korunması açısından önemlidir. Bu tür etkin bir aşı, yeni salgın dalgalarının önlenmesinde de kritik rol oynamaktadır. Düşük aşı etkinliği (σ), enfekte bireylerin daha yavaş bir şekilde azaldığını ve salgının daha uzun sürede kontrol altına alındığını göstermektedir. Bu enfeksiyonun daha uzun süre devam etmesine ve daha fazla insanın

etkilenmesine neden olabilir. Aşı etkinliğinin düşük olduğu senaryolar, yeni varyantların ortaya çıkmasına ve salgının yeniden yükselme riskine de işaret edebilir.

Sonuç olarak, aşı etkinliği ile salgının seyri arasında güçlü bir ilişki vardır. Daha etkili bir aşılama stratejisi hem salgının süresini kısaltmada hem de halk sağlığını korumada hayati rol oynar. Aşı etkinliği düşükse, enfekte bireylerin uzun süre salgının etkisinde kalma olasılığı artar ve salgının gelecekte daha uzun vadeli etkiler yaratma riski büyür.

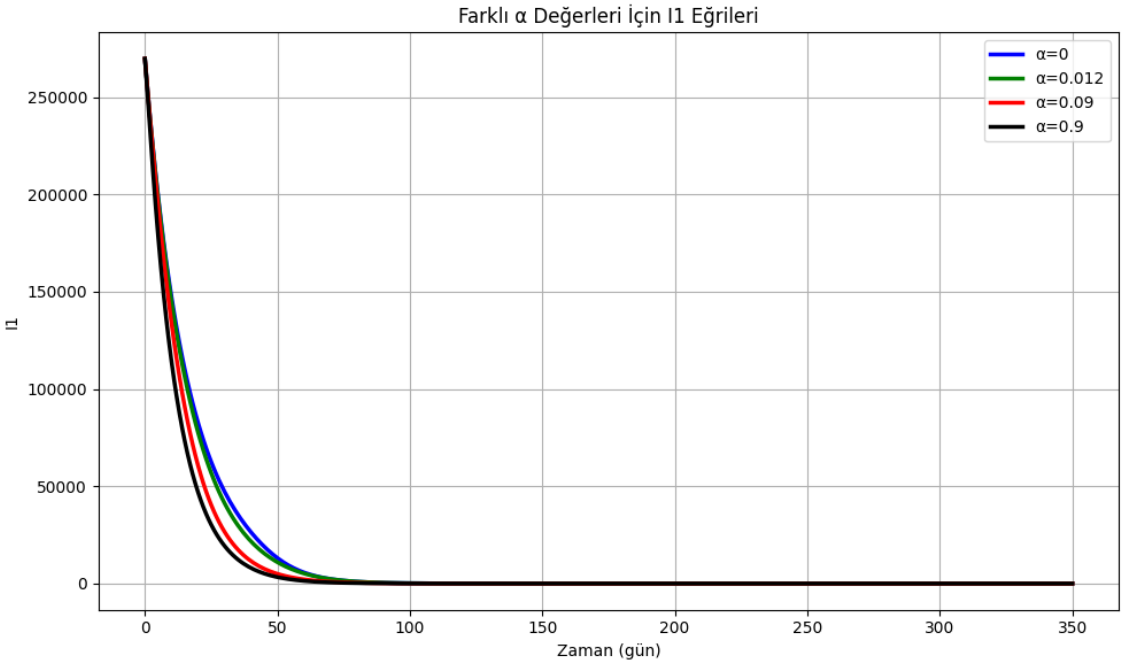


Şekil 8.2 σ'nın farklı değerleri için mutant virüsün yayılma dinamiği

Şekil 8.2. mutant virüs ile enfekte bireylerin sayısındaki değişim eğilimini göstermektedir. Aşılama yapılmazsa I_2, yaklaşık 40. gün civarında düşüş başlıyor. Aşılama durumunda ($\sigma = 0.7$), I_2 'nin düşüşü hızlanmaktadır. Aşılamanın, I_2 'yi azalttığı görülmektedir. Aşı etkinliği (σ), 0.7 olması durumunda bile salgın nedeniyle oluşan tıbbi kaynakların yükü büyük ölçüde azalmakta ve bu durum daha fazla insanın zamanında tıbbi tedavi almasına olanak tanıyarak ölüm oranlarını azaltacaktır. $\sigma = 0.8$ olması durumunda I_2 'nin düşüşü daha hızlanmakta ve $\sigma = 0.9$ iken I_2 'nin düşüşü yaklaşık 14. günde başlamakta ve 50. günden itibaren önemli azalış görülmektedir.

Simülasyon 2.

Burada duyarlı bireylerin aşılanma oranı (α) parametresinin farklı değerleri için orijinal virüs ile enfekte sınıf (I_1) ve mutant virüs ile enfekte sınıf (I_2) bölmelerinin davranışlarının grafiksel gösterimleri ve salgına etkileri yorumlanmaktadır.



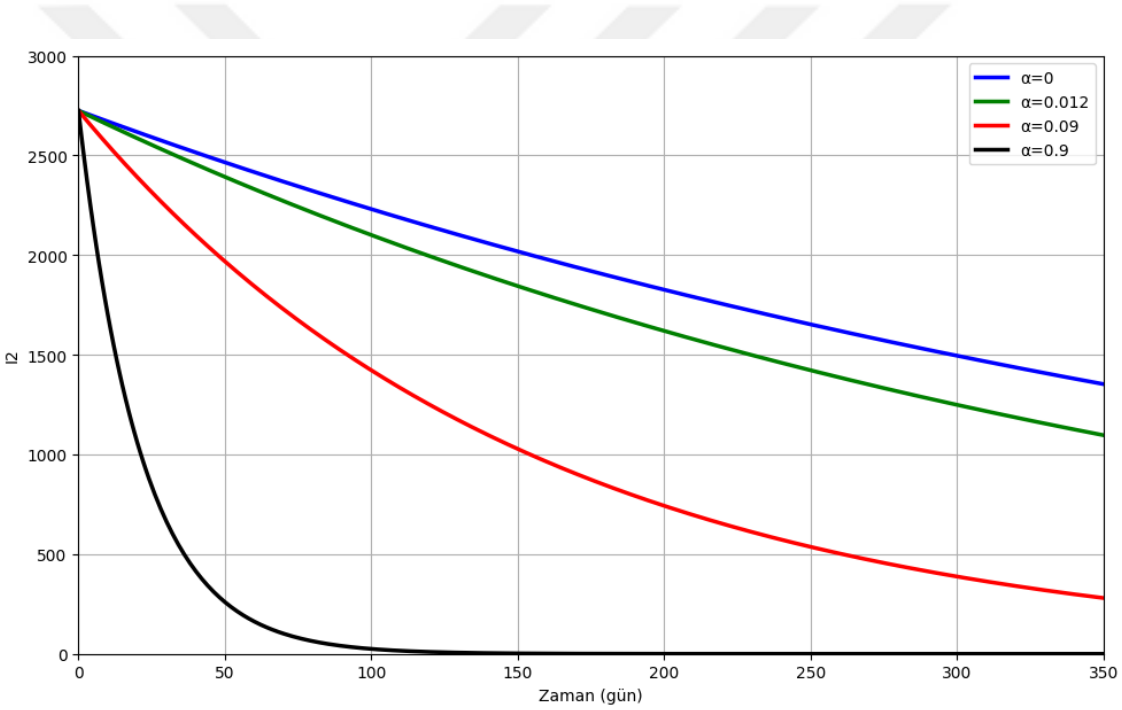
Şekil 8.3 α'nın farklı değerleri için orijinal virüsün yayılma dinamiği

Şekil 8.3 aşılanma oranı (α) parametresinin farklı değerleri için I_1 in zaman içerisindeki değişimini göstermektedir. Bu grafik, aşılamanın orijinal virüs ile enfekte bireylerin zamanla azalması üzerindeki etkisini açıkça göstermektedir. Aşılanma oranı ne kadar yüksek olursa, orijinal virüs ile enfekte bireylerin sistemden o kadar hızlı çıkarıldığı gözlemlenmektedir. Bu durum, aşılamanın toplum sağlığı üzerindeki önemli rolünü ve enfeksiyonun kontrol altına alınmasındaki etkinliğini vurgulamaktadır.

Grafikteki tüm eğriler başlangıçta yüksek bir enfekte birey sayısıyla başlamakta ve zamanla azalmaktadır. Her durumda enfekte birey sayısı sıfıra ulaşmaktadır. Bu, enfekte bireylerin zamanla iyileştiğini veya öldüğünü, dolayısıyla sistemde kalmadığını göstermektedir.

$\alpha = 0$ durumunda aşılanma olmadan orijinal virüs ile enfekte bireylerin sayısı daha yavaş bir düşüş göstermekte ve grafikte diğer eğrilerden bir miktar ayrışmaktadır. Bu durum, aşının uygulanmadığı senaryoda orijinal virüs ile enfekte bireylerin daha uzun süre sistemde kaldığını göstermektedir.

$\alpha = 0.012, \alpha = 0.09, \alpha = 0.9$ durumunda üç eğri birbirine çok yakın seyretmekte olup, aşılanma oranı arttıkça orijinal virüs ile enfekte birey sayısının daha hızlı bir şekilde azaldığını göstermektedir. $\alpha = 0.9$ gibi yüksek aşılanma oranları, orijinal virüs ile enfekte bireylerin sistemden en hızlı şekilde çıkmasına neden olmaktadır. Fakat düşük ve orta seviyelerdeki aşı oranları bile etkili bir şekilde enfekte birey sayısının azalmasına katkıda bulunmaktadır.



Şekil 8.4 α'nın farklı değerleri için mutant virüsün yayılma dinamiği

Grafikte, farklı α değerlerine göre I_2 çözüm eğrilerinin zamana bağlı değişimi gösterilmektedir. Yatay eksen zamanı (gün olarak) ifade ederken, dikey eksen I_2 değerlerini temsil etmektedir.

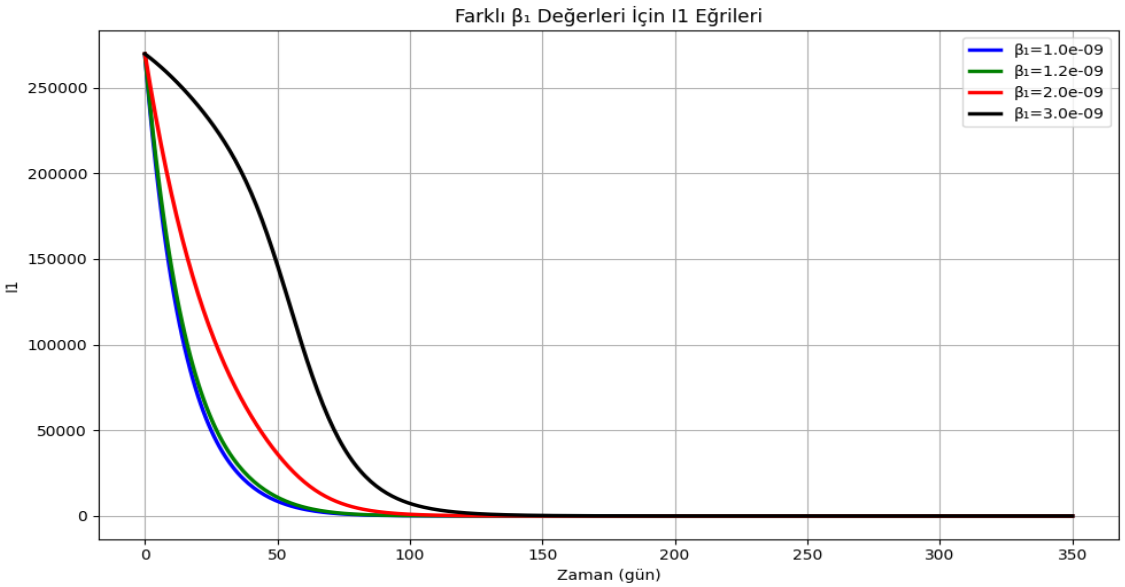
Mutant virüs ile enfekte sınıf, $\alpha = 0$ için enfekte bireylerin azalmay dirençli olduğunu gösteriyor. $\alpha = 0.012$ için daha hızlı bir azalma sergilemektedir. $\alpha = 0.09$ için eğri, diğer iki eğriye göre oldukça düşük seviyede kalmakta ve neredeyse yatay bir

doğrultuda devam etmektedir. Bu durum, α değeri arttıkça I_2'nin zamana bağlı değişiminin büyük ölçüde azaldığını ve sistemin daha dengeli bir hale geldiğini göstermektedir. $\alpha = 0.9$ için eğri, neredeyse sıfır seviyesinde kalmakta ve zaman ilerledikçe herhangi bir belirgin artış veya düşüş göstermemektedir. Bu, sistemin tamamen dengeye ulaştığı veya çok düşük bir değişim aralığında kaldığını ifade eder.

Sonuç olarak, grafik, α değerinin artmasıyla birlikte I_2'nin zamana bağlı değişiminde azalma ve sistemin daha kararlı hale geldiğini göstermektedir. Düşük α değerleri (özellikle $\alpha = 0$) düşüşe daha dirençli olurken, yüksek α değerlerinde sistemin kararlılığı artmakta ve değişim minimum düzeyde kalmaktadır.

Simülasyon 3.

Burada orijinal virüsün bulaşıcılık oranı (β_1) ve mutant virüsün bulaşıcılık oranı (β_2) parametrelerinin farklı değerleri için orijinal virüs ile enfekte sınıf (I_1) ve mutant virüs ile enfekte sınıf (I_2) bölmelerinin davranışlarının grafiksel gösterimleri ve salgına etkileri yorumlanmaktadır.



Şekil 8.5 β_1'in farklı değerleri için orjinal virüsün yayılma dinamiği

Şekil 8.5 de, orijinal virüsün bulaşıcılık oranı β_1'in farklı değerleri altında, orijinal virüs ile enfekte olan bireylerin (I_1) zaman içindeki sayısal değişimi incelenmektedir.

Yatay eksen zamanı (gün cinsinden) gösterirken, dikey eksen I_1, yani orijinal virüs ile enfekte birey sayısını temsil etmektedir.

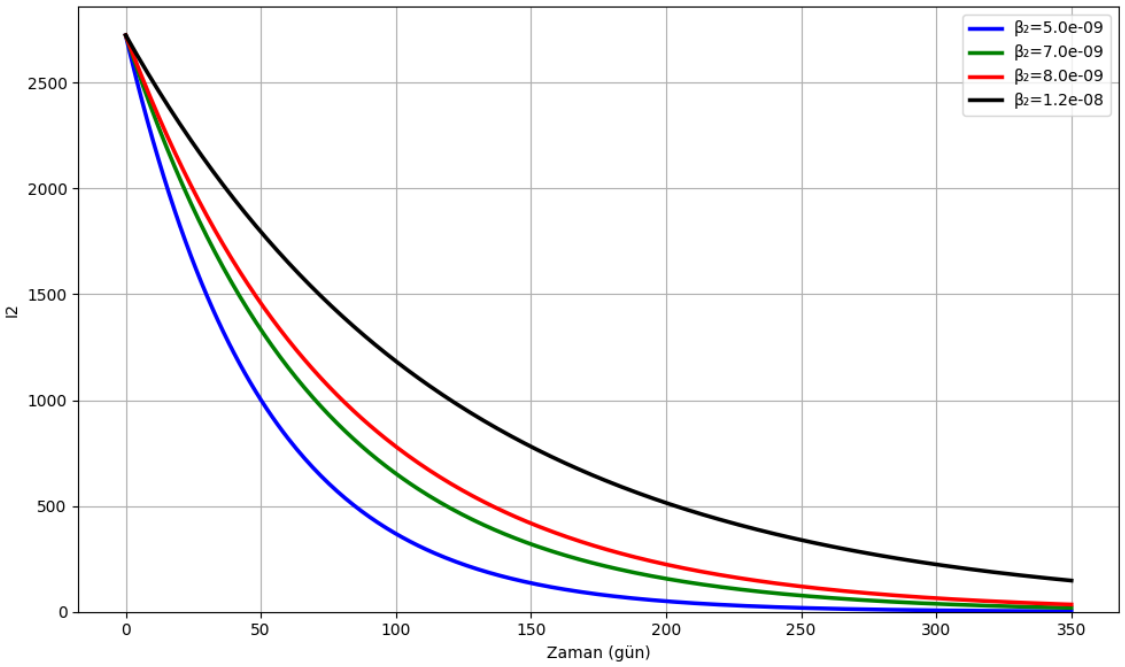
Grafik, orijinal virüs ile enfekte olan bireylerin zamanla azalacağını ve nihayetinde salgının sona ereceğini göstermektedir. Ancak, bulaşıcılık oranındaki artışlar, salgının süresini ve şiddetini önemli ölçüde etkiliyor. Düşük bulaşıcılık oranlarında, salgın daha hızlı kontrol altına alınabilirken, yüksek bulaşıcılık oranlarında salgının etkileri daha uzun sürmekte ve daha fazla birey etkilenmektedir.

$\beta_1 = 0.000000001$ durumunda virüsün bulaşıcılık oranı oldukça düşüktür. Bu, enfekte bireylerin sayısının başlangıçta hızlı bir şekilde düşmesini ve zaman içinde neredeyse sıfıra ulaşmasını sağlamaktadır. Bu durum, düşük bulaşıcılık oranında salgının hızla kontrol altına alınabileceğini göstermektedir.

$\beta_1 = 0.000000001167817614$ durumunda bulaşıcılık oranı biraz daha yüksek ve enfekte birey sayısında azalma daha yavaş gerçekleşmektedir. Oranın az miktarda artmasıyla birlikte, virüsün yayılma hızının da artmış olduğu gözlemlenmektedir. Bu durumda salgının kontrol altına alınması biraz daha uzun sürmektedir.

$\beta_1 = 0.000000002$ değeri salgının daha geniş bir kitleye bulaşmasını ve enfekte bireylerin daha uzun bir süre boyunca sistemde kalmasına neden olmaktadır. Enfekte bireylerin azalma hızı nispeten daha yavaş gerçekleşmektedir. Bu senaryoda virüsün daha yüksek bulaşıcılık oranı, salgının daha uzun süre devam edeceğini ve daha fazla bireyin enfekte olacağını göstermektedir.

$\beta_1 = 0.000000003$ en yüksek bulaşıcılık oranına sahip bu senaryoda, enfekte bireylerin sayısındaki düşüş en yavaş gerçekleşmektedir. Enfekte bireylerin sayısı başlangıçta daha yüksek kalıyor ve uzun süre sıfıra ulaşmamaktadır. Bu durum, bulaşıcılık oranının yüksek olduğu bir senaryoda salgının daha uzun süre devam edeceğini, dolayısıyla daha fazla bireyin enfekte kalacağını ve salgının kontrolünün daha zor olacağını göstermektedir.



Şekil 8.6. β_2'nin farklı değerleri için mutant virüsün yayılma dinamiği

Şekil 8.6 ile mutant virüsün bulaşıcılık oranı β_2'nin farklı değerleri altında, mutant virüs ile enfekte olan bireylerin (I_2) zaman içindeki sayısal değişimi incelenmektedir. Yatay eksen zamanı (gün cinsinden) gösterirken, dikey eksen enfekte birey sayısını (I_2) ifade etmektedir. Bu grafik, mutant virüsün yayılma dinamiklerini ve bulaşıcılık oranındaki farklılıkların salgının gidişatını nasıl etkilediğini göstermektedir.

Grafik, mutant virüsün bulaşıcılık oranındaki artışın, salgının zirve noktası, süresi ve şiddetini belirleyen en kritik faktörlerden biri olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Daha düşük bulaşıcılık oranlarında salgın daha hafif seyretmekte ve daha uzun sürede sona ermektedir. Ancak bulaşıcılık oranı arttıkça, salgın çok daha hızlı bir şekilde yayılmakta, enfekte birey sayısı daha yüksek bir zirveye ulaşmakta ve toplumun büyük bir kısmını kısa sürede etkileyerek sağlık sistemleri üzerinde büyük bir yük oluşturma potansiyeli taşımaktadır.

$\beta_2 = 0.000000005$, en düşük bulaşıcılık oranı olan bu senaryoda, enfekte birey sayısı oldukça erken bir azalış göstermektedir. Bu bulaşıcılık oranı ile mutant virüsün yayılması, salgının daha hafif geçeceğini ve daha az bireyin enfekte olacağını göstermektedir.

$\beta_2 = 0.000000007$ değerinde enfekte birey sayısı daha yavaş düşmektedir. Enfekte birey sayısının daha yüksek olması virüsün hızlı bir şekilde yayılacağını ve kısa sürede daha fazla bireyi etkileyebileceğini göstermektedir.

$\beta_2 = 0.000000008$ değerinde salgının yayılma hızı, bulaşıcılık oranındaki artışa bağlı olarak daha fazla bireyi enfekte ediyor ve sağlık sistemleri üzerinde daha büyük bir baskı oluşturmaktadır.

$\beta_2 = 0.000000012$, en yüksek bulaşıcılık oranı ile enfekte bireyler daha uzun süre sistemde kalmaktadır. Bu bulaşıcılık oranında, mutant virüsün hızla yayıldığı ve çok sayıda bireyi etkilediği görülmektedir. Bu, virüsün son derece bulaşıcı olduğu ve salgının daha uzun sürede sönümlendiğini göstermektedir.

9. OPTİMAL KONTROL

Bu bölümde zamana bağlı kontrollerin (3.1) sistemi ile modellenen COVID-19 dinamiği üzerindeki etkisi optimal kontrol teorisi yardımıyla analiz edilecektir. Salgının hangi koşullar altında kontrol edilebileceğini veya azaltılabileceğini anlamak için optimal kontrol teorisi uygulanmaktadır. Model (3.1) $u_1(t)$, $u_2(t)$, $u_3(t)$ ve $u_4(t)$ ile gösterilen zamana bağlı dört kontrolün dahil edilmesi ile optimal kontrol modeli elde edilecek şekilde yeniden yapılandırılarak aşağıdaki (9.1) sistemine dönüştürülmektedir. Çalışmamızda notasyon basitliği için $u_1 = u_1(t)$, $u_2 = u_2(t)$, $u_3 = u_3(t)$, $u_4 = u_4(t)$ olarak alınmaktadır. Salgına bağlı oluşacak etkileri analiz etmek için kontrol önlemleri olarak halk sağlığı eğitimi, aşılama, tedavi ve izolasyonu dikkate alan bir optimal kontrol problemi formüle edilmektedir. Çeşitli kontrol önlemlerinin hastalık dinamikleri üzerindeki etkisini araştırmak için dört farklı senaryo; yani tek, çift, üçlü ve dörtlü kontrol müdahaleleri incelenmektedir. Son olarak, her vakanın grafiksel yorumu ayrıntılı olarak tasvir edilmekte ve tartışılmaktadır. Simülasyon sonuçları, hastalığı en aza indirmek için tekli, çiftli ve üçlü senaryoların uygulanmasının etkili olduğunu göstermesine rağmen, en etkili durumun, tüm kontrol önlemlerini aynı anda uygulayan dörtlü senaryo olduğunu ortaya koymaktadır. Aşağıda dört kontrol önlemi açıklandı.

