



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**HEPATİT-B HASTALIĞININ KESİRLİ MERTEBEDEN MATEMATİKSEL
MODELİ VE TÜRKİYE'DEN GERÇEK VERİ İLE PARAMETRE TAHMİNİ**

Muhittin SUSAM

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Matematik Anabilim Dalı

Şubat - 2022
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Muhittin SUSAM
Tarih: 16/02/2022

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HEPATİT-B HASTALIĞININ KESİRLİ MERTEBEDEN MATEMATİKSEL MODELİ VE TÜRKİYE'DEN GERÇEK VERİ İLE PARAMETRE TAHMİNİ

Muhittin SUSAM

Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Matematik Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Mehmet YAVUZ

2022, xii+74 Sayfa

Jüri

Doç. Dr. Mehmet YAVUZ

Doç. Dr. Ozan ÖZKAN

Doç. Dr. Yasin ASAR

Matematiksel modelleme özellikle son yıllarda bir çok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Matematiksel modellemenin bulaşıcı hastalıklardaki uygulamaları çoğu bulaşıcı hastalığı ortadan kaldırmak için izolasyon, karantina, aşı ve tedavi gibi durumların sıklıkla gerekli olduğunu göstermiştir. Bir popülasyondaki bulaşıcı hastalıkların hareketlerini incelemek ve gelecekteki durumlarını tahmin etmek için matematiksel modellerden yararlanılmıştır. Bu tezde, bir popülasyondaki *duyarlı (S)*, *latent (L)*, *akut (A)*, *taşıyıcı (C)*, *iyileşmiş (R)* ve *aşılanmış (V)* bireylerin yer aldığı bir Hepatit-B hastalığının matematiksel modeli ele alınmıştır. Modelin daha detaylı analizini yapmak ve hafıza etkisini ortaya koymak için Caputo kesirli mertebeden türev kullanılmıştır. Modeli oluşturan sistemin biyolojik olarak anlamlılığını göstermek açısından negatif olmayan çözüm bölgesi ve kompartımanların sınırlılığı gösterilmiştir. Ayrıca ilgili sistemin çözümünün varlığı ve tekliği incelenmiştir. Modelin hastalıklı ve hastaliksız denge noktaları hesaplanmış ve bu denge noktalarının kararlılık analizi yapılmıştır. Salgın hastalıklarda ikincil enfeksiyon oranı olarak bilinen ve hastalığın gelecekteki seyri

hakkında önemli bilgiler veren temel üreme sayısı hesaplanmıştır. Bununla birlikte Türkiye'deki gerçek veriler kullanılarak Hepatit-B hastalığı için oluşturulan modelin parametreleri tahmin edilmiş ve parametre değerleri kullanılarak sayısal simülasyonlar yapılmıştır. Sayısal simülasyonlar yardımıyla Hepatit-B hastalığının gelecekteki seyri ile ilgili tahminlerde bulunulmuş ve kesirli türev ile tamsayı mertebeli türev arasındaki ilişki ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Caputo kesirli türevi, Hepatit-B, kararlılık analizi, parametre tahmini, temel üreme sayısı, varlık ve teklik

ABSTRACT

MS THESIS

**FRACTIONAL-ORDER MATHEMATICAL MODELING OF HEPATITIS-B
DISEASE AND PARAMETER ESTIMATION WITH REAL DATA FROM TURKEY**

Muhittin SUSAM

**THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY**

THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN MATHEMATICS

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Mehmet YAVUZ

2022, xii+74 Pages

Jury

Assoc. Prof. Dr. Mehmet YAVUZ

Assoc. Prof. Dr. Ozan ÖZKAN

Assoc. Prof. Dr. Yasin ASAR

Mathematical modeling has been widely used in many fields of science, engineering, finance, etc. Illustrative applications of mathematical modeling to infectious diseases have shown that isolation, quarantine, vaccination and treatment are often necessary to eradicate most infectious diseases. Mathematical models have also been used to investigate the interactions of infectious diseases in the population and to predict their future course. In this thesis, a new mathematical model of the Hepatitis-B disease involving *susceptible* (S), *latent* (L), *acute* (A), *carrier* (C), *recovered* (R), and *vaccinated* (V) individuals is constructed and its qualitative properties are discussed. In order to analyze the model in more detail and to take into account the memory effect, the Caputo fractional derivative is used. Moreover, the non-negative solution region and the boundedness of the compartments are provided in order

to show the biological significance of the proposed model. In addition, the existence and uniqueness of the solution of the system are examined. Disease-free equilibrium and endemic equilibrium points of the model are calculated and the stability analysis of these equilibrium points is performed. The basic reproduction number, which is known as the secondary infection rate in epidemics and gives important information about the future course of the disease, is calculated. Meanwhile, a total of 12 parameters of the constructed Hepatitis-B disease are estimated by using real data from Turkey and numerical simulations are achieved according to these estimated parameter values. With the help of numerical simulations, predictions about the future direction of Hepatitis-B disease are performed and the relationship between the fractional derivative and the integer-order derivative is discussed.

Keywords: Caputo fractional derivative, Hepatitis-B, stability analysis, parameter estimation, basic reproduction number, existence and uniqueness

ÖNSÖZ

Çalışmanın başından itibaren hiçbir yardım ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve çalışma ahlakıyla örnek aldığım, tezimi yazma aşamasında her daim yardımlarını gördüğüm ve her zaman bilgi birikimini paylaşmaktan mutluluk duyan, danışman hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet YAVUZ'a teşekkür ederim.

Muhittin SUSAM
KONYA-2022

İçindekiler

ÖZET	iii
ABSTRACT	v
ÖNSÖZ	vii
İÇİNDEKİLER	viii
Şekil Listesi	ix
Tablo Listesi	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
Bölüm 1. GİRİŞ	1
Bölüm 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	9
Bölüm 3. TEMEL TANIM VE TEOREMLER	14
Bölüm 4. KESİRLİ MERTEBEDEN HEPATİT-B EPİDEMİSİ İÇİN YENİ BİR MATEMATİKSEL MODEL	22
Bölüm 5. ÖNERİLEN MODELİN MATEMATİKSEL ANALİZİ	25
5.1. Negatif Olmayan Çözüm Bölgesi ve Sınırlılık	25
5.2. Temel Üreme Sayısı	27
5.3. Önerilen Sistemin Denge Noktaları ve Kararlılık Analizi	28
Bölüm 6. ÇÖZÜMÜN VARLIK VE TEKLİĞİ	32
Bölüm 7. PARAMETRE TAHMİNİ	42
Bölüm 8. MODEL İÇİN BİR NÜMERİK METOT	45
8.1. KDD'ler için tahmin edici-düzeltilici yöntemler	46
Bölüm 9. MODELİN NÜMERİK ÇÖZÜMÜ VE SİMÜLASYON	53
Bölüm 10. SONUÇ VE ÖNERİLER	65
10.1. Sonuçlar	65
10.2. Öneriler	66
Kaynakça	67

Şekil Listesi

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1 HBV doğal seyri (Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi, 2007)	2
1.2 HBV elektron mikroskopik görünümleri (Hoyrazlı, 2012)	3
1.3 Kronik HBV prevalansı (Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi, 2008)	4
1.4 Türkiye’de HBV taşıyıcılık oranlarının bölgesel dağılımı (TURKHEP, 2010)	5
1.5 Türkiye’de HBV taşıyıcılık oranlarının yaşa göre dağılımı (TURKHEP, 2010) ...	6
4.1 Popülasyonda HBV bulaşma diyagramı	23
7.1 1999-2019 yılları arasında Türkiye’de görülen HBV vaka sayıları ve parametre tahmini sonunda bulunan değerler	44
9.1 Farklı β değerleri için duyarlı bireylerde (S) nüfus değişimi	54
9.2 Farklı β değerleri için latent bireylerde (L) nüfus değişimi	55
9.3 Farklı β değerleri için akut bireylerde (A) nüfus değişimi	55
9.4 Farklı β değerleri için taşıyıcı bireylerde (C) nüfus değişimi	56
9.5 Farklı β değerleri için iyileşen bireylerde (R) nüfus değişimi	56
9.6 Farklı β değerleri için aşılınmış bireylerde (V) nüfus değişimi	57
9.7 Farklı α değerleri için duyarlı bireylerde (S) nüfus değişimi	58
9.8 Farklı α değerleri için latent bireylerde (L) nüfus değişimi	58
9.9 Farklı α değerleri için akut bireylerde (A) nüfus değişimi	59
9.10 Farklı α değerleri için taşıyıcı bireylerde (C) nüfus değişimi	59
9.11 Farklı α değerleri için iyileşen bireylerde (R) nüfus değişimi	60
9.12 Farklı α değerleri için aşılınmış bireylerde (V) nüfus değişimi	60
9.13 Farklı η değerleri için duyarlı bireylerde (S) nüfus değişimi	61
9.14 Farklı η değerleri için aşılınmış bireylerde (V) nüfus değişimi	61
9.15 Farklı γ değerleri için duyarlı bireylerde (S) nüfus değişimi	62
9.16 Farklı γ değerleri için latent bireylerde (L) nüfus değişimi	62
9.17 Farklı γ değerleri için aşılınmış bireylerde (V) nüfus değişimi	63
9.18 Farklı ψ değerleri için duyarlı bireylerde (S) nüfus değişimi	63
9.19 Farklı ψ değerleri için latent bireylerde (L) nüfus değişimi	64
9.20 Farklı ψ değerleri için akut bireylerde (A) nüfus değişimi	64

Tablo Listesi

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1.1 HBV'nin bulaşma yolları ve risk grupları	2
7.1 Parametre tahmini yöntemiyle elde edilen ve sayısal simülasyonlarda kullanılan parametre değerleri	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

Γ	Gamma fonksiyonu
$\beta(x, y)$	Beta fonksiyonu
$E_\alpha(y)$	Mittag-Leffler fonksiyonu
$E_{\alpha, \beta}(y)$	İki parametrelili Mittag-Leffler fonksiyonu
L	Laplace dönüşümü
L^{-1}	Ters Laplace dönüşümü
I	İntegral operatörü
$*$	Konvolüsyon çarpımı
${}^RL_0 D_t^\alpha$	Riemann-Liouville kesirli türev operatörü
${}^C_0 D_t^\alpha$	Caputo kesirli türev operatörü
D	Türev operatörü
${}^{CF}_0 D_t^\alpha$	Caputo-Fabrizio kesirli türev operatörü
${}^RL_0 I_t^\alpha$	Riemann-Liouville kesirli integral operatörü
${}^{CF}_0 I_t^\alpha$	Caputo-Fabrizio kesirli integral operatörü
${}^{ABC}_0 D_t^\alpha$	Atangana-Baleanu kesirli türev operatörü
${}^{ABC}_0 I_t^\alpha$	Atangana-Baleanu kesirli integral operatörü

Kısaltmalar

HBV	Hepatit-B Virüs
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
USE	Ulusal Sağlık Enstitüsü
TURKHEP	Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği
HBsAg	Avustralya antijeni-Au antijen
DNA	Deoksiribo nükleik asit
RNA	Ribonükleik asit
TUIK	Türkiye İstatistik Kurumu
PT	Parametre tahmini
AÇK	Adams çarpım kareleme
KDD	Kesirli diferansiyel denklemler
ADD	Adi diferansiyel denklemler
AAM	Adomian ayrıştırma metodu

1. GİRİŞ

Son yıllarda literatürde, bulaşıcı hastalıkları modelleyen ve gelecekteki seyirlerini araştıran birçok çalışma yer almaktadır. Bu hastalıklardan biri, karaciğer enfeksiyonunun yol açtığı dünya çapında yaygın olarak görülen ve Hepatit-B virüsünün (HBV) neden olduğu Hepatit-B hastalığıdır. Bu hastalığın kaynağı olan enfeksiyon, karaciğer enzimlerinin yükselmesine neden olup kan yoluyla, vücut sıvılarıyla ve mukoza teması ile insandan insana bulaşmaktadır. Bazı insanlarda HBV, enfekte olduktan sonra hastalığa yol açmaksızın vücutta yaşamını sürdürebilir. Bazı enfekte olmuş kişilerde ise hastalığı atlattıklarına rağmen virüs vücuttan atılamaz. Bu enfekte olmuş kişilerde bulunan virüs, herhangi bir belirti göstermese bile kişinin taşıyıcılığı ve hastalığı bulaştırma riski devam eder. Hepatit-B hastalığı, *akut* enfeksiyonlu bireyler ve *kronik* enfeksiyonlu bireyler olmak üzere ikiye ayrılır. *Akut* HBV, yakalanan bireylerin enfeksiyona maruz kaldıktan sonraki ilk 6 ay içinde ortaya çıkan belirtileriyle anlaşılan kısa süreli bir hastalıktır. *Akut* Hepatit-B'ye yakalanan bireylerde; bitkinlik, iştahsızlık, bulantı veya kusma, ateş, sarılık (sarı cilt veya göz rengi, koyu renkli idrar, kil renkli dışkı), kas, eklem ve mide ağrısı gibi semptomlar görülmektedir. Fakat *akut* aşamada çoğu birey herhangi bir semptom belirtisi göstermez. Bununla birlikte, bazı durumlarda insanlar sarılık, eklem ağrısı, kusma, yorgunluk, koyu renkli idrar ve karın ağrısı gibi semptomları gösteren *akut* bir HBV hastalığına sahiptir. Kronik HBV ise yakalanan bireylerde Hepatit-B virüsünün vücuda girerek 6 aydan uzun süre enfeksiyonun geçmediği ve karaciğer hasarı (siroz), karaciğer kanseri ve ölüm gibi kötü sonuçlar doğurabilecek şeklidir (Acıbadem, 2021). *Akut* HBV'nin bilinen bir tedavisi yoktur ancak kronik HBV ilaç kullanılarak kontrol altına alınabilir.

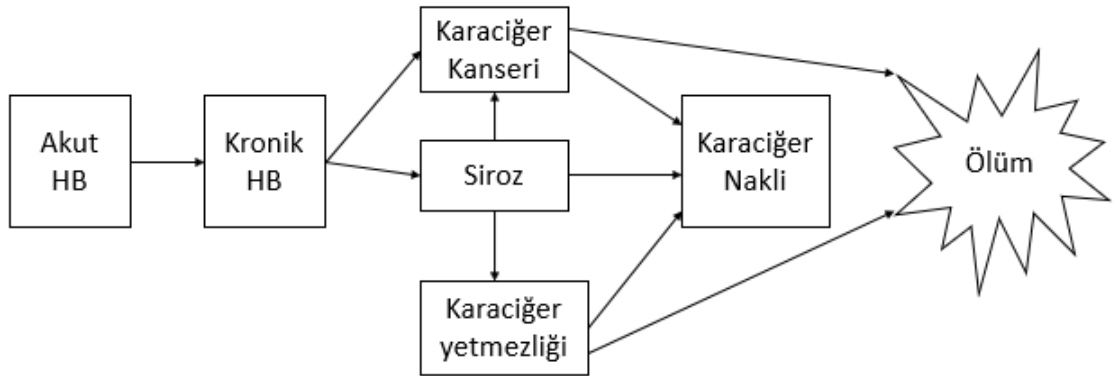
HBV enfeksiyonu, insandan insana hem yatay hem de dikey yollarla bulaşır. Bir insandan diğer bir insana HBV, kan veya su, cinsel temas, güvenli olmayan şırıngaların veya iğnelerin yeniden kullanılması yollarıyla bireylere tekrardan bulaşabilir. Bu tür bulaşma; yatay bulaşma olarak bilinir. HBV ile enfekte olmuş bir anne de virüsü yeni doğan bebeğine aktarabilir ve buna da dikey bulaşma adı verilir. HBV'nin yaygın bulaşma yolları arasında, perkütan (parantral) bulaşma, erken dönem çocukluk çağı enfeksiyonu, cinsel temasla bulaşma, kontamine su veya yiyecek, kan nakli, güvenli olmayan enfeksiyon, sağlık çalışanlarının mesleki maruziyeti gibi bulaşma yolları ve risk grupları bulunmaktadır (Devin ve diğerleri, 2018).

Tablo 1.1’de HBV’nin bulaşma yolları ve risk grupları gösterilmiştir (Hoyrazlı, 2012).

Tablo 1.1. HBV’nin bulaşma yolları ve risk grupları

Bulaşma yolu	Risk grupları
Perkütan (parantral) bulaşma	Çoğul transfüzyon yapılan hastalar, hemodiyaliz hastaları, damar içi madde bağımlıları ve dövme yaptıranlar, sağlık personeli
Cinsel temasla bulaşma	Erkek eşcinseller ve çok partnerli heteroseksüeller HBV taşıyıcılarının cinsel partnerleri
Dikey bulaşma	HBV taşıyıcısı annelerin bebekleri
Yatay bulaşma	Kötü hijyen ve düşük sosyoekonomik durum, kalabalık yaşam şartları

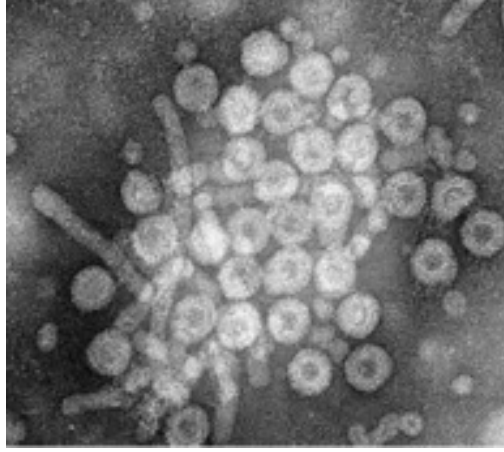
Aşağıda verilen Şekil 1.1’de ise Hepatit-B hastalığının doğal bulaşma seyri şematik olarak gösterilmiştir:



Şekil 1.1. HBV doğal seyri (Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi, 2007)

Viral Hepatit kavramı, ilk olarak milattan önce V. yüzyılda "Hippocrates epidemik (enfeksiyöz) sarılığı" şeklinde ifade edilerek tanımlanmıştır. Tıp tarihi incelendiğinde, ilk defa eski Yunan ve Romalılara ait belgelerde aynı zamanda *sarılık* olarak da bilinen bu hastalığa değinildiği görülmektedir. Bunların çoğu Hepatit-A virüsünden kaynaklanırken, kan ve kan ürünlerinin yaygın olduğu yerlerde, HBV’nin insandan insana bulaşma geçişleri gözlenmeye başlamıştır (Mahoney, 1999). Kan ve kan ürünleri ile doğrudan bulaşan Hepatit formu, ilk kez 1883 yılında Lurman tarafından tanımlanmış ve HBV enfeksiyonunun toplum için önemi ilk olarak Almanya’nın Bremen kentinde çiçek hastalığına karşı bir aşılama kampanyası sırasında ortaya çıkmıştır (Lurman, 1885). 1947’de Hepatit A ve B terimleri,

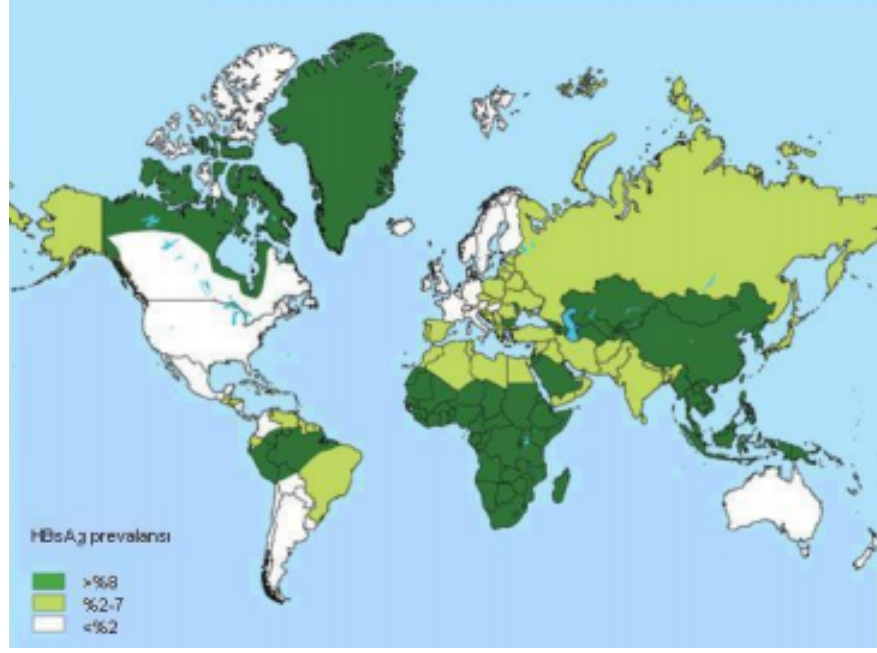
Mccallum ve Bauer tarafından bulaşıcı (salgın) ve serum Hepatiti (hastalığın ilk keşfedildiğinde aldığı isim) arasında ayırım yapmak için verilmiştir (MacCallum ve diğerleri, 1947). Bu terimler, 1973 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) viral Hepatit üzerine çalışan bilimsel grubu tarafından kabul edilmiştir. Ulusal Sağlık Enstitüleri'nde (USE) Blumberg ve arkadaşları, Avustralyalı bir kişinin serumunda çok sayıda kan transfüzyonu olan hastanın serumu ile agar jeli üzerinde çökelti formunda bir antijen olduğunu göstermiş ve bu proteine günümüzde "Hepatit-B yüzey antijeni (HBsAg)" olarak bilinen "Avustralya antijeni-Au antijeni" adını vermişlerdir. Zamanla bu proteinin B tipinin Hepatit ile ilişkili olduğu açıkça görülmüş ve 1968 yılında Prince, Okochi ve Murakam'ın liderliğindeki araştırmacılar, Au antijenin (Hepatit-B yüzey antijeni) sadece Hepatit-B tipi ile enfekte olan hastaların serumlarında bulunduğunu göstermişlerdir (Prince, 1968), (Okochi ve Murakami, 1968).



Şekil 1.2. HBV elektron mikroskopik görünümüleri (Hoyrazlı, 2012)

Viral Hepatit virüsü, tüm dünyada yaygın olarak görülen, ülke ekonomilerini çok yakından ilgilendiren ve halk sağlığını tehdit eden bulaşıcı bir hastalıktır. Dünya genelinde, hastalığın büyük oranda geç dönemde semptomlar belirtmesi, hastaların büyük çoğunluğunun enfeksiyonu taşıdıklarının farkına varmaması ve Hepatit'e dikkat çekmek amacıyla 28 Temmuz "Dünya Hepatit Günü" olarak belirlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünya genelinde küresel olarak 250 milyondan fazla insan kronik HBV enfeksiyonu ile yaşıyor ve Hepatit-B, her yıl yaklaşık 900.000 kişinin hayatına mal oluyor. Bu nedenle HBV salgını, dünyada küresel olarak halk sağlığını tehdit etmeye devam etmektedir (DSÖ 2020(b)).