1. Halk Sağlığı Eğitimi $(u_1(t))$. COVID-19 etkeni (SARS-CoV-2) zoonotik kaynaklı bir virüstür. İnsandan insana damlacık, temas ve bazı durumlarda aerosol (solunum partikülleri) yoluyla bulaşır. Bu nedenle, COVID-19 varlığı düşünülen vakalara standart, damlacık ve temas izolasyonu önlemleri alınmalıdır. Bu nedenle u_1 kontrolü, COVID-19 salgınında düzenli olarak el yıkamanın, dezenfektan ve maske kullanımının, vakaların yüksek olduğu yerlerde toplanmaktan kaçınmanın, seyahatleri kısıtlamanın, sosyal mesafenin önemi hakkında insanları eğitmeye yönelik halk sağlığı eğitimi çabasını temsil eder. Halk sağlığı eğitimi çabası, sosyal medya, televizyon gibi iletişim kanalları vasıtasıyla halkı eğitmeyi içerir. Yani u_1 kontrolü, duyarlı bireylere tüm medya kuruluşları aracılığıyla farkındalık yaratmaya yönelik çabaları ifade eder. Böylece, nüfusun bir kısmının önleyici tedbirler alma konusunda farkındalığa sahip olacağı varsayılır. Böylece farkındalığa sahip duyarlı bireylerin enfeksiyon oranı $(1 - u_1)\,\beta_1 SI_1$ ve $(1 - u_1)\,\beta_2 SI_2$ şeklinde değişir.

2. Aşılama $(u_2(t))$. Hastalığın ciddiyeti nedeniyle, sürekli aşılama politikası, gelişmekte olan herhangi bir ülke için hem sosyal hem de ekonomik bağlamda iyi bir seçim olmayabilir. Yani nüfusun büyük bir kısmı için aşı sağlamak maliyetli ve zordur. Bu zorluklar nedeni ile aşılamanın toplumda hangi ağırlıkta ve ne zaman uygulanması gerektiğine cevap bulunmalıdır. Böylece en az maliyetle en fazla duyarlı birey aşılanmış olur. Dolayısıyla, aşılanmış duyarlı birey sayısı $\alpha(1-u_2)S$ olarak değiştirilir.

3. Tedavi $(u_3(t))$. Orijinal virüs ile enfekte bireylere tedavi sağlanması hastalığın ilerlemesini engeller. Tedavi sağlandığında teşhis, ilaçlar, hastaneye yatış, sağlık bakımı ve diğer ilgili maliyetler söz konusudur. Enfeksiyon tedavisinin geliştirilmesi için u_3 kontrolü ele alınmaktadır. Tedavi politikasını, (9.1) sistemi $r_1(1-u_3)I_1$ ile temsil etmektedir.

4. İzolasyon $(u_4(t))$. İzolasyon, COVID-19'un yayılmasını kontrol etmek için bir önleme yöntemidir. Bu kontrol, mutant virüs ile enfekte sınıfın, hasta olmayan insanlardan ayırılmasını yani izolasyonunu ifade eder. Mutasyonlu virüsün daha bulaşıcı olabileceği ve orijinal virüs ile karşılaştırıldığında aşılamanın enfeksiyonu önlemede daha az etkili olabileceği bildirilmektedir (Ren vd., 2022). Mutasyonlu virüsün hızlı bir büyüme avantajına sahip olabileceği düşünülmektedir (WHO, 2021). Bu nedenle izolasyon kontrolü bu bölmeye uygulanmaktadır. İzolasyon kontrolü denklem sistemine $r_2(1-u_4)I_2$ şeklinde dahil edilmektedir.

Yukarıda belirtilen dört kontrol değişkeninin dahil edilmesi ile (3.1) sistemi, aşağıdaki COVID-19 kontrol modeli olarak yeniden yazılırsa,

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= B - \omega S - (1-u_1)\beta_1 S I_1 - (1-u_1)\beta_2 S I_2 - \alpha(1-u_2)S + \mu V + \delta R \\
\frac{dV}{dt} &= -\omega V - (1-\sigma)\beta_1 V I_1 - (1-\sigma)\beta_2 V I_2 + \alpha(1-u_2)S - \mu V \\
\frac{dI_1}{dt} &= -\omega I_1 - \omega_1 I_1 - m I_1 - r_1(1-u_3)I_1 + (1-u_1)\beta_1 S I_1 + (1-\sigma)\beta_1 V I_1 \\
\frac{dI_2}{dt} &= -\omega I_2 - \omega_2 I_2 + m I_1 - r_2(1-u_4)I_2 + (1-u_1)\beta_2 S I_2 + (1-\sigma)\beta_2 V I_2 \\
\frac{dR}{dt} &= -\omega R + r_1(1-u_3)I_1 + r_2(1-u_4)I_2 - \delta R
\end{aligned} \tag{9.1}$$

elde edilir. Bu sisteme ait hedef fonksiyoneli;

$$I(u_1,u_2,u_3,u_4) = \int_0^T \left[A_1 I_1 + A_2 I_2 + \frac{1}{2}(A_3 u_1^2 + A_4 u_2^2 + A_5 u_3^2 + A_6 u_4^2)\right] dt \tag{9.2}$$

şeklindedir. Hedef fonksiyoneli, yani $[0,T]$ zaman aralığında toplam maliyet; hastalığın kendisinin neden olduğu maliyet, eğitim, aşılama, tedavi ve izolasyon çabalarının neden

olduğu maliyetten oluşmaktadır. Hastalık maliyeti, orijinal virüs ve mutant virüs ile enfekte olan bireylerin sayısıyla orantılı olarak

$$\int_0^T (A_1 I_1 + A_2 I_2) dt$$

alınır. Kontrol maliyetinin modellenmesi daha hassas bir konudur. Aşılama sürecindeki maliyet, nüfusun daha büyük bir bölümünü kapsaması nedeniyle nispeten daha yüksek çaba ve harcama gerektirmektedir. Örneğin, nüfusun ilk bölümünü hedef alan aşılama çalışmaları bir sonraki bölüme göre daha az olacaktır. Bu nedenle, aşılama sürecinin yüksek maliyetini temsil etmek üzere aşılama kontrolünde ikinci dereceden form dikkate alınmaktadır. Yani, aşılama sürecine dahil olan maliyet,

$$\int_0^T A_4 u_2^2 \, dt$$

olarak alınır. Ayrıca, tedavi, izolasyon ve eğitim maliyetinin doğrusal olmadığı ve kuadratik bir yapıya sahip olduğu varsayılmaktadır. Sonuç olarak, diğer kontrol maliyetleri,

$$\int_0^T (A_3 u_1^2 + A_5 u_3^2 + A_6 u_4^2) \, dt$$

biçiminde olur. Ayrıca, kontrol maliyetlerinin önündeki $1/2$ çarpanı hesaplamada kolaylık sağlaması içindir. Burada $A_1, A_2, A_3, A_4, A_5, A_6$ ağırlık parametreleridir. Gözlemlerimizin ana amacı,

$$I(u_1, u_2, u_3, u_4) = \min_{\Omega} \{I(u_1, u_2, u_3, u_4)\} \tag{9.3}$$

olacak şekilde $u_i^*, \ i = 1, 2, 3, 4$ optimal kontrol değişkenlerini aramaktır. Böylece minimum çaba ile maksimum fayda elde edilir, yani hastalık yükü katlanılan maliyete karşılık düşük olur. Ele alınan probleme karşılık gelen kabul edilebilir kontrol kümesi,

$$\Omega = \{(u_1, u_2, u_3, u_4) : [0, T] \to [0,1], (u_1, u_2, u_3, u_4) \text{ Lebesgue ölçülebilirdir}\} \tag{9.4}$$

ile verilir.

9.1 Optimal Kontrolün Varlığı

Bu bölümde, (9.1) sistemi için optimal kontrolün varlığı incelenmektedir. Sonlu zaman aralığında (9.1) sisteminin çözümlerinin sınırlılığı, optimal kontrolün varlığını ve optimal sistemin tekliğini kanıtlamak için gereklidir. Sistemin epidemiyolojik olarak

anlamlı olabilmesi için, tüm durum değişkenlerinin tüm zamanlar için negatif olmadığını kanıtlamak önemlidir. Başka bir deyişle, (9.1) sisteminin negatif olmayan başlangıç verilerine sahip çözümleri $t > 0$ için negatif olmayan olarak kalmalıdır. Tüm çözümlerin $t > 0$ için negatif olmadığını göstermek için, (9.1) sisteminde verilen ilk denklem göz önüne alınırsa,

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= B - \omega S - (1-u_1)\beta_1 S I_1 - (1-u_1)\beta_2 S I_2 - \alpha(1-u_2)S + \mu V + \delta R \\ &\geq -\omega S - (1-u_1)\beta_1 S I_1 - (1-u_1)\beta_2 S I_2 - \alpha(1-u_2)S \\ &= -[\omega + (1-u_1)\beta_1 I_1 + (1-u_1)\beta_2 I_2 + \alpha(1-u_2)]S\end{aligned}$$

eşitsizliği elde edilir. Buradan

$$\frac{dS}{S} \geq -[\omega + (1-u_1)\beta_1 I_1 + (1-u_1)\beta_2 I_2 + \alpha(1-u_2)]dt$$

yazılabilir. Her iki tarafın 0'dan t'ye integrali alınırsa

$$S(t) \geq S(0)e^{-\int_0^t [\omega + (1-u_1)\beta_1 I_1 + (1-u_1)\beta_2 I_2 + \alpha(1-u_2)]dt} \geq 0$$

olur. (9.1) sistemine ait diğer denklemler de benzer şekilde ele alınırsa,

$$V(t) \geq V(0)e^{-\int_0^t [\omega + (1-\sigma)\beta_1 I_1 + (1-\sigma)\beta_2 I_2 + \mu]dt} \geq 0,$$

$$I_1(t) \geq I_1(0)e^{-\int_0^t [\omega + \omega_1 + m + r_1(1-u_3)]dt} \geq 0,$$

$$I_2(t) \geq I_2(0)e^{-\int_0^t [\omega - \omega_2 - r_2(1-u_4)]dt} \geq 0,$$

$$R(t) \geq R(0)e^{-\int_0^t (\omega+\delta)dt} \geq R(0)e^{-(\omega+\delta)t} \geq 0,$$

elde edilir. Böylece, her $t > 0$ için (9.1) sisteminin çözümleri negatif değildir.

Çözümlerin üst sınırlarını belirlemek için, toplam nüfus büyüklüğünü (N) temsil eden bir denklem ele alınsın. (9.1) sistemindeki tüm denklemlerin toplanmasıyla elde edilen toplam nüfusun değişim oranı,

$$\frac{dN}{dt} = B - \omega N - \omega_1 I_1 - \omega_2 I_2 \leq B - \omega N$$

ile verilir. Eğer $N(0) \leq \frac{B}{\omega}$ ise

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

olduğundan, N üstten $\frac{B}{\omega}$ ile sınırlı ve $\frac{B}{\omega} \leq N(0)$ ve dolayısıyla

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

olduğundan, N üstten $N(0)$ ile sınırlıdır. Dolayısıyla N, üstten $\max\left\{N(0), \frac{B}{\omega}\right\}$ ile sınırlıdır. Sistemdeki tüm durum değişkenleri negatif olmayan olduğundan, N'nin üst sınırı aynı zamanda S, V, I_2, I_2 ve R için de üst sınırdır.

Bu bölümün geri kalanı, her bir durum değişkenine ilişkin çözümlerin sınırlı olduğu varsayımıyla optimal kontrolün varlığının kanıtlanmasına ayrılmıştır. Sırasıyla, $\vec{x} = [S, V, I_2, I_2, R]^T$ ve $\vec{u} = [u_1, u_2, u_3, u_4]^T$ durum değişkenleri ve kontrollere ait vektörleri göstersin.

Teorem 9.1.1. (9.1) sistemi için bir optimal kontrol $(u_1^*, u_2^*, u_3^*, u_4^*)$ vardır.

İspat. Teoremin doğruluğunu göstermek için Fleming ve Rishel, (2012) de yer alan Teorem 4.1 ve Sonuç 4.1 koşullarının epidemik modellere uyarlaması olan Gao ve Huang'ın (2018) çalışmasındaki Teorem 3.1 ele alınmaktadır. (9.1) sisteminin sağ taraf fonksiyonları $r(t, \vec{x}, \vec{u})$ ile gösterilsin. Aşağıdaki koşulların sağlandığı gösterilmelidir:

i. r, C^1 sınıfındandır ve sabit bir C için,

$$|r(t, 0, 0)| \leq C,$$
$$|r_{\vec{x}}(t, \vec{x}, \vec{u})| \leq C(1 + |\vec{u}|),$$
$$|r_{\vec{u}}(t, \vec{x}, \vec{u})| \leq C,$$

sağlanır,

ii. Ω'da bulunan kontrollere karşılık gelen (9.1) sistemine ait tüm çözümlerin kabul edilebilir Ψ kümesi boştan farklıdır,

iii. $r(t, \vec{x}, \vec{u}) = a(t, \vec{x}) + b(t, \vec{x})\vec{u}$,

iv. Kontrol kümesi,

$$U = [0, u_{1max}] \times [0, u_{2max}] \times [0, u_{3max}] \times [0, u_{4max}]$$

kapalı, konveks ve kompakttır.

v. Amaç fonksiyonelinin integrali U 'da konvekstir.

Öncelikle $r(t, \vec{x}, \vec{u})$ eşiti yazılsın;

$$r(t, \vec{x}, \vec{u}) = \begin{pmatrix} B - \omega S - (1-u_1)\beta_1 S I_1 - (1-u_1)\beta_2 S I_2 - \alpha(1-u_2)S + \mu V + \delta R \\ -\omega V - (1-\sigma)\beta_1 V I_1 - (1-\sigma)\beta_2 V I_2 + \alpha(1-u_2)S - \mu V \\ -\omega I_1 - \omega_1 I_1 - m I_1 - r_1(1-u_3)I_1 + (1-u_1)\beta_1 S I_1 + (1-\sigma)\beta_1 V I_1 \\ -\omega I_2 - \omega_2 I_2 + m I_1 - r_2(1-u_4)I_2 + (1-u_1)\beta_2 S I_2 + (1-\sigma)\beta_2 V I_2 \\ -\omega R + r_1(1-u_3)I_1 + r_2(1-u_4)I_2 - \delta R \end{pmatrix}$$

Buradan $r(t, \vec{x}, \vec{u})$'nin C^1 sınıfından ve $|r(t, 0, 0)| = B$ olduğu görülür. Ayrıca,

$$|r_{\vec{x}}(t,\vec{x},\vec{u})|$$

$$= \left| \begin{pmatrix} a_{11} & \mu & -(1-u_1)\,\beta_1 S & -(1-u_1)\,\beta_2 S & \delta \\ \alpha(1-u_2) & a_{22} & -(1-\sigma)\beta_1 V & -(1-\sigma)\beta_2 V & 0 \\ (1-u_1)\beta_1 I_1 & (1-\sigma)\beta_1 I_1 & a_{33} & 0 & 0 \\ (1-u_1)\beta_2 I_2 & (1-\sigma)\beta_2 I_2 & m & a_{44} & 0 \\ 0 & 0 & r_1(1-u_3) & r_2(1-u_4) & -\omega-\delta \end{pmatrix} \right|$$

$$a_{11} = -\omega - (1-u_1)\,\beta_1 I_1 - (1-u_1)\,\beta_2 I_2 - \alpha(1-u_2),$$

$$a_{22} = -\omega - (1-\sigma)\beta_1 I_1 - (1-\sigma)\beta_2 I_2 - \mu,$$

$$a_{33} = -\omega - \omega_1 - m - r_1(1-u_3) + (1-u_1)\beta_1 S + (1-\sigma)\beta_1 V,$$

$$a_{44} = -\omega - \omega_2 - r_2(1-u_4) + (1-u_1)\beta_2 S + (1-\sigma)\beta_2 V$$

olup

$$|r_{\vec{u}}(t,\vec{x},\vec{u})| = \left| \begin{pmatrix} \beta_1 S I_1 + \beta_2 S I_2 & \alpha S & 0 & 0 \\ 0 & -\alpha S & 0 & 0 \\ -\beta_1 S I_1 & 0 & r_1 I_1 & 0 \\ -\beta_2 S I_2 & 0 & 0 & r_2 I_2 \\ 0 & 0 & -r_1 I_1 & -r_2 I_2 \end{pmatrix} \right|$$

burada S, V, I_1, I_2 ve R sınırlı olduğundan öyle bir C sabiti vardır ki

$$|r(t,0,0)| \le C,$$

$$|r_{\vec{x}}(t,\vec{x},\vec{u})| \le C(1+|\vec{u}|),$$

$$|r_{\vec{u}}(t,\vec{x},\vec{u})| \le C,$$

sağlanır. Böylece (i) koşulu sağlanmış olur. Bu koşul sayesinde, sabit bir kontrol için (9.1) sisteminin tek bir çözümü mevcuttur denir ki bu da (ii) koşulunun geçerli olduğunu gösterir. Ayrıca,

$$r(t,\vec{x},\vec{u}) = \begin{pmatrix} B - \omega S - (1-u_1)\,\beta_1 S I_1 - (1-u_1)\,\beta_2 S I_2 - \alpha(1-u_2)S + \mu V + \delta R \\ -\omega V - (1-\sigma)\beta_1 V I_1 - (1-\sigma)\beta_2 V I_2 + \alpha(1-u_2)S - \mu V \\ -\omega I_1 - \omega_1 I_1 - m I_1 - r_1(1-u_3)I_1 + (1-u_1)\beta_1 S I_1 + (1-\sigma)\beta_1 V I_1 \\ -\omega I_2 - \omega_2 I_2 + m I_1 - r_2(1-u_4)I_2 + (1-u_1)\beta_2 S I_2 + (1-\sigma)\beta_2 V I_2 \\ -\omega R + r_1(1-u_3)I_1 + r_2(1-u_4)I_2 - \delta R \end{pmatrix}$$

$$= \begin{pmatrix} B - \omega S - \beta_1 S I_1 - \beta_2 S I_2 - \alpha S + \mu V + \delta R \\ -\omega V - (1-\sigma)\beta_1 V I_1 - (1-\sigma)\beta_2 V I_2 + \alpha S - \mu V \\ -\omega I_1 - \omega_1 I_1 - m I_1 - r_1 I_1 + \beta_1 S I_1 + (1-\sigma)\beta_1 V I_1 \\ -\omega I_2 - \omega_2 I_2 + m I_1 - r_2 I_2 + \beta_2 S I_2 + (1-\sigma)\beta_2 V I_2 \\ -\omega R + r_1 I_1 + r_2 I_2 - \delta R \end{pmatrix}$$

$$+ \begin{pmatrix} \beta_1 S I_1 + \beta_2 S I_2 & \alpha S & 0 & 0 \\ 0 & -\alpha S & 0 & 0 \\ -\beta_1 S I_1 & 0 & r_1 I_1 & 0 \\ -\beta_2 S I_2 & 0 & 0 & r_2 I_2 \\ 0 & 0 & -r_1 I_1 & -r_2 I_2 \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \\ u_3 \\ u_4 \end{pmatrix}$$

olduğundan teoremin (iii) koşulu da sağlanır. Teoremin dördüncü koşulu tanımdan açık olup beşinci koşulun gösterilmesi ile teoremin ispatı tamamlanır. Amaç fonksiyonelinin integralinin U 'da konveks olduğunu göstermek için aşağıdaki eşitsizliğin sağlandığını göstermemiz gerekmektedir;

$$(1-q)g(t,\vec{x},\vec{u})+qg(t,\vec{x},\vec{v})\geq g(t,\vec{x},(1-q)\vec{u}+q\vec{v})$$

burada

$$g(t,\vec{x},\vec{u})=A_1I_1+A_2I_2+\frac{1}{2}\left(A_3u_1^2+A_4u_2^2+A_5u_3^2+A_6u_4^2\right)$$

ve $\vec{u},\vec{v}$ vektörleri $q\in[0,1]$ için iki kontrol vektörüdür. Buradan

$$\begin{aligned}&(1-q)g(t,\vec{x},\vec{u})+qg(t,\vec{x},\vec{v})\\&\quad=A_1I_1+A_2I_2+(1-q)\left[\frac{1}{2}\left(A_3u_1^2+A_4u_2^2+A_5u_3^2+A_6u_4^2\right)\right]\\&\quad+q\left[\frac{1}{2}\left(A_3v_1^2+A_4v_2^2+A_5v_3^2+A_6v_4^2\right)\right]\end{aligned}$$

ve

$$\begin{aligned}&g(t,\vec{x},(1-q)\vec{u}+q\vec{v})\\&\quad=A_1I_1+A_2I_2+\frac{1}{2}\left(A_3[(1-q)u_1+qv_1]^2+A_4[(1-q)u_2+qv_2]^2\right.\\&\qquad\left.+A_5[(1-q)u_3+qv_3]^2+A_6[(1-q)u_4+qv_4]^2\right)\end{aligned}$$

olur. Ayrıca,

$$\begin{aligned}&(1-q)g(t,\vec{x},\vec{u})+qg(t,\vec{x},\vec{v})-g(t,\vec{x},(1-q)\vec{u}+q\vec{v})\\&\quad=A_3\left[\frac{1}{2}(1-q)u_1^2+\frac{1}{2}qv_1^2\right]+A_4\left[\frac{1}{2}(1-q)u_2^2+\frac{1}{2}qv_2^2\right]\\&\qquad+A_5\left[\frac{1}{2}(1-q)u_3^2+\frac{1}{2}qv_3^2\right]+A_6\left[\frac{1}{2}(1-q)u_4^2+\frac{1}{2}qv_4^2\right]\\&\qquad-A_3\frac{1}{2}[(1-q)u_1+qv_1]^2-A_4\frac{1}{2}[(1-q)u_2+qv_2]^2\\&\qquad-A_5\frac{1}{2}[(1-q)u_3+qv_3]^2-A_6\frac{1}{2}[(1-q)u_4+qv_4]^2\\&\quad=A_3\left\{\frac{1}{2}(1-q)u_1^2+\frac{1}{2}qv_1^2-\frac{1}{2}[(1-q)u_1+qv_1]^2\right\}\\&\qquad+A_4\left\{\frac{1}{2}(1-q)u_2^2+\frac{1}{2}qv_2^2-\frac{1}{2}[(1-q)u_2+qv_2]^2\right\}\\&\qquad+A_5\left\{\frac{1}{2}(1-q)u_3^2+\frac{1}{2}qv_3^2-\frac{1}{2}[(1-q)u_3+qv_3]^2\right\}\end{aligned}$$

$$+A_6\left\{\frac{1}{2}(1-q)u_4^2+\frac{1}{2}qv_4^2-\frac{1}{2}[(1-q)u_4+qv_4]^2\right\}$$

$$=A_3\frac{1}{2}\left(\sqrt{q(1-q)}u_1-\sqrt{q(1-q)}v_1\right)^2$$

$$+A_4\frac{1}{2}\left(\sqrt{q(1-q)}u_2-\sqrt{q(1-q)}v_2\right)^2$$

$$+A_5\frac{1}{2}\left(\sqrt{q(1-q)}u_3-\sqrt{q(1-q)}v_3\right)^2$$

$$+A_6\frac{1}{2}\left(\sqrt{q(1-q)}u_4-\sqrt{q(1-q)}v_4\right)^2$$

$$=A_3\frac{1}{2}q(1-q)(u_1-v_1)^2+A_4\frac{1}{2}q(1-q)(u_2-v_2)^2$$

$$+A_5\frac{1}{2}q(1-q)(u_3-v_3)^2+A_6\frac{1}{2}q(1-q)(u_4-v_4)^2\ \geq 0$$

olur. Böylece teoremin beşinci koşulu da sağlanmış olup ispat tamamlanır.

9.2 Optimal Kontrolün Karakterizasyonu

Optimal bir kontrolün karşılaması gereken koşullar, Pontryagin'in Maksimum İlkesi teorisinden gelir. Bu prensip, sistemin u_i kontrollerine göre Hamiltonian'ın minimizasyonu problemine dönüşür.

Teorem 9.2.1 (Pontryagin'in maksimum ilkesi). Eğer u^* ve x^*, (9.1) problemi için optimal ise o zaman $\forall t$ ve kontrol u için

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

sağlayan parçalı sürekli türevlenebilir $\lambda(t)$ adjoint değişkeni vardır. Burada,

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

olmak üzere

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

ve

$$\lambda(t_1)=0$$

şeklindedir (Lenhart ve Workman, 2007).

Tanım 9.2.1 (Hamiltonian). Temel kontrol problemi,

$$\max_u \int_{t_0}^{t_1} f\big(t, x(t), u(t)\big)\, dt$$
$$x'(t) = g\big(t, x(t), u(t)\big)$$
$$x(t_0) = x_0$$
$$x(t_1) \quad serbest$$

şeklinde olup sistemin Hamiltonian'ı

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

biçimindedir. Ayrıca, kontrol u 'ya göre u^* 'da maksimize edilirse optimalite koşulları

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0 \;\Rightarrow\; f_u + \lambda g_u = 0$$
$$\lambda' = -\frac{\partial H}{\partial x} \;\Rightarrow\; \lambda' = -(f_x + \lambda g_x)$$
$$\lambda(t_1) = 0$$

biçiminde yazılabilir. Ayrıca, durum denklemi de,

$$x'(t) = g(t, x, u) = \frac{\partial H}{\partial \lambda}$$

şeklinde bulunur. Böylece (9.1) sistemine ait Hamiltonian,

$$\begin{aligned} H = {} & A_1 I_1 + A_2 I_2 + \frac{1}{2}(A_3 u_1^2 + A_4 u_2^2 + A_5 u_3^2 + A_6 u_4^2) \\ & + \lambda_1 \left(B - \omega S - (1-u_1)\,\beta_1 S I_1 - (1-u_1)\,\beta_2 S I_2 - \alpha(1-u_2)S + \mu V + \delta R\right) \\ & + \lambda_2(-\omega V - (1-\sigma)\beta_1 V I_1 - (1-\sigma)\beta_2 V I_2 + \alpha(1-u_2)S - \mu V) \\ & + \lambda_3(-\omega I_1 - \omega_1 I_1 - m I_1 - r_1(1-u_3)I_1 + (1-u_1)\beta_1 S I_1 + (1-\sigma)\beta_1 V I_1) \\ & + \lambda_4(-\omega I_2 - \omega_2 I_2 + m I_1 - r_2(1-u_4)I_2 + (1-u_1)\beta_2 S I_2 + (1-\sigma)\beta_2 V I_2) \\ & + \lambda_5(-\omega R + r_1(1-u_3)I_1 + r_2(1-u_4)I_2 - \delta R) \end{aligned} \tag{9.5}$$

ile verilir. Burada λ_i $(i = 1, \dots, 5)$'ler; S, V, I_1, I_2 ve R durum değişkenleriyle ilişkili adjoint değişkenleri belirtir. Adjoint denklem sistemi, Hamiltonian'ın durum değişkenlerine göre uygun kısmi türevleri kullanılarak elde edilir.

Teorem 9.2.2. Hedef fonksiyonelini minimize eden bir $(u_1^*, u_2^*, u_3^*, u_4^*)$ optimal kontrol ve model sistemine karşılık gelen $S^*, V^*, I_1^*, I_2^*, R^*$ çözümleri verildiğinde aşağıdaki çaprazlık koşullarını sağlayan $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4$ ve λ_5 adjoint değişkenleri vardır

$$\begin{aligned} \frac{d\lambda_1}{dt} = {} & \lambda_1\omega + \lambda_1(1-u_1)\,\beta_1 I_1 + \lambda_1(1-u_1)\,\beta_2 I_2 + \lambda_1\,\alpha(1-u_2) \\ & - \lambda_2\,\alpha(1-u_2) - \lambda_3(1-u_1)\beta_1 I_1 - \lambda_4(1-u_1)\beta_2 I_2 \end{aligned}$$

$$\frac{d\lambda_2}{dt} = -\lambda_1\mu + \lambda_2\omega + \lambda_2\,(1\ -\ \sigma)\beta_1 I_1 + \lambda_2\,(1\ -\ \sigma)\beta_2 I_2\ + \lambda_2\,\mu - \lambda_3(1$$
$$-\ \sigma)\beta_1 I_1\ - \lambda_4(\,(1\ -\ \sigma)\beta_2 I_2\,)$$
$$\frac{d\lambda_3}{dt} = \lambda_1(1-u_1)\,\beta_1 S + \lambda_2(1\ -\ \sigma)\beta_1 V + \lambda_3\omega + \lambda_3\omega_1 + \ \lambda_3 m + \lambda_3\, r_1(1-u_3)$$
$$-\ \lambda_3\,(1-u_1)\beta_1 S -\ \lambda_3(1\ -\ \sigma)\beta_1 V - \lambda_4\, m I_1 - \lambda_5 r_1(1-u_3)$$
$$\frac{d\lambda_4}{dt} = \lambda_1(1-u_1)\,\beta_2 S + \lambda_2\,(1\ -\ \sigma)\beta_2 V\ + \lambda_4\omega + \lambda_4\omega_2 + \lambda_4 r_2(1-u_4)$$
$$-\ \lambda_4\,(1-u_1)\beta_2 S - \lambda_4(1\ -\ \sigma)\beta_2 V - \lambda_5 r_2(1-u_4)$$
$$\frac{d\lambda_5}{dt} = -\lambda_1\,\delta + \lambda_5\omega + \lambda_5\delta$$

öyle ki,

$$\lambda_1(T) = 0,\quad \lambda_2(T) = 0,\quad \lambda_3(T) = 0,\quad \lambda_4(T) = 0,\quad \lambda_5(T) = 0$$

koşulları sağlanır. Ayrıca $(u_1^*, u_2^*, u_3^*, u_4^*)$ optimal kontrolleri de aşağıda verilen parçalı sürekli fonksiyonlarla temsil edilebilir:

$$u_1^* = min\left\{1, max\left[0, \frac{\beta_1 S^* {I_1}^*(\lambda_3 - \lambda_1) + \beta_2 S^* {I_2}^*(\lambda_4 - \lambda_1)}{A_3}\right]\right\},$$
$$u_2^* = min\left\{1, max\left[0, \frac{\alpha S^*(\lambda_2 - \lambda_1)}{A_4}\right]\right\},$$
$$u_3^* = min\left\{1, max\left[0, \frac{r_1 {I_1}^*\,(\lambda_5 - \lambda_3)}{A_5}\right]\right\},$$
$$u_4^* = min\left\{1, max\left[0, \frac{r_2 {I_2}^*\,(\lambda_5 - \lambda_4)}{A_6}\right]\right\}.$$

İspat. Adjoint değişkenlerini belirleyen diferansiyel denklemler, (9.5) Hamilton fonksiyonunun türevi alınarak elde edilir. Ardından, adjoint sistemi şu şekilde yazılabilir:

$$\frac{d\lambda_1}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial S}, \frac{d\lambda_2}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial V},\quad \frac{d\lambda_3}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial I_1},\quad \frac{d\lambda_4}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial I_2},\quad \frac{d\lambda_5}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial R}$$
$$\lambda_i(T) = 0,\ \ i = 1, 2, \ldots, 5.$$

Bu adjoint sistemini ve çaprazlık koşullarını oluşturur. Son olarak, optimalite koşulları

$$\frac{\partial H}{\partial u_1} = \frac{\partial H}{\partial u_2} = \frac{\partial H}{\partial u_3} = \frac{\partial H}{\partial u_4} = 0$$

olmasını gerektirir. kontrol kümesinde bulunan $(u_1^*, u_2^*, u_3^*, u_4^*)$ için bu koşullar basitleştirilmiş olup, kontrol argümanlarına ilişkin özel bir dikkat gerektirir. Bu ispatı tamamlar.

Optimalite sistemi, başlangıç koşulları ile durum sistemini, çaprazlık koşulları ile adjoint sistemini ve optimalite koşulunu içerir. Böylece, aşağıdaki optimalite sistemi

$$\frac{dS}{dt} = B - \omega S - (1-u_1)\,\beta_1 S I_1 - (1-u_1)\,\beta_2 S I_2 - \alpha(1-u_2)S + \mu V + \delta R$$

$$\frac{dV}{dt} = -\omega V - (1-\sigma)\beta_1 V I_1 - (1-\sigma)\beta_2 V I_2 + \alpha(1-u_2)S - \mu V$$

$$\frac{dI_1}{dt} = -\omega I_1 - \omega_1 I_1 - m I_1 - r_1(1-u_3)I_1 + (1-u_1)\beta_1 S I_1 + (1-\sigma)\beta_1 V I_1$$

$$\frac{dI_2}{dt} = -\omega I_2 - \omega_2 I_2 + m I_1 - r_2(1-u_4)I_2 + (1-u_1)\beta_2 S I_2 + (1-\sigma)\beta_2 V I_2$$

$$\frac{dR}{dt} = -\omega R + r_1(1-u_3)I_1 + r_2(1-u_4)I_2 - \delta R$$

$$\frac{d\lambda_1}{dt} = \lambda_1\omega + \lambda_1(1-u_1)\,\beta_1 I_1 + \lambda_1(1-u_1)\,\beta_2 I_2 + \lambda_1\,\alpha(1-u_2) - \lambda_2\,\alpha(1-u_2) - \lambda_3(1-u_1)\beta_1 I_1 - \lambda_4(1-u_1)\beta_2 I_2$$

$$\frac{d\lambda_2}{dt} = -\lambda_1\mu + \lambda_2\omega + \lambda_2\,(1-\sigma)\beta_1 I_1 + \lambda_2\,(1-\sigma)\beta_2 I_2 + \lambda_2\,\mu - \lambda_3(1 - \sigma)\beta_1 I_1 - \lambda_4(\,(1-\sigma)\beta_2 I_2\,)$$

$$\frac{d\lambda_3}{dt} = \lambda_1(1-u_1)\,\beta_1 S + \lambda_2(1-\sigma)\beta_1 V + \lambda_3\omega + \lambda_3\omega_1 + \lambda_3 m + \lambda_3\,r_1(1-u_3) - \lambda_3\,(1-u_1)\beta_1 S - \lambda_3(1-\sigma)\beta_1 V - \lambda_4\,m I_1 - \lambda_5 r_1(1-u_3)$$

$$\frac{d\lambda_4}{dt} = \lambda_1(1-u_1)\,\beta_2 S + \lambda_2\,(1-\sigma)\beta_2 V + \lambda_4\omega + \lambda_4\omega_2 + \lambda_4 r_2(1-u_4) - \lambda_4\,(1-u_1)\beta_2 S - \lambda_4(1-\sigma)\beta_2 V - \lambda_5 r_2(1-u_4)$$

$$\frac{d\lambda_5}{dt} = -\lambda_1\,\delta + \lambda_5\omega + \lambda_5\delta$$

$$S(0), V(0), I_1(0), I_2(0), R(0) \geq 0,$$

$$\lambda_i(T) = 0, \;\; i = 1, 2, \ldots, 5$$

olup optimal kontroller ise,

$$u_1 = min\left\{1, max\left[0, \frac{\beta_1 S I_1(\lambda_3 - \lambda_1) + \beta_2 S I_2(\lambda_4 - \lambda_1)}{A_3}\right]\right\}$$

$$u_2 = min\left\{1, max\left[0, \frac{\alpha S(\lambda_2 - \lambda_1)}{A_4}\right]\right\}$$

$$u_3 = min\left\{1, max\left[0, \frac{r_1 I_1\,(\lambda_5 - \lambda_3)}{A_5}\right]\right\}$$

$$u_4 = min\left\{1, max\left[0, \frac{r_2 I_2\,(\lambda_5 - \lambda_4)}{A_6}\right]\right\}$$

şeklinde elde edilir.

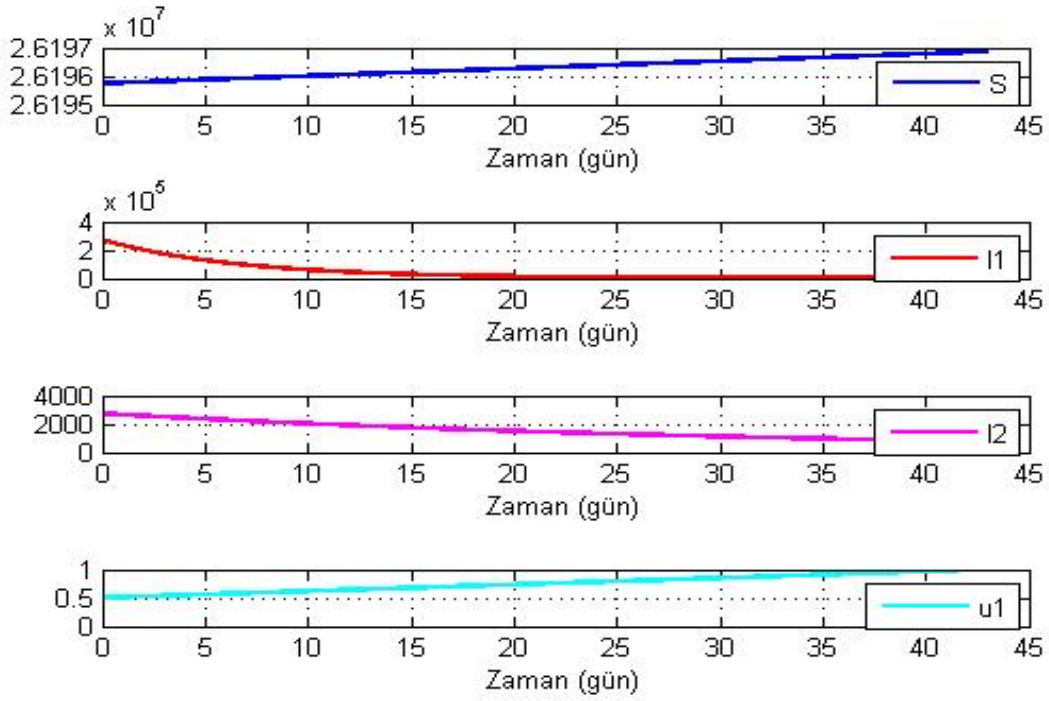
9.3 Kontrol Probleminin Simülasyonu

Her bir kontrol stratejisinin salgın üzerindeki etkisini analiz etmek için dört farklı senaryo dikkate alınarak (9.1) sistemi ile verilen kontrollü model simüle edilmektedir. Bu senaryolar, kontrol için çeşitli müdahale yaklaşımlarına, yani tekli, çiftli, üçlü ve dörtlü kontrol değişkenlerine dayalı olarak oluşturulmaktadır. Tek kontrollü ilk senaryo, aynı anda yalnızca tek bir kontrolün kullanılabileceği şekilde seçilmektedir. İkinci senaryo, aynı anda iki kontrolün etkisini incelemektedir. Üçüncü senaryo, üçlü kontrollerin model durum değişkenlerinin dinamikleri üzerindeki etkisini göstermektedir. Son olarak dördüncü senaryo, tüm kontrol önlemlerinin kullanılabileceği şekilde seçilmektedir. Kontrollü modellerin simülasyonunda elde edilen grafikler EK 3'te verilen MATLAB kodları ile elde edilmektedir.

Senaryo 1. Tek Kontrol Değişkenli Stratejiler

Bu senaryoda, dört kontrol stratejisi; u_1 (halk sağlığı eğitimi), u_2 (aşılama kontrolü), u_3 (orijinal virüs ile enfekte sınıfın tedavisi) ve u_4 (mutant virüs ile enfekte sınıfın izolasyonu) ayrı ayrı tartışılmaktadır.

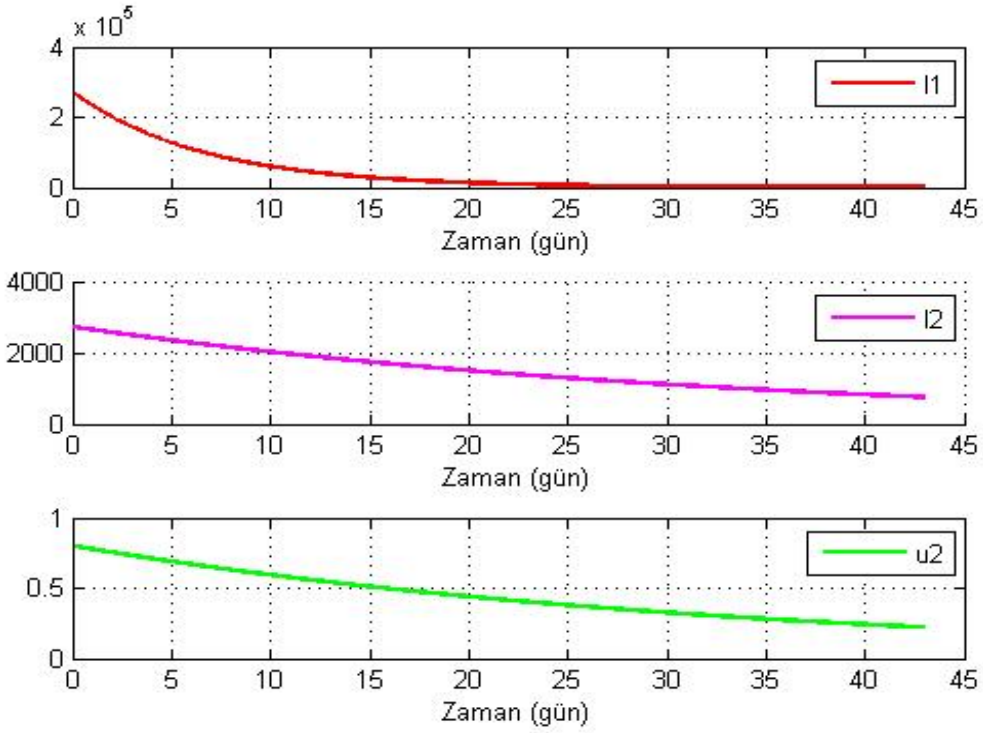
$u_1 \neq 0$, $u_2 = 0$, $u_3 = 0$ ve $u_4 = 0$ durumu: Bu durumda sadece halk sağlığı eğitimi kontrol değişkeni olarak uygulanır ve geri kalan üç kontrol dikkate alınmaz.



Şekil 9.1 $u_1(t) \neq 0$ (halk sağlığı eğitimi) kontrol değişkeni için model analizi

Şekil 9.1, duyarlı bireyler (S), orijinal virüsle enfekte bireyler (I_1) ve mutant virüsle enfekte bireyler (I_2) arasındaki dinamikleri, halk sağlığı eğitimi kontrolü u_1'in etkisiyle ortaya koymaktadır. $S(t)$ eğrisi zamanla artış göstermekte, bu da optimal kontrol uygulamaları sayesinde duyarlı popülasyonun önemli ölçüde korunabildiğini göstermektedir. Bu durum, halk sağlığı müdahalelerinin optimal kontrol stratejisi ile enfeksiyonun yayılımını sınırlamada etkin olduğunu ve duyarlı popülasyonun kaybının minimize edildiğini göstermektedir. I_1 ve I_2 sınıflarının eğrileri incelendiğinde her iki enfekte grubun da zaman içerisinde belirgin bir azalma eğilimi sergilediği görülmektedir. Özellikle I_1'in erken dönemde hızlı bir düşüş göstermesi, halk sağlığı eğitimi kampanyalarının orijinal virüsün yayılımını etkili biçimde baskıladığını göstermektedir. I_2'nin ise daha sınırlı bir azalma göstermesi, mutant türün daha dirençli bir bulaş dinamiğine sahip olabileceğini düşündürmektedir. u_1'in zamanla artan etkisi ve enfekte bireylerin doğal iyileşme oranı ile enfeksiyonun yayılımı yavaşlamaktadır. Genel olarak, u_1'in zamanla artırılması, epidemik dalgalanmaların kontrol altına alınmasını ve enfekte bireylerin sayısının azaltılmasını sağlamaktadır.

$u_2 \neq 0,\ u_1 = 0,\ u_3 = 0$ ve $u_4 = 0$ durumu: Bu durumda sadece aşılama kontrol değişkeni olarak uygulanır ve geri kalan üç kontrol dikkate alınmaz.

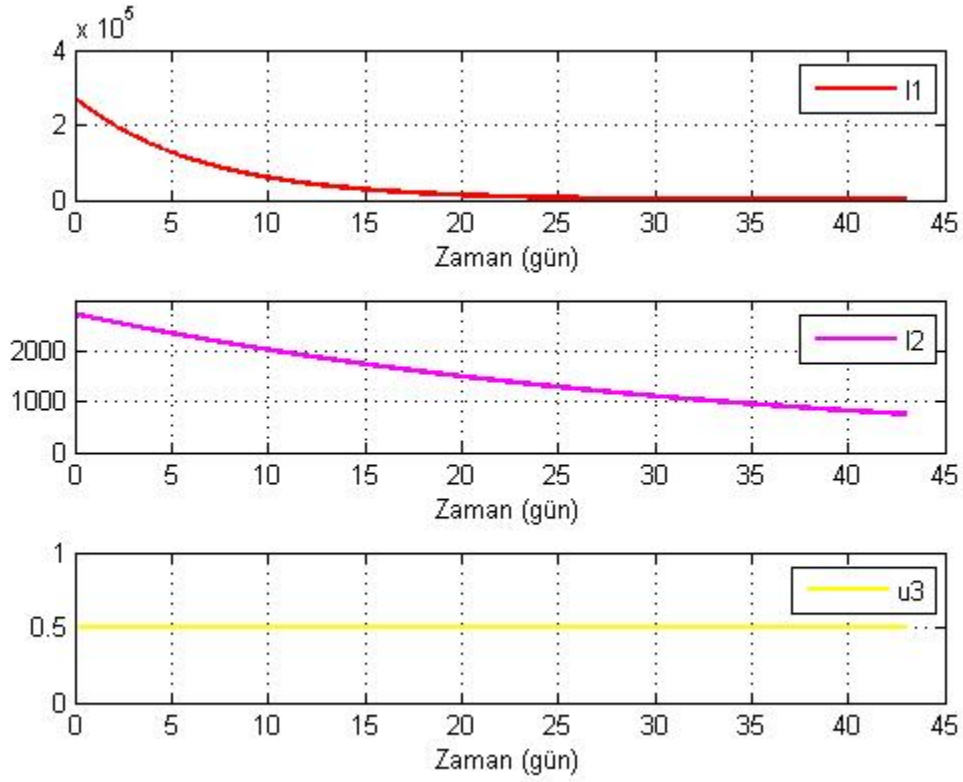


Şekil 9.2 $u_2(t) \neq 0$ (aşılama) kontrol değişkeni için model analizi

Şekil 9.2, orijinal ve mutant virüsleri temsil eden I_1 ve I_2 enfekte sınıfları ile kontrol değişkeni u_2'yi zaman içinde göstermektedir. Grafikte I_1, başlangıçta yüksek bir enfekte sayısıyla başlamakta ve zamanla hızlı bir düşüş sergileyerek etkin aşılamanın ve yüksek doğal iyileşme oranının epidemiyi hızla baskıladığını göstermektedir. I_2 ise daha düşük başlangıç değerine sahip olmasına rağmen, I_1 kadar hızlı azalmamakta ve kademeli bir düşüş göstermektedir. Bu durum, mutant türlerin veya dirençli alt popülasyonların kontrol edilmesinin daha uzun süreli çabalar gerektirdiğini işaret etmektedir. Alt grafikte gösterilen u_2 kontrol değişkeni ise başta yüksek bir değerde başlamış ve zamanla yumuşak bir şekilde azalmıştır. Bu, aşılama stratejilerinin başlangıçta yoğun uygulanıp zamanla kademeli olarak azaltıldığını ve epidemik baskının kontrollü şekilde sürdürüldüğünü göstermektedir. Genel olarak, simülasyon hem I_1 enfeksiyonunun kısa sürede kontrol altına alınabileceğini, hem de daha dirençli ve hızlı yayılan I_2

enfeksiyonunun yavaşça azaltılabileceğini ortaya koymaktadır; ayrıca, kontrol stratejisinin zamanlaması ve şiddeti epidemik dinamikler üzerinde belirleyici bir rol oynamaktadır.