Hepatit-B yaygınlığının en yüksek olduğu bölgeler, yetişkin nüfusunun sırasıyla % 6,2 ve % 6,1'inin hastalıklı olduğu DSÖ Batı Pasifik bölgesi ve DSÖ Afrika bölgesidir. DSÖ



Şekil 1.3. Kronik HBV prevalansı (Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi, 2008)

Doğu Akdeniz bölgesi, DSÖ Güneydoğu Asya bölgesi ve DSÖ Avrupa bölgesi'nde ise genel nüfusunun sırasıyla tahmini % 3,3, % 2,0 ve %1,6'sı enfekte olmuş ve DSÖ Amerika bölgesinde nüfusun % 0,7'si enfekte olmuş bireylerdir (DSÖ 2020(b)).

2016 yılı itibari ile 27 milyon kişi (Hepatit-B enfeksiyonu ile yaşadığı öne sürülen ve tüm insanların %10,5'ini oluşturan kişiler) enfeksiyonlarının farkındayken; teşhis konulan kişilerin 4,5 milyonu (%16,7) tedavi görmektedir. En son DSÖ tahminlerine göre, kronik olarak HBV ile enfekte olmuş beş yaşın altındaki çocukların oranı, 1980'den 2000'lerin başına kadar olan aşı öncesi dönemdeki yaklaşık %5'lik orandan 2019'da %1'in altına kadar düşmüştür.

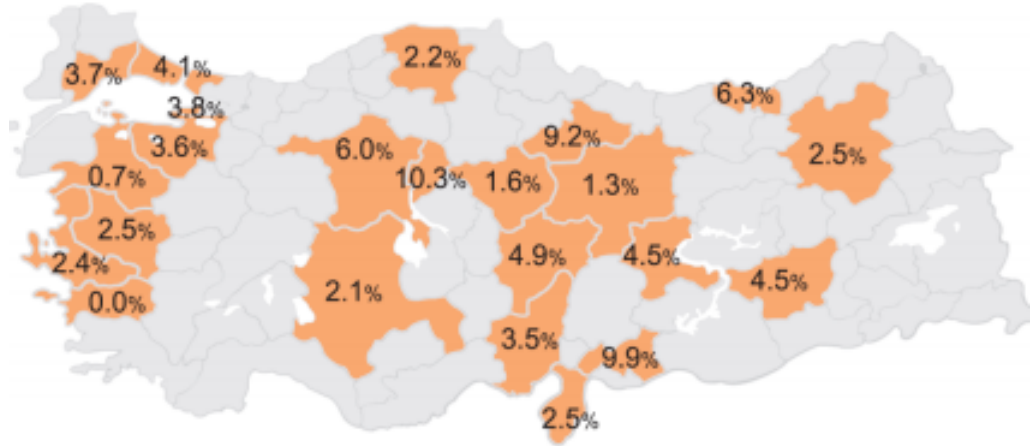
Kronik HBV, güvenli, elde edilebilir ve etkili aşılarla önlenebilen bir bulaşıcı hastalıktır (DSÖ 2020(b)). DSÖ; ülkeleri, hepatit-B enfeksiyonu taşıyıcılık oranları açısından düşük (<%2), orta (%2-8) ve yüksek (>%8) endemik bölgelere ayırmıştır (DSÖ 2020(c)). Ülkemizde Hepatit-B yüzey (surface) antijeni (HBsAg) pozitifliği, bölgeler arası farklılıklar göstermekle birlikte ortalama %4' tür ve ülkemiz Hepatit-B açısından orta endemik bölgede yer almaktadır (Turan, 2017).

Türkiye'de, Hepatit-B epidemiyolojisi ile ilgili birçok araştırma ve çalışmalar yapılmıştır. Bunların sonuçlarına göre, ülkemizde yaklaşık 6,8 milyon sağlıklı kişide Hepatit-B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği vardır. Test sonucu kişinin Hepatit-B aşısına başarıyla tepki gösterdiğine veya akut bir Hepatit-B enfeksiyonundan iyileştiğine işaret eden, antiHBs poziti-

tifliği %30 ve %40 aralığında bulunmuştur. Bu sonuçlar doğrultusunda úlkemizde, kanında HBV enfeksiyonu bulunan bireylerin %50'lere yakın olduğunu görúlmektedir. Bu durum, Türkiye'de halkın yarısının Hepatit-B enfeksiyonu taşıyan kişiler ile temas ettiğini ortaya koymaktadır (Goldstein ve diğerleri, 2002).

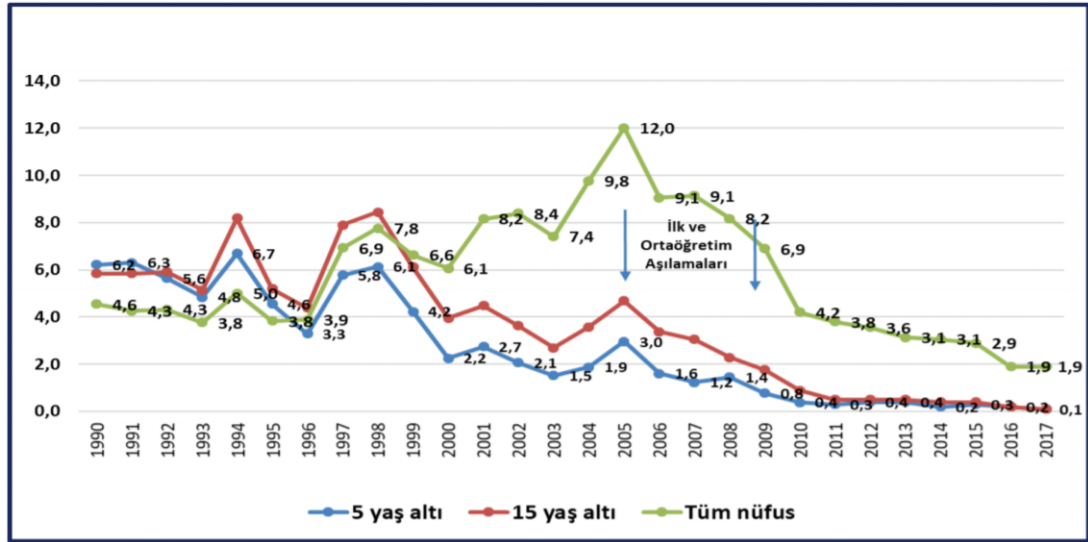
Úlkemizde, yaklaşık 3,3 milyon kişinin Hepatit-B ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (Akarca, 2008). Úlkemizde, hastalığın bulaşının aynı yaşı gruplarında bulunan bireylerde fazlaca görúldüđu, gebelerde HBsAg ve özellikle de HBeAg prevalansının düşük olması nedeniyle vertikal geçişin (anneden çocuğa hastalığın bulaşma yolu veya dikey yolla bulaşma) düşük olduğu bireylerde ise daha az görúldüđu bilinmektedir. HBV bulaşması, aile içinde başlıca çocukluk ve adolesan dönemde gerçekleşmektedir. Türkiye'de kronik karaciğer hastalıklarının demografik profili de bunu desteklemektedir (Furuncuoğlu ve diğerleri, 2008).

Avrupa úlkeleri ile kıyaslandığında, genel popúlyasyonda Hepatit-B prevalansının en yüksek olduğu úlkelerden biri de Türkiye'dir (ECDC, 2010). Kronik Hepatit-B enfeksiyonları, úlkemizin hemen hemen her köşesinde görúlmektedir. Güneydoğu Anadolu bölgesinde yapılan bir çalışmada, kırsal alanda yaşıyan sağlıklı bireylerde HBsAg pozitifliği %8,2 iken şehirde yaşıyanlarda bu oran %6,2 olarak tespit edilmiştir (Dursun ve diğerleri, 2005).



Şekil 1.4. Türkiye'de HBV taşıyıcılık oranlarının bölgesel dağılımı (TURKHEP, 2010)

Orta doğu ve Akdeniz úlkelerinde en sık rastlanan bulaş yolunun yatay geçiş olduğu kabul edilmektedir. HBV enfeksiyonunun, dikey geçiş durumunda daha fazla kronik HBV hastalığına eğilim gösterdiği de bilinmektedir (Furuncuoğlu ve diğerleri, 2008).



Şekil 1.5. Türkiye’de HBV taşıyıcılık oranlarının yaşa göre dağılımı (TURKHEP, 2010)

Hepatit-B virüsünün vücut dışında en az 7 gün canlı kaldığı, bu süre zarfında virüsün aşı tarafından korunmayan bir kişinin vücuduna girerse enfeksiyonu bulaştırmaya sebep olabileceği bilinmektedir. Hepatit-B virüsünün ortalama kuluçka süresi 75 gün olmakla birlikte 30 ile 180 gün arasında da değişiklik gösterebilmektedir. Virüs, enfeksiyondan sonraki 30 ile 60 gün içinde tespit edilirse, kronik Hepatit-B’ye dönüşebilir (DSÖ 2020(b)). Kısmen çift sarmallı DNA’dan oluşan ve dairesel genomlu olan Hepatit-B virüsü (HBV), ters kopyalanmasıyla birlikte RNA ara formu aracılığıyla çoğalır (Locarnini, 2004). Yani; HBV, bir DNA virüsü olmasına karşın “revers transkriptaz” enzimi kodlar ve bu enzim sayesinde RNA aracısı üzerinden replike olur. Enfekte hücre çekirdeğinde bir minikromozom şeklinde bulunur (Locarnini, 2004).

Kronik HBV taşıyıcıları için yaygın olarak bulunan etkili bir tedavi yoktur. Hepatit-B aşısı ile aşılanma, en etkili önleme tedbidir (Shepard ve diğerleri, 2006). Viral zarf proteinlerinden (HBsAg) birinin kullanımına dayanan HBV enfeksiyonunun önlenmesi için birkaç aşı geliştirilmiştir. Aşı bireylerin % 85-90’ına karşı koruma sağlar (Shepard ve diğerleri, 2006). Temel aşılar, 3 dozlu HBV aşılmasını ve HBV doğum dozunu (yani doğumdan sonraki 24 saat içinde) içerir. 1991’de DSÖ, Hepatit-B aşılmasının 1995’e kadar HBsAg taşıyıcı yaygınlığı % 8 olan tüm ülkelerde ve 1997’ye kadar tüm ülkelerde ulusal aşılanma sistemine dahil edilmesini tavsiye etmiştir. 2002’ye kadar, 154 ülkede HBV ile rutin bebek aşılanması mevcuttu (Lavanchy, 2004). 1998 yılında ülkemizde Hepatit-B aşısı, rutin çocukluk çağı aşı takvimine eklenmiştir. 2005-2009 yılları arasında ülkemizdeki okullarda yapılan aşılanma, destek amaçlı ve risk grubundaki çocuklarda uygulamaya alınmıştır. Hepatit-B aşısı

ülkemizde, bebeklerde ilk dozu doğumda, 2. ve 3. dozlarını ise 1 ve 6 aylıkken, risk grubundaki bebeklerde ise 0,1 ve 6 ay takvimi ile 3 doz olarak ücretsiz bir şekilde uygulanmaktadır. 1990 yılında 5 yaş altı çocuklarda 370 olan *akut* Hepatit-B vaka sayısı, 2018 yılı itibariyle 7'ye kadar düşmüştür. 5 yaş altı çocuklardaki *akut* Hepatit-B hastalığının görülme sıklığı da 1990 yılında 100.000 de 6,2 iken, 2018 yılında 100.000 de 0,1 olarak gerçekleşmiştir (Anadolu ajansı, 2021).

Epidemiyolojik çalışmalar, bulaşıcı hastalıkların bir toplumdaki etkisini anlama ve gelecekteki seyirini yorumlamada önemli bir rol oynamaktadır. Diğer taraftan matematiksel modelleme; model oluşturma, parametrelerin tahminini yapma, değişken parametrelerle modellerin hassasiyetini kontrol etme ve sayısal simülasyonlarını hesaplama yöntemleriyle araştırılmaktadır. Bu tür araştırmalar, popülasyonda yayılan hastalık oranını anlamaya ve modelde kullanılan parametreleri kontrol etmeye yardımcı olmaktadır. Bu tür hastalık modellerine genellikle bulaşıcı (salgın) hastalıklar (bir kişiden diğerine geçen hastalık) denir (Ashraf ve diğerleri, 2019), (Ashraf ve diğerleri, 2018).

Bu tez çalışması on bölümden oluşmaktadır.

Tezin birinci bölümünde, HB hastalığının bulaşma yolları ve dünyada HB hastalığının bireylere bulaşma oranları hakkında bazı verilerden bahsedilmiştir.

Tezin ikinci bölümünde, birçok salgın hastalığın matematiksel modellerle çeşitli bölgelerde yayılım hareketlerinin yönleri üzerinde çalışma yapan bilimsel eserlere değinilmiştir. Ayrıca Hepatit-B hastalığının matematiksel modellemesi üzerine kaynak araştırması yapılmıştır. Bununla birlikte, kesirli mertebeden türev ve integral kavramlarının kısa bir tarihine değinilmiştir.

Tezin üçüncü bölümünde, çalışma boyunca kullanılacak olan bazı temel tanımlar ve teoremlerden bahsedilmiştir. Aynı zamanda kesirli türev ve integral ile ilgili bazı özellikler verilmiştir.

Tezin dördüncü bölümünde, Hepatit-B hastalığının enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisinin çeşitli yönlerini analiz etmek için, kesirli mertebeden yeni bir matematiksel model oluşturulmuştur. Ayrıca tam sayılı mertebeden kesirli mertebeye geçiş için boyutsal tutarlılığa dikkat çekilmiştir.

Tezin beşinci bölümünde, oluşturulan kesirli mertebeden matematiksel modelin negatif olmayan çözüm bölgesi, sınırlılığı, hastalığın temel üreme sayısı, denge noktaları hesaplanmış ve hastalısız denge noktasının kararlılık analizi yapılmıştır.

Tezin altıncı bölümünde, oluşturulan kesirli mertebeden matematiksel modelin çözümünün varlık ve tekliği incelenmiştir.

Yedinci bölümde, oluşturulan kesirli mertebeden matematiksel modelin parametre değerlerinin belirlenmesi için kullanılan *en küçük kareler eğri uydurma* yönteminin çalışma algoritması verilmiştir. Ayrıca tahmin edilen bu parametre değerleri ve gerçek veriye göre uydurulan eğri sunulmuştur.

Tezin sekizinci bölümünde, bahsi geçen matematiksel modelin çözümünü bulmak için kullanılan Adams-Bashforth tahmin edici-düzeltilici sayısal yöntemin temel algoritması verilmiştir.

Tezin dokuzuncu bölümünde, oluşturulan Hepatit-B kesirli mertebeden matematiksel modelin sayısal çözümleri elde edilmiş ve sonuçlar grafiklerle gösterilmiştir. Ayrıca bulunan sonuçların ve elde edilen bulguların biyolojik önemi tartışılmış ve ilgili yorumlar yapılmıştır.

Tezin son bölümünde ise elde edilen sonuçlar maddeler halinde sunulmuş ve bundan sonra benzer çalışmalar yapacak olan araştırmacılara önerilerde bulunulmuştur.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Literatürde birçok araştırmacı tarafından HBV gibi salgın olan hastalıkların çeşitli bölgelerde yayılım hareketlerinin yönlerini ve enfeksiyon sırasında bağışıklık tepkisini matematiksel modellerle gösteren birçok çalışma yapılmıştır.

Daniel Bernoulli'nin 1766 yılında yayımladığı, "An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the advantages of inoculation to prevent it" isimli bilimsel çalışması, bulaşıcı hastalıklar ile ilgili ilk matematiksel modellerin yer aldığı çalışmadır. Yaptığı çalışmasında Bernoulli, bu dönemde çiçek hastalığı için geliştirilen bir aşılama yöntemi olan variolation (çiçek aşısı) tartışmalarını matematiksel bir model oluşturarak değerlendirmiştir. Bernoulli, oluşturduğu matematiksel modelle, yapılacak olan sürekli aşılama neticesinde, beklenen ortalama ömür süresinin toplum için 26 yıl 7 aydan 29 yıl 9 aya çıkacağını ispatlamıştır (Bernoulli ve diğerleri, 2004).

Yapılan bu tür çalışmalar, bulaşıcı hastalıklarda yayılma oranının tahmin edilmesine ve bununla birlikte matematiksel modellere yeni bir yön kazandırmaya çok büyük katkı sunmaktadır. Bu bağlamda, en temel bulaşıcı hastalık modeli olan *SIR* modelini kullanan McKendrick ve Kermack isimli bilim insanları, 1927 yılında yayımladıkları "A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics" makaleleri ile bulaşıcı hastalıkların matematiksel modellemesine yeni bir ivme kazandırmışlardır (Brauer, 2008). A. G. McKendrick ve W. O. Kermack çalışmalarını, 1932 ve 1933 yıllarında yayınladıkları makaleler ile geliştirmişlerdir. Kermack-McKendrick Modeli, kapalı bir popülasyonda zaman içinde gerçekleşen bulaşıcı bir hastalığın yayılmasını açıklamaya çalışan bir matematiksel modeldir.

1906'da Hamer, kızamık hastalığının yeniden tekrarlaması (nüksetmesi) üzerine bir matematiksel model geliştirmiştir (Hamer, 1906). Ross ise sıtma hastalığının dinamikleriyle ve hastalığın kontrolü ile ilgilenmiş, 1911'de sıtma hastağının, diferansiyel denklem sistemleri kullanarak matematiksel modelini oluşturmuştur. 1926 yılından itibaren bulaşıcı hastalıklarla ilgili birçok epidemik model geliştirilmiştir (Ross, 1911).

Anderson ve May, HBV'nin taşıyıcılarda yayılması üzerindeki etkilerini göstermek için basit bir matematiksel model kullanmışlardır (Anderson ve May, 1991). Anderson ve Williams, yaşa ve cinsel aktiviteye göre heterojen karışımı içeren HBV'nin cinsel bulaşma modellerini açıklamıştır (Anderson ve diğerleri, 1992), (Williams ve diğerleri, 1996). Edmunds

ve diğerleri, HBV'nin enfeksiyon yaşı ile taşıyıcılık durumunun gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermiştir (Edmunds ve diğerleri, 1993). Medley ve diğerleri, enfeksiyon yaygınlığını büyük ölçüde bulaşma hızı, enfeksiyonda ortalama yaş ve enfeksiyondan sonra taşıyıcı sınıfının gelişme ihtimalini ilişkilendiren bir geri bildirim mekanizma modeli vermişlerdir (Medley ve diğerleri, 2001). Thornley ve diğerleri ise Yeni Zelanda'daki kronik Hepatit-B enfeksiyonunu tahmin etmek için Medley modelini uygulamıştır (Thornley ve diğerleri, 2008).

Gelişmekte olan ülkelerde HBV'nin yayılması, gelişmiş ülkelerdekinden farklıdır. Edmunds ve diğerleri, çocukluktaki HBV'nin bulaşma oranının salgın hastalık düzeyinin temel belirleyicisi olduğunu ve ayrıca gelişmekte olan ülkelerde cinsel temas oranlarını modellemişlerdir (Edmunds ve diğerleri, 1996). Gelişmekte olan ülkelerdeki cinsel temas oranları hakkında çok az şey bilinmektedir. McLean, Blumberg ve Edmunds gelişmekte olan ülkelerde HBV bulaşma modellerini incelemiş ve Williams, Birleşik Krallık'ta bir HBV modeli tanımlamıştır (McLean ve diğerleri, 1994), (Edmunds ve diğerleri, 1996(a)), (Williams ve diğerleri, 1996). Ciupe ve diğerleri, akut HBV enfeksiyonunu, efektör hücrelerin aktivasyonu ve ilerlemesine ilişkin zaman gecikmesinin rolünü incelemek için standart bir bağışıklık tepki modelini genişletmiş ve HBV enfeksiyonunu kontrol etmeden önce de varolan veya aşı ile uyarılan antikorların rolünü araştırmışlardır (Ciupe ve diğerleri, 2007(a)), (Ciupe ve diğerleri, 2007(b)), (Ciupe ve diğerleri, 2014). Min ve arkadaşları, HBV enfeksiyonuna duyarlılığı açıklamak için bir kitle eylemi yerine standart bir model işlevi kullanmışken, Gourley ve diğerleri de bu modelin zaman gecikmeli bir uzantısını geliştirmiştir (Min ve diğerleri, 2008), (Gourley ve diğerleri, 2008). Hews ve diğerleri, modelin mevcut verileri daha iyi temsil etmesine ve temel üreme sayısı bakımından daha gerçekçi değerler elde etmesine yardımcı olmak amacıyla HBV popülasyonu için lojistik bir büyüme ve standart bir model kullanmıştır (Hews ve diğerleri, 2010).

Yavuz ve Bonyah, 2019 yılında yaptıkları çalışmasında kesirli mertebeden oluşturdukları dinamik şistozomiyaz modeli Liouville – Caputo ve Atangana-Baleanu türev operatörlerini kullanarak incelemişlerdir. Ayrıca Laplace dönüşümü ve Sumudu – Picard entegrasyon tekniği aracılığıyla yinelemeli şema kullanarak iki operatör için bazı özel çözümler elde etmişlerdir (Yavuz ve Bonyah, 2019).

Yavuz ve Özdemir, 2020 yılında yaptıkları çalışmasında SIR modelini kullanarak bireylerin kalıcı bağışıklık kazandıkları hastalıkların bulaşma hareketlerini simülasyonlar ile göstermiş ve elde ettikleri simülasyonları yorumlamışlardır. (Yavuz ve Özdemir, 2020).

Yavuz ve arkadaşları, 2020 yılında yaptıkları çalışmada HIV hastalığının yayılmasını tanıtan bir matematiksel modeli incelemişlerdir. Ayrıca Lyapunov fonksiyonel yaklaşımı kullanılarak endemik denge noktasının küresel hareketlerini tartışıp, teorik sonuçlarının etkinliğini göz önünde bulundurarak ve keyfi mertebeli türevin etkisini gözlemlemek için modelin nümerik simülasyonları ve grafiksel sunumlarını gerçekleştirmişlerdir (Yavuz ve diğerleri, 2020).

Yavuz ve Sene, 2020 yılında yaptıkları çalışmalarında kesirli mertebeden bir av-avcı modelini ele almışlardır. Riemann-Liouville integralinin nümerik çözümlerinin ayrıştırılmasına bağlı yeni bir ayrıştırma modeli tanıtmışlar ve av-avcı kesirli modeline karşılık gelen nümerik çözümlerin ayrıştırılmasını elde etmişlerdir (Yavuz ve Sene, 2020).

Naik ve diğerleri, 2020 yılında yaptıkları çalışmalarında kaotik davranışa yol açan kanser hücreleri, sağlıklı CD4+T lenfositleri ve enfekte olmuş CD4+T lenfositleri arasındaki etkileşimleri içeren kesirli mertebeden Caputo anlamında HIV-1 modelini sunmuşlardır. Kesirli mertebeden türevin süreç içerisindeki hareketliliğin önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir (Naik ve diğerleri, 2020).

Evirgen ve Yavuz, 2018 yılında yaptıkları çalışmalarında Caputo-Fabrizio türevinin, optimizasyon problemlerinde optimal çözüm yörüngelerini araştırıp optimal çözümler bulmak için hem uygulanabilir hem de verimli olduğunu göstermişlerdir (Evirgen ve Yavuz, 2018).