$u_3 \neq 0, u_1 = 0, u_2 = 0$ ve $u_4 = 0$ durumu: Bu durumda sadece orijinal virüs ile enfekte bireylere tedavi sağlanması kontrol değişkeni olarak uygulanır ve geri kalan üç kontrol dikkate alınmaz.

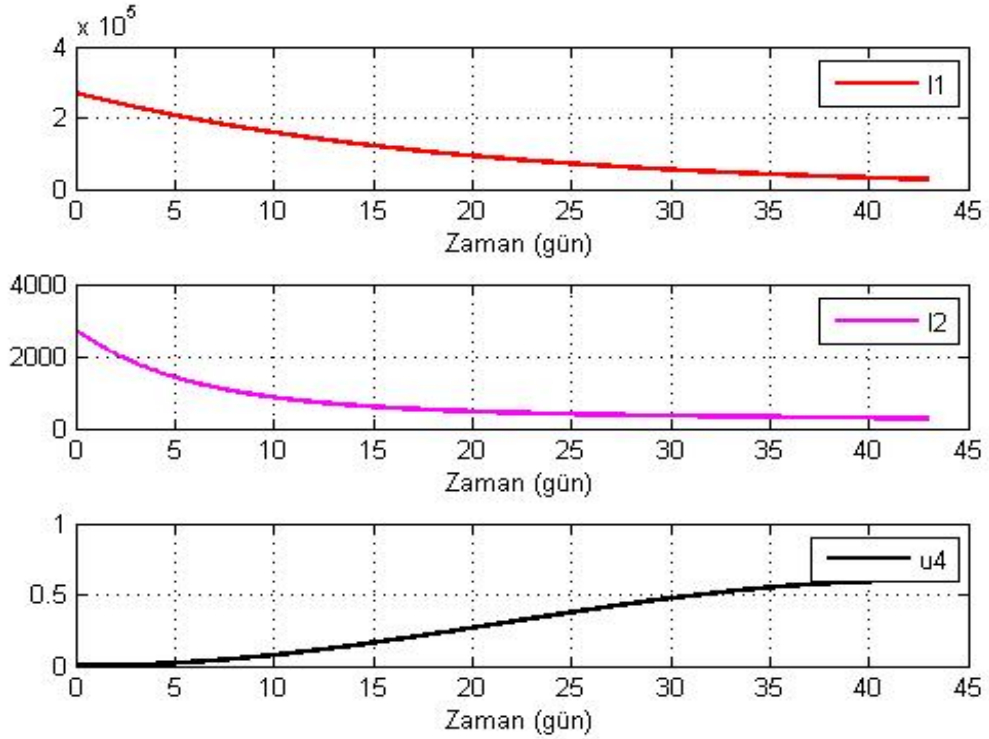


Şekil 9.3 $u_3(t) \neq 0$ (orijinal virüs ile enfekte sınıfın tedavisi) için model analizi

Şekil 9.3, I_1 ve I_2 enfekte sınıflarının zaman içindeki seyrini ve tedavi kontrolü u_3'ün etkisini göstermektedir. I_1 grafiğinde gözlemlenen azalma, enfekte bireylerin sayısının başlangıçta yüksek olmasına rağmen, uygulanan tedavi ve doğal iyileşme süreçleri ile zamanla düşüşe geçtiğini ortaya koymaktadır. u_3 tedavi kontrol fonksiyonu ise yaklaşık sabit bir değerde seyretmekte ve tedavi uygulamasının sürekli ve kararlı bir şekilde yürütüldüğünü göstermektedir. Epidemik açıdan, I_1'deki düşüş eğilimi ve u_3'ün sürdürülmesi, enfeksiyon yükünün kontrol altına alınabileceğini ve sağlık sistemine olan

baskının azaltılabileceğini göstermektedir. Buna karşılık I_2 sınıfında gözlenen azalış daha yavaş gerçekleşmekte, bu da mutant türün tedaviye karşı daha dirençli bir yapıya sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu tedavi müdahalesinin erken dönemde orijinal virüs üzerinde güçlü, ancak mutant tür üzerinde sınırlı bir etki yarattığını göstermektedir. Bu durum, optimal tedavi stratejisinin enfeksiyon dinamikleri üzerindeki belirgin etkisini net biçimde ortaya koymaktadır.

$u_4 \neq 0, u_1 = 0, u_2 = 0$ ve $u_3 = 0$ durumu: Bu durumda sadece mutant virüs ile enfekte sınıfın izolasyonu kontrol değişkeni olarak uygulanır ve geri kalan üç kontrol dikkate alınmaz.



Şekil 9.4 $u_4(t) \neq 0$ (mutant virüs ile enfekte sınıfın izolasyonu) için model analizi

Şekil 9.4 incelendiğinde, mutant virüsle enfekte sınıfı I_2 zamanla belirgin şekilde azalmaktadır. İzolasyon kontrolü u_4 fonksiyonu, zamanla kademeli olarak artış göstermektedir. Bu artış erken dönemlerde düşük seviyelerde başlamakta ve sonlara doğru artışını sürdüren yumuşak bir profil sergilemektedir. Bu durum, enfekte bireylerin izolasyonunun aşamalı olarak güçlendiğini, ancak artışın ani ve sert olmadığını

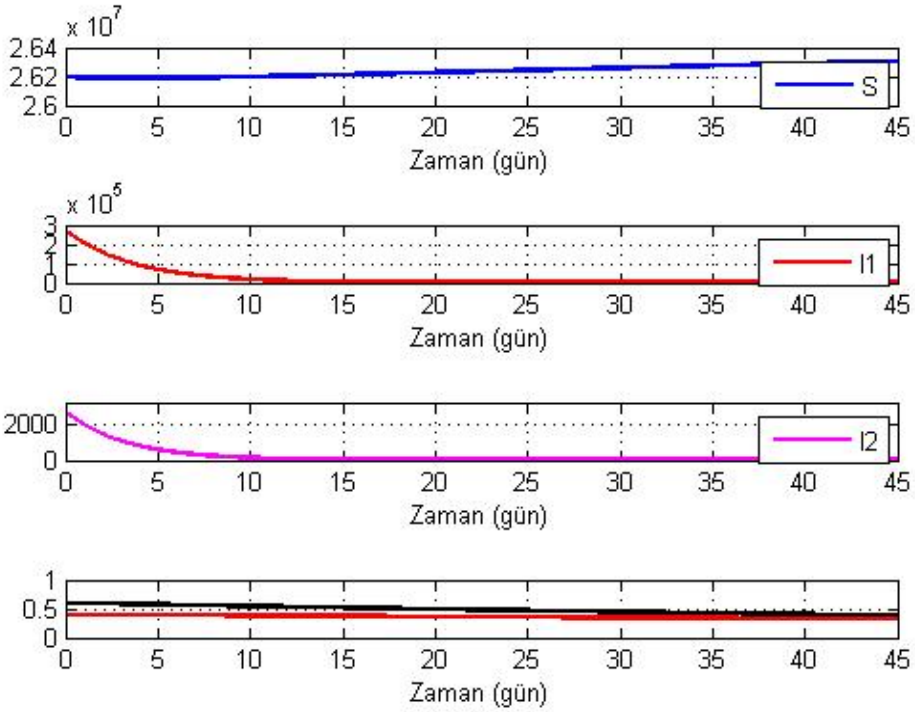
göstermektedir. Böylece, hem I_2'nin azalması sağlanmış hem de izolasyon uygulaması sistemde ani dalgalanmalara yol açmadan uygulanmıştır. Bu simülasyon, izolasyon önlemlerinin zamanla uygulanmasının mutant virüsün yayılımını kontrol altına alarak enfekte birey sayısını azaltmada etkili olduğunu göstermektedir. Buna karşılık I_1 sınıfında gözlenen azalış daha yavaş gerçekleşmekte, bu da izolasyon müdahalelerinin orjinal türe etkisinin daha pasif bir yapıya sahip olabileceğini düşündürmektedir. Sonuçlar, izolasyon müdahalelerinin kademeli ve dengeli uygulanmasının, enfeksiyonun kontrolü için önemli olduğunu vurgulamaktadır.

Özetle tek kontrol değişkenli stratejiler incelendiğinde; halk sağlığı eğitimi ve aşılama kontrolleri, özellikle orijinal virüs üzerinde hızlı ve belirgin bir azalma sağlamakta; bu, epidemik baskının erken dönemde kontrol altına alınmasını mümkün kılmaktadır. Tedavi kontrolü ise I_1'deki düşüşü sürdürmede ve sağlık sistemine yükü azaltmada etkili olurken, mutant tür üzerindeki etkisi sınırlı kalmaktadır. İzolasyon kontrolü ise özellikle I_2'nin yayılımını kademeli ve dengeli bir şekilde azaltmakta; mutant türün baskın olduğu senaryolarda önemli rol oynamaktadır. Genel olarak, orijinal virüsün hızlı kontrolünde halk sağlığı eğitimi ve aşılama daha üstün etkiye sahipken, mutant virüsün kontrolünde izolasyon daha etkili bir strateji olarak öne çıkmaktadır.

Senaryo 2. Çift Kontrol Değişkenli Stratejiler

Bu senaryoda, dört kontrol stratejisi; u_1 (halk sağlığı eğitimi), u_2 (aşılama kontrolü), u_3 (orijinal virüs ile enfekte sınıfın tedavisi) ve u_4 (mutant virüs ile enfekte sınıfın izolasyonu) birleşik kontrol stratejileri olarak analiz edildi.

$u_1 \neq 0$, $u_2 \neq 0$, $u_3 = 0$ ve $u_4 = 0$ durumu: Bu durumda sadece halk sağlığı eğitimi ve aşılama kontrol değişkeni olarak uygulanır ve geri kalan iki kontrol dikkate alınmaz. Bu kontrol stratejisinin biyolojik etkisi, Şekil 9.5'te gösterilmiştir.

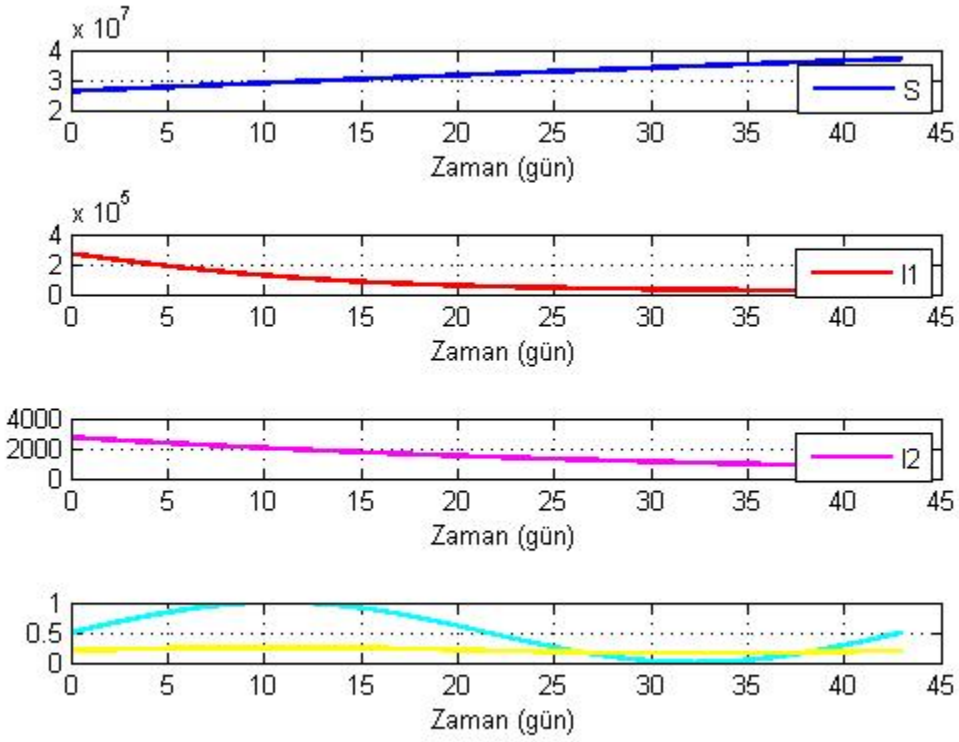


Şekil 9.5 $u_1(t) \neq 0$ (siyah) ve $u_2(t) \neq 0$ (kırmızı) analizi

Duyarlı bireylerin (S) zaman içindeki değişimi incelendiğinde, toplumda enfeksiyonun potansiyel havuzunun küçüldüğü ve epidemik dalganın giderek yatıştığı görülür. Başlangıçta I_1'in yüksek olması, orijinal virüsün toplumda baskın olduğunu gösterirken, I_2'nin zamanla değişimi mutant türün ortaya çıkışını ve yayılım potansiyelini yansıtmaktadır. Enfekte bireylerin maksimum seviyeleri ve zaman içindeki düşüş trendleri, uygulanan halk sağlığı önlemleri ve aşılama stratejilerinin etkinliğini yansıtır. Gözlenen düzgün azalma, kontrol önlemlerinin yayılımı sınırlamada başarılı olduğunu gösterir. u_1'in yüksek başlangıç değeri, erken dönemde halk sağlığı müdahalelerinin yoğun olarak uygulandığını, zamanla azalması ise kontrol önlemlerinin etkisi ve bulaşın azalmasıyla yoğunluğun düşürüldüğünü gösterir. u_2 eğrisi, aşılama stratejisinin kademeli olarak uygulandığını ve enfeksiyonun baskılanmasına katkı sağladığını ifade eder. Kontrol fonksiyonlarının bu şekilde zaman içindeki değişimi, epidemik dalganın şekillenmesinde önemli rol oynar ve optimal kontrol stratejisinin etkinliğini açıkça ortaya koyar. Genel olarak, bu grafiklerden elde edilen bulgular, halk sağlığı eğitimleri ve aşılama stratejilerinin koordineli uygulanması durumunda hem orijinal hem de mutant

türlerin yayılımının sınırlanabileceğini ve epidemik piklerin şiddetinin düşürülebileceğini göstermektedir.

$u_1 \neq 0$, $u_3 \neq 0$, $u_2 = 0$ ve $u_4 = 0$ durumu: Bu durumda sadece halk sağlığı eğitimi ve orijinal virüs ile enfekte sınıfın tedavisi kontrol değişkeni olarak uygulanır ve geri kalan iki kontrol dikkate alınmaz.

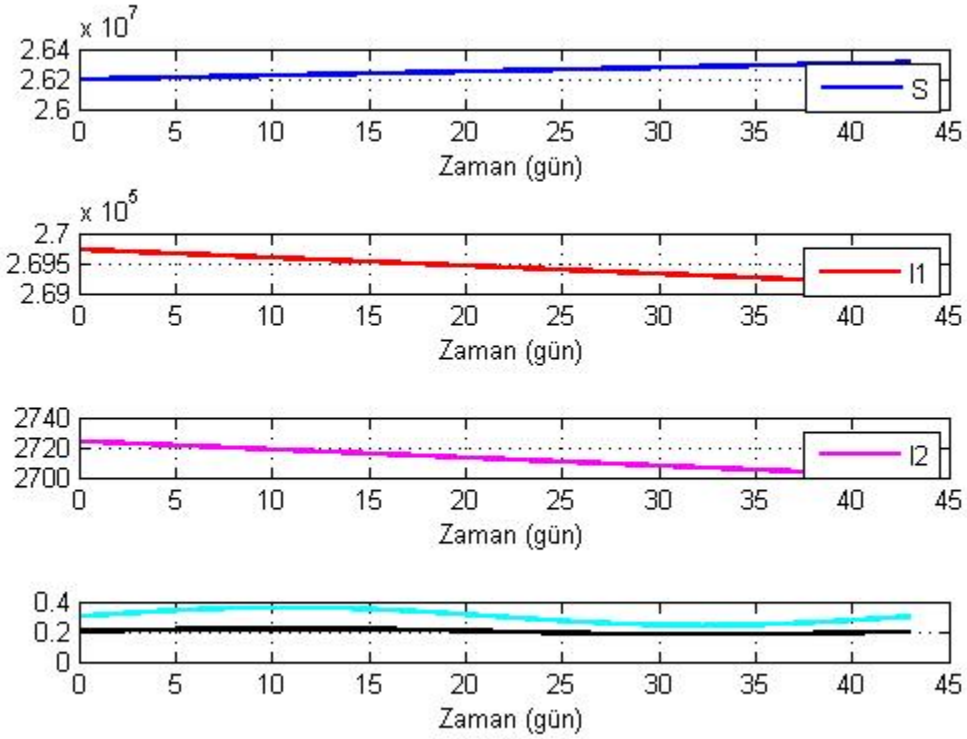


Şekil 9.6 $u_1(t) \neq 0$ (gökmavi) ve $u_3(t) \neq 0$ (sarı) için model analizi

Şekil 9.6, duyarlı bireyler (S) sınıfının zamanla artış gösterdiğini ve böylece enfeksiyon riski altındaki popülasyonun belirli bir seviyede korunduğunu göstermektedir. Bu durum doğumlar ve bağışıklık kazanan bireylerin geri dönüşü gibi doğal demografik süreçler ve modeldeki geri kazanım mekanizmalarıyla açıklanmaktadır. Orijinal virüsle enfekte bireyler (I_1) başlangıçta yüksek değerler alırken halk sağlığı eğitimi (u_1) ve tedavi (u_3) kontrollerinin uygulanması, özellikle I_1 dinamiklerinde belirgin bir etki yaratmakta; u_1 artışı enfeksiyon sınıflarının büyümesini sınırlandırmaktadır. Bu bulgular, epidemik kontrol stratejilerinde hem davranışsal önlemlerin hem de tedavi müdahalelerinin eş zamanlı olarak kritik bir rol oynadığını vurgulamaktadır. Grafikler,

kontrollerin zamanla uygulama şiddeti ve enfeksiyon sınıflarının tepki profilleri arasındaki ilişkiyi görsel olarak ortaya koymaktadır ve epidemik yayılımın dinamik doğasını destekleyici kanıt sunmaktadır. Modelin genel dinamiği, kontrollü müdahaleler altında duyarlı popülasyonun korunabildiğini ve enfekte sınıfın baskılanabildiğini göstermektedir. Orijinal virüsle enfekte bireyler (I_1) azalan halk sağlığı eğitimine rağmen düşmeye devam etmektedir. Çünkü sistemde tedavi kontrolü etkinliğini sürdürmektedir. Buna rağmen halk sağlığı eğitimleri ve tedavi kontrolü I_2 sınıfı üzerinde daha yavaş azaltıcı etki göstermektedir.

$u_1 \neq 0$, $u_4 \neq 0$, $u_2 = 0$ ve $u_3 = 0$ durumu: Bu durumda sadece halk sağlığı eğitimi ve mutant virüs ile enfekte sınıfın izolasyonu kontrol değişkeni olarak uygulanır ve geri kalan iki kontrol dikkate alınmaz.

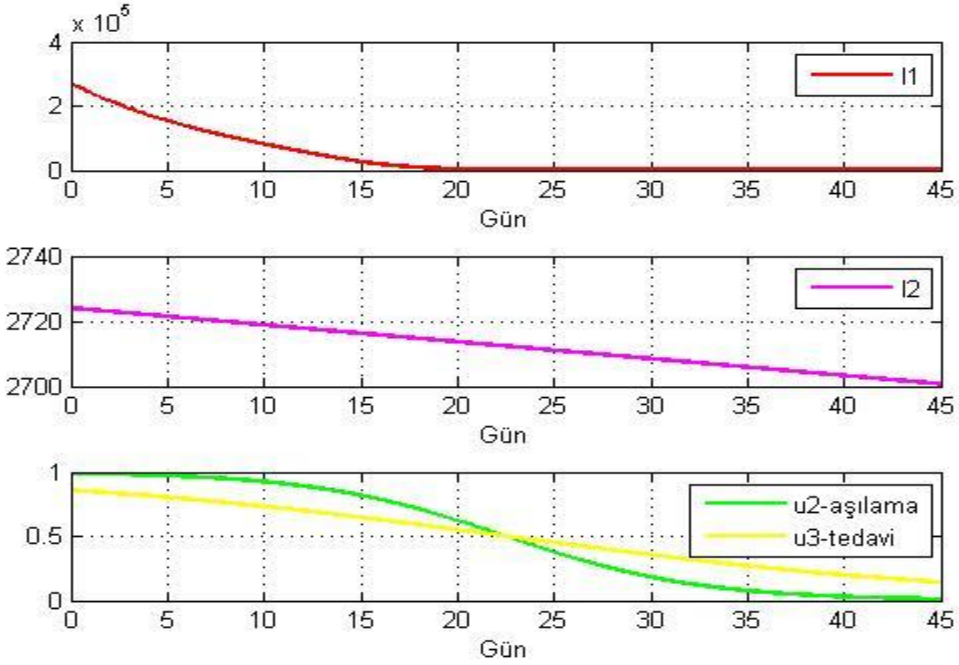


Şekil 9.7 $u_1(t) \neq 0$ (gökmavi) ve $u_4(t) \neq 0$ (siyah) analizi

Şekil 9.7, duyarlı bireylerin (S), orijinal virüs ile enfekte bireylerin (I_1) ve mutant virüsle enfekte bireylerin (I_2) dinamiklerini ayrı grafiklerle incelememizi sağlamaktadır. Halk sağlığı önlemleri ve izolasyon uygulamalarıyla duyarlı bireylerin sayısı zaman

içerisinde artarken, mutant virüsle enfekte bireyler ve orijinal virüs ile enfekte bireylerin sayısını azaltmaktadır. Bu gözlem, uygulanan müdahalelerin enfeksiyonun yayılmasını sınırlamada etkin olduğunu göstermektedir. Kontrol değişkenleri ile enfeksiyon dinamikleri stabilize olmakta ve aşırı dalgalanmalar önlenmektedir. Dolayısıyla model, halk sağlığı müdahalelerinin epidemik süreç üzerindeki kritik etkisini ve izolasyon stratejilerinin enfeksiyon yönetimindeki önemini ortaya koymaktadır. Halk sağlığı eğitimi azalmasına rağmen mutant virüsle enfekte bireyler (I_2) azalmaya devam etmekte olup bu durum sistemde varlığını devam ettiren izolasyon kontrolünün etkinliği ile sağlanmaktadır. Ayrıca sabit olan izolasyon ve değişken halk sağlığı eğitimine rağmen kontroller I_1 sınıfını da azaltıcı etkide bulunmuştur. Burada I_2'den I_1'e dönüş olmadığından I_1 sınıfındaki azalma halk sağlığı eğitimlerinin etkinliği ile sağlanır.

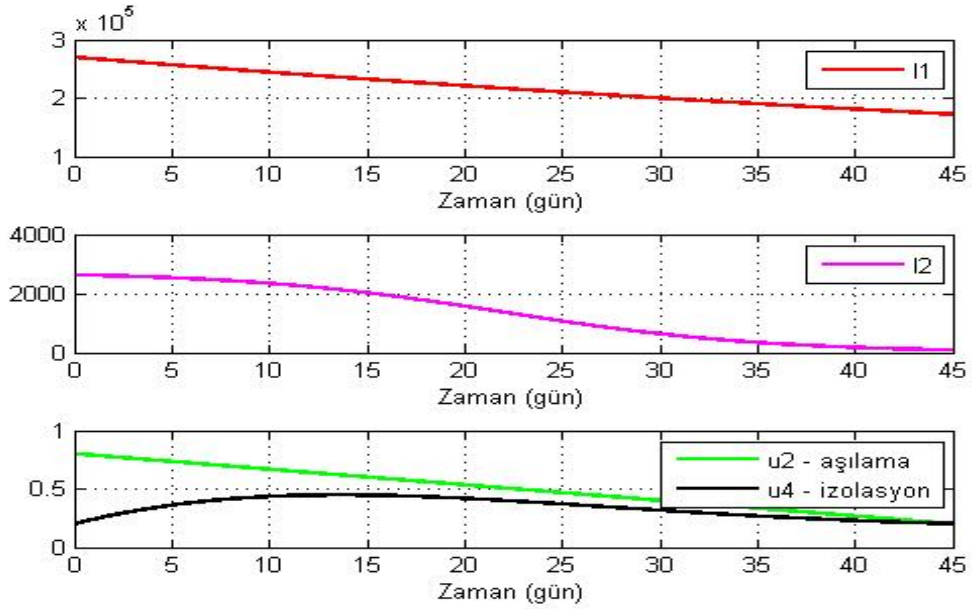
$u_2 \neq 0$, $u_3 \neq 0$, $u_1 = 0$ ve $u_4 = 0$ durumu: Bu durumda sadece aşılama kontrolü ve orijinal virüs ile enfekte sınıfın tedavisi kontrol değişkeni olarak uygulanır ve geri kalan iki kontrol dikkate alınmaz. Bu kontrol stratejisinin biyolojik etkisi, Şekil 9.8'de gösterilmiştir.



Şekil 9.8 $u_2(t) \neq 0$ (aşılama) ve $u_3(t) \neq 0$ (tedavi) için model analizi

I_1 eğrisi, orijinal virüs ile enfekte sınıfın zaman içindeki seyrini göstermekte olup, ilk 14 gün boyunca yavaş bir azalma sergilemesi hastalığın tamamen tükenmediğini ve toplumda hâlen yayılım potansiyeli bulunduğunu ortaya koymaktadır; 14. günden itibaren azalma oranının artması ise müdahalelerin etkinliğiyle enfeksiyonun baskılanmasını simüle etmektedir. Alt grafikteki u_2 (aşılama) ve u_3 (tedavi) kontrolleri zamanla kademeli olarak azalmaktadır; u_2'nin hızlı düşüşü, etkin aşı dağıtımıyla bağışıklığın sağlanmasını yansıtırken, u_3'ün daha düz eğrisi, tedavi kapasitesinin sürdürülebilir biçimde yönetildiğini ve I_1'in azalması ile düşürüldüğünü göstermektedir. Ancak I_2'nin kısa sürede sönümlenmemesi tedavi kontrolünün bu sınıf üzerinde hızlı etkiye sahip olmadığını ve uzun vadede aşılama sonrası gelişen bağışıklık ile azaldığını göstermektedir. Bu bulgular, erken dönemde önleyici tedbirlerin önemini vurgulamakta ve aşılama ile tedavi politikalarının eşzamanlı etkisi ile hastalığın baskılanma dinamiklerini ortaya koymaktadır.

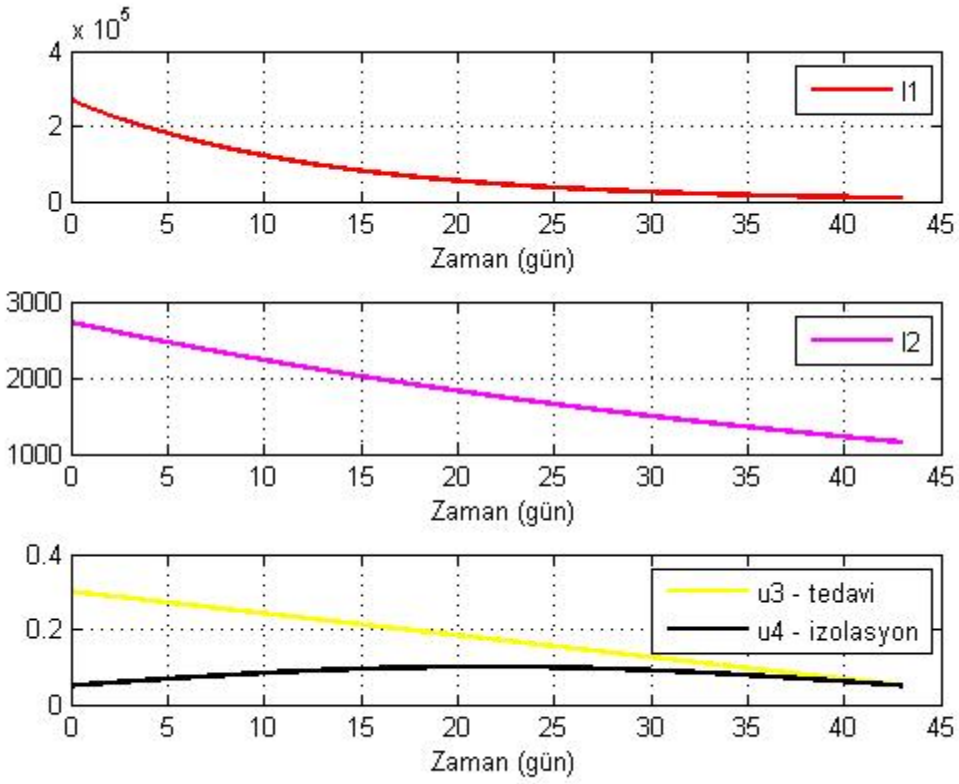
$u_2 \neq 0$, $u_4 \neq 0$, $u_1 = 0$ ve $u_3 = 0$ durumu: Bu durumda sadece aşılama kontrolü ve mutant virüs ile enfekte sınıfın izolasyonu kontrol değişkeni olarak uygulanır ve geri kalan iki kontrol dikkate alınmaz. Bu kontrol stratejisinin biyolojik etkisi, Şekil 9.9'da gösterilmiştir.



Şekil 9.9 $u_2(t) \neq 0$ (aşılama) ve $u_4(t) \neq 0$ (izolasyon) için model analizi

Başlangıçta nispeten sabit seyreden I_2 enfekte birey sayısı, zamanla azalmış olup, bu durum kontrol önlemleri ve doğal iyileşme süreçlerinin ilerleyen dönemlerde bulaşı azaltmadaki etkisini göstermekte; eş zamanlı olarak u_2 aşılama oranının düzenli azalması ve u_4 izolasyon oranının dalgalı azalma paterni, farklı müdahale stratejilerinin epidemik dinamikler üzerindeki heterojen etkilerini ve toplum davranışlarının bulaş kontrolündeki kritik rolünü yansıtmaktadır. Kontroller azalmasına rağmen gelişen bağışıklığın etkisi ile I_1 enfekte birey sayısı azalmakta olup diğer kontrol olan izolasyon I_1 sınıfı üzerinde doğrudan etkin olmadığından yeterli azalma sağlanamamıştır.

$u_3 \neq 0, u_4 \neq 0, u_1 = 0$ ve $u_2 = 0$ durumu: Bu durumda sadece orijinal virüs ile enfekte sınıfın tedavisi ve mutant virüs ile enfekte sınıfın izolasyonu kontrol değişkeni olarak uygulanır ve geri kalan iki kontrol dikkate alınmaz.



Şekil 9.10 $u_3(t) \neq 0$ (tedavi) ve $u_4(t) \neq 0$ (izolasyon) için model analizi

Şekil 9.10, I_1 ve I_2 arasındaki dinamik farklılıkları ortaya koymaktadır. I_1 sınıfı kontrol değişkenleri ile daha erken zamanda azalırken I_2 sınıfının biraz daha dirençli olduğu görülmektedir. Kontrol değişkenleri tedavi ve izolasyon önlemlerinin zamana

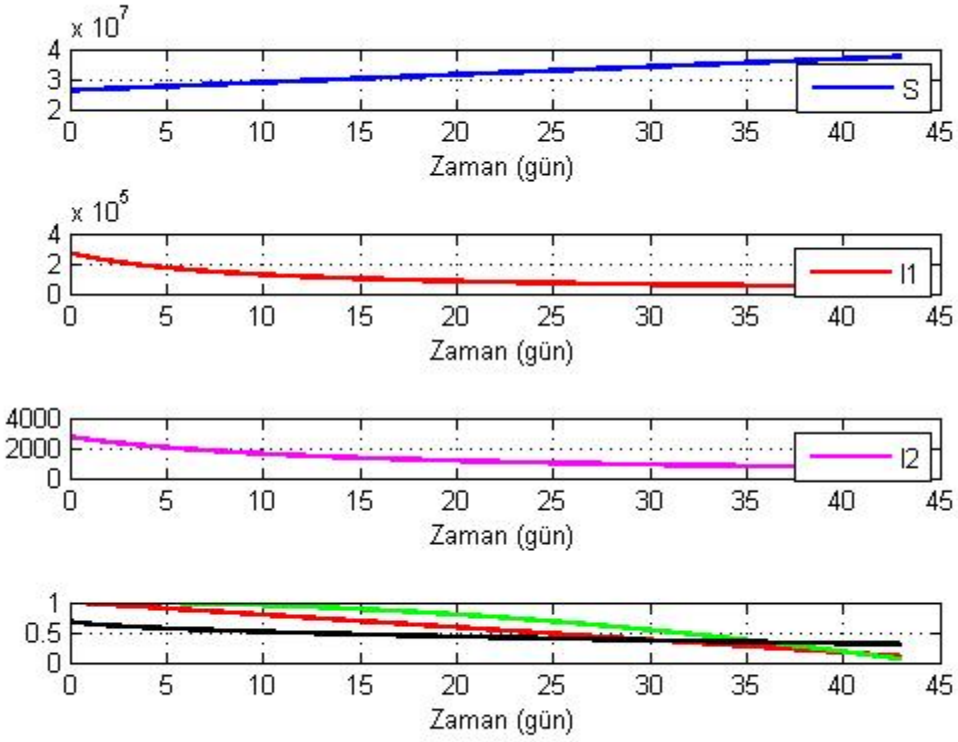
bağlı etkilerini yansıtmaktadır; u_3, tedavi kapasitesinin başlangıçta yüksek tutulduğunu ve kademeli olarak düşürüldüğünü, u_4'ün salınımlı yapısı ise izolasyon önlemlerinin toplumdaki duyarlılık ve davranış değişikliklerine bağlı olarak değiştiğini göstermektedir. Bu bulgular, enfeksiyonun farklı türlerinin heterojen yayılımını ve müdahale stratejilerinin zamanlamasının önemini vurgulamaktadır.

Özetle çift kontrol değişkenli stratejiler incelendiğinde; erken dönemde yoğun biçimde uygulanan halk sağlığı eğitimi ve tedavi kontrollerinin özellikle orijinal virüs ile enfekte sınıfta hızlı bir azalma sağladığını göstermektedir. Bu iki kontrol, enfeksiyonun ilk aşamalarında bireylerin davranışlarını ve bulaş oranını doğrudan etkileyerek erken bastırma etkisi oluşturmuştur. Buna karşın, mutant tür ile enfekte sınıfı daha dirençli bir yapıya sahip olup, bu sınıf üzerindeki belirgin azalma daha çok uzun vadede kazanılan bağışıklığın etkisi ile sağlanmıştır. Genel olarak değerlendirildiğinde, en hızlı etkiyi halk sağlığı eğitimi ve tedavi, en kalıcı etkiyi ise aşılama kontrolü sağlamaktadır. İzolasyonun etkisi ise destekleyici ve dalgalı niteliktedir. Bu bulgular, epidemik sürecin yönetiminde erken dönemde davranışsal ve tıbbi müdahalelerin öncelikli, uzun vadede ise aşılama stratejisinin sürdürülebilir kontrolün temel unsuru olduğunu göstermektedir. Birleşik kontrol stratejilerini kullanmanın tek stratejiye göre daha etkili olduğu ve COVID-19 enfeksiyonunu önemli ölçüde azaltmaya yardımcı olacağı sonucuna varılmıştır.

Senaryo 3. Üçlü Kontrol Değişkenli Stratejiler

Bu senaryoda, dört kontrol stratejisi; u_1 (halk sağlığı eğitimi), u_2 (aşılama kontrolü), u_3 (orijinal virüs ile enfekte sınıfın tedavisi) ve u_4 (mutant virüs ile enfekte sınıfın izolasyonu) birleşik kontrol stratejileri olarak analiz edildi.

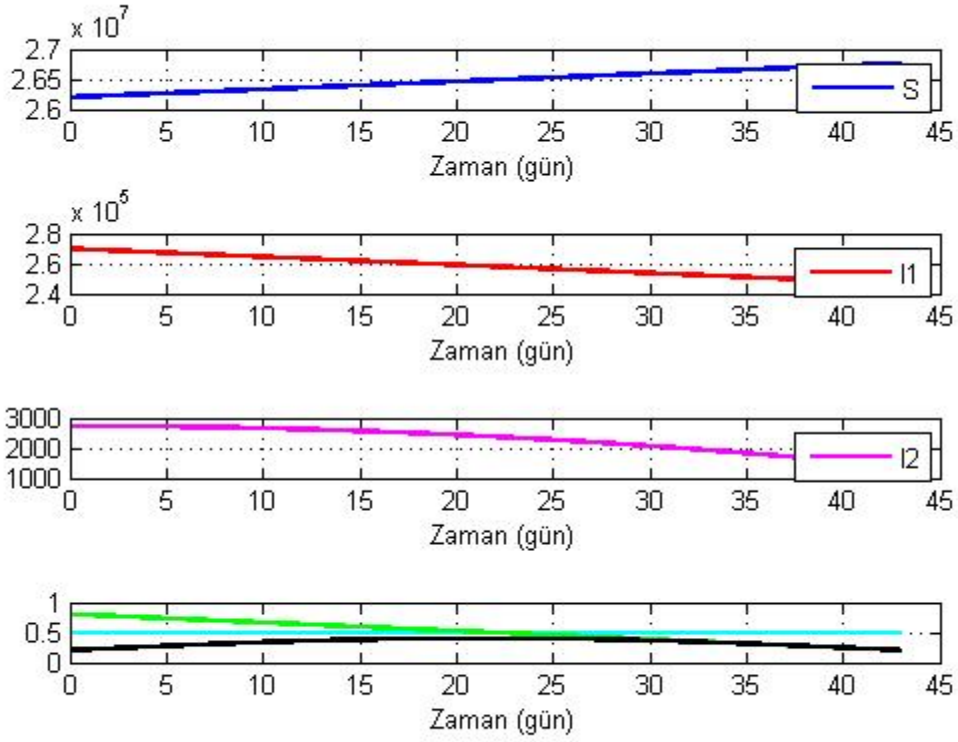
$u_1 \neq 0$, $u_2 \neq 0$, $u_3 \neq 0$ ve $u_4 = 0$ durumu: Bu durumda halk sağlığı eğitimi, aşılama, orijinal virüs ile enfekte sınıfın tedavisi kontrol değişkeni olarak uygulanır ve mutant virüs ile enfekte sınıfın izolasyonu kontrolü dikkate alınmaz. Bu kontrol stratejisinin biyolojik etkisi, Şekil 9.11'de gösterilmiştir.



Şekil 9.11 $u_1(t) \neq 0$ (kırmızı) $u_2(t) \neq 0$ (yeşil) $u_3(t) \neq 0$ (siyah) için model analizi

Birinci grafikte gösterilen S, zamanla artarak duyarlı sınıfın korunduğunu göstermektedir. İkinci grafikte gösterilen I_1, orijinal virüsle enfekte birey sayısının başlangıçta yüksek olduğunu ve düzenli bir şekilde azaldığını ortaya koymaktadır; bu azalma, toplumda doğal bağışıklık kazanımı ve uygulanan halk sağlığı önlemleri, aşılama ve tedavi müdahalelerinin etkisini yansıtmaktadır. Üçüncü grafikte verilen I_2, yüksek seviyelerde uygulanan halk sağlığı eğitimi ile azalmaktadır. Alt grafikteki kontrol parametreleri u_1 (halk sağlığı eğitimi), u_2 (aşılama) ve u_3 (tedavi) zamanla farklı hızlarda azalmaktadır; u_1 lineer bir düşüş sergilerken, u_2 erken ve hızlı bir azalma göstermekte ve hızlı bağışıklık kazanımının enfeksiyonun kontrolünde kritik rolünü vurgulamaktadır; u_3 ise daha düz ve yavaş azalarak tedavi müdahalelerinin sürekliliğini ve stabil katkısını temsil etmektedir. Bu sonuçlar, çok bileşenli kontrol stratejilerinin epidemik etkilerini açıkça ortaya koymakta, müdahale zamanlamasının önemini göstermekte ve halk sağlığı planlaması, aşı dağıtımı ile tedavi stratejilerinin optimizasyonu açısından önemli bulgular sunmaktadır.

$u_1 \neq 0$, $u_2 \neq 0$, $u_3 = 0$ ve $u_4 \neq 0$ durumu: Bu durumda halk sağlığı eğitimi, aşılama, mutant virüs ile enfekte sınıfın izolasyonu kontrol değişkeni olarak uygulanır ve orijinal virüs ile enfekte sınıfın tedavisi kontrolü dikkate alınmaz. Bu kontrol stratejisinin biyolojik etkisi, Şekil 9.12'de gösterilmiştir.

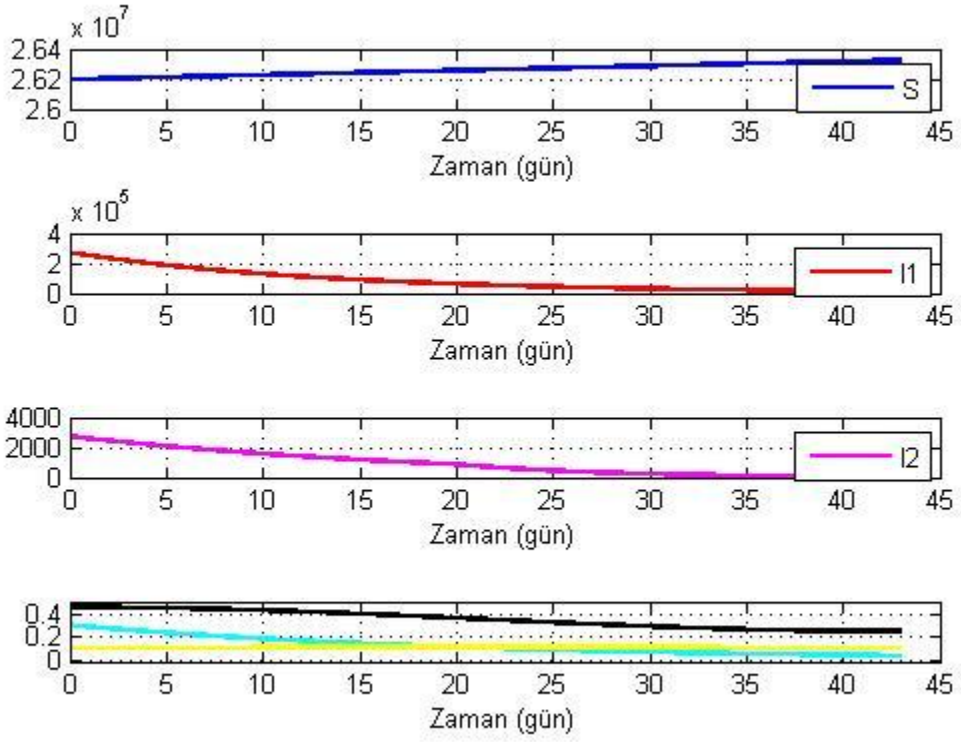


Şekil 9.12 $u_1(t) \neq 0$ (gökmavi), $u_2(t) \neq 0$ (yeşil) ve $u_4(t) \neq 0$ (siyah)

Grafik çıktıları incelendiğinde, duyarlı sınıf artışını korumaktadır. I_1 orijinal virüs ile enfekte sınıfı, sabit halk sağlığı eğitimi ve azalan aşılama kontrolü etkisiyle azalmaktadır. I_2 enfekte sınıfı zamanla yavaş ve kademeli bir şekilde azalmaktadır. Bu azalma, alt grafikte gösterilen kontrol önlemlerinin eşzamanlı ve dinamik etkileriyle ilişkilidir. Halk sağlığı eğitimi devamlı bir şekilde sürdürülerek bireylerin davranış değişiklikleriyle enfeksiyon riskini azaltmaktadır. Aşılama başlangıçta yüksek uygulanıp zamanla azalarak toplumsal bağışıklığı artırmakta ve yayılımı sınırlandırmaktadır. İzolasyon ise başlangıçta yüksek tutulup zamanla dalgalı bir grafikle azalarak enfekte bireylerin temasını kısıtlamakta ve salgının tepe noktalarını yumuşatmaktadır. Bu

kombinasyon, I_2'nin stabil ve kademeli azalmasını sağlayarak epidemiyolojik olarak enfeksiyon yükünün kontrol altında tutulmasına katkı sunmaktadır.

$u_1 \neq 0$, $u_2 = 0$, $u_3 \neq 0$ ve $u_4 \neq 0$ durumu: Bu durumda halk sağlığı eğitimi, orijinal virüs ile enfekte sınıfın tedavisi, mutant virüs ile enfekte sınıfın izolasyonu kontrol değişkeni olarak uygulanır ve aşılama kontrolü dikkate alınmaz. Bu kontrol stratejisinin biyolojik etkisi, Şekil 9.13'te gösterilmiştir.

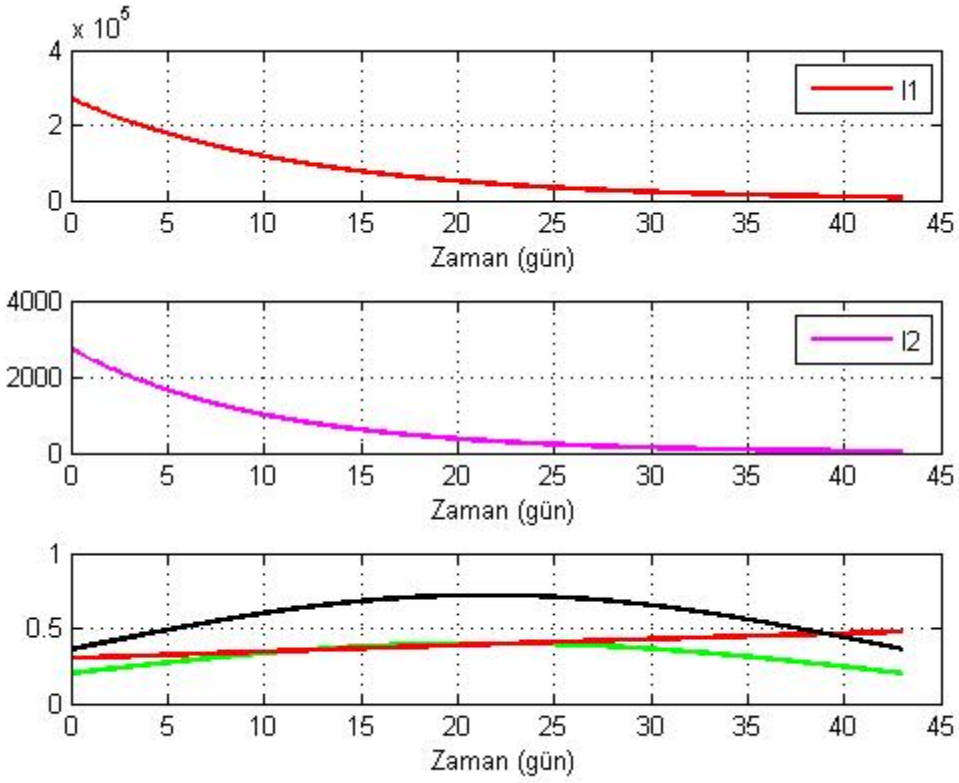


Şekil 9.13 $u_1(t) \neq 0$ (gökmavi), $u_3(t) \neq 0$ (sarı) ve $u_4(t) \neq 0$ (siyah)

Grafik çıktıları incelendiğinde, duyarlı sınıf artışını korumaktadır. I_1'in başlangıçta yüksek olması ve 20. günden itibaren artan azalma hızı, orjinal virüsün erken dönemde baskın olabileceğini ancak yoğun tedavi uygulamaları ile hızla kontrol altına alınabileceğini göstermektedir. I_2'nin ise yüksek izolasyon önlemleri ile kontrol altına alınabileceği görülmektedir. Kontrol fonksiyonları u_1 (halk sağlığı eğitimi), u_3 (tedavi) ve u_4 (izolasyon) zamanla farklı şiddetlerle uygulanarak enfeksiyon dinamiklerini doğrudan etkilemektedir; u_1'in başlangıçta yüksek ve zamanla azalan yapısı farkındalık yaratırken, u_3'ün sabit ve u_4'ün hafif dalgalı profilleri tedavi kapasitesi ve izolasyon

önlemlerinin sürekli ve etkili şekilde sürdürülmesinin önemini vurgulamaktadır. Bu bağlamda model, kontrol önlemlerinin zamanlaması ve şiddetinin hem orijinal hem de mutant virüsün pik değerlerini ve azalma hızlarını belirlemede kritik rol oynadığını ortaya koymakta ve epidemik müdahalelerin etkisinin sistematik bir şekilde analizine olanak sağlamaktadır.