Tamsayı mertebeli adi diferansiyel denklemleri kullanarak oluşturulan matematiksel modellerin, biyolojik sistemlerin yayılımlarını anlamada yeterli olmadığı ispatlanmıştır (Djordjevic ve diğerleri, 2003). Biyolojik sistemler için, kesirli mertebeden matematiksel modelleri kullanmak daha yakın sonuçlar vermektedir. Çünkü kesirli mertebeden matematiksel modeller ile kurulan sistemler, tam sayılı mertebeden matematiksel modellere göre daha kapsamlı sonuçlar vermektedir (Ahmad ve diğerleri, 2020).

Diğer taraftan, kesirsel diferansiyel teorisi, Leibniz'in 1695'deki çalışmalarına dayanmaktadır. Leibniz ve Newton tarafından ortaya konulan tam sayılı mertebeden türev ve integral kavramlarının daha genelleştirilmiş şekli olarak kabul edilen kesirli mertebeden türev ve integral kavramları, aslında tam sayılı mertebeden türev ve integral kavramları kadar eskiye dayanmaktadır. Kesirli mertebeden türev ile ifade edilmek istenen kavram aslında herhangi bir mertebeden (keyfi) türevi ifade etmektedir. Kesirli diferansiyel denklemlerin ortaya çıkması, diferansiyel denklemlere kesirli analiz uygulanması yoluyla elde edilen bir genellemeden meydana gelmiştir. Bu fikir ilk kez, 1695 yılında L'Hospital tarafından ortaya atılmış-

tır. L'Hospital, Leibniz'e yönelttiği bir soruda, $\frac{d^n f(x)}{dx^n}$ şeklindeki ifadede (Leibniz gösterimi olarak da bilinir), $n = \frac{1}{2}$ olacak şekilde alınrsa sonucun ne olacağını sormuştur. Leibniz bu soruya, "Bu aşikâr bir paradokstur (aykırı bir sonuç) fakat bir gün bu aykırı sonuçtan oldukça yararlı sonuçlar ortaya çıkarılacaktır." cevabını vermiştir (Miller ve Ross, 1993). L'Hospital bu sorusuyla, ilk defa kesirli mertebeden türev kavramını literatüre kazandıran isim olmuştur. Ayrıca L'Hospital, 1819'da bir çalışmasında, ilk kez keyfi mertebeden türev kavramından bahsetmiştir.

Matematiğin gerçek hayat ile iç içe olan önemli uygulamalarında yer alan kesirli türev ve bunu içeren kısmi diferansiyel denklemlerden, özellikle kesirli mertebeden türevli olanlarının kullanımı yaygın hale gelmiştir. Son zamanlarda birçok bilim adamı yaptıkları çalışmalarında, gerçek hayat problemlerine yönelmişlerdir. Bu eğilim, yeni model yapılarından gerçek hayat problemlerine ve kesirli türevli diferansiyel denklemlerin uygulanmasına kadar gelmektedir. Fiziksel olayları belirten diferansiyel denklemlerin mertebeleri, söz konusu fiziksel olayın değişim hızını belirlemektedir. Tamsayı mertebeli diferansiyel denklemler, bazı fiziksel olayları açıklama konusundaki birtakım eksiklikleri kapatmasında ve fiziksel olayların anlaşılmasında önemli rol oynamaktadır (Podlubny, 1998), (Diethelm, 2010), (Aguilar ve Baleanu, 2014), (Gomez ve diğerleri, 2014), (Baleanu ve diğerleri, 2016), (Zhang ve diğerleri, 2016) .

Kesirli türev ve kesirli integral kavramları; uygulamalı bilimler, mühendislik, finans, jeoloji, termal bilimler, sismoloji, sıvı akışkanları, elastik teorisi, termodinamik ve hidrodinamik gibi bilim dallarında pek çok uygulamaya sahiptir (Celik ve Duman, 2012), (Gorial, 2011), (Jafari ve Gejii, 2006). Buna karşın bu alandaki en erken sistematik çalışmalar, XIX. yüzyılda Liouville, Riemann ve Holmgren tarafından yapılmıştır (Podlubny, 1999). Kesirli analiz üzerine Leibniz dışında, Riemann, Euler, Liouville, Laplace ve Fourier gibi birçok ünlü matematikçinin de çalışmaları olmuştur. Fiziksel süreç ve sistemlerin, kesirli matematiksel modellerinin elde edilmesindeki bu süreç ve sistemlerin sahip olduğu özelliklere göre Riemann-Liouville, Caputo, Grünwald-Letnikov gibi farklı kesirli türev modelleri kullanılmıştır. Bunun bir sebebi de her bir kesirli türevin, diğerlerine göre farklı özellik ve avantajlara sahip olmasıdır (Kisela, 2008). Tam sayı mertebeli türev yerel modellemeyi, kesirli mertebeli türev ise global modellemeyi sağlar. Bu yüzden, kesirli türev içeren diferansiyel denklem modelleri kullanılarak farklı türden çalışmalar yapılmış ve bu çalışmalar literatürde daha kapsamlı matematiksel modellerin ortaya çıkmasına sebep olmuştur (Demir ve diğer-

leri, 2013), (Demir ve Özbilge, 2014), (Demir ve diğçerleri, 2015), (Bayrak ve Demir, 2018), (Huang ve Liu, 2005), (Kilbas, 2006), (Podlubny, 1999), (Atangana ve Baleanu, 2016), (Atangana ve Koca, 2017).

Literatürde, kesirli mertebeden türev anlamında sıkça kullanılan türevler, Caputo ve Riemann-Liouville kesirli türevleridir. Bu türev tanımları, gerçek hayat probleminde; madde taşınımı, akışkanlar mekaniğı, popülasyon modelleri, kontrol sistemleri ve finansal değışimler gibi pek çok alanda etkili bir şekilde uygulanmıştır. Ayrıca son yıllarda farklı tür çekirdek kullanılarak tanımlanmış kesirli türev operatörleri de mevcuttur. Örneğın, 2015 yılında üstel fonksiyonu çekirdek olarak kullanan Caputo-Fabrizio (Caputo ve Fabrizio, 2015) ve 2016 yılında Mittag-Leffler fonksiyonunu çekirdek olarak kullanan Atangana-Baleanu (Atangana ve Baleanu, 2016) kesirli türev tanımları ortaya konmuştur.

3. TEMEL TANIM VE TEOREMLER

Bu bölümde çalışma boyunca kullanılacak olan bazı temel kavramlar ve teoremler üzerinde durulacaktır.

Tanım 3.1 Karmaşık düzlemin sağ yarısında yakınsak olan $z > 0$ için,

$$\Gamma(z) = \int_0^{\infty} e^{-t} t^{z-1} dt \quad (3.1)$$

$\Gamma(z)$ şeklinde ifade edilen fonksiyona Gamma fonksiyonu denir (Podlubny, 1998).

Faktöriyel fonksiyonunun keyfi mertebeye genişlemesi olarak ifade edilen Gamma fonksiyonu aşağıdaki özelliklere sahiptir:

$$\Gamma(z + 1) = z! \quad (z \in N), \quad (3.2)$$

$$\Gamma(z + 1) = z\Gamma(z), \quad (3.3)$$

$$\Gamma\left(\frac{1}{2}\right) = \sqrt{\pi}, \quad (3.4)$$

$$\Gamma(z)\Gamma(1 - z) = \frac{\pi}{\sin \pi z}. \quad (3.5)$$

Tanım 3.2 $a, b > 0$ olmak üzere Beta fonksiyonu,

$$\beta(a, b) = \int_0^1 t^{a-1} \cdot (1 - t)^{b-1} dt \quad (3.6)$$

veya

$$\beta(a, b) = 2 \int_0^{\frac{\pi}{2}} (\sin \theta)^{2a-1} (\cos \theta)^{2b-1} d\theta, \quad (3.7)$$

$$\beta(a, b) = \int_0^{\infty} \frac{u^{a-1}}{(1 + u)^{a+b}} du \quad (3.8)$$

integralleri ile tanımlanır (Podlubny, 1998).

Beta fonksiyonu simetrik bir fonksiyondur. Beta fonksiyonu aşağıdaki bağıntılara sahiptir:

$$\beta(a, b) = \frac{\Gamma(a)\Gamma(b)}{\Gamma(a + b)}, \quad (3.9)$$

$$\beta(a, 1 - a) = \Gamma(a)\Gamma(1 - a) = \frac{\pi}{\sin \pi a}. \quad (3.10)$$

Tanım 3.3 $\alpha > 0$ olmak üzere bir parametrelili Mittag-Leffler fonksiyonu,

$$E_{\alpha}(x) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^k}{\Gamma(\alpha k + 1)} \quad (x \in \mathbb{C}, \operatorname{Re}(\alpha) > 0) \quad (3.11)$$

şeklinde dir (Kilbas, 2006).

Aynı zamanda Mittag-Leffler fonksiyonu üstel fonksiyonun bir genelleştirilmesi olarak da ifade edilmektedir. Bu fonksiyon 1903 yılında, İsveçli bir matematikçi olan Magnus Gustaf Mittag-Leffler tarafından ortaya konulmuştur. Mittag-Leffler fonksiyonunda $\alpha = 1$ alınırsa,

$$E_1(x) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^k}{\Gamma(k + 1)} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^k}{k!} = e^x \quad (3.12)$$

şeklindeki üstel fonksiyon bulunur.

Tanım 3.4 $\alpha, \beta > 0$ olmak üzere, iki parametrelili Mittag-Leffler fonksiyonu,

$$E_{\alpha, \beta}(x) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^k}{\Gamma(\alpha k + \beta)} \quad (x, \beta \in \mathbb{C}, \operatorname{Re}(\alpha) > 0) \quad (3.13)$$

şeklinde tanımlanır (Kilbas, 2006).

İki parametrelili Mittag-Leffler fonksiyonu Ravi P. Agarwal ve Arthur Erdelyi tarafından 1953 yılında bulunmuştur. Mittag-Leffler fonksiyonu aşağıdaki özelliklere sahiptir:

$$E_{\alpha, 1}(y) = E_{\alpha}(y), \quad (3.14)$$

$$E_{1, 1}(y) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{y^k}{\Gamma(k + 1)} = e^y, \quad (3.15)$$

$$E_{1, 2}(y) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{y^k}{\Gamma(k + 2)} = \frac{1}{y} \sum_{k=0}^{\infty} \frac{y^{k+1}}{(k + 1)!} = \frac{e^y - 1}{y}, \quad (3.16)$$

$$E_{1, 2}(y^2) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{y^{2k}}{\Gamma(2k + 1)} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{y^{2k}}{(2k)!} = \cosh y, \quad (3.17)$$

$$E_{2, 2}(y^2) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{y^{2k}}{\Gamma(2k + 2)} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{y^{2k}}{(2k + 1)!} = \frac{\sinh y}{y}. \quad (3.18)$$

Tanım 3.5 f fonksiyonu $t > 0$ zaman değişkeninin tek değerli bir fonksiyonu olsun. $f(t)$ fonksiyonunun Laplace dönüşümü

$$L\{f(t)\} = F(s) = \int_0^{\infty} f(t)e^{-st} dt, \quad (s \in \mathbb{C}) \quad (3.19)$$

olarak tanımlanır (Povstenko, 2015).

Tanım 3.6 $t > 0$ ve $L\{f(t)\} = F(s)$ olsun. O halde ters Laplace dönüşümü

$$L^{-1}\{F(s)\} = f(t) = \frac{1}{2\pi i} \int_{c-i\infty}^{c+i\infty} F(s)e^{st} dt, \quad t > 0, \quad (s \in C) \quad (3.20)$$

olarak tanımlanır (Povstenko, 2015).

Laplace dönüşümünün, bazı temel özellikleri aşağıda verilmiştir:

1. $L\{g(t)\} = G(s)$, $L\{f(t)\} = F(s)$ ve $c_1, c_2 \in R$ olmak üzere

$$L\{c_1 f(t) + c_2 g(t)\} = c_1 L\{f(t)\} + c_2 L\{g(t)\} = c_1 F(s) + c_2 G(s) \quad (3.21)$$

eşitliği sağlanır (Linerlik özelliği).

2. $f(t)$ fonksiyonunun integrali $I\{f(t)\} = \int_0^t f(\tau) d\tau$ olmak üzere Laplace dönüşümü $L\{I\{f(t)\}\} = \frac{1}{s} F(s)$ şeklindedir.

Benzer şekilde n katlı $I^n f(t) = \int_0^t dt_1 \int_0^{t_1} dt_2 \cdots \int_0^{t_{n-1}} f(t_n) dt_n$ integralinin Laplace dönüşümü;

$$L\{I^n f(t)\} = \frac{1}{s^n} F(s) \quad (3.22)$$

şeklindedir.

3. $t > 0$ olmak üzere, $f(t)$ ve $g(t)$ fonksiyonlarının konvolüsyon çarpımı aşağıdaki gibidir:

$$f(t) * g(t) = \int_0^t f(t-\tau)g(\tau) d\tau = \int_0^t f(\tau)g(t-\tau) d\tau.$$

Konvolüsyon çarpımının Laplace dönüşümü ise;

$$L\{f(t) * g(t)\} = F(s)G(s)$$

şeklindedir. Burada $L\{f(t)\} = F(s)$ ve $L\{g(t)\} = G(s)$ biçiminde ifade edilmektedir.

Kesirli mertebeden diferansiyel denklemlerin analitik çözümleri bulunurken, ters Laplace dönüşümü uygulandığında iki parametrelili Mittag-Leffler fonksiyonu aşağıdaki şekilde elde edilir (Diethelm, 2004):

$$L^{-1}\left\{\frac{s^{\alpha-\beta}}{s^\alpha + \lambda}\right\} = t^{\beta-1} E_{\alpha,\beta}(-\lambda t^\alpha). \quad (3.23)$$

Özel olarak, β sırasıyla $\beta = 1$, $\beta = 2$ ve $\beta = \alpha$ değerleri alırsa,

$$L^{-1} \left\{ \frac{s^{\alpha-1}}{s^\alpha + \lambda} \right\} = E_\alpha(-\lambda t^\alpha), \quad (3.24)$$

$$L^{-1} \left\{ \frac{s^{\alpha-2}}{s^\alpha + \lambda} \right\} = t E_{\alpha,2}(-\lambda t^\alpha), \quad (3.25)$$

$$L^{-1} \left\{ \frac{1}{s^\alpha + \lambda} \right\} = t^{\alpha-1} E_{\alpha,\alpha}(-\lambda t^\alpha) \quad (3.26)$$

sonuçları elde edilir. Eğer analitik çözümlerde bu sonuçlar elde ediliyorsa çözüm için bir yarar sağlamaktadır. Fakat ters Laplace dönüşümü alındığında, Mittag-Leffler gibi özellikleri bilinen cebirsel fonksiyonlar elde edilemiyorsa, Laplace dönüşümü için çözümlerde nümerik metotlara geçiş yapılır.

Tanım 3.7 $f : (0, \infty) \rightarrow \mathfrak{R}$ fonksiyonu için $\alpha > 0$ mertebeden ${}_0^{RL}D_t^{-\alpha}$ Riemann-Liouville kesirli integral operatörü

$${}_0^{RL}D_t^{-\alpha} f(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t - \tau)^{\alpha-1} f(\tau) d\tau, \quad t > 0 \quad (3.27)$$

veya

$${}_0^{RL}I_t^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t - \tau)^{\alpha-1} f(\tau) d\tau, \quad t > 0 \quad (3.28)$$

ile tanımlanır (Podlubny, 1999). Burada ${}_0^{RL}I_t^0 f(t) = f(t)$ eşitliği sağlanır.

Tanım 3.8 $f : (0, \infty) \rightarrow \mathfrak{R}$ fonksiyonu için $\alpha > 0$ mertebeden Riemann-Liouville kesirli türev operatörü

$${}_0^{RL}D_t^\alpha f(t) = \begin{cases} \frac{1}{\Gamma(n-\alpha)} \left(\frac{d}{dt}\right)^n \int_0^t \frac{f(\tau)}{(t-\tau)^{\alpha-n+1}} d\tau, & 0 \leq n-1 < \alpha < n, n = [\alpha], n \in \mathbb{N}, \\ \left(\frac{d}{dt}\right)^n f(t), & \alpha = n, n \in \mathbb{N} \end{cases} \quad (3.29)$$

ile tanımlanır (Podlubny, 1999).

Daha önce de bahsedildiği gibi literatürde birçok farklı türden kesirli türev operatörü mevcuttur. Bu türev operatörleri bazı yönleriyle diğerlerine göre avantaja sahip olabilmektedir. Örneğin, Caputo kesirli mertebeden diferansiyel tanımı, Riemann-Liouville tanımının Laplace dönüşüm ifadesinin uygulamalarında ortaya çıkan başlangıç değerlerin hesaplanması veya deneysel yolla ölçülmesi problemini ortadan kaldırmak için 1960'lı yıllarda İtalyan matematikçi Caputo tarafından önerilmiştir. Caputo tanımının avantajı, Caputo kesirli mertebeden diferansiyel denklemleri için tanımlanan başlangıç koşulları ile tamsayı mertebeli diferansiyel denklemler için tanımlanan başlangıç koşullarının fiziksel olarak yorumlanabilir şekilde olmasıdır. Bu sebepten çalışmalarda daha çok kesirli mertebeden diferansiyel

denklemlerin analitik ve nümerik çözümlerinde Riemann-Liouville kesirli mertebeden türev operatörü yerine, Caputo kesirli mertebeden türev operatörü kullanılmaktadır.

Tanım 3.9 $f : (0, \infty) \rightarrow \mathfrak{R}$ fonksiyonu için $\alpha > 0$ mertebeden Caputo kesirli türevi

$${}^C D_t^\alpha f(t) = \begin{cases} \frac{1}{\Gamma(n-\alpha)} \int_0^t \frac{(\frac{d}{d\tau})^n f(\tau)}{(t-\tau)^{\alpha-n+1}} d\tau, & 0 \leq n-1 < \alpha < n, n = [\alpha], n \in N, \\ (\frac{d}{dt})^n f(t), & \alpha = n, n \in N \end{cases} \quad (3.30)$$

ile verilir (Podlubny, 1999). ${}^C D_t^\alpha$ operatörü

$${}^C D_t^\alpha ({}^{RL} I_t^\alpha f(t)) = f(t)$$

ve

$${}^{RL} I_t^\alpha ({}^C D_t^\alpha f(t)) = f(t) - \sum_{\theta=0}^{n-1} \frac{f^{(\theta)}(v)}{\theta!} (t-v)^\theta, t > v$$

olarak verilen iki temel özelliği sağlar.

Riemann-Liouville ve Caputo kesirli türev operatörleri arasında, tanımlardan da anlaşılacağı üzere belirleyici farklar bulunmaktadır. Bu farkları belirtmek amacıyla, tam sayılı mertebeli türevlerin bir kısmının özellikleri göz önüne alınabilir. Örneğin, $\alpha = n$ ($n \in N^+$) olması durumunda bir $f(t)$ fonksiyonunun n . mertebeden Laplace dönüşümü;

$$L \left\{ f^{(n)}(t) \right\} = s^n F(s) - \sum_{k=1}^n f^{n-k}(0) s^{k-1} \quad (3.31)$$

ile verilir (Povstenko, 2015). Burada $f^{n-k}(0)$ değerleri fiziksel olarak yorumlanabilir. Ayrıca Riemann-Liouville ve Caputo α mertebeden kesirli türevlerinin Laplace dönüşümleri aşağıda verilmiştir.

Tanım 3.10 $f(t)$ fonksiyonu için $\alpha > 0$ mertebeden Caputo kesirli türevinin Laplace dönüşümü

$$L \left[{}^C D_t^\alpha f(t) \right] = s^\alpha F(s) - \sum_{\theta=0}^{n-1} f^{(\theta)}(0) s^{\alpha-\theta-1} \quad (3.32)$$

ile tanımlanır (Povstenko, 2015).

Tanım 3.11 $f(t)$ fonksiyonu için $\alpha > 0$ mertebeden Riemann-Liouville kesirli türevinin Laplace dönüşümü

$$L \left[{}^R D_t^\alpha f(t) \right] = s^\alpha F(s) - \sum_{k=0}^{n-1} D^k I^{n-\alpha} f(0^+) s^{n-1-k}, \quad n-1 < \alpha < n \quad (3.33)$$

ile tanımlanır (Povstenko, 2015).

Riemann-Liouville kesirli türevinin Laplace dönüşümü, Tanım 3.10 ve Tanım 3.11 göz önüne alındığında fiziksel olarak yorumlanamayan $[_0D_t^{\alpha-k} f(t)]_{t=0}$ başlangıç koşullarını içerir. Halbuki, Caputo kesirli türevinin Laplace dönüşümü fiziksel yoruma sahip olan $f^{(k)}(0)$ tam sayılı mertebeli başlangıç koşullarını içerir. Bu sebepten dolayı Caputo kesirli türevinin Riemann-Liouville türevine göre fiziksel uygulamalar açısından daha kullanışlı olduğu söylenebilir. $\alpha = n$ ($n \in N^+$) olmak üzere, temel analiz en klasik özelliklerinden biri $f(t)$ fonksiyonunun n . mertebeden türevi ile integral arasındaki bağlantı:

$$\begin{aligned} D^n I^n f(t) &= f(t), \\ I^n D^n f(t) &\neq f(t) \end{aligned}$$

olarak verilir. Bu durum, D^n operatörünün I^n 'in sol tersi olduğu anlamına gelir. Ayrıca;

$$I^n D^n f(t) = f(t) - \sum_{k=0}^{n-1} f^{(k)}(0) \frac{t^k}{k!}, \quad t > 0 \quad (3.34)$$

eşitliği geçerlidir. $\alpha \geq 0$ olmak üzere Riemann-Liouville türevi için $D^n I^n f(t) = f(t)$ eşitliği geçerlidir. Buradan hareketle Caputo kesirli türevi için önemli bir sonuç aşağıdaki gibi elde edilir.

$$\begin{aligned} I_0^{\alpha C} D_t^\alpha f(t) &= I^\alpha \left[I^{n-\alpha} D^n f(t) \right] \\ &= \left[I^\alpha I^{n-\alpha} \right] \left[D^n f(t) \right] \\ &= I^n D^n f(t) \\ &= f(t) - \sum_{k=0}^{n-1} f^{(k)}(0) \frac{t^k}{k!}. \end{aligned}$$

Bu durum Caputo kesirli türevinin klasik mertebeden türev özelliklerine benzediğini bir kez daha göstermektedir. Bu son eşitliklerden

$${}_0D_t^\alpha f(t) = {}_0^C D_t^\alpha f(t) + \sum_{k=0}^{n-1} \frac{t^{k-\alpha}}{\Gamma(k-\alpha+1)} f^{(k)}(0) \quad (3.35)$$

eşitliği elde edilir. Bu eşitlik, Riemann-Liouville ile Caputo kesirli türevleri arasında doğrudan eşitlik olmadığını gösteren en önemli sonuçtur. Ancak, bazı özel durumlarda bu eşitlik sağlanır.