$u_1 = 0$, $u_2 \neq 0$, $u_3 \neq 0$ ve $u_4 \neq 0$ durumu: Bu durumda aşılama, orijinal virüs ile enfekte sınıfın tedavisi, mutant virüs ile enfekte sınıfın izolasyonu kontrol değişkeni olarak uygulanır ve halk sağlığı eğitimi kontrolü dikkate alınmaz.



Şekil 9.14 $u_2(t) \neq 0$ (yeşil), $u_3(t) \neq 0$ (kırmızı) ve $u_4(t) \neq 0$ (siyah)

Şekil 9.14 de, I_1 sınıfı azalan orijinal enfekte bireyleri temsil edip, tedavi ve aşılama stratejilerinin başlangıçta yüksek olması nedeniyle hızlıca kontrol altına alınabilmektedir. I_2 sınıfı dirençli mutant enfeksiyonları yansıtmaktadır ve yüksek izolasyon stratejisi ile sistemde azalmaktadır. Zamanla değişen kontrol önlemleri, I_1'in

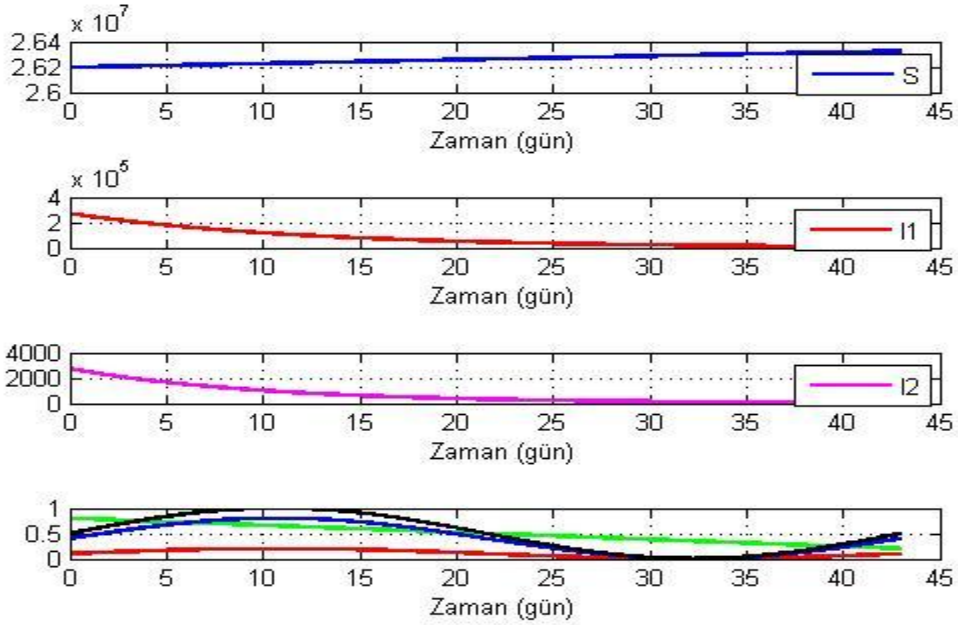
düşüşünü hızlandırırken I_2'nin azalmasını da sağlayarak enfeksiyonun kalıcı ve dirençli bileşenini ortadan kaldırmaktadır.

Özetle üçlü kontrol değişkenli stratejiler incelendiğinde; aşılama ve tedavi kontrolleri, özellikle orijinal virüs ile enfekte sınıfının hızlı biçimde azalmasında en etkili müdahalelerdir. Aşılama kontrolünün erken dönemde yüksek uygulanması, toplumda hızlı bağışıklık kazanımını sağlayarak bulaş zincirini kırmakta; tedavi kontrolü ise daha kararlı ve sürdürülebilir bir azalma eğrisiyle enfeksiyonun kalıcılığını azaltmaktadır. Halk sağlığı eğitimi, birey davranışlarını değiştirerek enfeksiyonun erken yayılımını önlemede güçlü bir destekleyici etki göstermektedir. Buna karşın, izolasyon kontrolü daha çok mutant tür üzerinde etkili olup, enfekte bireylerin temasını sınırlayarak enfeksiyonun uzun vadeli sönümlenmesine katkıda bulunmaktadır.

Genel olarak, en hızlı etkiyi aşılama ve tedavi kontrolleri, en kalıcı etkiyi ise izolasyon ve davranışsal önlemler sağlamaktadır. Bu bulgular, epidemik sürecin yönetiminde erken dönemde farmasötik müdahalelerin öncelikli, uzun vadede ise davranışsal ve temasa dayalı önlemlerin sürdürülebilir kontrolün anahtarı olduğunu göstermektedir.

Senaryo 4. Dörtlü (Tümü) Kontrol Değişkenli Stratejiler

Bu senaryoda, dört kontrol önleminin; u_1 (halk sağlığı eğitimi), u_2 (aşılama kontrolü), u_3 (orijinal virüs ile enfekte sınıfın tedavisi) ve u_4 (mutant virüs ile enfekte sınıfın izolasyonu) COVID-19 bulaşıcı hastalığının dinamiği üzerindeki ortak etkisi analiz edildi. Bunun için $u_1 \neq 0$, $u_2 \neq 0$, $u_3 \neq 0$ ve $u_4 \neq 0$ kontrol seti ele alındı.



Şekil 9.15 $u_1(t) \neq 0$ (kırmızı), $u_2(t) \neq 0$ (yeşil), $u_3(t) \neq 0$ (mavi) $u_4(t) \neq 0$ (siyah)

Burada (9.1) sistemindeki optimal kontrollerin tamamı kullanılarak elde edilen grafiksel sonuçlar Şekil 9.15'te gösterildi. Modelleme sonuçları, I_1ve I_2 enfekte sınıflarının düşüş hızlarını belirgin biçimde etkileyen kontrol stratejilerini göstermekte; hızlı uygulanan aşılama ve değişken tedavi uygulamaları I_1'in hızla azalmasını sağlamaktadır. Halk sağlığı eğitiminin tek başına I_2 üzerindeki etkisi sınırlı kalmakta iken, yüksek izolasyon uygulamaları sinerjik olarak enfeksiyon yükünü azaltmaktadır.

Enfeksiyonun genel yayılımını minimize etmek için bu kontrollerin kombinasyonel ve zamanlamalı uygulanması epidemik yönetim açısından kritik önemdedir.

10. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, COVID-19 enfeksiyonunun dinamiklerini anlamak amacıyla geliştirdiğimiz deterministik bölmeli model, epidemiyolojik analizler için kapsamlı bir çerçeve sunmaktadır. Modelimiz, S (duyarlı), V (aşılı), I_1 (orijinal virüs ile enfekte), I_2 (mutant virüs ile enfekte) ve R (iyileşen) alt bölmelerinden oluşmakta ve bu yapı virüsün yayılımını detaylı bir şekilde incelememize olanak tanımaktadır.

Elde ettiğimiz temel çoğalma sayıları, R_{01} ve R_{02}, orijinal ve mutant virüslerin toplum içindeki yayılım potansiyelini belirlemede kritik bir rol oynamaktadır. Simülasyon sonuçlarına göre, R_{01}'in 1'den küçük olduğu durumlarda hastalıksız denge noktasının global asimptotik kararlılığı gözlemlenmiş ve bu senaryoda enfekte birey sayısının zamanla sıfıra indiği tespit edilmiştir. Ancak, R_{01} ve R_{02}'nin 1'den büyük olduğu koşullarda, enfekte birey sayılarının belirgin bir şekilde artış gösterdiği ve uzun vadede toplumda kalıcı hale geldiği görülmüştür. Bu bulgular, toplumda virüslerin kontrol altına alınabilmesi için bulaşıcılık oranlarının düşürülmesinin önemini vurgulamaktadır.

Çatallanma analizi ile orijinal virüs ve mutant virüsle enfekte bölmeler için geriye doğru çatallanmanın varlığı gösterilerek, epidemiyolojik dinamiklerin karmaşıklığı ve parametre değişimlerinin etkisi gözler önüne serilmektedir. Özellikle bulaşıcılık oranlarının artışı, enfekte birey sayısının hızla artmasına neden olmaktadır. Bu durum hem orijinal hem de mutant virüslerin bulaşıcılık oranlarının toplum sağlığı üzerindeki etkisinin ne denli kritik olduğunu vurgulamaktadır.

Model sistemine ait üç parametre; orijinal virüsün bulaşıcılık oranı (β_1), mutant virüsün bulaşıcılık oranı (β_2) ve mutasyon oranı (m) tahminlenmiştir.

Aşı etkinliği (σ) parametresinin duyarlılık analizi ile elde edilen sonuçları, toplum sağlığı politikalarında aşılamanın önemini bir kez daha ortaya koymuştur. Simülasyonlar ile aşı etkinliğinin yüksek olmasının, enfeksiyonun kontrol altına alınması için kritik bir parametre olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamız, Türkiye'de COVID-19 pandemisinin seyrini etkileyen çeşitli parametrelerin (aşı etkinliği, bulaşıcılık oranları gibi) detaylı bir analizini sağlamaktadır. Modelin, Türkiye'deki COVID-19 vakalarının gerçek verileri ile doğrulanması, elde

edilen bulguların geçerliliğini artırmakta ve gelecekteki epidemiyolojik çalışmalar için bir temel oluşturmaktadır.

Model sistemine, salgının hangi koşullar altında kontrol edilebileceğini veya azaltılabileceğini anlamak için optimal kontrol teorisi uygulanmıştır. Model (3.1) $u_1(t)$, $u_2(t)$, $u_3(t)$ ve $u_4(t)$ ile gösterilen zamana bağlı dört kontrolün dahil edilmesi ile optimal kontrol modeli elde edilecek şekilde yeniden yapılandırılarak kontrollü sisteme dönüştürülmüştür. Salgına bağlı oluşacak etkileri analiz etmek için kontrol önlemleri olarak halk sağlığı eğitimi, aşılama, tedavi ve izolasyonu dikkate alan bir optimal kontrol problemi formüle edilmiştir. Çeşitli kontrol önlemlerinin hastalık dinamikleri üzerindeki etkisini araştırmak için dört farklı senaryo; yani tek, çift, üçlü ve dörtlü kontrol müdahaleleri incelenmiş ve enfeksiyonun genel yayılımını minimize etmek için bu kontrollerin kombinasyonel ve zamanlamalı uygulanmasının epidemik yönetim açısından kritik önemde olduğu görülmüştür. Son olarak, her vakanın grafiksel yorumu ayrıntılı olarak tasvir edilerek tartışılmıştır.

Sonuç olarak, bu çalışma, geliştirilen model aracılığıyla COVID-19'un dinamiklerinin daha iyi anlaşılmasına ve halk sağlığı stratejilerinin optimize edilmesine katkıda bulunmaktadır. Gelecek araştırmalarda, mutant virüslerin ve aşıların etkilerini daha kapsamlı bir şekilde incelemek, daha etkili halk sağlığı önlemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır. Ayrıca, modelin farklı senaryolar altında test edilmesi ve güncellenmesi, gelecekteki pandemilere hazırlık açısından önemli bir adım olacaktır. Dolayısıyla, elde edilen bulgular, COVID-19 ile mücadelede karar alıcılar için kritik bilgiler sunmakta ve toplum sağlığını koruma çabalarına ışık tutmaktadır.

KAYNAKLAR

Ajbar, A., Alqahtani, R. T. (2020). Bifurcation analysis of a SEIR epidemic system with governmental action and individual reaction. *Advances in Difference Equations,* 2020, 1-14.

Al-arydah, M. T. (2023). Mathematical modeling and optimal control for COVID-19 with population behavior. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 46(18), 19184-19198.

Allen, L. J. (2007). ***An introduction to mathematical biology.*** Pearson Prentice Hall.

Ambalarajan, V., Mallela, A. R., Dhandapani, P. B., Sivakumar, V., Leiva, V., Castro, C. (2025). Multi-strain COVID-19 dynamics with vaccination strategies: Mathematical modeling and case study. *Alexandria Engineering Journal*, 119, 665-684.

Anguelov, R., Garba, S., Usaini, S. (2014). Backward bifurcation analysis of epidemiological model with partial immunity. *Computers and Mathematics with Applications,* 68(9), 931-940.

Asamoah, J. K. K., Owusu, M. A., Jin, Z., Oduro, F. T., Abidemi, A., Gyasi, E. O. (2020). Global stability and cost-effectiveness analysis of COVID-19 considering the impact of the environment: using data from Ghana. *Chaos, Solitons and Fractals,* 140, 110103.

Aslan, F. E., Olgun, N. (2017). ***Fizyopatoloji.*** Akademisyen Kitabevi.

Aslan, I. H., Demir, M., Wise, M. M., Lenhart, S. (2022). Modeling COVID-19: forecasting and analyzing the dynamics of the outbreaks in Hubei and Turkey. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 45(10), 6481-6494.

Ayoade, A. A., Agunbiade, S., Oyedepo, T. (2022). Backward bifurcation in epidemic models of toxoplasma gondii: a qualitative analysis. *Journal of Nepal Mathematical Society,* 5(1), 1-9.

Balamuralitharan, S., Radha, M. (2018). Bifurcation analysis in SIR epidemic model with treatment. *Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 1000, No. 1, p. 012169). IOP Publishing.

Bernoulli, D. (1766). Essai dune nouvelle analyse de la mortalit cause par la petite vrole. *Mm. Math. Phys. Acad. Roy. Sci., Paris*, 235(2).

Brauer, F., Castillo-Chavez, C. (2012). ***Mathematical models in population biology and epidemiology*** (Vol. 2, No. 40). New York: *Springer.*

Bugalia, S., Tripathi, J. P., Wang, H. (2024). Mutations make pandemics worse or better: modeling SARS-CoV-2 variants and imperfect vaccination. *Journal of Mathematical Biology*, 88(4), 45.

Bulut, H., Gölgeli, M., Atay, F. M. (2021). Modelling personal cautiousness during the COVID-19 pandemic: a case study for Turkey and Italy. *Nonlinear Dynamics*, 105(1), 957-969.

Busenberg, S., Cooke, K. (2012). ***Vertically transmitted disease models and dynamics*** (Vol. 23). Springer Science and Business Media.

Buonomo, B., Lacitignola, D., Vargas-De-León, C. (2014). Qualitative analysis and optimal control of an epidemic model with vaccination and treatment. *Mathematics and Computers in Simulation,* 100, 88-102.

Buonomo, B. (2015). A note on the direction of the transcritical bifurcation in epidemic models. *Nonlinear Analysis: Modelling and Control,* 20(1), 38-55.

Cai, L. M., Li, Z., Song, X. (2018). Global analysis of an epidemic model with vaccination. *Journal of Applied Mathematics and Computing*, 57, 605-628.

Castillo-Chavez, C., Song, B. (2004). Dynamical models of tuberclosis and their applications. *Mathematical Biosciences and Engineering,* 1(2), 361-404.

Chen, K., Wei, F., Zhang, X., Jin, H., Zhou, R., Zuo, Y., Fan, K. (2025). Dynamics of an SVEIR transmission model with protection awareness and two strains. *Infectious Disease Modelling*, 10(1), 207-228.

Chen, Y., Pei, L., Lei, Y. (2025). A review of mathematical researches on the COVID-19 pandemic. *International Journal of Dynamics and Control*, 13(1), 29.

Çakan, S. (2020). Dynamic analysis of a mathematical model with health care capacity for COVID-19 pandemic. *Chaos, Solitons and Fractals*, 139, 110033.

Dayan, S. (2021). COVID-19 ve Aşı. *Dicle Tıp Dergisi*, 48, 98-113.

De la Sen, M., Ibeas, A. (2021). On an SE (Is)(Ih) AR epidemic model with combined vaccination and antiviral controls for COVID-19 pandemic. *Advances in difference equations*, 2021, 1-30.

de León, U. A. P., Avila-Vales, E., Huang, K. L. (2022). Modelling COVID-19 dynamic using a two strain model with vaccination. *Chaos, Solutions and Fractals,* 157, 111927.

Dickinson, R. P., Gelinas, R. J. (1976). Sensitivity analysis of ordinary differential equation systems—a direct method. *Journal of computational physics*, 21(2), 123-143.

Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P., Metz, J. A. J. (1990). On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R 0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *Journal of mathematical biology*, 28, 365-382.

Din, A., Li, Y., Khan, T., Zaman, G. (2020). Mathematical analysis of spread and control of the novel corona virus (COVID-19) in China. *Chaos, Solitons and Fractals,* 141, 110286.

Du, W. J., Qin, S., Zhang, J. G., Yu, J. N. (2017). Dynamical behavior and bifurcation analysis of SEIR epidemic model and its discretization. *International Journal of Applied Mathematics.*

Dushoff, J., Huang, W., Castillo-Chavez, C. (1998). Backwards bifurcations and catastrophe in simple models of fatal diseases. *Journal of mathematical biology*, 36, 227-248.

Eckalbar, J. C., Eckalbar, W. L. (2011). Dynamics of an epidemic model with quadratic treatment. *Nonlinear Analysis: Real World Application,* 12(1), 320-332.

El-Sheikh, M. M. A., El-Marouf, S. A. A. (2004). On stability and bifurcation of solutions of an SEIR epidemic model with vertical transmission. *International Journal of Mathematics and Mathematical Sciences*, 2004(56), 2971-2987.

Eroğlu, E., Bozkurt, E., Esenpınar, A., Tek, S. (2020). Mathematical analysis of Covid-19 phenomenon. *Journal of Engineering Technology and Applied Sciences,* 5(2), 59-65.

Fatahillah, H. A., Aldila, D. (2024). Forward and backward bifurcation analysis from an imperfect vaccine efficacy model with saturated treatment and saturated infection. *Jambura Journal of Biomathematics (JJBM)*, 5(2), 132-143.

Feng, X., Teng, Z., Wang, K., Zhang, F. (2014). Backward bifurcation and global stability in an epidemic model with treatment and vaccination. *Discrete and Continuous Dynamical Systems-Series B,* 19(4).

Fleming, W. H., Rishel, R. W. (2012). Deterministic and stochastic optimal control (Vol. 1). *Springer Science and Business Media.*

Foppa, I. M. (2016). ***A historical introduction to mathematical modeling of infectious diseases: Seminal papers in epidemiology***. Academic Press.

Frank, T. D. (2020). COVID-19 interventions in some European countries induced bifurcations stabilizing low death states against high death states: An eigenvalue analysis based on the order parameter concept of synergetics. *Chaos, Solitons and Fractals,* 140, 110194.

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

Ghosh, J. K., Biswas, S. K., Sarkar, S., Ghosh, U. (2022). Mathematical modelling of COVID-19. A case study of Italy. *Mathematics and computers in simulation*, 194, 1-18.

Gordis, L. (2013). **Epidemiology e-book.** Elsevier Health Sciences.

Gözükızıl, Ö. F., Köker, N. (2021). Application of an epidemic model to Turkey Data and stability analysis for the COVID-19 pandemic. *Sakarya University Journal of Science*, 25(6), 1438-1445.

Gumel, A. B., Iboi, E. A., Ngonghala, C. N., Elbasha, E. H. (2021). A primer on using mathematics to understand COVID-19 dynamics: Modeling, analysis and simulations. *Infectious Disease Modelling,* 6, 148-168.

Gumel, A. B. (2012). Causes of backward bifurcations in some epidemiological models. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 395(1), 355-365.

Hadeler, K. P., Castillo-Chavez, C. (1995). A core group model for disease transmission. *Mathematical biosciences*, 128(1-2), 41-55.

Hamer, W. H. (1906). *The milroy lectures on epidemic diseases in england: The evidence of variability and of persistency of type; delivered before the royal college of physicians of london, march 1st, 6th, and 8th, 1906*. Bedford Press.

Harjule, P., Tiwari, V., Kumar, A. (2021). Mathematical models to predict COVID-19 outbreak: An interim review. *Journal of Interdisciplinary Mathematics,* 24(2), 259-284.

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

Huang, W., Cooke, K. L., and Castillo-Chavez, C. (1992). Stability and bifurcation for a multiple group model for the dynamics of HIV/AIDS transmission. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 52(3), 835-854.

Kavya, K. N., Veeresha, P., Baskonus, H. M., Alsulami, M. (2024). Mathematical modeling to investigate the influence of vaccination and booster doses on the spread of Omicron. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 130, 107755.

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

Kermack, W. O., McKendrick, A. G. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character*, 115(772), 700-721.

Kim, Y. R., Min, Y., Okogun-Odompley, J. N. (2024). A mathematical model of COVID-19 with multiple variants of the virus under optimal control in Ghana. *Plos one*, 19(7).

Korobeinikov, A. (2006). Lyapunov functions and global stability for SIR and SIRS epidemiological models with non-linear transmission. *Bulletin of Mathematical biology*, 2006, 68: 615-626.

Krisb-Zeleta, C. M., Velasco-Hernandez, J. X. (2000). A simple vaccination model with multiple endemic states. *Mathematical biosciences*, 164(2), 183-201.
Kumar, R., Saxena, B., Shrivastava, R., Bhardwaj, R. (2025). Mathematical modelling for Covid-19. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 3254, No. 1). AIP Publishing.
Langfeld, K. (2021). Dynamics of epidemic diseases without guaranteed immunity. *Journal of Mathematics in Industry*, 11(1), 5.
Lenhart, S., Workman, J. T. (2007). ***Optimal control applied to biological models.*** Chapman and Hall/CRC.
Li, M. Y., Muldowney, J. S. (1995). Global stability for the SEIR model in epidemiology. *Mathematical biosciences*, 125(2), 155-164.
Lounis, M., Bagal, D. K. (2020). Estimation of SIR model's parameters of COVID-19 in Algeria. *Bulletin of the National Research Centre*, 44(1), 180.
Marino, S., Hogue, I. B., Ray, C. J., Kirschner, D. E. (2008). A methodology for performing global uncertainty and sensitivity analysis in systems biology. *Journal of Theoretical Biology,* 254(1), 178-196.
Martcheva, M. (2015). ***An introduction to mathematical epidemiology*** (Vol. 61, pp. 9-31). New York: Springer.
Matouk, A. E. (2020). Complex dynamics in susceptible-infected models for COVID-19 with multi-drug resistance. *Chaos, Solitons and Fractals,* 140, 110257.
Memarbashi, R., Mahmoudi, S. M. (2021). A dynamic model for the COVID-19 with direct and indirect transmission pathways. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 44(7), 5873-5887.
Moghadas, S. M. (2004). Modelling the effect of imperfect vaccines on disease epidemiology. *Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B*, 4, 999-1012.
Naji, R. K., Muhseen, A. (2013). Stability and bifurcation of epidemic model. *Iraqi Journal of Science*, 54(Mathematics conf), 764-774.
Naji, R. K., Hussien, R. M. (2016). The dynamics of epidemic model with two types of infectious diseases and vertical transmission. *Journal of Applied Mathematics.*
Ndendya, J. Z., Mlay, G., Rwezaura, H. (2024). Mathematical modelling of COVID-19 transmission with optimal control and cost-effectiveness analysis. *Computer Methods and Programs in Biomedicine Update*, 5, 100155.
Niazkar, M., Eryılmaz Türkkan, G., Niazkar, H. R., and Türkkan, Y. A. (2020). Assessment of three mathematical prediction models for forecasting the covid-19 outbreak in Iran and Turkey. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2020(1), 7056285.
Omede, B. I., Jose, S. A., Anuwat, J., Park, T. (2024). Mathematical analysis on the transmission dynamics of delta and omicron variants of COVID-19 in the United States. *Modeling Earth Systems and Environment*, 1-38.
Our World in Data. (2021). Erişim tarihi: 11 Nisan 2023. Erişim adresi: https://ourworldindata.org/explorers/covid
Perko, L. (2001). *Differential equations and dynamical systems*. Springer.
Piazza, N., Wang, H. (2013). Bifurcation and sensitivity analysis of immunity duration in an epidemic model. *International Journal of Numerical Analysis and Modelling. Series B,* 4(2), 179.
Piovella, N. (2020). Analytical solution of SEIR model describing the free spread of the COVID-19 pandemic. *Chaos, Solitons and Fractals*, 140, 110243.

Radha, M., Balamuralitharan, S. (2020). A study on COVID-19 transmission dynamics: stability analysis of SEIR model with Hopf bifurcation for effect of time delay. *Advances in Difference Equations,* 2020, 1-20.

Rangkuti, Y. M., Landong, A. (2022). Sensitivity analysis of SEIR epidemic model of COVID 19 spread in Indonesia. In *Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 2193, No. 1, p. 012092). IOP Publishing.

Ren, S. Y., Wang, W. B., Gao, R. D., Zhou, A. M. (2022). Omicron variant (B. 1.1. 529) of SARS-CoV-2: Mutation, infectivity, transmission, and vaccine resistance. *World Journal of Clinical Cases,* 10(1), 1.

Rogers, K. (2010). ***Bacteria and viruses.*** Britannica Educational Publishing.

Saltelli, A., Ratto M., Andres T., Campolongo F., Cariboni, J., Gatelli, D., Saisana, M., Tarantola, S. (2008). ***Global sensitivity analysis: the primer.*** John Wiley and Sons.

Sameni, R. **(**2020). Mathematical modeling of epidemic diseases; A case study of the COVID 19 coronavirus. *arXiv preprint arXiv:* 2003.11371.

Samsuzzoha, M. D., Singh, M., Lucy, D. (2013). Uncertainty and sensitivity analysis of the basic reproduction number of a vaccinated epidemic model of influenza. *Applied Mathematical Modelling*, 37(3), 903-915.

Soper, H. E. (1929). The interpretation of periodicity in disease prevalence. *Journal of the Royal Statistical Society*, 92(1), 34-73.

Sun, D., Long, X., Liu, J. (2022). Modeling the COVID-19 epidemic with multi-population and control strategies in the United States. *Frontiers in Public Health*, 9, 751940.

T.C. Sağlık Bakanlığı. (2021). COVID-19 bilgilendirme platformu. Erişim tarihi: 4 Nisan 2023. Erişim adresi: https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html

Traoré, A., Konané, F. V. (2020). Modeling the effects of contact tracing on COVID-19 transmission. *Advances in Difference Equations*, 2020(1), 509.

TURCOVID19. (2021). Erişim tarihi: 14 Nisan 2023. Erişim adresi: https://turcovid19.com/acikveri/

TÜİK. (2021a). Adrese dayalı nüfus kayıt sistemi sonuçları. Erişim tarihi: 4 Nisan 2023. Erişim adresi: https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Adrese-Dayali-Nufus-Kayit-Sistemi-Sonuclari-2021-45500

TÜİK. (2021b). Hayat tabloları, 2020-2022. Erişim tarihi: 4 Nisan 2023. Erişim adresi: https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Hayat-Tablolari-2020-2022-49726

Ullah, I., Ahmad, S., Al-Mdallal, Q., Khan, Z. A., Khan, H., Khan, A. (2020). Stability analysis of a dynamical model of tuberculosis with incomplete treatment. *Advances in Difference Equations*, 2020(1), 499.

Ul Haq, I., Ali, N., Bariq, A., Akgül, A., Baleanu, D., Bayram, M. (2024). Mathematical modelling of COVID-19 outbreak using caputo fractional derivative: stability analysis. *Applied Mathematics in Science and Engineering*, 32(1), 2326982.

Van den Driessche, P., Watmough, J. (2002). Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical biosciences*, 180(1-2), 29-48.

Vargas-De-Leon, C. (2009). Constructions of Lyapunov functions for classic SIS, SIR and SIRS epidemic models with variable population size. *Foro-Red-Mat: Revista electrónica de contenido matemático*, 26(5), 1-12.

Verma, V. S., Kaushik, H., Singh, R., Jain, S., Akgül, A. (2024). Stability and Hopf bifurcation of TB-COVID-19 coinfection model with impact of time delay. *SeMA Journal*, 1-41.

Wang, W., Ruan, S. (2004). Bifurcations in an epidemic model with constant removal rate of the infectives. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 291(2), 775-793.

Wang, W. (2006). Backward bifurcation of an epidemic model with treatment. *Mathematical Biosciences*, 201(1-2), 58-71.

Wang, Z., Muecksch, F., Schaefer-Babajew, D., Finkin, S., Viant, C., Gaebler, C., Nussenzweig, M. C. (2021). Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. *Nature*, 595(7867), 426-431.

Wangari, I. M., Davis, S., Stone, L. (2016). Backward bifurcation in epidemic models: Problems arising with aggregated bifurcation parameters. *Applied Mathematical Modelling,* 40(2), 1669-1675.

World Health Organization. (2021). Classification of Omicron (B. 1.1. 529): SARS-CoV-2 variant of concern.

Yang, B., Yu, Z., Cai, Y. (2022). The impact of vaccination on the spread of COVID-19: Studying by a mathematical model. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications,* 590, 126717.

Yaylalı, E. (2020). Sağlık araştırmalarında matematik model kullanımı. *Online Turkish Journal of Health Sciences,* 5(3), 528-540.

Yi, N., Zhao, Z., Zhang, Q. (2009). Bifurcations of an SEIQS epidemic model. *International Journal of Information and Systems Sciences*, 5(3-4), 296-310.

Yinying, Z., Jianwen, J. (2014). Hopf bifurcation of an epidemic model with a nonlinear birth in population and vertical transmission. *Applied Mathematics and Computation,* 230, 164–173.

Yu, Z., Zhang, J., Zhang, Y., Cong, X., Li, X., Mostafa, A. M. (2024). Mathematical modeling and simulation for COVID-19 with mutant and quarantined strategy. *Chaos, Solitons and Fractals*, 181, 114656.

Yusuf, T. T. (2021). On global stability of disease-free equilibrium in epidemiological models. *European Journal of Mathematics and Statistics*, 2(3), 37-42.

Zhonghua, Z., Yaohang, S. (2010). Qualitative analysis of a SIR epidemic model with saturated treatment rate. *Journal of Applied Mathematics and Computing,* 34, 177.

Zhou, L., Fan, M. (2012). Dynamics of an SIR epidemic model with limited medical resources revisited. *Nonlinear Analysis: Real World Applications,* 13(1), 312-324.

EKLER

Ek 1. Endemik Denge Noktasının Lokal Asimptotik Kararlılığı İçin Karakteristik Polinomun Katsayıları

$k_1 = -d_{11} - d_{22} - d_{33} - d_{44} - d_{55},$

$k_2 = d_{11}d_{22} - d_{12}d_{21} - d_{31}d_{13} - d_{14}d_{41} - d_{23}d_{32} - d_{24}d_{42} + d_{44}(d_{11} + d_{22} + d_{33}) - d_{33}(-d_{11} - d_{22}) - d_{55}(-d_{11} - d_{22} - d_{33} - d_{44}),$

$k_3 = -d_{15}d_{53}d_{31} - d_{15}d_{54}d_{41} - d_{31}(d_{11}d_{13} + d_{12}d_{23}) - d_{32}(d_{21}d_{13} + d_{22}d_{23}) - d_{41}(d_{11}d_{14} + d_{12}d_{24}) - d_{42}(d_{21}d_{14} + d_{22}d_{24}) - d_{43}(d_{31}d_{14} + d_{32}d_{24}) + (d_{11} + d_{22} + d_{33})(d_{14}d_{41} + d_{24}d_{42}) - d_{33}(d_{11}d_{22} - d_{12}d_{21}) - (d_{13}d_{31} + d_{23}d_{32})(-d_{11} - d_{22}) + d_{44}\big(-d_{11}d_{22} + d_{12}d_{21} + d_{13}d_{31} + d_{23}d_{32} + d_{33}(-d_{11} - d_{22})\big) - d_{55}\big(d_{11}d_{22} - d_{12}d_{21} - d_{13}d_{31} - d_{14}d_{41} - d_{23}d_{32} - d_{24}d_{42} + d_{44}(+d_{11} + d_{22} + d_{33}) - d_{33}(-d_{11} - d_{22})\big),$

$k_4 = -d_{53}(d_{11}d_{31}d_{15} + d_{21}d_{32}d_{15} + d_{31}d_{15}d_{33}) - d_{54}(d_{11}d_{41}d_{15} + d_{21}d_{15}d_{42} + d_{31}d_{15}d_{43} - d_{41}d_{15}d_{44}) - d_{41}\big(d_{11}(d_{11}d_{14} + d_{12}d_{24}) + d_{12}(d_{21}d_{14} + d_{22}d_{24}) + d_{13}(d_{31}d_{14} + d_{32}d_{24})\big) - d_{42}\big(d_{21}(d_{11}d_{14} + d_{12}d_{24}) + d_{22}(d_{21}d_{14} + d_{22}d_{24}) + d_{23}(d_{31}d_{14} + d_{32}d_{24})\big) - d_{43}\big(d_{31}(d_{11}d_{14} + d_{12}d_{24}) + d_{32}(d_{21}d_{14} + d_{22}d_{24}) + d_{33}(d_{31}d_{14} + d_{32}d_{24})\big) + (d_{11} + d_{22} + d_{33})\big(d_{41}(d_{11}d_{14} + d_{12}d_{24}) + d_{42}(d_{21}d_{14} + d_{22}d_{24}) + d_{43}(d_{31}d_{14} + d_{32}d_{24})\big) + (d_{14}d_{41} + d_{24}d_{42})\big(-d_{11}d_{22} + d_{12}d_{21} + d_{13}d_{31} + d_{23}d_{32} + d_{33}(-d_{11} - d_{22})\big) + d_{44}\big(d_{31}(d_{11}d_{13} + d_{12}d_{23}) + d_{32}(d_{21}d_{13} + d_{22}d_{23}) + d_{33}(d_{11}d_{22} - d_{12}d_{21}) + (d_{13}d_{31} + d_{23}d_{32})(-d_{11} - d_{22})\big) - (d_{31}d_{15}d_{53} + d_{41}d_{15}d_{54})(-d_{11} - d_{22} - d_{33} - d_{44}) - d_{55}\Big(-d_{31}(d_{11}d_{13} + d_{12}d_{23}) - d_{32}(d_{21}d_{13} + d_{22}d_{23}) - d_{41}(d_{11}d_{14} + d_{12}d_{24}) - d_{42}(d_{21}d_{14} + d_{22}d_{24}) - d_{43}(d_{31}d_{14} + d_{32}d_{24}) + (d_{11} + d_{22} + d_{33})(d_{14}d_{41} + d_{24}d_{42}) - d_{33}(d_{11}d_{22} - d_{12}d_{21}) - (d_{13}d_{31} + d_{23}d_{32})(-d_{11} - d_{22}) + d_{44}\big(-d_{11}d_{22} + d_{12}d_{21}+d_{13}d_{31} + d_{23}d_{32} + d_{33}(-d_{11} - d_{22})\big)\Big),$

$k_5 = -d_{53}\Big(d_{33}(d_{11}d_{31}d_{15} + d_{21}d_{32}d_{15} + d_{31}d_{15}d_{33}) + d_{32}(d_{11}d_{21}d_{15} + d_{21}d_{22}d_{15} + d_{31}d_{23}d_{15} + d_{41}d_{15}d_{24}) + d_{31}\big(d_{12}d_{21}d_{15} + d_{31}d_{13}d_{15} + d_{14}d_{41}d_{15} +$

$d_{11}{}^2 d_{15}\big)\big) - d_{54}\big(d_{43}(d_{11}d_{31}d_{15} + d_{21}d_{32}d_{15} + d_{31}d_{15}d_{33}) + d_{42}(d_{11}d_{21}d_{15} + d_{21}d_{22}d_{15} + d_{31}d_{23}d_{15} + d_{41}d_{15}d_{24}) + d_{44}(d_{11}d_{41}d_{15} + d_{21}d_{42}d_{15} + d_{31}d_{43}d_{15} + d_{41}d_{15}d_{44}) + d_{41}\big(d_{12}d_{21}d_{15} + d_{31}d_{13}d_{15} + d_{14}d_{41}d_{15} + d_{11}{}^2 d_{15}\big)\big) - \big(d_{53}(d_{11}d_{31}d_{15} + d_{21}d_{32}d_{15} + d_{31}d_{15}d_{33}) + d_{54}(d_{11}d_{41}d_{15} + d_{21}d_{42}d_{15} + d_{31}d_{43}d_{15} + d_{41}d_{15}d_{44})\big)(-d_{11} - d_{22} - d_{33} - d_{44}) - (d_{31}d_{15}d_{53} + d_{41}d_{15}d_{54})\big(d_{11}d_{22} - d_{12}d_{21} - d_{13}d_{31} - d_{14}d_{41} - d_{23}d_{32} - d_{24}d_{42} + d_{44}(d_{11} + d_{22} + d_{33}) - d_{33}(-d_{11} - d_{22})\big) - d_{55}\big(-d_{41}\big(d_{11}(d_{11}d_{14} + d_{12}d_{24}) + d_{12}(d_{21}d_{14} + d_{22}d_{24}) + d_{13}(d_{31}d_{14} + d_{32}d_{24})\big) - d_{42}\big(d_{21}(d_{11}d_{14} + d_{12}d_{24}) + d_{22}(d_{21}d_{14} + d_{22}d_{24}) + d_{23}(d_{31}d_{14} + d_{32}d_{24})\big) - d_{43}\big(d_{31}(d_{11}d_{14} + d_{12}d_{24}) + d_{32}(d_{21}d_{14} + d_{22}d_{24}) + d_{33}(d_{31}d_{14} + d_{32}d_{24})\big) - d_{44}\big(d_{31}(d_{11}d_{13} + d_{12}d_{23}) + d_{32}(d_{21}d_{13} + d_{22}d_{23}) + d_{33}(d_{11}d_{22} - d_{12}d_{21}) + (d_{13}d_{31} + d_{23}d_{32})(-d_{11} - d_{22})\big)\big) - \big(d_{53}(d_{11}d_{31}d_{15} + d_{21}d_{32}d_{15} + d_{31}d_{15}d_{33}) + d_{54}(d_{11}d_{41}d_{15} + d_{21}d_{15}d_{42} + d_{31}d_{15}d_{43} + d_{41}d_{15}d_{44})\big)(-d_{11} - d_{22} - d_{33} - d_{44}) - (d_{31}d_{15}d_{53} + d_{41}d_{15}d_{54})\big(d_{11}d_{22} - d_{12}d_{21} - d_{13}d_{31} - d_{14}d_{41} - d_{23}d_{32} - d_{24}d_{42} + d_{44}(d_{11} + d_{22} + d_{33}) - d_{33}(-d_{11} - d_{22})\big),$

Ek 2. Parametre Tahminleme Python Kodları

```
import numpy as np
from scipy.integrate import odeint
import matplotlib.pyplot as plt
from scipy.optimize import minimize
# Bölmeler İçin Veri
Sdata = np.array([26195740, 26158602, 26120618, 26088120, 26050294, 26035838, 26013111, 25963850, 25916203, 25865007, 25815187, 25767443, 25734780, 25700513, 25638076, 25538026, 25447329, 25351875, 25244549, 25157717, 25072502, 24962082, 24856356, 24747091, 24632826, 24507064, 24407629, 24296038, 24165903, 24058945, 23951360, 23840092, 23726173, 23621720, 23532479, 23429305, 23145502, 23219990, 23116344, 23006969, 22911160, 22817521, 22696161])
```

```
Vdata = np.array([51202223, 51242632, 51282294, 51321064, 51365908, 51387150, 51405278, 51447094, 51487225, 51527171, 51565713, 51604894, 51621727, 51638889, 51677320, 51723654, 51756893, 51798496, 51847785, 51872868, 51893771, 51937001, 51976752, 52016406, 52051409, 52092874, 52112351, 52126002, 52155792, 52182212, 52201758, 52222180, 52244190, 52253904, 52262703, 52282544, 52299996, 52317284, 52335677, 52357621, 52367432, 52375810, 52399906])

I1data = np.array([269725, 273667, 277609, 281551, 285493, 289435, 293377, 297320, 301262, 305204, 309146, 313088, 317030, 320972, 324914, 303600, 282285, 260971, 239656, 218342, 197028, 175714, 154399, 133085, 111770, 90456, 69142, 47827, 26513, 25359, 24205, 23050, 21896, 20742, 19588, 18434, 17279, 16125, 14971, 13817, 12662, 11508, 10354])

I2data = np.array([2724, 5398, 8072, 10745, 13419, 16093, 18767, 21441, 24114, 26788, 29462, 32136, 34809, 37483, 40157, 98522, 156887, 215252, 273618, 331983, 390348, 448713, 507078, 565443, 623808, 682174, 740539, 798904, 857269, 869254, 881239, 893224, 905208, 917193, 929178, 941163, 953148, 965133, 977118, 989102, 1001087, 1013072, 1025058])

Rdata = np.array([7009861, 6999974, 6991680, 6978793, 6965159, 6951757, 6949740, 6950568, 6951469, 6956103, 6960765, 6962712, 6971927, 6982416, 6999806, 7016471, 7036879, 7053679, 7074665, 7099363, 7126624, 7156763, 7185688, 7218248, 7260460, 7307705, 7350612, 7411502, 7474796, 7544503, 7621711, 7701727, 7782806, 7866714, 7936325, 8008827, 8264348, 8161741, 8236163, 8312764, 8387932, 8462362, 8548794])

# Bölmelerin Başlangıç Değerleri

S0 = 26195740

V0 = 51202223

I10 = 269725

I20 = 2724

R0 = 7009861

# Modele ait diferansiyel denklemler

def model(y, t, betabir, betaiki, m):

    S, V, I1, I2, R = y

    dSdt = 2993 - 0.00003535*S - betabir*S*I1 - betaiki*S*I2 - 0.012*S + 0.005*V + 0.0027*R

    dVdt = -0.00003535*V - (1 - 0.9)*betabir*V*I1 - (1 - 0.9)*betaiki*V*I2 + 0.012*S - 0.005*V
```

```
    dI1dt = -0.00003535*I1 - 0.005579*I1 - m*I1 - 0.0833*I1 + betabir*S*I1 + (1 - 0.9)*betabir*V*I1

    dI2dt = -0.00003535*I2 - 0.002286*I2 + m*I1 - 0.1*I2 + betaiki*S*I2 + (1 - 0.9)*betaiki*V*I2

    dRdt = -0.00003535*R + 0.0833*I1 + 0.1*I2 - 0.0027*R

    return [dSdt, dVdt, dI1dt, dI2dt, dRdt]
# En küçük kareler yöntemi ile hesaplama
def fit_model(params):
    betabir, betaiki, m = params
    y0 = [S0, V0, I10, I20, R0]
    t = np.arange(len(Sdata))
    y_pred = odeint(model, y0, t, args=(betabir, betaiki, m))
    S_pred, V_pred, I1_pred, I2_pred, R_pred = y_pred[:, 0], y_pred[:, 1], y_pred[:, 2], y_pred[:, 3], y_pred[:, 4]
    epsilon = 1e-10  # Küçük bir epsilon değeri
    error = np.sum((np.log(Sdata + epsilon) - np.log(S_pred + epsilon))**2 +
                   (np.log(Vdata + epsilon) - np.log(V_pred + epsilon))**2 +
                   (np.log(I1data + epsilon) - np.log(I1_pred + epsilon))**2 +
                   (np.log(I2data + epsilon) - np.log(I2_pred + epsilon))**2 +
                   (np.log(Rdata + epsilon) - np.log(R_pred + epsilon))**2)
    return error
# Parametrelerin Başlangıç Değerleri
params_guess = [0.000000004, 0.0000000085, 0.01]
# En küçük kareler yöntemiyle parametre tahmini yapma
result = minimize(fit_model, params_guess, method='Nelder-Mead')
# Tahmin edilen parametre değerleri
betabir_opt, betaiki_opt, m_opt = result.x
print("Optimize edilmiş parametreler:")
print("betabir:", betabir_opt)
print("betaiki:", betaiki_opt)
```

```
print("m:", m_opt)
# Gerçek ve tahmini verilere ait grafikler
t = np.arange(len(Sdata))
y0 = [S0, V0, I10, I20, R0]
y_pred = odeint(model, y0, t, args=(betabir_opt, betaiki_opt, m_opt))
S_pred, V_pred, I1_pred, I2_pred, R_pred = y_pred[:, 0], y_pred[:, 1], y_pred[:, 2], y_pred[:, 3], y_pred[:, 4]
plt.figure(figsize=(12, 8))
plt.subplot(3, 2, 1)
plt.plot(t, Sdata, 'r-', label='Gerçek S(t)')
plt.plot(t, S_pred, 'b--', label='Tahmini S(t)')
plt.xlabel('Zaman (gün)')
plt.ylabel('S(t)')
plt.legend()

plt.subplot(3, 2, 2)
plt.plot(t, Vdata, 'r-', label='Gerçek V(t)')
plt.plot(t, V_pred, 'b--', label='Tahmini V(t)')
plt.xlabel('Zaman (gün)')
plt.ylabel('V(t)')
plt.legend()
plt.subplot(3, 2, 3)
plt.plot(t, I1data, 'r-', label='Gerçek I1(t)')
plt.plot(t, I1_pred, 'b--', label='Tahmini I1(t)')
plt.xlabel('Zaman (gün)')
  plt.ylabel('I1(t)')
  plt.legend()

  plt.subplot(3, 2, 4)
  plt.plot(t, I2data, 'r-', label='Gerçek I2(t)')
  plt.plot(t, I2_pred, 'b--', label='Tahmini I2(t)')
```

```
plt.xlabel('Zaman (gün)')
plt.ylabel('I2(t)')
plt.legend()

plt.subplot(3, 2, 5)
plt.plot(t, Rdata, 'r-', label='Gerçek R(t)')
plt.plot(t, R_pred, 'b--', label='Tahmini R(t)')
plt.xlabel('Zaman (gün)')
plt.ylabel('R(t)')
plt.legend()
plt.tight_layout()
plt.show()
```