Tanım 3.12 *Caputo anlamında Caputo–Fabrizio kesirli mertebeden türevi,*

$${}_a^{CFC} D_t^\alpha f(t) = \frac{M(\alpha)}{1-\alpha} \int_a^t f'(y) \exp(-\lambda(t-y)) dy, \quad (3.36)$$

ve

$${}_b^{CF}D_t^\alpha f(t) = \frac{-M(\alpha)}{1-\alpha} \int_t^b f'(y) \exp(-\lambda(t-y)) dy, \quad (3.37)$$

olarak tanımlanır. Burada $0 < \alpha < 1$, $M(\alpha)$ standardizasyon fonksiyonudur ve $\lambda = \frac{\alpha}{1-\alpha}$ şeklindedir (Losada ve Nieto, 2015).

Tanım 3.13 $f(t)$ fonksiyonu için $\alpha > 0$ mertebeden Caputo–Fabrizio kesirli türevin Laplace dönüşümü,

$$\begin{aligned} L\{{}_0^{CF}D_t^{\alpha+n} f(t)\} &= \frac{1}{1-\alpha} L\{f^{\alpha+n}(t)\} L\left\{\exp\left[-\frac{\alpha t}{1-\alpha}\right]\right\} \\ &= \frac{p^{n+1}L\{f(t)\} - p^n f(0) - p^{n-1}f(0) - \dots - f^{(n)}(0)}{p + \alpha(1-p)} \end{aligned} \quad (3.38)$$

olarak tanımlanır (Losada ve Nieto, 2015).

Tanım 3.14 $f(t)$ fonksiyonu için α ($0 < \alpha \leq 1$) mertebeden Caputo–Fabrizio kesirli integrali,

$${}_0^{CF}I_t^\alpha f(t) = \frac{2(1-\alpha)}{(2-\alpha)M(\alpha)} f(t) + \frac{2\alpha}{(2-\alpha)M(\alpha)} \int_0^t f(s) ds, \quad t \geq 0 \quad (3.39)$$

olarak tanımlanır.

Burada $M(\alpha) = \frac{2}{2-\alpha}$, $0 < \alpha < 1$ şeklindedir (Losada ve Nieto, 2015).

Tanım 3.15 Caputo anlamında, Atangana-Baleanu kesirli türevi aşağıdaki şekilde tanımlanır:

$${}_a^{ABC}D_t^\alpha f(t) = \frac{N(\alpha)}{1-\alpha} \int_a^t f'(y) E_\alpha(-\lambda(t-y)^\alpha) dy, \quad (3.40)$$

ve

$${}_a^{ABC}D_t^\alpha f(t) = \frac{-N(\alpha)}{1-\alpha} \int_t^b f'(y) E_\alpha(-\lambda(t-y)^\alpha) dy. \quad (3.41)$$

Burada $0 < \alpha < 1$ için $N(\alpha)$ standardizasyon fonksiyonudur ve $\lambda = \frac{\alpha}{1-\alpha}$ şeklindedir (Atangana ve Baleanu, 2016).

Tanım 3.16 $f(t)$ fonksiyonu için Atangana-Baleanu kesirli türevin Laplace dönüşümü,

$$\begin{aligned} L\{{}_0^{ABC}D_t^\alpha f(t)\}(p) &= \frac{N(\alpha)}{n-\alpha} L\left\{\int_0^t f'(\tau) E_\alpha\left[-\frac{\alpha(t-\tau)^\alpha}{1-\alpha}\right] d\tau\right\}(p) \\ &= \frac{N(\alpha)}{1-\alpha} \frac{p^\alpha L\{f(t)\}(p) - p^{\alpha-1}f(0)}{p^\alpha + \frac{\alpha}{1-p}} \end{aligned} \quad (3.42)$$

olarak tanımlanır (Atangana ve Koca, 2016).

Tanım 3.17 $f(t)$ fonksiyonu için Atangana-Baleanu α ($0 < \alpha \leq 1$) mertebeden kesirli integrali,

$${}_0^{AB}I_t^\alpha f(t) = \frac{1-\alpha}{N(\alpha)}f(t) + \frac{\alpha}{\Gamma(\alpha)N(\alpha)} \int_0^t f(s)(t-s)^{\alpha-1}ds \quad (3.43)$$

olarak tanımlanır (Atangana ve Koca, 2016).

Tanım 3.18 $t^{\alpha_1-1}E_{\alpha,\alpha_1}(\pm\lambda t^\alpha)$ fonksiyonunun Laplace dönüşümü,

$$L\left[t^{\alpha_1-1}E_{\alpha,\alpha_1}(\pm\lambda t^\alpha)\right] = \frac{s^{\alpha-\alpha_1}}{s^\alpha \pm \lambda}, \quad (3.44)$$

şeklinde tanımlanır (Diethelm, 2004). Burada $\alpha, \alpha_1 > 0$ olmak üzere, E_{α,α_1} iki parametrelili Mittag-Leffler fonksiyonudur.

4. KESİRLİ MERTEBEDEN HEPATİT-B EPİDEMİSİ İÇİN YENİ BİR MATEMATİKSEL MODEL

Bulaşıcı bir hastalığın bulaşma hareketlerinin modellenmesinde, popülasyonu ayrık kompartmanlara yani hastalığın zamanla değişen kompartmanlarına ayırmak yaygındır. Bu tezde, uzun yıllardır var olan Hepatit-B hastalığının enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisinin çeşitli yönlerini analiz etmek için kesirli mertebeden yeni bir matematiksel model formüle edilmiştir. Bu bağlamda Hepatit-B hastalığının bulaşma hareketlerinin anlaşılması için toplam popülasyon $N(t)$ altı kompartmana ayrılmıştır (Zou ve diğerleri, 2010) .

Birinci kompartmanda (S) hastalığa *duyarlı* bireyler yer almaktadır. Bu bireyler hastalığa henüz yakalanmamış fakat hastalığa yakalanma ihtimali olan bireylerdir.

İkinci kompartmanda (L) hastalığa *maruz kalmış* fakat hastalıkta belirti göstermeyen aynı zamanda hastalıklarını *duyarlı* bireylere bulaştırabilen bireyler bulunmaktadır.

Üçüncü kompartmanda, (A) *akut* enfeksiyonlu bireyler yer almaktadır. Bu popülasyondaki bireyler Hepatit-B hastalığına maruz kaldıktan sonra kısa sürede *iyileşen* veya virüsü *duyarlı* bireylere bulaştırabilen enfeksiyonlu bireylerdir. Bu gruptaki bireyler aynı zamanda HBV kaynaklı ölüme maruz kalabilmektedirler.

Dördüncü kompartmanda (C) *taşıyıcı* bireyler yer almaktadır.

Beşinci kompartmanda (R) Hepatit-B virüsüne karşı bağışıklık kazanıp *iyileşen* bireyler yer almaktadır.

Altıncı kompartmanda ise (V) *aşılama sonrası bağışıklık kazanmış* bireyler yer almaktadır. Bu bireylerin çok az bir kısmı tekrar hastalığa maruz kalabilmektedir.

Buna göre toplam popülasyon

$$N(t) = S(t) + L(t) + A(t) + C(t) + R(t) + V(t) \quad (4.1)$$

olarak ifade edilebilir.

Bu bilgiler dikkate alınarak, üzerinde çalışacağımız altı kompartmandan oluşan adi dife-

ransiyel denklem sistemi şu şekilde oluşturulur:

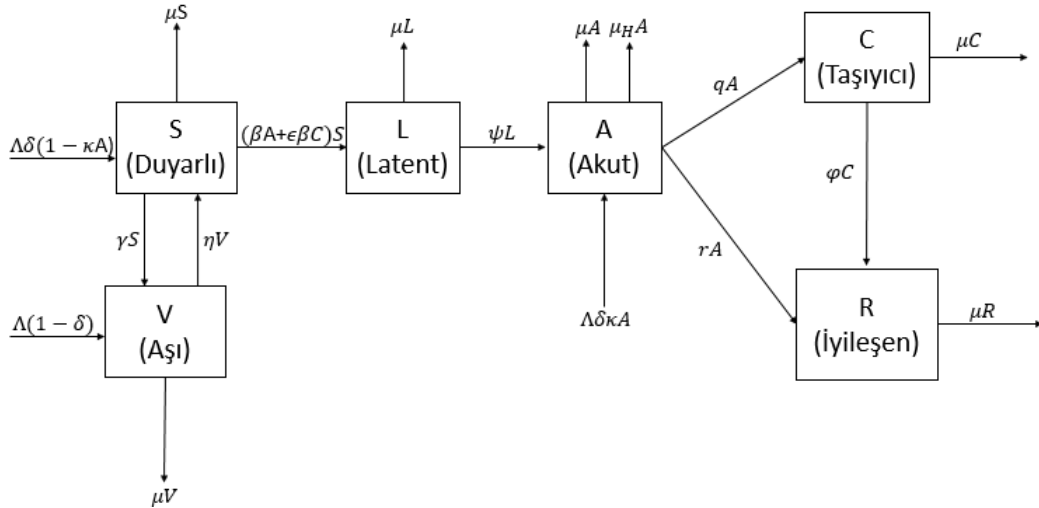
$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= \Lambda\delta(1 - \kappa A) + \eta V - (\mu + \beta A + \varepsilon\beta C + \gamma) S, \\
\frac{dL}{dt} &= (\beta A + \varepsilon\beta C) S - (\mu + \psi) L, \\
\frac{dA}{dt} &= \psi L + \Lambda\delta\kappa A - \mu A - \mu_H A - qA - rA, \\
\frac{dC}{dt} &= qA - \varphi C - \mu C, \\
\frac{dR}{dt} &= rA - \mu R - \varphi C, \\
\frac{dV}{dt} &= \Lambda(1 - \delta) + \gamma S - \mu V - \eta V.
\end{aligned} \tag{4.2}$$

(4.2) sisteminde verilen parametre değerleri Tablo 7.1’de sunulmuştur.

Oluşturulan modelde, Hepatit-B *akut* grubunda yeni doğan virüslü popülasyonun, *akutlu* bireylerden toplam ölenlerin ve *akuttan* bağışıklık kazanan nüfusun toplamından daha az olduğu varsayılmıştır (Zou ve diğerleri, 2010). Bu durumda

$$\Lambda\delta\kappa < \mu + \mu_H + r \tag{4.3}$$

sağlanır. Aksi takdirde, enfeksiyon olduğu sürece *akutlu* bireyler hızla artmaya devam edecektir, yani $C \neq 0$, $A \neq 0$ ve $t \leq 0$ için $dA/dt > 0$ olur. (4.2) sisteminde verilen modelin bulaşma diyagramı Şekil 4.1’de görülmektedir.



Şekil 4.1. Popülasyonda HBV bulaşma diyagramı

Diğer taraftan, tamsayı mertebeli sistemler başarılı sonuçlar vermesine rağmen, kesirli mertebeden diferansiyel denklemlerin (KDD) gerçek olaylara tamsayı mertebeli denklemlere göre daha gerçekçi sonuçlar verdiği bilinmektedir. KDD’leri tamsayı mertebeli denklemlerden ayıran temel özellik, KDD’lerin tamsayılı diferansiyel denklemlerde bulunmayan

yerel olmama (non-local) özelliğidir. Ayrıca birçok salgın hastalık doğal olarak hafıza ve kalıtsal özelliklerle ilişkilidir. Bu olay, KDD'ler kullanılarak başarıyla yansıtılabilir. Ayrıca KDD'ler, modelleme yapılırken ihmal edilmesi gereken parametrelerden kaynaklanan hataları en aza indirir. KDD'lerin bu yararlı özellikleri nedeniyle, kesirli mertebeli diferansiyel denklemler kullanılarak birçok hastalık modeli çalışılmıştır.

Kesirli sistemlerde, boyutsal tutarlılık, denklemlerin sol ve sağ taraflarından alınan ölçü birimlerinin tutarlı olduğunu gösteren çok önemli bir araçtır. Bu tutarlılık, denklemlerin sağ tarafında yer alan parametrelerin mertebelerinin değiştirilmesiyle (oluşturulan bu modelde parametrelerin kuvvetini α yaparak) sağlanabilir, Bu bağlamda, (4.2)'de verilen model Caputo anlamında kesirli mertebeye şu şekilde genişletilebilir:

$$\begin{aligned}
{}_0^C D_t^\alpha S(t) &= \Lambda^\alpha \delta^\alpha (1 - \kappa^\alpha A) + \eta^\alpha V - (\mu^\alpha + \beta^\alpha A + \varepsilon^\alpha \beta^\alpha C + \gamma^\alpha) S, \\
{}_0^C D_t^\alpha L(t) &= (\beta^\alpha A + \varepsilon^\alpha \beta^\alpha C) S - (\mu^\alpha + \psi^\alpha) L, \\
{}_0^C D_t^\alpha A(t) &= \psi^\alpha L + \Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha A - \mu^\alpha A - \mu_H^\alpha A - q^\alpha A - r^\alpha A, \\
{}_0^C D_t^\alpha C(t) &= q^\alpha A - \varphi^\alpha C - \mu^\alpha C, \\
{}_0^C D_t^\alpha R(t) &= r^\alpha A - \mu^\alpha R - \varphi^\alpha C, \\
{}_0^C D_t^\alpha V(t) &= \Lambda^\alpha (1 - \delta^\alpha) + \gamma^\alpha S - \mu^\alpha V - \eta^\alpha V.
\end{aligned} \tag{4.4}$$

Denklem (4.4) ile verilen kesirli mertebeden sistemin başlangıç koşulları

$$S(0) = S_0, \quad L(0) = L_0, \quad A(0) = A_0, \quad C(0) = C_0, \quad R(0) = R_0, \quad V(0) = V_0 \tag{4.5}$$

şeklindedir. (4.4) sisteminde $0 < \alpha \leq 1$, $((S(t), L(t), A(t), C(t), R(t), V(t)) \in \mathcal{R}_+^6$ 'dır. Eğer (4.4) sisteminde $\alpha = 1$ alınrsa sistem tam sayılı mertebeden adi diferansiyel denklem (4.2) sistemine indirgenir. (4.4) sisteminde $S(t), L(t), A(t), C(t), R(t), V(t)$ fonksiyonlarının ve bu fonksiyonların Caputo kesirli türevlerinin $t \geq 0$ iken sürekli olduğu varsayılmaktadır.

5. ÖNERİLEN MODELİN MATEMATİKSEL ANALİZİ

Bu bölümde (4.4) ile verilen sistem için negatif olmayan çözüm bölgesi, sınırlılığı, temel üreme sayısı, denge noktaları ve kararlılık analizi ele alınmaktadır.

5.1. Negatif Olmayan Çözüm Bölgesi ve Sınırlılık

Denklem (4.4) ile verilen sistemin negatif olmayan çözüm bölgesini belirlemek için $\mathcal{R}_+^6 = \{\Omega(t) \in \mathcal{R}^6 : \Omega(t) \geq 0\}$ ve $\Omega(t) = [S(t), L(t), A(t), C(t), R(t), V(t)]^T$ kümesini göz önüne alalım. Denklem (4.4)'de verilen sistemin çözümlerinin negatif olmadığını göstermek için öncelikle Lemma (5.1)'i verelim.

Lemma 5.1 (*Genelleştirilmiş Ortalama Değer Teoremi* (Lin, 2007)). $f(t) \in C[a, b]$ fonksiyonu verilsin. $0 < \alpha \leq 1$ için ${}_0^C D_t^\alpha f(t) \in C(a, b]$ olmak üzere, $f(t)$ fonksiyonu Caputo kesirli türevi kullanılarak

$$f(t) = f(a) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} {}_0^C D_t^\alpha f(\tau)(t - a)^\alpha$$

şeklinde yazılabilir. Burada $0 \leq \tau \leq t, \forall t \in (a, b]$ 'dir.

Not 5.1 Eğer $f(t) \in C[0, b]$ ve $0 < \alpha \leq 1$ ise Caputo kesirli türevi ${}_0^C D_t^\alpha f(t) \in (0, b]$ şeklindedir. Eğer; $\forall t \in (0, b], {}_0^C D_t^\alpha f(t) \geq 0$ ise $f(t)$ artan fonksiyon ve $\forall t \in (0, b], {}_0^C D_t^\alpha f(t) \leq 0$ ise $f(t)$ azalan fonksiyondur.

Teorem 5.1 Başlangıç koşulları (4.5) ile verilen kesirli mertebeden (4.4) sisteminin çözümü \mathcal{R}_+^6 ile sınırlıdır.

İspat (4.5) başlangıç koşulu ile verilen (4.4) denklem sisteminin $(0, \infty)$ zaman aralığında

çözümünün negatif olmadığını gösterelim:

$$\begin{aligned}
{}_0^C D_t^\alpha S(t)|_{S=0} &= \Lambda^\alpha \delta^\alpha \geq 0, \\
{}_0^C D_t^\alpha L(t)|_{L=0} &\geq 0, \\
{}_0^C D_t^\alpha A(t)|_{A=0} &\geq 0, \\
{}_0^C D_t^\alpha C(t)|_{C=0} &\geq 0, \\
{}_0^C D_t^\alpha R(t)|_{R=0} &\geq 0, \\
{}_0^C D_t^\alpha V(t)|_{V=0} &= \Lambda^\alpha (1 - \delta^\alpha) \geq 0.
\end{aligned} \tag{5.1}$$

(5.1) sisteminin altıncı kompartımanında $(1 - \delta^\alpha)$ ifadesi başarılı aşı doğum oranını gösterdiğinden dolayı $\Lambda^\alpha (1 - \delta^\alpha)$ ifadesinin her zaman pozitif veya sıfır olduğu görülmektedir. $(S(0), L(0), A(0), C(0), R(0), V(0)) \in \mathcal{R}_+^6$ ise sistem (5.1) ve Not (5.1)'den $(S(t), L(t), A(t), C(t), R(t), V(t))$ çözümü hiper düzlemin içinde kalır. Aynı zamanda negatif olmayan sınırların her biri hiper düzlemde vektör alanı \mathcal{R}_+^6 'yı temsil eder, yani \mathcal{R}_+^6 düzlemi negatif olmayan bir kümedir.

(4.4) sisteminin çözümünün sınırlı olduğu Teorem (5.2)'de gösterilmiştir.

Teorem 5.2

$$\mathcal{A} = \left\{ (S(t), L(t), A(t), C(t), R(t), V(t)) \in \mathcal{R}_+^6 \mid \begin{aligned} &0 < S(t) + L(t) + A(t) \\ &+ C(t) + R(t) + V(t) \leq \frac{\Lambda^\alpha}{\mu^\alpha} \end{aligned} \right\}$$

bölgesi, (4.4) denklem sistemi için bir pozitif invaryanttır.

İspat Eğri "sonsuz giderken" çözüm fonksiyonlarının kompakt bir küme ile sınırlı kalmalarını sağlayan bazı koşullar vardır. Biyolojik açıdan bu sınırlılık hiç bir popülasyonun sınırsız büyümediği anlamına gelir. Altı boyutlu sisteme dahil olan popülasyonların toplamını yeni bir $N = S + L + A + C + R + V$ fonksiyonu ile gösterelim. O zaman N toplam popülasyonun Caputo kesirli türevi

$${}_0^C D_t^\alpha N(t) = \Lambda^\alpha - \mu^\alpha N - \mu_H^\alpha A$$

şeklindedir. Bu

$${}_0^C D_t^\alpha N(t) \leq \Lambda^\alpha - \mu^\alpha N \tag{5.2}$$

olduğunu göstermektedir. Denklem (5.2)'nin Laplace dönüşümü alınırsa

$$s^\alpha \Phi(N) - s^{\alpha-1} \Phi(0) \leq \frac{\Lambda^\alpha}{s} - \mu^\alpha \Phi(N)$$

elde edilir. Aynı zamanda

$$\Phi(N) \leq \frac{s^{-1}}{s^\alpha + \mu^\alpha} \Lambda^\alpha + \frac{s^{\alpha-1}}{s^\alpha + \mu^\alpha} N(0)$$

yazılabilir. Denklem (3.32) ve (3.44)'den $(S_0, L_0, A_0, C_0, R_0, V_0) \in \mathcal{R}_+^6$ ise toplam popülasyonun

$$\begin{aligned} N(t) &\leq \Lambda^\alpha t^\alpha E_{\alpha, \alpha+1}(-\mu^\alpha t^\alpha) + E_{\alpha, 1}(-\mu^\alpha t^\alpha) N(0) \\ &\leq \frac{\Lambda^\alpha}{\mu^\alpha} (\mu^\alpha t^\alpha E_{\alpha, \alpha+1}(-\mu^\alpha t^\alpha) + E_{\alpha, 1}(-\mu^\alpha t^\alpha)) \\ &\leq \frac{\Lambda^\alpha}{\mu^\alpha} \frac{1}{\Gamma(1)} \\ &\leq \frac{\Lambda^\alpha}{\mu^\alpha} \end{aligned}$$

sınırlı olduğu gösterilmiş olur.

5.2. Temel Üreme Sayısı

Salgın hastalıklarda kitlesel olarak bilinen bilimsel kavramlardan biri de temel üreme sayısı veya temel bulaşıcılık katsayısıdır. R_0 ile gösterilen bu katsayı, virüsün bulaştığı her bir kişinin kendisinden başka ortalama kaç kişiye bulaştırabileceğini gösteren sayı yani beklenen ikincil vaka sayısıdır.

Ele aldığımız modelin homojen olmayan bireyleri bölmelerle gruplandırılabilen heterojen bir popülasyon grubu içerdiğini varsayıyoruz.

(4.4) sisteminin temel üreme sayısını hesaplamak için (Driessche ve Watmough, 2002)'de verilen teknik kullanılmıştır. O zaman

$$\Omega' = [S(t), L(t), A(t), C(t), R(t), V(t)]^T$$

kümesini göz önüne alalım. (4.4) sistemi

$$\Omega' = \mathcal{F}(\otimes) - \mathcal{V}(\otimes)$$

şeklinde yazılabilir. Burada $P_1 = \mu^\alpha + \beta^\alpha A + \varepsilon^\alpha \beta^\alpha C + \gamma^\alpha$ ve $P_2 = \mu^\alpha + \mu_H^\alpha + q^\alpha + r^\alpha$

olmak üzere,

$$\mathcal{F}(\otimes) = \begin{pmatrix} 0 \\ (\beta^\alpha A + \varepsilon^\alpha \beta^\alpha C)S \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \mathcal{V}(\otimes) = \begin{pmatrix} -\Lambda^\alpha \delta^\alpha (1 - \kappa^\alpha A) - \eta^\alpha V + P_1 S \\ (\mu^\alpha + \psi^\alpha) L \\ -\psi^\alpha L - \Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha A + P_2 A \\ -q^\alpha A + \varphi^\alpha C + \mu^\alpha C \\ \mu^\alpha R - r^\alpha A - \varphi^\alpha C \\ V(\eta^\alpha + \mu^\alpha) - \Lambda^\alpha (1 - \delta^\alpha) - \gamma^\alpha S \end{pmatrix}$$

şeklinde bulunur. Matris yöntemi ile E_0 denge noktasındaki enfekte olmayan kompartımanın F ve V matrisleri $F = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i(E_0)}{\partial t_j} \right]$ ve $V = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i(E_0)}{\partial t_j} \right]$, $1 \leq i, j \leq 3$ şeklinde hesaplanır. O halde bu matrisler

$$\mathbf{F} = \begin{pmatrix} 0 & \beta^\alpha S_0 & \varepsilon^\alpha \beta^\alpha S_0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{V} = \begin{pmatrix} \mu^\alpha + \psi^\alpha & 0 & 0 \\ -\psi^\alpha & P_2 - \Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha & 0 \\ 0 & -q^\alpha & \varphi^\alpha + \mu^\alpha \end{pmatrix}$$

şeklinde bulunur. Burada F matrisi negatif olmayan, V matrisi ise tekil olmayan matrislerdir. Spektral yarıçap olarak kabul edilen FV^{-1} matrisi (4.4) sisteminin R_0 ile gösterilen temel üreme sayısıdır ve

$$R_0 = \frac{\Lambda^\alpha \beta^\alpha \psi^\alpha (\mu^\alpha + \varphi^\alpha + \varepsilon^\alpha q^\alpha) (\eta^\alpha + \delta^\alpha \mu^\alpha)}{\mu^\alpha (\mu^\alpha + \psi^\alpha) (\mu^\alpha + \varphi^\alpha) (\eta^\alpha + \gamma^\alpha + \mu^\alpha) (\mu^\alpha + \mu_H^\alpha + q^\alpha + r^\alpha - \kappa^\alpha \Lambda^\alpha \delta^\alpha)} \quad (5.3)$$

şeklinde bulunur.