Ek 3. Optimal Kontrol Probleminin Simülasyon MATLAB Kodları

```
%functiony=covid(B,w,b1,b2,a,n,d,s,w1,w2,m,r1,r2,S0,V0,I10,I20,R0,A1,A2,A3,A4,A
5,A6,T)
B=2993;
w=0.00003535;
b1=0.000000001167817614;
b2=0.000000007368542050;
a=0.012;
n=0.005;
d=0.0027;
s=0.9;
w1=0.005579;
w2=0.002286;
m=0.009308731535398908;
r1=0.0833;
r2=0.1;
S0 = 26195740;
```

```
V0 = 51202223;
I10 = 269725;
I20 = 2724;
R0 = 7009861;
T=43;
A1=1;
A2=1;
A3=100000000;
A4=100000000;
A5=100000000;
A6=100000000;

test = -1;

delta = 0.001;
N = 1000;
t = linspace(0,T,N+1);
h = T/N;
h2 = h/2;

S=zeros(1,N+1);
V=zeros(1,N+1);
I1=zeros(1,N+1);
I2=zeros(1,N+1);
R=zeros(1,N+1);

S(1)= S0;
V(1)= V0;
I1(1)= I10;
I2(1)= I20;
R(1)= R0;
```

```
lambda1=zeros(1,N+1);
lambda2=zeros(1,N+1);
lambda3=zeros(1,N+1);
lambda4=zeros(1,N+1);
lambda5=zeros(1,N+1);

u1=zeros(1,N+1);
u2=zeros(1,N+1);
u3=zeros(1,N+1);
u4=zeros(1,N+1);

while(test < 0)

    oldu1 = u1;
    oldu2 = u2;
    oldu3 = u3;
    oldu4 = u4;
    oldS = S;
    oldV = V;
    oldI1 = I1;
    oldI2 = I2;
    oldR = R;
    oldlambda1 = lambda1;
    oldlambda2 = lambda2;
    oldlambda3 = lambda3;
    oldlambda4 = lambda4;
    oldlambda5 = lambda5;

    for i = 1:N
```

```
m11=B-w*S(i)-(1-u1(i))*b1*S(i)*I1(i)-(1-u1(i))*b2*S(i)*I2(i)-(1-
u2(i))*a*S(i)+n*V(i)+d*R(i);

m12 =w*V(i)-(1-s)*b1*V(i)*I1(i)-(1-s)*b2*V(i)*I2(i)+(1-u2(i))*a*S(i)-n*V(i);

m13=-w*I1(i)-w1*I1(i)-m*I1(i)-(1-u3(i))*r1*I1(i)+(1-u1(i))*b1*S(i)*I1(i)+(1-
s)*b1*V(i)*I1(i);

m14=-w*I2(i)-w2*I2(i)+m*I1(i)-(1-u4(i))*r2*I2(i)+(1-u1(i))*b2*S(i)*I2(i)+(1-
s)*b2*V(i)*I2(i);

m15 =-w*R(i)+(1-u3(i))*r1*I1(i)+(1-u4(i))*r2*I2(i)-d*R(i);

m21=B-w*(S(i)+h2*m11)-(1-
0.5*(u1(i)+u1(i+1)))*b1*(S(i)+h2*m11)*(I1(i)+h2*m13)-(1-
0.5*(u1(i)+u1(i+1)))*b2*(S(i)+h2*m11)*(I2(i)+h2*m14)-(1-
0.5*(u2(i)+u2(i+1)))*a*(S(i)+h2*m11)+n*(V(i)+h2*m12)+d*(R(i)+h2*m15);

m22=w*(V(i)+h2*m12)-(1-s)*b1*(V(i)+h2*m12)*(I1(i)+h2*m13)-(1-
s)*b2*(V(i)+h2*m12)*(I2(i)+h2*m14)+(1-0.5*(u2(i)+u2(i+1)))*a*(S(i)+h2*m11)-
n*(V(i)+h2*m12);

m23=-w*(I1(i)+h2*m13)-w1*(I1(i)+h2*m13)-m*(I1(i)+h2*m13)-(1-
0.5*(u3(i)+u3(i+1)))*r1*(I1(i)+h2*m13)+(1-
0.5*(u1(i)+u1(i+1)))*b1*(S(i)+h2*m11)*(I1(i)+h2*m13)+(1-
s)*b1*(V(i)+h2*m12)*(I1(i)+h2*m13);

m24=-w*(I2(i)+h2*m14)-w2*(I2(i)+h2*m14)+m*(I1(i)+h2*m13)-(1-
0.5*(u4(i)+u4(i+1)))*r2*(I2(i)+h2*m14)+(1-
0.5*(u1(i)+u1(i+1)))*b2*(S(i)+h2*m11)*(I2(i)+h2*m14)+(1-
s)*b2*(V(i)+h2*m12)*(I2(i)+h2*m14);

m25=-w*(R(i)+h2*m15)+(1-0.5*(u3(i)+u3(i+1)))*r1*(I1(i)+h2*m13)+(1-
0.5*(u4(i)+u4(i+1)))*r2*(I2(i)+h2*m14)-d*(R(i)+h2*m15);


m31=B-w*(S(i)+h2*m21)-(1-
0.5*(u1(i)+u1(i+1)))*b1*(S(i)+h2*m21)*(I1(i)+h2*m23)-(1-
0.5*(u1(i)+u1(i+1)))*b2*(S(i)+h2*m21)*(I2(i)+h2*m24)-(1-
0.5*(u2(i)+u2(i+1)))*a*(S(i)+h2*m21)+n*(V(i)+h2*m22)+d*(R(i)+h2*m25);

m32=w*(V(i)+h2*m22)-(1-s)*b1*(V(i)+h2*m22)*(I1(i)+h2*m23)-(1-
s)*b2*(V(i)+h2*m22)*(I2(i)+h2*m24)+(1-0.5*(u2(i)+u2(i+1)))*a*(S(i)+h2*m21)-
n*(V(i)+h2*m22);

m33=-w*(I1(i)+h2*m23)-w1*(I1(i)+h2*m23)-m*(I1(i)+h2*m23)-(1-
0.5*(u3(i)+u3(i+1)))*r1*(I1(i)+h2*m23)+(1-
0.5*(u1(i)+u1(i+1)))*b1*(S(i)+h2*m21)*(I1(i)+h2*m23)+(1-
s)*b1*(V(i)+h2*m22)*(I1(i)+h2*m23);

m34=-w*(I2(i)+h2*m24)-w2*(I2(i)+h2*m24)+m*(I1(i)+h2*m23)-(1-
0.5*(u4(i)+u4(i+1)))*r2*(I2(i)+h2*m24)+(1-
```

```
0.5*(u1(i)+u1(i+1)))*b2*(S(i)+h2*m21)*(I2(i)+h2*m24)+(1-
s)*b2*(V(i)+h2*m22)*(I2(i)+h2*m24);

    m35=-w*(R(i)+h2*m25)+(1-0.5*(u3(i)+u3(i+1)))*r1*(I1(i)+h2*m23)+(1-
0.5*(u4(i)+u4(i+1)))*r2*(I2(i)+h2*m24)-d*(R(i)+h2*m25);


    m41=B-w*(S(i)+h2*m31)-(1-u1(i+1))*b1*(S(i)+h2*m31)*(I1(i)+h2*m33)-(1-
u1(i+1))*b2*(S(i)+h2*m31)*(I2(i)+h2*m34)-(1-
u2(i+1))*a*(S(i)+h2*m31)+n*(V(i)+h2*m32)+d*(R(i)+h2*m35);

    m42=w*(V(i)+h2*m32)-(1-s)*b1*(V(i)+h2*m32)*(I1(i)+h2*m33)-(1-
s)*b2*(V(i)+h2*m32)*(I2(i)+h2*m34)+(1-u2(i+1))*a*(S(i)+h2*m31)-
n*(V(i)+h2*m32);

    m43=-w*(I1(i)+h2*m33)-w1*(I1(i)+h2*m33)-m*(I1(i)+h2*m33)-(1-
u3(i+1))*r1*(I1(i)+h2*m33)+(1-u1(i+1))*b1*(S(i)+h2*m31)*(I1(i)+h2*m33)+(1-
s)*b1*(V(i)+h2*m32)*(I1(i)+h2*m33);

    m44=-w*(I2(i)+h2*m34)-w2*(I2(i)+h2*m34)+m*(I1(i)+h2*m33)-(1-
u4(i+1))*r2*(I2(i)+h2*m34)+(1-u1(i+1))*b2*(S(i)+h2*m31)*(I2(i)+h2*m34)+(1-
s)*b2*(V(i)+h2*m32)*(I2(i)+h2*m34);

    m45=-w*(R(i)+h2*m35)+(1-u3(i+1))*r1*(I1(i)+h2*m33)+(1-
u4(i+1))*r2*(I2(i)+h2*m34)-d*(R(i)+h2*m35)

    S(i+1) = S(i) + (h/6)*(m11 + 2*m21 + 2*m31 + m41);

    V(i+1) = V(i) + (h/6)*(m12 + 2*m22 + 2*m32 + m42);

    I1(i+1) = I1(i) + (h/6)*(m13 + 2*m23 + 2*m33 + m43);

    I2(i+1) = I2(i) + (h/6)*(m14 + 2*m24 + 2*m34 + m44);

    R(i+1) = R(i) + (h/6)*(m15 + 2*m25 + 2*m35 + m45);

end

for i = 1:N

    j = N + 2 - i;


    m11=lambda1(j)*(w+(1-u1(j))*b1*I1(j)+(1-u1(j))*b2*I2(j)+a*(1-u2(j)))-
lambda2(j)*a*(1-u1(j))-lambda3(j)*(1-u1(j))*b1*I1(j)-lambda4(j)*(1-u1(j))*b2*I2(j);

    m12=-lambda1(j)*n+lambda2(j)*(w+(1-s)*b1*I1(j)+(1-s)*b2*I2(j)+n)-
lambda3(j)*(1-s)*b1*I1(j)-lambda4(j)*(1-s)*b2*I2(j);

    m13=-A1+lambda1(j)*(1-u1(j))*b1*S(j)+lambda2(j)*(1-
s)*b1*V(j)+lambda3(j)*(w+w1+m+r1*(1-u3(j))-(1-u1(j))*b1*S(j)-(1-s)*b1*V(j))-
lambda4(j)*m-lambda5(j)*r1*(1-u4(j));
```

m14=-A2+lambda1(j)*(1-u1(j))*b2*S(j)+lambda2(j)*(1-s)*b2*V(j)+lambda4(j)*(w+w2+r2*(1-u4(j))-(1-u1(j))*b2*S(j)-(1-s)*b2*V(j))-lambda5(j)*r2*(1-u4(j));

m15 =-lambda1(j)*d+lambda5(j)*(w+d);

m21=(lambda1(j)-h2*m11)*(w+(1-0.5*(u1(j) + u1(j-1)))*b1*0.5*(I1(j) + I1(j-1))+(1-0.5*(u1(j) + u1(j-1)))*b2*0.5*(I2(j) + I2(j-1))+a*(1-u2(j)))-(lambda2(j)-h2*m12)*a*(1-0.5*(u1(j) + u1(j-1)))-(lambda3(j)-h2*m13)*(1-0.5*(u1(j) + u1(j-1)))*b1*0.5*(I1(j) + I1(j-1))-(lambda4(j)-h2*m14)*(1-0.5*(u1(j) + u1(j-1)))*b2*0.5*(I2(j) + I2(j-1));

m22=-(lambda1(j)-h2*m11)*n+(lambda2(j)-h2*m12)*(w+(1-s)*b1*0.5*(I1(j)+ I1(j-1))+(1-s)*b2*0.5*(I2(j) + I2(j-1))+n)-(lambda3(j)-h2*m13)*(1-s)*b1*0.5*(I1(j) + I1(j-1))-(lambda4(j)-h2*m14)*(1-s)*b2*0.5*(I2(j) + I2(j-1));

m23 =-A1+(lambda1(j)-h2*m11)*(1-0.5*(u1(j) + u1(j-1)))*b1*0.5*(S(j) + S(j-1))+(lambda2(j)-h2*m12)*(1-s)*b1*0.5*(V(j)+V(j-1))+(lambda3(j)-h2*m13)*(w+w1+m+r1*(1-0.5*(u3(j) + u3(j-1)))-(1-0.5*(u1(j)+ u1(j-1)))*b1*0.5*(S(j) + S(j-1))-(1-s)*b1*0.5*(V(j) + V(j-1))-(lambda4(j)-h2*m14)*m-(lambda5(j)-h2*m15)*r1*(1-0.5*(u4(j) + u4(j-1))));

m24 =-A2+(lambda1(j)-h2*m11)*(1-0.5*(u1(j) + u1(j-1)))*b2*0.5*(S(j) + S(j-1))+(lambda2(j)-h2*m12)*(1-s)*b2*0.5*(V(j)+V(j-1))+(lambda4(j)-h2*m14)*(w+w2+r2*(1-0.5*(u4(j) + u4(j-1))-(1-0.5*(u1(j) + u1(j-1))))*b2*0.5*(S(j) + S(j-1))-(1-s)*b2*0.5*(V(j) + V(j-1)))-(lambda5(j)-h2*m15)*r2*(1-(0.5*(u4(j) + u4(j-1))));

m25 =-(lambda1(j)-h2*m11)*d+(lambda5(j)-h2*m15)*(w+d);

m31 =(lambda1(j)-h2*m21)*(w+(1-0.5*(u1(j) + u1(j-1))))*b1*0.5*(I1(j) + I1(j-1))+(1-0.5*(u1(j) + u1(j-1)))*b2*0.5*(I2(j) + I2(j-1))+a*(1-0.5*(u2(j) + u2(j-1)))-(lambda2(j)-h2*m22)*a*(1-0.5*(u1(j) + u1(j-1)))-(lambda3(j)-h2*m23)*(1-0.5*(u1(j) + u1(j-1)))*b1*0.5*(I1(j) + I1(j-1))-(lambda4(j)-h2*m24)*(1-0.5*(u1(j) + u1(j-1)))*b2*0.5*(I2(j) + I2(j-1));

m32 =-(lambda1(j)-h2*m21)*n+(lambda2(j)-h2*m22)*(w+(1-s)*b1*0.5*(I1(j) + I1(j-1))+(1-s)*b2*0.5*(I2(j) + I2(j-1))+n)-(lambda3(j)-h2*m23)*(1-s)*b1*0.5*(I1(j) + I1(j-1))-(lambda4(j)-h2*m24)*(1-s)*b2*0.5*(I2(j) + I2(j-1));

m33 =-A1+(lambda1(j)-h2*m21)*(1-0.5*(u1(j) + u1(j-1)))*b1*0.5*(S(j) + S(j-1))+(lambda2(j)-h2*m22)*(1-s)*b1*0.5*(V(j)+V(j-1))+(lambda3(j)-h2*m23)*(w+w1+m+r1*(1-0.5*(u3(j)+ u3(j-1)))-(1-0.5*(u1(j) + u1(j-1)))*b1*0.5*(S(j) +S(j-1))-(1-s)*b1*0.5*(V(j)+V(j-1)))-(lambda4(j)-h2*m24)*m-(lambda5(j)-h2*m25)*r1*(1-0.5*(u4(j) + u4(j-1)));

m34 =-A2+(lambda1(j)-h2*m21)*(1-0.5*(u1(j) + u1(j-1)))*b2*0.5*(S(j) + S(j-1))+(lambda2(j)-h2*m22)*(1-s)*b2*0.5*(V(j)+V(j-1))+(lambda4(j)-h2*m24)*(w+w2+r2*(1-u4(j))-(1-0.5*(u1(j) + u1(j-1)))*b2*0.5*(S(j) + S(j-1))-(1-s)*b2*0.5*(V(j) + V(j-1)))-(lambda5(j)-h2*m25)*r2*(1-0.5*(u4(j) + u4(j-1)));

m35 =-(lambda1(j)-h2*m21)*d+(lambda5(j)-h2*m25)*(w+d);

```
m41=(lambda1(j)-h2*m31)*(w+(1-u1(j-1))*b1*I1(j-1)+(1-u1(j-1))*b2*I2(j-1)+a*(1-u2(j-1)))-(lambda2(j)-h2*m32)*a*(1-u1(j-1))-(lambda3(j)-h2*m33)*(1-u1(j-1))*b1*I1(j-1)-(lambda4(j)-h2*m34)*(1-u1(j-1))*b2*I2(j-1);

m42=-(lambda1(j)-h2*m31)*n+(lambda2(j)-h2*m32)*(w+(1-s)*b1*I1(j-1)+(1-s)*b2*I2(j-1)+n)-(lambda3(j)-h2*m33)*(1-s)*b1*I1(j-1)-(lambda4(j)-h2*m34)*(1-s)*b2*I2(j-1);

m43 =-A1+(lambda1(j)-h2*m31)*(1-u1(j-1))*b1*S(j-1)+(lambda2(j)-h2*m32)*(1-s)*b1*V(j-1)+(lambda3(j)-h2*m33)*(w+w1+m+r1*(1-u3(j-1))-(1-u1(j-1))*b1*S(j-1)-(1-s)*b1*V(j-1))-(lambda4(j)-h2*m34)*m-(lambda5(j)-h2*m35)*r1*(1-u4(j-1));

m44 =-A2+(lambda1(j)-h2*m31)*(1-u1(j-1))*b2*S(j-1)+(lambda2(j)-h2*m32)*(1-s)*b2*V(j-1)+(lambda4(j)-h2*m34)*(w+w2+r2*(1-u4(j-1))-(1-u1(j-1))*b2*S(j-1)-(1-s)*b2*V(j-1))-(lambda5(j)-h2*m35)*r2*(1-u4(j-1));

m45 =-(lambda1(j)-h2*m31)*d+(lambda5(j)-h2*m35)*(w+d);


lambda1(j-1) = lambda1(j) - (h/6)*(m11 + 2*m21 + 2*m31 + m41);

lambda2(j-1) = lambda2(j) - (h/6)*(m12 + 2*m22 + 2*m32 + m42);

lambda3(j-1) = lambda3(j) - (h/6)*(m13 + 2*m23 + 2*m33 + m43);

lambda4(j-1) = lambda4(j) - (h/6)*(m14 + 2*m24 + 2*m34 + m44);

lambda5(j-1) = lambda5(j) - (h/6)*(m15 + 2*m25 + 2*m35 + m45);

end


temp11=(b1*S.*I1.*(lambda3-lambda1)+b2*S.*I2.*(lambda4-lambda1))./A3;

u11 = min(1,max(0,temp11));

u1 = 0.5*(u11 + oldu1);

temp22=a*(lambda2-lambda1).*S./A4;

u22 = min(1,max(0,temp22));

u2 = 0.5*(u22 + oldu2);

temp33=r1*I1.*(lambda5-lambda3)./A5;

u33 = min(1,max(0,0.5));

u3 = 0.5*(u33 + oldu3);

temp44=r2*I2.*(lambda5-lambda4)./A6;

u44 = min(1,max(0,temp44));

u4 = 0.5*(u44 + oldu4);
```

```
u1 = 0.1 * (1 + sin(2*pi*t/T));  % 0 ile 1 arasında salınan düzgün bir fonksiyon
u2 = 0.2 * (1 + sin(2*pi*t/T));  % 0 ile 1 arasında salınan düzgün bir fonksiyon
u3 = 0.4 * (1 + sin(2*pi*t/T));  % 0 ile 1 arasında salınan düzgün bir fonksiyon
u4 = 0.5 * (1 + sin(2*pi*t/T));  % 0 ile 1 arasında salınan düzgün bir fonksiyon
   temp1 = delta*sum(abs(u1)) - sum(abs(oldu1 - u1));
   temp2 = delta*sum(abs(u2)) - sum(abs(oldu2 - u2));
   temp3 = delta*sum(abs(u3)) - sum(abs(oldu3 - u3));
   temp4 = delta*sum(abs(u4)) - sum(abs(oldu4 - u4));
   temp5 = delta*sum(abs(S)) - sum(abs(oldS - S));
   temp6 = delta*sum(abs(V)) - sum(abs(oldV - V));
   temp7 = delta*sum(abs(I1)) - sum(abs(oldI1 - I1));
   temp8 = delta*sum(abs(I2)) - sum(abs(oldI2 - I2));
   temp9 = delta*sum(abs(R)) - sum(abs(oldR - R));
   temp10 = delta*sum(abs(lambda1)) - sum(abs(oldlambda1 - lambda1));
   temp11 = delta*sum(abs(lambda2)) - sum(abs(oldlambda2 - lambda2));
   temp12 = delta*sum(abs(lambda3)) - sum(abs(oldlambda3 - lambda3));
   temp13 = delta*sum(abs(lambda4)) - sum(abs(oldlambda4 - lambda4));
   temp14 = delta*sum(abs(lambda5)) - sum(abs(oldlambda5 - lambda5));
   test = min(temp1, min(temp2, min(temp3, min(temp4, min(temp5, min(temp6,
min(temp7, min(temp8, min(temp9, min(temp10, min(temp11, min(temp12,
min(temp13,temp14)))))))))));
end
y(1,:) = t;
y(2,:) = S;
y(3,:) = V;
y(4,:) = I1;
y(5,:) = I2;
y(6,:) = R;
y(7,:) = u1;
y(8,:) = u2;
y(9,:) = u3;
```

```
y(10,:) = u4;

subplot(2,1,1);
 plot(t,S,'r')
 hold on
 plot(t,V,'b')
 hold on
 plot(t,I1,'g')
 hold on
 plot(t,I2,'c')
 hold on
 plot(t,R,'m')
 hold on
 legend('S','V','I1','I2','R')
 subplot(2,1,2);
 plot(t,u1,'g')
 hold on
 plot(t,u2,'b')
 hold on
 plot(t,u3,'r')
 hold on
 plot(t,u4,'m')
 hold on
 grid
 legend('u1','u2','u3','u4')
```

ÖZ GEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	:	Ceren GÜRBÜZ CAN

Eğitim Bilgileri

Lisans

Üniversite	:	Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Fakülte	:	Fen Fakültesi
Bölüm	:	Matematik
Mezuniyet Yılı	:	2011

Yüksek Lisans

Üniversite	:	Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Enstitü	:	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	:	Matematik Anabilim Dalı
Mezuniyet Yılı	:	2013

Akademik Yayınlar

Can, C. G., Şevgin, S. (2024). Mathematical model of COVID-19 with imperfect Vaccine and virus mutation. *Journal of Mathematical Sciences and Modelling*, 8(2), 56-74.

Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu

Tez Başlığı: COVID-19 Özelinde Bulaşıcı Hastalıkların Matematiksel Modelleri ve Bu Modellerin Niteliksel Analizi

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışmamın, kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç bölümlerinden oluşan toplam 117 (yüz on yedi) sayfalık kısmına ilişkin, 17/11/2025 tarihinde Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre tezimin benzerlik oranı %17 (on yedi) dir.

Orijinallik raporu, aşağıdaki filtreler kullanılarak oluşturulmuştur:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

18 / 11 / 2025

Ceren GÜRBÜZ CAN

Öğrenci No	18910002076
Anabilim Dalı	Uygulamalı Matematik
Programı	☐ Yüksek Lisans ☒ Doktora

UYGUNDUR
imza

Danışman
Prof. Dr. Sebaheddin ŞEVGİN

UYGUNDUR
imza

Enstitü Onayı

(Enstitü Müdür/Müdür Yrd)