Eğer $R_0 < 1$ ise, ortalama olarak enfekte olan bir birey, bulaşıcılık dönemi boyunca birden az yeni hastalıklı bireyler ortaya çıkarır ve enfeksiyonun yayılma hızı azalmaktadır. Bu durum enfeksiyonun giderek söneceğini ve salgının duracağını gösterir. $R_0 > 1$ ise, enfekte olan her birey ortalama olarak birden fazla yeni hastalıklı bireyler ortaya çıkarır ve enfeksiyonun yayılma hızı artmaktadır. Bu durum da hastalığın varlığını koruyacağı ve salgının bitmeyeceği anlamına gelmektedir. $R_0 = 1$ ise, her bir enfeksiyonlu hasta, ortalamada bir enfeksiyona yol açıyor demektir. Bu durumda hastalık varlığını koruyacak; ama ne salgına dönüşecek ne de bitecektir. Böylece temel üreme sayısının (R_0) biyolojik sistemlerin gelecekteki hareketlerini belirlediği görülmektedir.

5.3. Önerilen Sistemin Denge Noktaları ve Kararlılık Analizi

Epidemiyolojide bir sistemin kararlılık analizi, sistemde enfekte olmuş bireylerin hareketlerindeki davranışları belirler. Bu bölümde, önerilen (4.4) sisteminin denge noktaları verilmektedir. Daha sonra, sistemin dengesi için varlık koşulları ve kararlılık sonuçları elde edilir.

Sistem (4.4)'ün sağ kısımları sıfıra eşitlenir ve enfekte olan kompartımanlar sıfır alınır, enfekte olmayan denge noktaları (disease-free equilibrium-(EODN)) elde edilir. Bu durumda denklem sistemi:

$$\begin{aligned}
 \Lambda^\alpha \delta^\alpha (1 - \kappa^\alpha A) + \eta^\alpha V - (\mu^\alpha + \beta^\alpha A + \varepsilon^\alpha \beta^\alpha C + \gamma^\alpha) S &= 0, \\
 (\beta^\alpha A + \varepsilon^\alpha \beta^\alpha C) S - (\mu^\alpha + \psi^\alpha) L &= 0, \\
 \psi^\alpha L + \Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha A - \mu^\alpha A - \mu_H^\alpha A - q^\alpha A - r^\alpha A &= 0, \\
 q^\alpha A - \varphi^\alpha C - \mu^\alpha C &= 0, \\
 r^\alpha A - \mu^\alpha R - \varphi^\alpha C &= 0, \\
 \Lambda^\alpha (1 - \delta^\alpha) + \gamma^\alpha S - \mu^\alpha V - \eta^\alpha V &= 0.
 \end{aligned} \tag{5.4}$$

şeklinde olur. (5.4) sisteminde enfekte olan kompartımanlar (hastalıklı) " L, A, C " sıfır alınır, EODN $E_0 = (S_0, 0, 0, 0, 0, V_0)$ şeklinde bulunur. Burada;

$$S_0 = \frac{\Lambda^\alpha (\delta^\alpha \mu^\alpha + \eta^\alpha)}{\mu^\alpha (\mu^\alpha + \gamma^\alpha + \eta^\alpha)}, \quad V_0 = \frac{\Lambda^\alpha (\mu^\alpha + \gamma^\alpha - \mu^\alpha \delta^\alpha)}{\mu^\alpha (\mu^\alpha + \gamma^\alpha + \eta^\alpha)} \tag{5.5}$$

şeklinindedir. Bir diğer denge noktası enfekte olan $E^* = (S^{**}, L^{**}, A^{**}, C^{**}, R^{**}, V^{**})$ denge noktasıdır (endemic equilibrium (EDN)).

$$\begin{aligned}
 S^{**} &= \frac{(-\Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha + \mu^\alpha + \mu_H^\alpha + q^\alpha + r^\alpha)(\mu^\alpha + \psi^\alpha)(\varphi^\alpha + \mu^\alpha)}{\psi^\alpha + \beta^\alpha (\varphi^\alpha + \mu^\alpha + \varepsilon^\alpha q^\alpha)} = \frac{S_0}{R_0}, \\
 L^{**} &= \frac{(-\Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha + \mu^\alpha + \mu_H^\alpha + q^\alpha + r^\alpha)(\varphi^\alpha + \mu^\alpha)(\mu^\alpha + \eta^\alpha) S_0}{\psi^\alpha (\mu^\alpha + \eta^\alpha) S_0 (S^* \beta^\alpha ((\varphi^\alpha + \mu^\alpha) + \varepsilon^\alpha q^\alpha) + (\varphi^\alpha + \mu^\alpha) \Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha) + (\Lambda^\alpha \delta^\alpha - S^* (\mu^\alpha + \gamma^\alpha)) + \eta^\alpha (\varphi^\alpha + \mu^\alpha) (\Lambda^\alpha - S_0 (\Lambda^\alpha \delta^\alpha + \gamma^\alpha))}, \\
 A^{**} &= \frac{(\varphi^\alpha + \mu^\alpha)(\mu^\alpha + \eta^\alpha) S_0 (\Lambda^\alpha \delta^\alpha - S^* (\mu^\alpha + \gamma^\alpha)) + \eta^\alpha (\varphi^\alpha + \mu^\alpha) (\Lambda^\alpha - S_0 (\Lambda^\alpha \delta^\alpha + \gamma^\alpha))}{(\mu^\alpha + \eta^\alpha) S_0 (S^* \beta^\alpha ((\varphi^\alpha + \mu^\alpha) + \varepsilon^\alpha q^\alpha) + (\varphi^\alpha + \mu^\alpha) \Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha)}, \\
 C^{**} &= \frac{q^\alpha (\mu^\alpha + \eta^\alpha) S_0 (\Lambda^\alpha \delta^\alpha - S^* (\mu^\alpha + \gamma^\alpha)) + \eta^\alpha (\varphi^\alpha + \mu^\alpha) (\Lambda^\alpha \delta^\alpha + \gamma^\alpha)}{(\mu^\alpha + \eta^\alpha) S_0 (S^* \beta^\alpha (\varphi^\alpha + \mu^\alpha) + \varepsilon^\alpha q^\alpha) + (\varphi^\alpha + \mu^\alpha) \Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha}, \\
 R^{**} &= \frac{r^\alpha (\varphi^\alpha + \mu^\alpha) (\mu^\alpha + \eta^\alpha) S_0 (\Lambda^\alpha \delta^\alpha - S^* (\mu^\alpha + \gamma^\alpha)) + \eta^\alpha (\varphi^\alpha + \mu^\alpha) (\Lambda^\alpha - S_0 (\Lambda^\alpha \delta^\alpha + \gamma^\alpha))}{(\mu^\alpha + \eta^\alpha) S_0 (S^* \beta^\alpha ((\varphi^\alpha + \mu^\alpha) + \varepsilon^\alpha q^\alpha) + (\varphi^\alpha + \mu^\alpha) \Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha)}, \\
 V^{**} &= \frac{\Lambda^\alpha - \Lambda^\alpha \delta^\alpha + \gamma S^*}{\mu^\alpha + \eta^\alpha} + \frac{\varphi q^\alpha (\mu^\alpha + \eta^\alpha) S_0 (\Lambda^\alpha \delta^\alpha - S^* (\mu^\alpha + \gamma^\alpha)) + \eta^\alpha (\varphi^\alpha + \mu^\alpha) (\Lambda^\alpha \delta^\alpha + \gamma^\alpha)}{\mu^\alpha (\mu^\alpha + \eta^\alpha) S_0 (S^* \beta^\alpha (\varphi^\alpha + \mu^\alpha) + \varepsilon^\alpha q^\alpha) + (\varphi^\alpha + \mu^\alpha) \Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha},
 \end{aligned} \tag{5.6}$$

şeklindedir.

Önerilen model (4.4) için sistem (5.4) ile elde edilen denge noktalarının kararlılık analizlerini yapmak için aşağıdaki teoremleri verelim:

Teorem 5.3 *Kesirli mertebeden Hepatit-B epidemik modelinin enfekte olmayan denge noktası E_0 , $R_0 < 1$ ise asimptotik kararludur, $R_0 > 1$ ise kararsızdır.*

İspat E_0 enfekte olmayan denge noktasında, kararlılığını incelemek için Jacobian matrisi

$$\mathcal{J}(E_0) = \begin{pmatrix} -(\mu^\alpha + \gamma^\alpha) & 0 & -\Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha & -\varepsilon^\alpha \beta^\alpha S_0 & 0 & \eta^\alpha \\ 0 & -(\mu^\alpha + \psi^\alpha) & \beta^\alpha S_0 & \varepsilon^\alpha \beta^\alpha S_0 & 0 & 0 \\ 0 & \psi^\alpha & \Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha - P_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & q^\alpha & -(\varphi^\alpha + \mu^\alpha) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & r^\alpha & \varphi^\alpha & -\mu^\alpha & 0 \\ \gamma^\alpha & 0 & 0 & 0 & 0 & -(\mu^\alpha + \eta^\alpha) \end{pmatrix}$$

şeklindedir. Matrisin karakteristik denklemleri

$$\Phi_0(\lambda) = (\lambda + \mu^\alpha)^2(\lambda + \gamma^\alpha + \eta^\alpha + \mu^\alpha)(\lambda^3 + A^*\lambda^2 + B^*\lambda + C^*) = 0$$

olarak bulunur. Burada

$$A^* = 2\mu^\alpha + \varphi^\alpha + \psi^\alpha - \Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha + P_2,$$

$$B^* = \mu^{2\alpha} - (\Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha + P_2)(2\mu^\alpha \varphi^\alpha + \psi^\alpha) + \mu^\alpha \varphi^\alpha + \mu^\alpha \psi^\alpha + \varphi^\alpha \psi^\alpha - \frac{\beta^\alpha \Lambda^\alpha (\mu^\alpha \delta^\alpha + \eta^\alpha)}{\mu^\alpha (\mu^\alpha + \gamma^\alpha + \eta^\alpha)} \psi^\alpha,$$

$$C^* = -\frac{\beta^\alpha \Lambda^\alpha (\mu^\alpha \delta^\alpha + \eta^\alpha)}{\mu^\alpha (\mu^\alpha + \gamma^\alpha + \eta^\alpha)} \psi^\alpha (\mu^\alpha + \varphi^\alpha + \varepsilon^\alpha q^\alpha) - (\Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha + P_2) \\ \times (\mu^{2\alpha} + \mu^\alpha + \varphi^\alpha + \mu^\alpha \psi^\alpha + \varphi^\alpha \psi^\alpha)$$

şeklindedir. Routh–Hurwitz kriterine göre $A^* > 0$, $C^* > 0$ ve $A^*B^* - C^* > 0$ koşulları sağlanırsa $\Phi_0(\lambda)$ 'nin tüm köklerinin reel kısımları negatiftir ve böylece E_0 kararludur. Bu koşulların sağlandığını gösterelim:

$$A^* = 2\mu^\alpha + \varphi^\alpha + \psi^\alpha - \Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha + \mu^\alpha + \mu_H^\alpha + q^\alpha + r^\alpha > 0,$$

$$C^* = (1 - R_0)(\Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha - (\mu^\alpha + \mu_H^\alpha + q^\alpha + r^\alpha))(\mu^{2\alpha} + \mu^\alpha \varphi^\alpha + \mu^\alpha \psi^\alpha + \varphi^\alpha \psi^\alpha) > 0,$$

$$A^*B^* - C^* = \left(\mu^{2\alpha} - (\Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha + P_2)(2\mu^\alpha \varphi^\alpha + \psi^\alpha) + \mu^\alpha \varphi^\alpha + \mu^\alpha \psi^\alpha + \varphi^\alpha \psi^\alpha \right. \\ \left. - \frac{\beta^\alpha \Lambda^\alpha (\mu^\alpha \delta^\alpha + \eta^\alpha)}{\mu^\alpha (\mu^\alpha + \gamma^\alpha + \eta^\alpha)} \psi^\alpha \right) \times (2\mu^\alpha + \varphi^\alpha + \psi^\alpha - \Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha + P_2) \\ + \left(\frac{\beta^\alpha \Lambda^\alpha (\mu^\alpha \delta^\alpha + \eta^\alpha)}{\mu^\alpha (\mu^\alpha + \gamma^\alpha + \eta^\alpha)} \psi^\alpha (\mu^\alpha + \varphi^\alpha + \varepsilon^\alpha q^\alpha) \right. \\ \left. + (\Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha + P_2)(\mu^{2\alpha} + \mu^\alpha + \varphi^\alpha + \mu^\alpha \psi^\alpha + \varphi^\alpha \psi^\alpha) \right) > 0$$

olur. Eşitsizlik (4.3) den $A^* > 0$ olduğu aşıkardır. Ayrıca $R_0 < 1$ ise $C^* > 0$ eşitliği sağlanır. Böylece (4.4) sistemi için hastaliksız denge noktasının (EODN) kararlı olduğu sonucuna ulaşmış oluruz. Fakat $R_0 > 1$ ise (4.4) sistemi için Routh–Hurwitz kriteri sağlanmadığından denge noktası kararlı değildir.

6. ÇÖZÜMÜN VARLIK VE TEKLİĞİ

Bu bölümde başlangıç koşulları (4.5) ile verilen kesirli mertebeden (4.4) sisteminin çözümünün varlık ve teklilik durumu incelenecektir. İlk olarak (4.4) sisteminin her iki tarafının Tanım 3.8’de verildiği üzere Riemann-Liouville integrali alınır, aşağıdaki Volterra-tipi integral denklemleri elde edilir:

$$\begin{aligned}
 S(t) - S(0) &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} (\Lambda^\alpha \delta^\alpha (1 - \kappa^\alpha A(t)) + \eta^\alpha V(t) \\
 &\quad - (\mu^\alpha + \beta^\alpha A(t) + \varepsilon^\alpha \beta^\alpha C(t) + \gamma^\alpha) S(t)) d\tau, \\
 L(t) - L(0) &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} ((\beta^\alpha A(t) + \varepsilon^\alpha \beta^\alpha C(t)) S(t) - (\mu^\alpha + \psi^\alpha) L(t)) d\tau, \\
 A(t) - A(0) &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} (\psi^\alpha L(t) + \Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha A(t) - \mu^\alpha A(t) \\
 &\quad - \mu_H^\alpha A(t) - q^\alpha A(t) - r^\alpha A(t)) d\tau, \\
 C(t) - C(0) &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} (q^\alpha A(t) - \varphi^\alpha C(t) - \mu^\alpha C(t)) d\tau, \\
 R(t) - R(0) &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} (r^\alpha A(t) - \mu^\alpha R(t) + \varphi^\alpha C(t)) d\tau, \\
 V(t) - V(0) &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} (\Lambda^\alpha (1 - \delta^\alpha) + \gamma^\alpha S(t) - \mu^\alpha V(t) - \eta^\alpha V(t)) d\tau.
 \end{aligned} \tag{6.1}$$

Şimdi, $\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3, \varphi_4, \varphi_5$ ve φ_6 çekirdek fonksiyonları,

$$\begin{aligned}
 \varphi_1(t, S) &= \Lambda^\alpha \delta^\alpha (1 - \kappa^\alpha A(t)) + \eta^\alpha V(t) (\mu^\alpha + \beta^\alpha A(t) + \varepsilon^\alpha \beta^\alpha C(t) + \gamma^\alpha) S(t), \\
 \varphi_2(t, L) &= (\beta^\alpha A(t) + \varepsilon^\alpha \beta^\alpha C(t)) S(t) - (\mu^\alpha + \psi^\alpha) L(t), \\
 \varphi_3(t, A) &= \psi^\alpha L(t) + \Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha A(t) - \mu^\alpha A(t) - \mu_H^\alpha A(t) - q^\alpha A(t) - r^\alpha A(t) \\
 \varphi_4(t, C) &= q^\alpha A(t) - \varphi^\alpha C(t) - \mu^\alpha C(t), \\
 \varphi_5(t, R) &= r^\alpha A(t) - \mu^\alpha R(t) + \varphi^\alpha C(t), \\
 \varphi_6(t, V) &= \Lambda^\alpha (1 - \delta^\alpha) + \gamma^\alpha S(t) - \mu^\alpha V(t) - \eta^\alpha V(t)
 \end{aligned} \tag{6.2}$$

şeklinde tanımlanmış olsun. Bu durumda aşağıdaki Teorem yazılabilir.

Teorem 6.1 *Denklem (6.2) sisteminde verilen $\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3, \varphi_4, \varphi_5$ ve φ_6 çekirdekleri $\|S\| \leq m_1, \|L\| \leq m_2, \|A\| \leq m_3, \|C\| \leq m_4, \|R\| \leq m_5, \|V\| \leq m_6, q_1 = \mu^\alpha + \beta^\alpha m_3 + \varepsilon^\alpha \beta^\alpha m_4 + \gamma^\alpha, q_2 = \mu^\alpha + \psi^\alpha, q_3 = \Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha - \mu^\alpha - \mu_H^\alpha - q^\alpha - r^\alpha, q_4 = \varphi^\alpha + \mu^\alpha, q_5 = \mu^\alpha, q_6 = \mu^\alpha + \eta^\alpha$ olmak üzere*

$$0 \leq q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 < 1 \tag{6.3}$$

eşitsizliği gerçekleşirse Lipschitz koşulunu sağlar.

İspat S_1 ve S_2 , φ_1 çekirdeği için iki fonksiyon olsun. Benzer şekilde L_1 ve L_2 , φ_2 çekirdeği için iki fonksiyon; A_1 ve A_2 , φ_3 çekirdeği için iki fonksiyon; C_1 ve C_2 , φ_4 çekirdeği için iki fonksiyon; R_1 ve R_2 , φ_5 çekirdeği için iki fonksiyon; V_1 ve V_2 , φ_6 çekirdeği için iki fonksiyon olsun. O halde

$$\begin{aligned}
\|\varphi_1(t, S_1) - \varphi_1(t, S_2)\| &= \left\| \Lambda^\alpha \delta^\alpha (1 - \kappa^\alpha A) + \eta^\alpha V (\mu^\alpha + \beta^\alpha A + \varepsilon^\alpha \beta^\alpha C + \gamma^\alpha) S_1 \right. \\
&\quad \left. - (\Lambda^\alpha \delta^\alpha (1 - \kappa^\alpha A) + \eta^\alpha V (\mu^\alpha + \beta^\alpha A + \varepsilon^\alpha \beta^\alpha C + \gamma^\alpha) S_2) \right\| \\
&\leq (\mu^\alpha + \beta^\alpha m_3 + \varepsilon^\alpha \beta^\alpha m_4 + \gamma^\alpha) \|S_1 - S_2\| = q_1 \|S_1 - S_2\|, \\
\|\varphi_2(t, L_1) - \varphi_2(t, L_2)\| &= \left\| (\beta^\alpha A + \varepsilon^\alpha \beta^\alpha C) S - (\mu^\alpha + \varphi^\alpha) L_1 \right. \\
&\quad \left. - ((\beta^\alpha A + \varepsilon^\alpha \beta^\alpha C) S - (\mu^\alpha + \varphi^\alpha) L_2) \right\| \\
&\leq (\mu^\alpha + \psi^\alpha) \|L_1 - L_2\| = q_2 \|L_1 - L_2\|, \\
\|\varphi_3(t, A_1) - \varphi_3(t, A_2)\| &= \left\| \psi^\alpha L + \Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha A_1 - \mu^\alpha A_1 - \mu_H^\alpha A_1 - q^\alpha A_1 - r^\alpha A_1 \right. \\
&\quad \left. - (\psi^\alpha L + \Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha A_2 - \mu^\alpha A_2 - \mu_H^\alpha A_2 - q^\alpha A_2 - r^\alpha A_2) \right\| \quad (6.4) \\
&\leq (\Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha - \mu^\alpha - \mu_H^\alpha - q^\alpha - r^\alpha) \|A_1 - A_2\| = q_3 \|A_1 - A_2\|, \\
\|\varphi_4(t, C_1) - \varphi_4(t, C_2)\| &= \left\| q^\alpha A - \varphi^\alpha C_1 - \mu^\alpha C_1 - (q^\alpha A - \varphi^\alpha C_2 - \mu^\alpha C_2) \right\| \\
&\leq (\varphi^\alpha + \mu^\alpha) \|C_1 - C_2\| = q_4 \|C_1 - C_2\|, \\
\|\varphi_5(t, R_1) - \varphi_5(t, R_2)\| &= \left\| r^\alpha A - \mu^\alpha R_1 + \varphi^\alpha C - (r^\alpha A - \mu^\alpha R_2 + \varphi^\alpha C) \right\| \\
&\leq (\mu^\alpha) \|R_1 - R_2\| = q_5 \|R_1 - R_2\|, \\
\|\varphi_6(t, V_1) - \varphi_6(t, V_2)\| &= \left\| \Lambda^\alpha (1 - \delta^\alpha) + \gamma^\alpha S - \mu^\alpha V_1 - \eta^\alpha V_1 \right. \\
&\quad \left. - (\Lambda^\alpha (1 - \delta^\alpha) + \gamma^\alpha S - \mu^\alpha V_2 - \eta^\alpha V_2) \right\| \\
&\leq (\mu^\alpha + \eta^\alpha) \|V_1 - V_2\| = q_6 \|V_1 - V_2\|
\end{aligned}$$

elde edilir. Böylece, $0 \leq q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 < 1$ ise Lipschitz koşulları $\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3, \varphi_4, \varphi_5$ ve φ_6 çekirdekleri için sağlanır. Sonuç olarak Teorem (6.1) ispatlanmış olur.

$\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3, \varphi_4, \varphi_5$ ve φ_6 çekirdekleri dikkate alınır (6.1) sistemi şu şekilde yeniden yazılabilir:

$$\begin{aligned}
S(t) &= S(0) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \varphi_1(\tau, S) d\tau, \\
L(t) &= L(0) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \varphi_2(\tau, L) d\tau, \\
A(t) &= A(0) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \varphi_3(\tau, A) d\tau, \\
C(t) &= C(0) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \varphi_4(\tau, C) d\tau, \\
R(t) &= R(0) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \varphi_5(\tau, R) d\tau, \\
V(t) &= V(0) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \varphi_6(\tau, V) d\tau.
\end{aligned} \tag{6.5}$$

İteratif şekilde devam edilerek sistem:

$$\begin{aligned}
S_n(t) &= S(0) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \varphi_1(\tau, S_{n-1}) d\tau, \\
L_n(t) &= L(0) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \varphi_2(\tau, L_{n-1}) d\tau, \\
A_n(t) &= A(0) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \varphi_3(\tau, A_{n-1}) d\tau, \\
C_n(t) &= C(0) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \varphi_4(\tau, C_{n-1}) d\tau, \\
R_n(t) &= R(0) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \varphi_5(\tau, R_{n-1}) d\tau, \\
V_n(t) &= V(0) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \varphi_6(\tau, V_{n-1}) d\tau.
\end{aligned} \tag{6.6}$$

şekline dönüşür. Burada $S_0(t) = S(0)$, $L_0(t) = L(0)$, $A_0(t) = A(0)$, $C_0(t) = C(0)$, $R_0(t) = R(0)$ ve $V_0(t) = V(0)$ şeklindedir. O zaman denklem sistemini:

$$\begin{aligned}
\Psi_n(t) &= S_n(t) - S_{n-1}(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} [\varphi_1(\tau, S_{n-1}) - \varphi_1(\tau, S_{n-2})] d\tau, \\
\Delta_n(t) &= L_n(t) - L_{n-1}(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} [\varphi_2(\tau, L_{n-1}) - \varphi_2(\tau, L_{n-2})] d\tau, \\
\Phi_n(t) &= A_n(t) - A_{n-1}(t) \\
&= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} [\varphi_3(\tau, A_{n-1}) - \varphi_3(\tau, A_{n-2})] d\tau, \\
\Theta_n(t) &= C_n(t) - C_{n-1}(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} [\varphi_4(\tau, C_{n-1}) - \varphi_4(\tau, C_{n-2})] d\tau, \\
\Omega_n(t) &= R_n(t) - R_{n-1}(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} [\varphi_5(\tau, R_{n-1}) - \varphi_5(\tau, R_{n-2})] d\tau, \\
\Upsilon_n(t) &= V_n(t) - V_{n-1}(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} [\varphi_6(\tau, V_{n-1}) - \varphi_6(\tau, V_{n-2})] d\tau.
\end{aligned} \tag{6.7}$$

şeklinde yazabiliriz. Burada $S_n(t) = \sum_{j=1}^n \Psi_j(t)$, $L_n(t) = \sum_{j=1}^n \Delta_j(t)$, $A_n(t) = \sum_{j=1}^n \Phi_j(t)$, $C_n(t) = \sum_{j=1}^n \Theta_j(t)$, $R_n(t) = \sum_{j=1}^n \Omega_j(t)$, $V_n(t) = \sum_{j=1}^n \Upsilon_j(t)$ şeklindedir. (6.7) sisteminde her kompartıman için iki tarafın normu alınırsa,

$$\begin{aligned}
\|\Psi_n(t)\| &= \|S_n(t) - S_{n-1}(t)\| \leq \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \left\| \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} [\varphi_1(\tau, S_{n-1}) - \varphi_1(\tau, S_{n-2})] d\tau \right\|, \\
\|\Delta_n(t)\| &= \|L_n(t) - L_{n-1}(t)\| \leq \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \left\| \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} [\varphi_2(\tau, L_{n-1}) - \varphi_2(\tau, L_{n-2})] d\tau \right\|, \\
\|\Phi_n(t)\| &= \|A_n(t) - A_{n-1}(t)\| \\
&\leq \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \left\| \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} [\varphi_3(\tau, A_{n-1}) - \varphi_3(\tau, A_{n-2})] d\tau \right\|, \\
\|\Theta_n(t)\| &= \|C_n(t) - C_{n-1}(t)\| \leq \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \left\| \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} [\varphi_4(\tau, C_{n-1}) - \varphi_4(\tau, C_{n-2})] d\tau \right\|, \\
\|\Omega_n(t)\| &= \|R_n(t) - R_{n-1}(t)\| \leq \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \left\| \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} [\varphi_5(\tau, R_{n-1}) - \varphi_5(\tau, R_{n-2})] d\tau \right\|, \\
\|\Upsilon_n(t)\| &= \|V_n(t) - V_{n-1}(t)\| \leq \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \left\| \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} [\varphi_6(\tau, V_{n-1}) - \varphi_6(\tau, V_{n-2})] d\tau \right\|
\end{aligned} \tag{6.8}$$

bulunur. Lipschitz koşulları çekirdekler için (Teorem 6.1) sağlandığından

$$\begin{aligned}
\|S_n(t) - S_{n-1}(t)\| &\leq \frac{q_1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \|S_{n-1} - S_{n-2}\| d\tau, \\
\|L_n(t) - L_{n-1}(t)\| &\leq \frac{q_2}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \|L_{n-1} - L_{n-2}\| d\tau, \\
\|A_n(t) - A_{n-1}(t)\| &\leq \frac{q_3}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \|A_{n-1} - A_{n-2}\| d\tau. \\
\|C_n(t) - C_{n-1}(t)\| &\leq \frac{q_4}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \|C_{n-1} - C_{n-2}\| d\tau, \\
\|R_n(t) - R_{n-1}(t)\| &\leq \frac{q_5}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \|R_{n-1} - R_{n-2}\| d\tau, \\
\|V_n(t) - V_{n-1}(t)\| &\leq \frac{q_6}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \|V_{n-1} - V_{n-2}\| d\tau
\end{aligned} \tag{6.9}$$

olur. Daha sonra eşitsizliklerden

$$\begin{aligned}
\|\Psi_n(t)\| &\leq \frac{q_1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \|\Psi_{n-1}(\tau)\| d\tau, \\
\|\Delta_n(t)\| &\leq \frac{q_2}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \|\Delta_{n-1}(\tau)\| d\tau, \\
\|\Phi_n(t)\| &\leq \frac{q_3}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \|\Phi_{n-1}(\tau)\| d\tau. \\
\|\Theta_n(t)\| &\leq \frac{q_4}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \|\Theta_{n-1}(\tau)\| d\tau, \\
\|\Omega_n(t)\| &\leq \frac{q_5}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \|\Omega_{n-1}(\tau)\| d\tau, \\
\|\Upsilon_n(t)\| &\leq \frac{q_6}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \|\Upsilon_{n-1}(\tau)\| d\tau
\end{aligned} \tag{6.10}$$

sağlanır. Bu sonuçlar aşağıdaki teoremi verir.

Teorem 6.2 Caputo kesirli operatör ile tanımlanan (4.4) HBV sisteminin bir çözümü t_{max} bulunabilmesi şartıyla

$$\frac{q_i t_{max}^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} < 1, \quad i = 1, 2, 3 \tag{6.11}$$

şeklindedir.

İspat $S(t)$, $L(t)$, $A(t)$, $C(t)$, $R(t)$ ve $V(t)$ fonksiyonlarının sınırlı olduğu ve $\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3$,

φ_4, φ_5 ve φ_6 çekirdekleri için Lipschitz koşulu sağlandığından, (6.10) sistemi:

$$\begin{aligned}
\|\Psi_n(t)\| &\leq \|S_0(t)\| \left\{ \frac{q_1 t_{max}^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \right\}^n, \\
\|\Delta_n(t)\| &\leq \|L_0(t)\| \left\{ \frac{q_2 t_{max}^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \right\}^n, \\
\|\Phi_n(t)\| &\leq \|A_0(t)\| \left\{ \frac{q_3 t_{max}^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \right\}^n. \\
\|\Theta_n(t)\| &\leq \|C_0(t)\| \left\{ \frac{q_4 t_{max}^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \right\}^n, \\
\|\Omega_n(t)\| &\leq \|R_0(t)\| \left\{ \frac{q_5 t_{max}^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \right\}^n, \\
\|\Upsilon_n(t)\| &\leq \|V_0(t)\| \left\{ \frac{q_6 t_{max}^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \right\}^n.
\end{aligned} \tag{6.12}$$

olarak yazılabilir. (6.12) sistemindeki fonksiyonların verilen HBV modelinin çözümü olduğunu gösterelim. O zaman

$$\begin{aligned}
S(t) - S(0) &= S_n(t) - \omega_n(t), \\
L(t) - L(0) &= L_n(t) - \vartheta_n(t), \\
A(t) - A(0) &= A_n(t) - \varkappa_n(t), \\
C(t) - C(0) &= C_n(t) - \varrho_n(t), \\
R(t) - R(0) &= R_n(t) - \varsigma_n(t), \\
V(t) - V(0) &= V_n(t) - \varepsilon_n(t),
\end{aligned} \tag{6.13}$$

şeklinde olduğu varsayılır. Şimdi (6.13) sisteminde verilen terimlerin

$\|\omega_\infty(t)\| \rightarrow 0, \|\vartheta_\infty(t)\| \rightarrow 0, \|\varkappa_\infty(t)\| \rightarrow 0, \|\varrho_\infty(t)\| \rightarrow 0, \|\varsigma_\infty(t)\| \rightarrow 0$ ve $\|\varepsilon_\infty(t)\| \rightarrow 0$ koşullarını sağladığını gösterelim:

$$\begin{aligned}
\|\omega_n(t)\| &\leq \left\| \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} [\varphi_1(\tau, S) - \varphi_1(\tau, S_{n-1})] d\tau \right\| \\
&\leq \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \|\varphi_1(\tau, S) - \varphi_1(\tau, S_{n-1})\| d\tau \\
&\leq \frac{t^\alpha q_1}{\Gamma(\alpha+1)} \|S - S_{n-1}\|,
\end{aligned} \tag{6.14}$$

$$\begin{aligned}
\|\vartheta_n(t)\| &\leq \left\| \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} [\varphi_2(\tau, L) - \varphi_2(\tau, L_{n-1})] d\tau \right\| \\
&\leq \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \|\varphi_2(\tau, L) - \varphi_2(\tau, L_{n-1})\| d\tau \\
&\leq \frac{t^\alpha q_2}{\Gamma(\alpha+1)} \|L - L_{n-1}\|,
\end{aligned} \tag{6.15}$$

$$\begin{aligned}
\|\varkappa_n(t)\| &\leq \left\| \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} [\varphi_3(\tau, A) - \varphi_3(\tau, A_{n-1})] d\tau \right\| \\
&\leq \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \|\varphi_3(\tau, A) - \varphi_3(\tau, A_{n-1})\| d\tau \\
&\leq \frac{t^\alpha q_3}{\Gamma(\alpha+1)} \|A - A_{n-1}\|,
\end{aligned} \tag{6.16}$$

$$\begin{aligned}
\|\varrho_n(t)\| &\leq \left\| \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} [\varphi_4(\tau, C) - \varphi_4(\tau, C_{n-1})] d\tau \right\| \\
&\leq \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \|\varphi_4(\tau, C) - \varphi_4(\tau, C_{n-1})\| d\tau \\
&\leq \frac{t^\alpha q_4}{\Gamma(\alpha+1)} \|C - C_{n-1}\|,
\end{aligned} \tag{6.17}$$

$$\begin{aligned}
\|\varsigma_n(t)\| &\leq \left\| \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} [\varphi_5(\tau, R) - \varphi_5(\tau, R_{n-1})] d\tau \right\| \\
&\leq \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \|\varphi_5(\tau, R) - \varphi_5(\tau, R_{n-1})\| d\tau \\
&\leq \frac{t^\alpha q_5}{\Gamma(\alpha+1)} \|R - R_{n-1}\|,
\end{aligned} \tag{6.18}$$

ve

$$\begin{aligned}
\|\varepsilon_n(t)\| &\leq \left\| \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} [\varphi_6(\tau, V) - \varphi_6(\tau, V_{n-1})] d\tau \right\| \\
&\leq \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \|\varphi_6(\tau, V) - \varphi_6(\tau, V_{n-1})\| d\tau \\
&\leq \frac{t^\alpha q_6}{\Gamma(\alpha+1)} \|V - V_{n-1}\|
\end{aligned} \tag{6.19}$$

olduğu biliniyor. Aynı şekilde iteratif formül ile devam edilirse sistem:

$$\begin{aligned}
\|\omega_n(t)\| &\leq \left\{ \frac{t^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \right\}^{n+1} q_1^n \Psi, \\
\|\vartheta_n(t)\| &\leq \left\{ \frac{t^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \right\}^{n+1} q_2^n \Delta, \\
\|\varkappa_n(t)\| &\leq \left\{ \frac{t^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \right\}^{n+1} q_3^n \Phi. \\
\|\varrho_n(t)\| &\leq \left\{ \frac{t^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \right\}^{n+1} q_4^n \Theta. \\
\|\varsigma_n(t)\| &\leq \left\{ \frac{t^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \right\}^{n+1} q_5^n \Omega.
\end{aligned}$$

ve

$$\|\varepsilon_n(t)\| \leq \left\{ \frac{t^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \right\}^{n+1} q_6^n \Upsilon$$

halini alır. Eşitsizlikler dikkate alındığında t_{max} noktası

$$\begin{aligned}\|\omega_n(t)\| &\leq \left\{ \frac{t_{max}^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \right\}^{n+1} q_1^n \Psi, \\ \|\vartheta_n(t)\| &\leq \left\{ \frac{t_{max}^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \right\}^{n+1} q_2^n \Delta, \\ \|\varkappa_n(t)\| &\leq \left\{ \frac{t_{max}^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \right\}^{n+1} q_3^n \Phi, \\ \|\varrho_n(t)\| &\leq \left\{ \frac{t_{max}^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \right\}^{n+1} q_4^n \Theta, \\ \|\varsigma_n(t)\| &\leq \left\{ \frac{t_{max}^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \right\}^{n+1} q_5^n \Omega,\end{aligned}$$

ve

$$\|\varepsilon_n(t)\| \leq \left\{ \frac{t_{max}^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \right\}^{n+1} q_6^n \Upsilon$$

şeklindedir.

Theorem 6.1'in sonuçları dikkate alınarak, limit $n \rightarrow \infty$ için eşitsizliklerin her iki tarafına uygulanır ve $\|\omega_\infty(t)\| \rightarrow 0$, $\|\vartheta_\infty(t)\| \rightarrow 0$, $\|\varkappa_\infty(t)\| \rightarrow 0$, $\|\varrho_\infty(t)\| \rightarrow 0$, $\|\varsigma_\infty(t)\| \rightarrow 0$, $\|\varepsilon_\infty(t)\| \rightarrow 0$ şeklinde bulunur.

Theorem 6.3 *Caputo kesirli operatör tarafından tanımlanan (4.4) HBV sisteminin çözümü tektir.*

İspat (4.4) sisteminin $S_1(t)$, $L_1(t)$, $A_1(t)$, $C_1(t)$, $R_1(t)$ ve $V_1(t)$ gibi başka çözümleri olduğunu varsayalım. O zaman

$$\begin{aligned}S(t) - S_1(t) &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} [\varphi_1(\tau, S) - \varphi_1(\tau, S_1)] d\tau, \\ L(t) - L_1(t) &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} [\varphi_2(\tau, L) - \varphi_2(\tau, L_1)] d\tau, \\ A(t) - A_1(t) &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} [\varphi_3(\tau, A) - \varphi_3(\tau, A_1)] d\tau. \quad (6.20) \\ C(t) - C_1(t) &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} [\varphi_4(\tau, C) - \varphi_4(\tau, C_1)] d\tau, \\ R(t) - R_1(t) &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} [\varphi_5(\tau, R) - \varphi_5(\tau, R_1)] d\tau, \\ V(t) - V_1(t) &= \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} [\varphi_6(\tau, V) - \varphi_6(\tau, V_1)] d\tau,\end{aligned}$$

yazılabilir. (6.20) sisteminin her iki tarafına norm uygulanırsa şu eşitsizlik sistemi elde edilir:

$$\begin{aligned}
\|S(t) - S_1(t)\| &\leq \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \|\varphi_1(\tau, S) - \varphi_1(\tau, S_1)\| d\tau, \\
\|L(t) - L_1(t)\| &\leq \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \|\varphi_2(\tau, L) - \varphi_2(\tau, L_1)\| d\tau, \\
\|A(t) - A_1(t)\| &\leq \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \|\varphi_3(\tau, A) - \varphi_3(\tau, A_1)\| d\tau. \\
\|C(t) - C_1(t)\| &\leq \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \|\varphi_4(\tau, C) - \varphi_4(\tau, C_1)\| d\tau, \\
\|R(t) - R_1(t)\| &\leq \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \|\varphi_5(\tau, R) - \varphi_5(\tau, R_1)\| d\tau, \\
\|V(t) - V_1(t)\| &\leq \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} \|\varphi_6(\tau, V) - \varphi_6(\tau, V_1)\| d\tau.
\end{aligned} \tag{6.21}$$

$\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3, \varphi_4, \varphi_5$ ve φ_6 çekirdekleri Lipschitz koşulunu sağladığından,

$$\begin{aligned}
\|S(t) - S_1(t)\| &\leq \frac{q_1 t^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \|S(t) - S_1(t)\|, \\
\|L(t) - L_1(t)\| &\leq \frac{q_2 t^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \|L(t) - L_1(t)\|, \\
\|A(t) - A_1(t)\| &\leq \frac{q_3 t^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \|A(t) - A_1(t)\|, \\
\|C(t) - C_1(t)\| &\leq \frac{q_4 t^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \|C(t) - C_1(t)\|, \\
\|R(t) - R_1(t)\| &\leq \frac{q_5 t^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \|R(t) - R_1(t)\|, \\
\|V(t) - V_1(t)\| &\leq \frac{q_6 t^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} \|V(t) - V_1(t)\|,
\end{aligned} \tag{6.22}$$

elde edilir. Ayrıca

$$\begin{aligned}
\|S(t) - S_1(t)\| \left(1 - \frac{q_1 t^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)}\right) &\leq 0, \\
\|L(t) - L_1(t)\| \left(1 - \frac{q_2 t^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)}\right) &\leq 0, \\
\|A(t) - A_1(t)\| \left(1 - \frac{q_3 t^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)}\right) &\leq 0, \\
\|C(t) - C_1(t)\| \left(1 - \frac{q_4 t^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)}\right) &\leq 0, \\
\|R(t) - R_1(t)\| \left(1 - \frac{q_5 t^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)}\right) &\leq 0, \\
\|V(t) - V_1(t)\| \left(1 - \frac{q_6 t^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)}\right) &\leq 0
\end{aligned} \tag{6.23}$$

bulunur. Dolayısıyla $S(t) = S_1(t)$, $L(t) = L_1(t)$, $A(t) = A_1(t)$, $C(t) = C_1(t)$, $R(t) = R_1(t)$ ve $V(t) = V_1(t)$ eşitliklerinin ispatını gerektiren $\|S(t) - S_1(t)\| = 0$, $\|L(t) - L_1(t)\| =$

0 , $\|A(t) - A_1(t)\| = 0$, $\|C(t) - C_1(t)\| = 0$, $\|R(t) - R_1(t)\| = 0$ ve $\|V(t) - V_1(t)\| = 0$ eşitlikleri elde edilir. Bu ise sistemin tek çözüme sahip olduğunu belirtir. Sonuç olarak Teorem (6.3) ispatlanmış olur.

7. PARAMETRE TAHMİNİ

Parametre tahmini (PT) tekniği, gerçek verilere en uygun eğriyi elde ederken gerçek verilere en yakın parametre değerlerini bulmamızı sağlayan, son zamanlarda oldukça popüler olan çok kullanışlı bir yöntemdir. PT yöntemi sayesinde, oluşturulan matematiksel model için en gerçekçi parametre değerleri hesaplanır. Literatürdeki çalışmaların çoğunda parametrelerin sayısal değerleri önceki çalışmalarda kullanılan tahmini parametre değerleridir. Bu yöntem sayesinde, modele özgü parametre değerleri hesaplandığından, bu özel ve daha doğru değerlerin kullanılması elde edilen modelin tutarlılığını daha açık bir şekilde ortaya koymaktadır. Daha gerçekçi bir matematiksel model çalışması için parametre tahmini son derece önemlidir. Parametre tahmini, hastalığın gelecekteki tahminini ve salgının bulaşma dinamiklerini daha iyi anlamak için oluşturulan modelin güvenilirliğini artırır.

Bu yöntem, modele özgü parametre değerlerinin hesaplanması ve böylece en uygun parametre değerlerini kullanma esasına dayandığından çalışmanın sonuçlarının yorumlanması açısından da oldukça önemlidir. Bu yöntemin çalışma prensibi aşağıdaki algoritma ile ifade edilebilir:

- Problem çözümü için sabitlerin (c) belirlenmesi:

$\min_c \|X(c, cdata) - ydata\|_2^2 = \min_c \sum_i (X(c, cdata_i) - ydata_i)^2$. Burada $cdata$ ve $ydata$ matris veya vektör; $X(c, cdata)$ fonksiyonu $ydata$ ile aynı boyutlu matris veya vektör değerli bir fonksiyon olmak üzere, $cdata$ girdi değerleri, $ydata$ ise çıktı değerlerini gösterir.

- Eğer parametrelerde sınır söz konusu ise, bu durumda alt ve üst sınır sırasıyla lb ve ub olarak belirlenebilir. Burada c , lb ve ub vektör veya matris olabilir.
- `lsqcurvefit` MATLAB kodu basitçe veri uydurma problemleri için uygun bir arayüz sağlar ve aşağıdaki vektör değerli fonksiyonu hesaplamak için kullanıcı tanımlı bir

fonksiyon gerektirir:

$$X(c, cdata) = \begin{bmatrix} X(c, cdata(1)) \\ X(c, cdata(2)) \\ X(c, cdata(3)) \\ \vdots \\ X(c, cdata(k)) \end{bmatrix} .$$

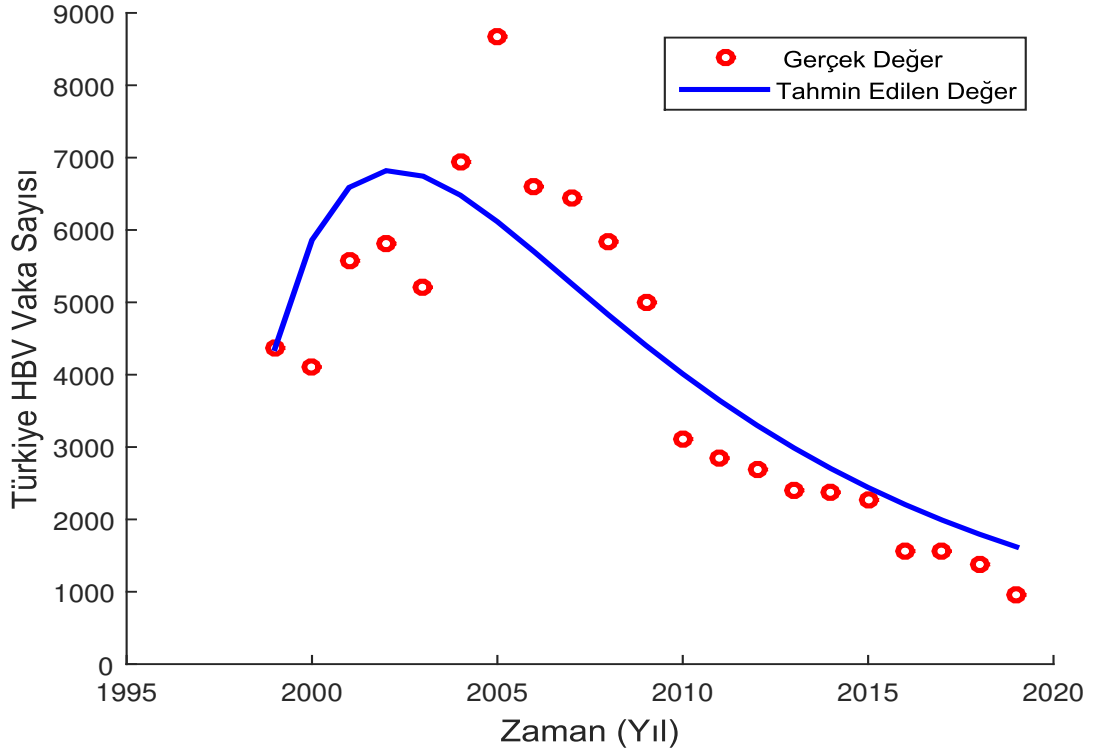
Bu bölümde, oluşturulan eğrideki değerler ile gerçek değerler arasındaki farkların karelerinin toplamını en aza indirme prensibine dayanan "en küçük kareler eğri uydurma tekniğini" kullanarak parametreleri model için daha uygun hale getirmeye ve en doğru (yaklaşık çözüme en yakın) eğri bulunmaya çalışılmıştır.

Böylece en küçük kareler eğri uydurma yöntemi yardımıyla tahmin edilen 13 biyolojik parametre Şekil 7.1'de gösterildiği gibi elde edilmiştir. Gerçek HBV vakaları, Şekil 7.1'de kırmızı dairelerle gösterilirken, gerçek verilere en iyi uydurulan eğri mavi düz bir çizgi ile gösterilmiştir. Önerilen HB modelinin yaklaşık çözümünün gerçek vakalara en iyi şekilde uydurulması ile edilen ve Şekil 7.1'de grafiği verilen eğriyi oluşturan parametre değerleri de Tablo 7.1 de listelenmiştir.

Parametre	Parametrenin Anlamı	Değer	Kaynak
Λ^α	Doğum oranı	0.0120	Tahmin edildi
μ^α	Doğal ölüm oranı	$3.4857e - 05$	(TUIK, 2021)
μ_H^α	HBV hastalığından ölüm oranı	0.1134	Tahmin edildi
β^α	Hastalığın bulaşma katsayısı	0.4	Tahmin edildi
ψ^α	Latent'ten Akut'a geçiş oranı	0.1049	Tahmin edildi
q^α	Akut'tan Taşıyıcı'ya geçiş oranı	0.1204	Tahmin edildi
φ^α	Taşıyıcı sınıfındaki bireylerin iyileşme oranı	0.2000	Tahmin edildi
γ^α	Aşılama oranı	0.0010	Tahmin edildi
δ^α	Başarılı aşılama yapılmayan doğumların oranı	0.3000	Tahmin edildi
κ^α	HB akut virüslü annelerin enfekte oranı	0.1100	Tahmin edildi
η^α	Aşının etkisiyle bağışıklığın azalma oranı	0.1000	Tahmin edildi
ε^α	Akut'a göre azaltılmış bulaşma hızı	0.1000	Tahmin edildi
r^α	Akut enfeksiyonlu bireylerin iyileşme oranı	0.1590	Tahmin edildi

Tablo 7.1. Parametre tahmini yöntemiyle elde edilen ve sayısal simülasyonlarda kullanılan parametre değerleri

Bu değerleri elde ederken Türkiye'de 1999-2019 yılları arasında görülen Hepatit-B vakaları dikkate alınmıştır. Böylece gerçek veri kullanılarak en iyi eğri uydurulmaya çalışılmıştır.



Şekil 7.1. 1999-2019 yılları arasında Türkiye’de görülen HBV vaka sayıları ve parametre tahmini sonunda bulunan değerler

Hepatit-B epidemisi için oluşturulan modelde 13 farklı parametre değeri bulunmakta olup, parametrelerden doğal ölüm oranı (μ) parametre tahmini yöntemiyle hesaplanmamış literatürdeki verilere göre alınmıştır (TUIK, 2021). Bir Türk vatandaşının ortalama yaşama ömrü 78.6 yıldır (TUIK, 2021), bu ise günlük bazda $\mu = 1/(78.6 \times 365)$ değerine karşılık gelir. Ayrıca Türkiye’nin toplam nüfusu 83 milyon 384 bin 680 kişi (TUIK, 2021) ve HBV olmadığına sınırlandırılmış nüfus Λ/μ şeklindedir. Her nüfus kompartmanında bulunan bireyler, toplam popülasyona ($N(t)$) bölünerek nüfus oranları (başlangıç koşulları) belirlenir. Böylece ilgili başlangıç koşulları $S(0) = 0.8565$, $L(0) = 0.01223$, $A(0) = 0.10675$, $C(0) = 0.00489$, $R(0) = 0.00734$ ve $V(0) = 0.01224$ şeklinde bulunmuştur.

8. MODEL İÇİN BİR NÜMERİK METOT

Lineer olmayan adi veya kısmi diferansiyel denklem sistemlerinin analitik çözümlerini elde etmek oldukça zordur. Bu yüzden analitik çözümlerin elde edilemediği durumlarda yaklaşık-analitik veya nümerik metotlardan yararlanır. Son yıllarda, kesirli diferansiyel denklemler (KDD), akışkanlar mekaniği, elektrik ağı, sinyal yönlendirme, dinamik sistemlerin kontrol teorisi, görüntü yönlendirme, optik gibi fen ve mühendislik bilimlerinin farklı dallarında sayısız uygulama alanı bulmuştur. Lineer olmayan kesirli kısmi diferansiyel denklemlerin yaklaşık ya da analitik çözümlerini bulmak için literatürde Adomian ayrıştırma metodu (ADM) (Wazwaz, A. M., 1999), Laplace analiz metodu (Durbin, F., 1974), homotopi analiz metodu (Liao, S., 2009), homotopi pertürbasyon metodu (Esen ve diğerleri, 2012), diferansiyel dönüşüm metodu gibi farklı yöntemler mevcuttur.

Bahsedilen nümerik yöntemlerin dışında özellikle son yıllarda sıkça kullanılan yöntemlerden birisi de Adams-Bashforth tipi tahmin etme-düzeltilme metodudur (Owolabi, 2019), (Yavuz ve diğerleri, 2020), (Naik ve diğerleri, 2020). Bu tez çalışmasında nümerik yöntem olarak bu metottan yararlanılmıştır. Yöntemin temel bileşenlerini ve çözüm adımlarını tanımlayabilmek için öncelikle aşağıdaki kesirli diferansiyel denklem (KDD) için başlangıç değer problemini ele alalım:

$$\begin{cases} {}^C_0 D_{t_0}^\alpha y(t) = f(t, y(t)) \\ y(t_0) = y_0. \end{cases} \quad (8.1)$$

Burada ${}^C_0 D_{t_0}^\alpha y(t)$ Caputo anlamında kesirli mertebeden türevi gösterir (Podlubny, 1999), (Caputo, 1967). (8.1) ile verilen problemin çözümünün varlığını ve tekliğini sağlamak için, f 'nin en azından $[t_0, T] \times D$ üzerinde sınırlı olduğu ve ikinci değişkene göre bir Lipschitz koşulunu yerine getirdiği varsayılmaktadır (Diethelm, 2002). Bu takdirde (8.1) problemi aşağıdaki forma eşdeğer bir Volterra integral denklemi olarak yeniden formüle edilebilir (Kilbas, 2006).

$$y(t) = y(t_0) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_{t_0}^t f(s, y(s)) ds. \quad (8.2)$$

Adi diferansiyel denklemlerin (ADD) sayısal çözümünde, Adams yöntemleri en çok kullanılan örtük (Adams-Moulton) ve açık (Adams-Bashforth) doğrusal çok adımlı yöntemlerden birini temsil eder. Adams yöntemlerinin geniş popülaritesi, temel olarak iyi stabilite özelliklerinden, makul hesaplama maliyetinden ve uygulama kolaylığından kaynaklanmaktadır.

Bu nedenle, Adams yöntemlerini KDD'lere genelleştirmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Gerçekten de kalıcı bir belleğin varlığı ve bunun sonucunda çözümün orijinden uzakta değerlendirilmesi için gereken hesaplama çabasının artması, verimli algoritmaların geliştirilmesini gerektirir.

Yakın zamanda, KDD'ler için bazı Adams formülleri kullanılarak geliştirilen bir tahmin edici-düzeltilici yöntemini incelemeye büyük ilgi gösterildi (Diethelm, 1998). Bu yaygın olarak kullanılan yöntemin doğruluğu ve sayısal verimliliği üzerine önemli sayıda çalışmalar yapılmıştır (Diethelm, 2002).

8.1. KDD'ler için tahmin edici-düzeltilici yöntemler

Tahmin edici-düzeltilici yöntemler tekniğini ilk olarak (Young, 1954)'de uygulamıştır. Bu teknik, denklem (8.1)'deki $f(t, y(t))$ fonksiyonunun uygun bir parçalı interpolasyon polinomu ile değiştirilmesinden oluşur. (Cameron ve diğerleri, 1984)'de, yakınsama özelliklerinin bir araştırması sağlandı ve ardından, (Lubich, 1986)'de lineer kararlılık analizi yapıldı. Adams yöntemleri Adams çarpım kareleme (AÇK) terimi, bu kuralların basit bir genelleme olduğunu göstermektedir.

Son zamanlarda, iki çarpım kareleme kuralı, KDD'lerin sayısal çözümlenmesinde özellikle dikkat çekmiştir. y_j ve $y(t_j)$ için sayısal yaklaşıklık olan, h adım aralığında $f_j = f(t_j, y_j)$ olarak gösterilen, eşit aralıklı bir adım $t_j = t_0 + jh$ verildiğinde, açık 1 adımlı AÇK yöntemi (veya çarpım dikdörtgen kuralı) (Cameron ve diğerleri, 1984) ve (Diethelm, 1998) çalışmalarında verilmiştir.

$$y_n = y_0 + h^\alpha \sum_{j=0}^{n-1} b_{n-j-1} f_j, \quad (8.3)$$

$$b_n = \frac{(n+1)^\alpha - n^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)}$$

ile verilen, örtük 1 adımlı AÇK yöntemi (veya çarpım yamuk kuralı) (Cameron ve diğerleri, 1984) ve (Diethelm, 1998) şu şekilde yazılabilir:

$$y_n = y_0 + h^\alpha a_{n,0} f_0 + h^\alpha \sum_{j=1}^n \beta_{n-j} f_j \quad (8.4)$$

ile verilen denklemde

$$a_{n,0} = \frac{(n-1)^{\alpha+1} - n^\alpha(n-\alpha-1)}{\Gamma(\alpha+2)}$$

ve

$$\theta_n = \begin{cases} \frac{1}{\Gamma(\alpha+2)}, & n = 0, \\ \frac{(n-1)^{\alpha+1} - 2n^{\alpha+1} + (n+1)^{\alpha+1}}{\Gamma(\alpha+2)}, & n = 1, 2, \dots \end{cases} \quad (8.5)$$

şeklindedir.

Not 8.1 Çözümün tüm değerleri $\{y_j\}_{j=0}^{n-1}$ y_n 'nin değerlendirilmesinde yer aldığından, 1-adım terimi biraz yanıltıcıdır. Bu nedenle denklem (8.3) ve denklem (8.4), aşağıdakilere göre 1 adımlı yöntemler değildir ve terim-adım, hesaplamayı başlatmak için gereken başlangıç değerlerinin sayısı ile ilişkilendirilebilir.

(Cameron ve diğerleri, 1984) çalışmalarında, ODE'ler için karşılık gelen Adams Moulton-Bashforth prosedürünü KDD'lere genelleştirmek amacıyla bir öngörücü-düzeltilici algoritması tanıtmışlardır. Önerilen yöntemde, bir ön yaklaşıklık y_n^p üretmek için kullanılır. Burada kısaca $P(R)C(T)$ yöntemi olarak anılacak olan sonuç şeması (burada P ve C , sırasıyla tahmin edici ve düzeltilici, R ve T dikdörtgen ve yamuk kuralları anlamına gelir) yazılabilir:

$$\begin{cases} y_n^p = y_0 + h^\alpha \sum_{j=0}^{n-1} b_{n-j-1} f_j \\ y_n = y_0 + h^\alpha a_{n,0} f_0 + h^\alpha \sum_{j=1}^n \beta_{n-j} f_j + h^\alpha \beta_0 f(t_n, y_n^p). \end{cases} \quad (8.6)$$

Denklem (8.4) esas olarak dikkat çekicidir. Çünkü, doğruluk ve uygulama kolaylığı arasında iyi bir kolaylık sağlar. Daha önceki bazı sonuçların genelleştirilmesiyle (Hoog ve diğerleri, 1973), gerçek çözümün yeterince düzgün olması koşulları, k -adımlı örtük AÇK yöntemlerinin h^{k+1} gibi yakınsadığını gösterir. Benzer şekilde, k -adımlı açık AÇK'ların da h^k gibi yakınsadığı bilinmektedir (Cameron ve diğerleri, 1984).

Bununla birlikte, çoğu durumda, denklem (8.1)'in çözümü, orijinde birinci türevin süreksizliğini sunar ve bu nedenle, önceki sonuç KDD'ler için çok az ilgi çekicidir (Lubich, 1983). Bu nedenle, (Diethelm, 2004)'de, temeldeki kareleme kurallarındaki hataların araştırılmasına dayanan yakınsama özelliklerinin ayrıntılı bir analizi, çözüm ve verilen veriler hakkında daha geniş bir varsayım dizisi altında gerçekleştirilmiştir.

(Diethelm, 2002)'de, düzeltilici adımın çoklu uygulamaları yoluyla tahmin edici-düzeltilici yönteminin doğruluğunun nasıl geliştirilebileceği ele alınmıştır. Düzeltilici yineleme sayısını μ ile ifade ederek yöntem şu şekilde yazılabilir:

$$\begin{cases} \Psi_n = y_0 + h^\alpha a_{n,0} f_0 + h^\alpha \sum_{j=1}^{n-1} \beta_{n-j} f_j \\ y_n^{[0]} = y_0 + h^\alpha \sum_{j=0}^{n-1} b_{n-j-1} f_j \\ y_n^{[l]} = \Psi_n + h^\alpha \beta_0 f(t_n, y_n^{[l-1]}), \end{cases} \quad l = 1, \dots, \mu. \quad (8.7)$$

(Diethelm, 2004) çalışmasında söz edilen Lemma 3.1, bu yöntemin aşağıdaki gibi kullanıldığını gösterir:

$$\max_{n_0 \leq n \leq N} |y(t_n) - y_n| = \begin{cases} \Omega(h^{\min(1+\mu\alpha, 2)}), & \text{eger } {}^C_0 D_{t_0}^\alpha y(t) \in C^2([0, T]), \\ \Omega(h^{\min(1+\mu\alpha, 2-\alpha)}), & \text{eger } y(t) \in C^2([0, T]), \\ \Omega(h^{1+\alpha}), & \text{eger } f(t, y) \in C^2([0, T] \times D). \end{cases} \quad (8.8)$$

Sonuç olarak, maksimum sıra (bu durumda düzeltici yöntemin sırası), bir dizi $\bar{\mu}$ düzeltici yinelemesinden sonra elde edilir. $\bar{\mu} = 1/\alpha$ olduğunda ${}^C_0 D_{t_0}^\alpha y(t) \in C^2([0, T])$ ve $\bar{\mu} = 1 - \alpha/\alpha$ olduğunda $y(t) \in C^2([0, T])$ (burada $[x]$ en küçük tamsayı $\geq x$ 'i gösterir). Tek bir düzeltici adımlı üçüncü durumda, elde edilebilecek maksimum $1 + \alpha$ sırasına ulaşılır ve iyileştirme mümkün değildir. Bununla birlikte, algoritmalar (8.6) ve (8.7) ağırlıkların üç dizisinin $\{b_n\}$, $\{a_{n,0}\}$ ve $\{\beta_n\}$ değerlendirilmesi ve iki farklı ayrık evrişimin hesaplanması için makul miktarda hesaplama gerektirir (Hairer ve diğerleri, 1985).

Hesaplamayı azaltmak amacıyla, burada $y_n^{[p]}$ tahminini değerlendirmek için alternatif bir yaklaşım önerilir. Burada amaç (8.4) metodun açık bir versiyonunu türetmek, aynı katsayı dizilerini kullanan $\{a_{n,0}\}$ ve $\{\beta_n\}$ düzeltici yinelemede yeniden kullanmak için, tahmin edicide ele alınan dönüşümdür.

Bu nedenle, çarpım yamuk kuralına (8.4) benzer açık AÇK yöntemimiz, ilk alt aralıklarda $[t_j, t_{j+1}]$, $j = 0, 1, \dots, n-2$, $f(t)$ değiştirilerek türetilir. $y(t)$ f_j ve f_{j+1} 'i interpolasyon yapan birinci derece polinom $p_j(s)$ aracılığıyla $[t_{n-1}, t_n]$ aralığında, $p_{n-1}(s)$ yerine önceki polinom $p_{n-2}(s)$ genişletilir. Dolayısıyla denklem (8.2)'den, bazı basit manipülasyonlardan sonra, bu açık 2 adımlı AÇK yöntemini (değiştirilmiş bir yamuk kuralı) şu şekilde yazabiliriz:

$$y_n = y_0 + h^\alpha [a_{n,0}f_0 + \sum_{j=1}^{n-1} \beta_{n-j}f_j - \beta_0f_{n-2} + 2\beta_0f_{n-1}], \quad n \geq 2. \quad (8.9)$$

Denklem (8.2), tahmin edici-düzeltilici yönteminde kullanıldığında, daha az hesaplama adımı içermesi gibi önemli bir avantaja sahiptir. Denklem (8.4) ve Denklem (8.7), aynı ayrık dönüşüme sahip olduğundan, elde edilen algoritma, değiştirilmiş $P(T)C(T)$ yöntemi olarak adlandırılacaktır. Bu durumda aşağıdaki sistem elde edilir:

$$\begin{cases} \Phi_n = a_{n,0}f(t_0, y_0) + \sum_{j=1}^{n-1} \beta_{n-j}f(t_j, y_j), \\ y_n^p = y_0 + h^\alpha (\Phi_n - \beta_0f(t_{n-2}, y_{n-2}) + 2\beta_0f(t_{n-1}, y_{n-1})), \\ y_n = y_0 + h^\alpha (\Phi_n + \beta_0f(t_n, y_n^p)). \end{cases} \quad (8.10)$$

Denklem (8.10), tahmin ediciyi ve tüm tahmin edici-düzeltilicinin hesaplama adımlarını değerlendirmek için daha önce gerçekleştirilen hesaplamaların çoğunu yeniden kullandığından,

Denklem (8.6) deki yöntemin kabaca yarısı kadar işlem adımı gerektirir. Bununla birlikte, Denklem (8.10), y_0 ve y_1 olmak üzere iki başlangıç değeri gerektiren 2 adımlı bir yöntemdir.

Bu tezin amacı, denklem (8.2) çözümü için çarpım kareleme kurallarını tanımlamak ve kesirli diferansiyel denklemleri için geliştirilmiş Adams-Bashforth tipi diferansiyel denklemlere genişletmektir. Ortaya çıkan yöntemlere kesirli geliştirilmiş Adams-Bashforth yöntemleri diyoruz. $I = [0, T]$ integrasyon aralığında tek tip geliştirilmiş denklemler üzerinde kullanıldığında basitlik için $t_0 = 0$ olarak alınabilir.

$$tn = nh, \quad n = 0, 1, \dots, N, \quad h = T/N. \quad (8.11)$$

Bu dönüşümler kullanılarak, (8.2) çözümü aşağıdaki gibi ayrıklaştırılabilir.

$$y_n = y_0 + h^\alpha \sum_{j=0}^M w_{n,j} f_j + h^\alpha \sum_{j=0}^{n+k_2} w_{n,j} f_j, \quad n = M + 1, \dots, N - k_2, \quad k_2 \leq 0. \quad (8.12)$$

Burada $y_n \approx y(t_n)$, $f_n = f(t_n, y_n)$, $w_{n,j}$ ve $w_n h^\alpha$ 'den bağımsızdır ve M , yöntemin sırasına ve α kesir mertebesine bağlıdır. Bu tür yöntemler için her zamanki gibi, ilk olarak $M + 1$ ve k_2 toplam üst noktaları üzerinde sayısal bir çözüm değerleri için denklem (8.12)'in çözümü ele alınır. Bazı $\{j = 0, 1, 2, \dots, iN\}$ ve $h = T/N$ tamsayılarıyla tek bir $\{t_j = jh\}$ dönüşümünü ele alalım. Bu yöntemde, $y_j \approx y(t_j)$, ($j = 1, 2, \dots, k$) tahminlerinin önceden hesaplanmış olması, y_{k+1} yaklaşımını aşağıdaki formül aracılığıyla elde etmeye fayda sağlayacaktır.

$$y(t_{k+1}) = y(t_k) \int_{t_k}^{t_{k+1}} f(z, y(z)) dz, \quad (8.13)$$

$[t_k, t_{k+1}]$ aralığında (8.13) integrali alınır. Elbette, denklem (8.13) de ifadelerin hiçbiri tam olarak bilinmemekte, ancak y_k değeri mevcut, öyle ki bu $y(t_k)$ için bir yaklaşımdır ve $y(t_k)$ yerine kullanılabilir. İntegral yerine aşağıdaki iki noktalı yamuk karesel formülü yazılabilir:

$$\int_a^b g(z) dz \approx \frac{b-a}{2} (g(a) + g(b)). \quad (8.14)$$

Bu nedenle, denklem (8.14) bilinmeyen y_{k+1} değeri için bir denklem tanımlar, bu

$$y_{k+1} = y_k + \frac{t_{k+1} - t_k}{2} (f(t_k, y(t_k)) + f(t_{k+1}, y(t_{k+1}))) \quad (8.15)$$

şekindedir. Burada, $y(t_k)$ yerine y_k ve $y(t_{k+1})$ yerine y_{k+1} yazılması gerekir. Bu şekilde tek adımlı Adams-Moulton yöntemi için aşağıdaki denklemi elde ederiz.

$$y_{k+1} = y_k + \frac{t_{k+1} - t_k}{2} (f(t_k, y_k) + f(t_{k+1}, y_{k+1})) \quad (8.16)$$

Bu bölümde, $\alpha \in [0, 1]$ mertebesinden Caputo kesirli türevinin yaklaşımı için Adams Bashforth metodunun kesirli versiyonunu ele alıyoruz. Bu nümerik metod, kesirli analizin temel teoremini iki aşamalı Lagrange polinomu ile birleştirerek formüle edilmiştir (Owolabi, 2019), (Yavuz ve diğerleri, 2020), (Naik ve diğerleri, 2020). Kesirli mertebeden Caputo türev sistemi

$${}^C_0 D_t^\alpha f(t) = G(t, f(t)), f(0) = f_0, 0 < t < T < \infty, \quad (8.17)$$

şeklindedir. Denklem (8.17) kesirli mertebeden sisteminin kesirli analizin temel tanımından

$$f(t) - f(0) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t g(\tau, f(\tau)) (t - \tau)^{\alpha-1} d\tau \quad (8.18)$$

integral tipine dönüştürülebilir. Burada $t = t_{n+1}, n = 0, 1, 2, \dots$ şeklinde alınırsa

$$f(t_{n+1}) - f(0) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^{t_{n+1}} g(\tau, f(\tau)) (t_{n+1} - \tau)^{\alpha-1} d\tau, \quad (8.19)$$

denklemini elde edilir. Aynı şekilde $t = t_n, n = 0, 1, 2, \dots$ alınırsa

$$f(t_n) - f(0) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^{t_n} g(\tau, f(\tau)) (t_n - \tau)^{\alpha-1} d\tau \quad (8.20)$$

denklemini elde edilir. Denklem (8.19)'den Denklem (8.20) taraf tarafa çıkarılırsa

$$\begin{aligned} f(t_{n+1}) = f(t_n) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^{t_{n+1}} g(\tau, f(\tau)) (t_{n+1} - \tau)^{\alpha-1} d\tau \\ - \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^{t_n} g(\tau, f(\tau)) (t_n - \tau)^{\alpha-1} d\tau \end{aligned} \quad (8.21)$$

ve Lagrange enterpolasyonunu kullanarak $g(\tau, f(\tau))$ üzerinde denklem (8.21) gibi daha basit halde yazılabilir. Böylelikle son şekliyle

$$\begin{aligned} f(t_{n+1}) = f(t_n) + \frac{g(t_n, f_n)}{h\Gamma(\alpha)} \left\{ \frac{2ht_{n+1}^\alpha}{\alpha} - \frac{t_1^{\alpha+1}n + 1}{\alpha + 1} + \frac{ht_n^\alpha}{\alpha} - \frac{t_n^{\alpha+1}}{\alpha} \right\} \\ + \frac{g(t_{n-1}, f_{n-1})}{h\Gamma(\alpha)} \left\{ \frac{ht_{n+1}^\alpha}{\alpha} - \frac{t_1^{\alpha+1}n + 1}{\alpha + 1} + \frac{t_n^\alpha}{\alpha + 1} \right\} \end{aligned} \quad (8.22)$$

yaklaşım denkleminde sahib oluruz. Bu denklem, Caputo türevinin sayısal yaklaşımı için iki aşamalı kesirli Adams-Bashforth metodu olarak bilinir (Owolabi, 2018), (Naik ve diğerleri, 2020).

Kesirli mertebeden (4.4) HBV sisteminde kesirli Adams-Bashforth metodu kullanılarak

$$\begin{aligned}
S_{n+1} - S_n &= \frac{g_S(t_n, S_n, L_n, A_n, C_n, R_n, V_n)}{h\Gamma(\alpha)} \left[\frac{2ht_{n+1}^\alpha}{\alpha} - \frac{t_1^{\alpha+1}n + 1}{\alpha + 1} + \frac{ht_n^\alpha}{\alpha} - \frac{t_n^{\alpha+1}}{\alpha} \right] \\
&+ \frac{g_S(t_{n-1}, S_{n-1}, L_{n-1}, A_{n-1}, C_{n-1}, R_{n-1}, V_{n-1})}{h\Gamma(\alpha)} \\
&\times \left[\frac{ht_{n+1}^\alpha}{\alpha} - \frac{t_1^{\alpha+1}n + 1}{\alpha + 1} + \frac{t_n^\alpha}{\alpha + 1} \right], \tag{8.23}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
L_{n+1} - L_n &= \frac{g_L(t_n, S_n, L_n, A_n, C_n, R_n, V_n)}{h\Gamma(\alpha)} \left[\frac{2ht_{n+1}^\alpha}{\alpha} - \frac{t_1^{\alpha+1}n + 1}{\alpha + 1} + \frac{ht_n^\alpha}{\alpha} - \frac{t_n^{\alpha+1}}{\alpha} \right] \\
&+ \frac{g_L(t_{n-1}, S_{n-1}, L_{n-1}, A_{n-1}, C_{n-1}, R_{n-1}, V_{n-1})}{h\Gamma(\alpha)} \\
&\times \left[\frac{ht_{n+1}^\alpha}{\alpha} - \frac{t_1^{\alpha+1}n + 1}{\alpha + 1} + \frac{t_n^\alpha}{\alpha + 1} \right], \tag{8.24}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
A_{n+1} - A_n &= \frac{g_A(t_n, S_n, L_n, A_n, C_n, R_n, V_n)}{h\Gamma(\alpha)} \left[\frac{2ht_{n+1}^\alpha}{\alpha} - \frac{t_1^{\alpha+1}n + 1}{\alpha + 1} + \frac{ht_n^\alpha}{\alpha} - \frac{t_n^{\alpha+1}}{\alpha} \right] \\
&+ \frac{g_A(t_{n-1}, S_{n-1}, L_{n-1}, A_{n-1}, C_{n-1}, R_{n-1}, V_{n-1})}{h\Gamma(\alpha)} \\
&\times \left[\frac{ht_{n+1}^\alpha}{\alpha} - \frac{t_1^{\alpha+1}n + 1}{\alpha + 1} + \frac{t_n^\alpha}{\alpha + 1} \right], \tag{8.25}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
C_{n+1} - C_n &= \frac{g_C(t_n, S_n, L_n, A_n, C_n, R_n, V_n)}{h\Gamma(\alpha)} \left[\frac{2ht_{n+1}^\alpha}{\alpha} - \frac{t_1^{\alpha+1}n + 1}{\alpha + 1} + \frac{ht_n^\alpha}{\alpha} - \frac{t_n^{\alpha+1}}{\alpha} \right] \\
&+ \frac{g_C(t_{n-1}, S_{n-1}, L_{n-1}, A_{n-1}, C_{n-1}, R_{n-1}, V_{n-1})}{h\Gamma(\alpha)} \\
&\times \left[\frac{ht_{n+1}^\alpha}{\alpha} - \frac{t_1^{\alpha+1}n + 1}{\alpha + 1} + \frac{t_n^\alpha}{\alpha + 1} \right], \tag{8.26}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
R_{n+1} - R_n &= \frac{g_R(t_n, S_n, L_n, A_n, C_n, R_n, V_n)}{h\Gamma(\alpha)} \left[\frac{2ht_{n+1}^\alpha}{\alpha} - \frac{t_1^{\alpha+1}n + 1}{\alpha + 1} + \frac{ht_n^\alpha}{\alpha} - \frac{t_n^{\alpha+1}}{\alpha} \right] \\
&+ \frac{g_R(t_{n-1}, S_{n-1}, L_{n-1}, A_{n-1}, C_{n-1}, R_{n-1}, V_{n-1})}{h\Gamma(\alpha)} \\
&\times \left[\frac{ht_{n+1}^\alpha}{\alpha} - \frac{t_1^{\alpha+1}n + 1}{\alpha + 1} + \frac{t_n^\alpha}{\alpha + 1} \right], \tag{8.27}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
V_{n+1} - V_n &= \frac{g_V(t_n, S_n, L_n, A_n, C_n, R_n, V_n)}{h\Gamma(\alpha)} \left[\frac{2ht_{n+1}^\alpha}{\alpha} - \frac{t_1^{\alpha+1}n + 1}{\alpha + 1} + \frac{ht_n^\alpha}{\alpha} - \frac{t_n^{\alpha+1}}{\alpha} \right] \\
&+ \frac{g_V(t_{n-1}, S_{n-1}, L_{n-1}, A_{n-1}, C_{n-1}, R_{n-1}, V_{n-1})}{h\Gamma(\alpha)} \\
&\times \left[\frac{ht_{n+1}^\alpha}{\alpha} - \frac{t_1^{\alpha+1}n + 1}{\alpha + 1} + \frac{t_n^\alpha}{\alpha + 1} \right]
\end{aligned}$$

çözüm iterasyonları elde edilir. Ayrıca

$$\begin{aligned}
 &g_S(t_n, S_n, L_n, A_n, C_n, R_n, V_n), \\
 &g_L(t_n, S_n, L_n, A_n, C_n, R_n, V_n), \\
 &g_A(t_n, S_n, L_n, A_n, C_n, R_n, V_n), \\
 &g_C(t_n, S_n, L_n, A_n, C_n, R_n, V_n), \\
 &g_R(t_n, S_n, L_n, A_n, C_n, R_n, V_n), \\
 &g_V(t_n, S_n, L_n, A_n, C_n, R_n, V_n),
 \end{aligned}$$

değerleri

$$\begin{aligned}
 g_S(t_n, S_n, L_n, A_n, C_n, R_n, V_n) &= \Lambda^\alpha \delta^\alpha (1 - \kappa^\alpha A) + \eta^\alpha V \\
 &\quad - (\mu^\alpha + \beta^\alpha A + \varepsilon^\alpha \beta^\alpha C + \gamma^\alpha) S, \\
 g_L(t_n, S_n, L_n, A_n, C_n, R_n, V_n) &= (\beta^\alpha A + \varepsilon^\alpha \beta^\alpha C) S - (\mu^\alpha + \psi^\alpha) L, \\
 g_A(t_n, S_n, L_n, A_n, C_n, R_n, V_n) &= \psi^\alpha L + \Lambda^\alpha \delta^\alpha \kappa^\alpha A - \mu^\alpha A - \mu_H^\alpha A \\
 &\quad - q^\alpha A - r^\alpha A, \\
 g_C(t_n, S_n, L_n, A_n, C_n, R_n, V_n) &= q^\alpha A - \varphi^\alpha C - \mu^\alpha C, \\
 g_R(t_n, S_n, L_n, A_n, C_n, R_n, V_n) &= r^\alpha A - \mu^\alpha R - \varphi^\alpha C, \\
 g_V(t_n, S_n, L_n, A_n, C_n, R_n, V_n) &= \Lambda^\alpha (1 - \delta^\alpha) + \gamma^\alpha S - \mu^\alpha V - \eta^\alpha V,
 \end{aligned}$$

fonksiyonlarından hesaplanarak sayısal çözümün algoritması tamamlanır.

9. MODELİN NÜMERİK ÇÖZÜMÜ VE SİMÜLASYON

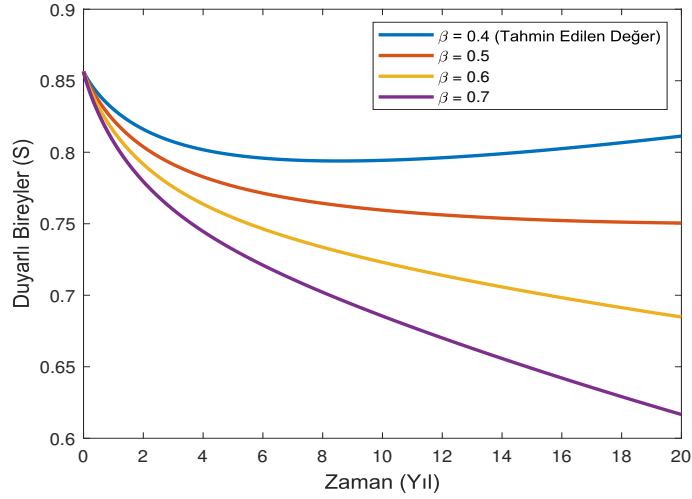
Nümerik simülasyon performans optimizasyonu için özellikle mühendislik, temel bilimler, finans alanlarında test, eğitim, öğretim ve tahmin gibi birçok amaç için kullanılır. Çoğu zaman simülasyon modelleri çalışmak için bilgisayar deneyleri de kullanılmaktadır. Simülasyon ayrıca bilimsel modelleme ile doğal sistem veya insan sistemlerinin çalışmalarına derinlemesine bakış için de kullanılır. Simülasyon alternatif durumların ve hareket tarzlarının nihai gerçek etkilerini göstermek için kullanılabilir. Simülasyon ayrıca gerçek sistemin erişemediği veya tehlikeli, uygulamanın kabul edilmediği veya dizayn edilmiş ancak henüz üretilmemiş ya da basitçe ortada olmayan sistemlerin uygulanmadığı zamanlarda da kullanışlıdır. Simülasyondaki temel hususlar, önemli özelliklerin ve davranışların seçimi hakkında geçerli kaynak bilgilerinin edinilmesini, simülasyonda yakınlaştırma ve varsayımların basitleştirilmesinin kullanımı ve simülasyon sonuçlarının doğruluğunu ve geçerliliğini içerir. Model doğrulaması ve geçerliliği için simülasyon teknolojisi oluşturulan modelin etkinliğinin ve geçerliliğinin test edilmesinde, özellikle uygulamalı bilimlerde sıkça kullanılan ve giderek önem kazanan bir araçtır (Wikipedia, 2022). Bu bağlamda, bir modelin nümerik simülasyonu o modelin temel aldığı gerçek-hayat probleminin gelecekteki davranışları hakkında tahminlerde bulunmaya yardımcı olur.

Bu kısımda, oluşturulan Hepatit-B modelinin nümerik çözümleri ele alınacaktır. Çözüm yöntemi olarak Bölüm 8’de detayları verilen Adams-Bashforth tipi tahmin etme-düzeltilme metodu kullanılacaktır. Çok adımlı Adams-Bashforth yöntemleri istenen herhangi bir doğruluk sırası için bulunabilir. Yine Runge-Kutta yöntemlerinden farklı olarak, Adams-Bashforth yöntemleri, daha yüksek doğruluk derecelerine gidildikçe daha küçük kararlılık bölgelerine sahiptir. Çok adımlı yöntemler, yüzeysel olarak daha verimli olsalar da, büyük ölçüde sonraki bölümde ele alacağımız adım boyutu seçimi ile ilgili bazı pratik konularla ilgilenmediklerinden, uygulamada tek adımlı yöntemlere göre daha az yaygın olarak kullanılmaktadır (Diethelm, 2004).

Matematiksel biyolojide sayısal simülasyon yaparak bir hastalığın gelecekteki seyri ile ilgili tahminlerde bulunmak ve oluşturulan modellerin nümerik çözümlerini hesaplamak oldukça önemlidir. Bu bölümde, denklem (4.4) ile verilen sistemin kararlı denge noktalarının biyolojik önemi tartışılıp, elde edilen sonuçların davranışları incelenecektir.

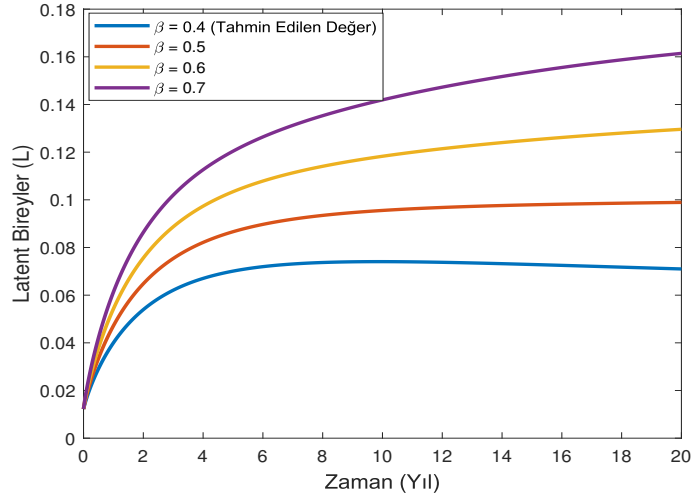
Denklem (4.4) ile verilen $\alpha = (0, 1]$ kesirli mertebeden sisteminin sayısal parametre değerleri Tablo 7.1’de verilmiştir. Aynı zamanda, Denklem (4.4) sistemindeki başlangıç değer koşulları $S(0) = 0.8565$, $L(0) = 0.01223$, $A(0) = 0.10675$, $C(0) = 0.00489$, $R(0) = 0.00734$ ve $V(0) = 0.01224$ şeklinde alınmıştır. Tüm simülasyonlarda $t = 20$ (yıl) zaman aralığı ele alınmış ve sonuçlar MATLAB R2019b paket programı ile elde edilmiştir.

Şekil 9.1’de (4.4) sisteminde hastalığın bulaşma katsayısı olan β ’nin $\beta = 0.4$, $\beta = 0.5$, $\beta = 0.6$ ve $\beta = 0.7$ farklı değerleri için *duyarlı* bireylerdeki popülasyonun zamana bağlı değişimi incelenmiştir. Burada parametre tahmini yöntemiyle gerçek veriye en uygun β değeri $\beta = 0.4$ olarak hesaplanmıştır. Bu değere göre *duyarlı* bireylerin sayısının β ’nin simülasyondaki diğer değerlerine göre zamanla artış gösterdiği gözlemlenmiştir.

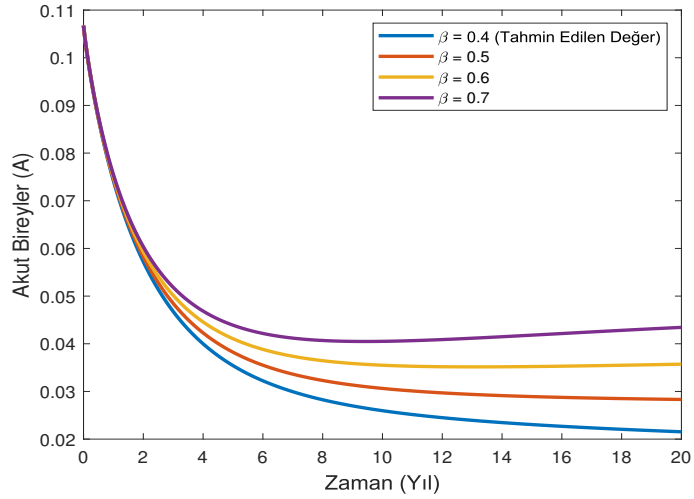


Şekil 9.1. Farklı β değerleri için duyarlı bireylerde (S) nüfus değişimi

Benzer şekilde, Şekil 9.2, Şekil 9.3, Şekil 9.4, Şekil 9.5 ve Şekil 9.6’da hastalığın bulaşma katsayısı olan β ’nin farklı $\beta = 0.4$, $\beta = 0.5$, $\beta = 0.6$ ve $\beta = 0.7$ değerleri için sırasıyla *latent*, *akut*, *taşıyıcı*, *iyileşen* ve *aşılansmış* bireylerdeki popülasyonun zamana bağlı değişimi incelenmiştir. Parametre tahmini yöntemiyle elde edilen $\beta = 0.4$ değeri için *latent* sürecindeki bireylerin sayısının β ’nin diğer değerlerine (0.5, 0.6, 0.7) göre daha az olduğu ve zamanla *latent* bireylerin sayısının daha kararlı duruma geldiği görülmektedir. *Akut* bireylerin sayısının da $\beta = 0.4$ değeri için diğer değerlere göre önemli derecede az olduğu ve simülasyon süresi sonunda sıfıra yaklaştığı gözlemlenmiştir.

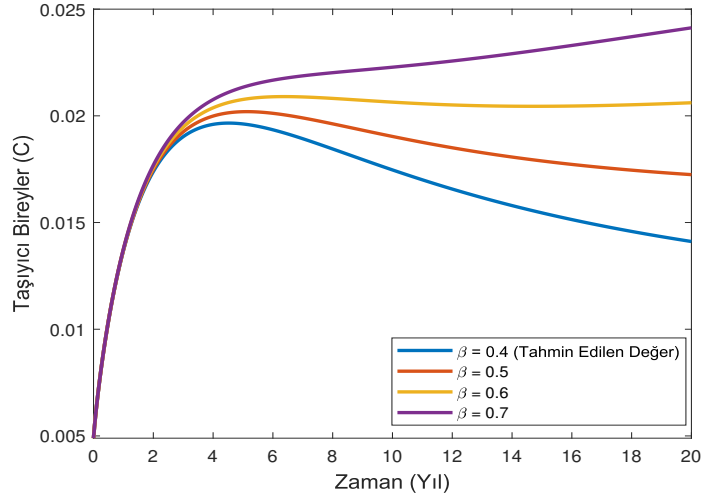


Şekil 9.2. Farklı β değerleri için latent bireylerde (L) nüfus değişimi

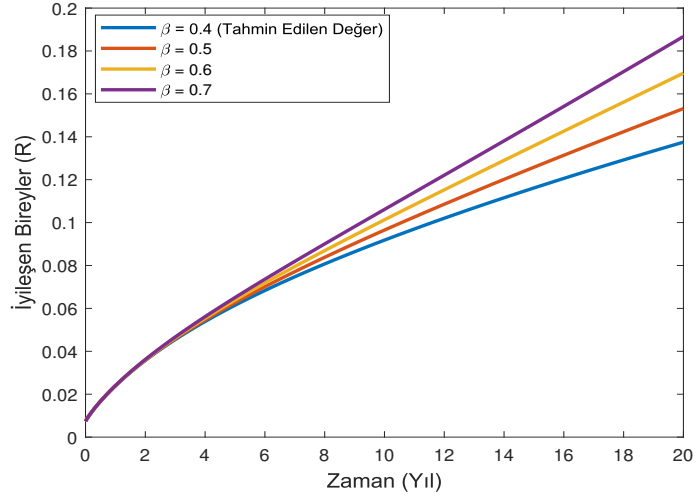


Şekil 9.3. Farklı β değerleri için akut bireylerde (A) nüfus değişimi

Şekil 9.4'te ve Şekil 9.5'te taşıyıcı ve iyileşmiş bireylerin sayısının $\beta = 0.4$ değeri için diğer değerlere göre yine daha az olduğu görülmektedir. İyileşen bireylerin diğer β değerlerine göre daha az olması, duyarlı bireylerin sayısının zamana göre azalmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

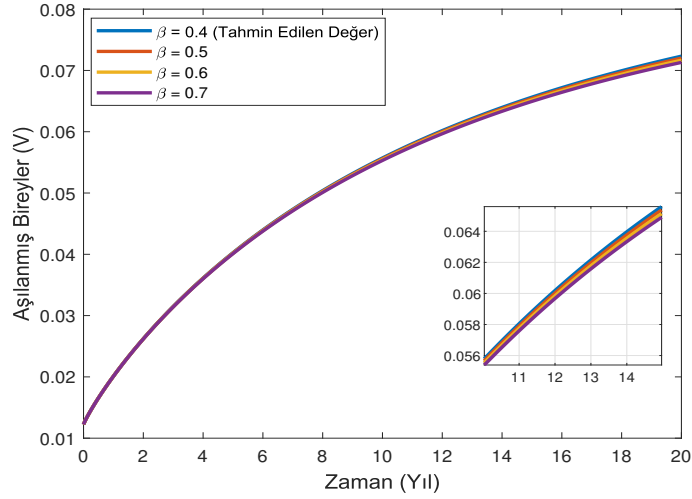


Şekil 9.4. Farklı β değerleri için taşıyıcı bireylerde (C) nüfus değişimi



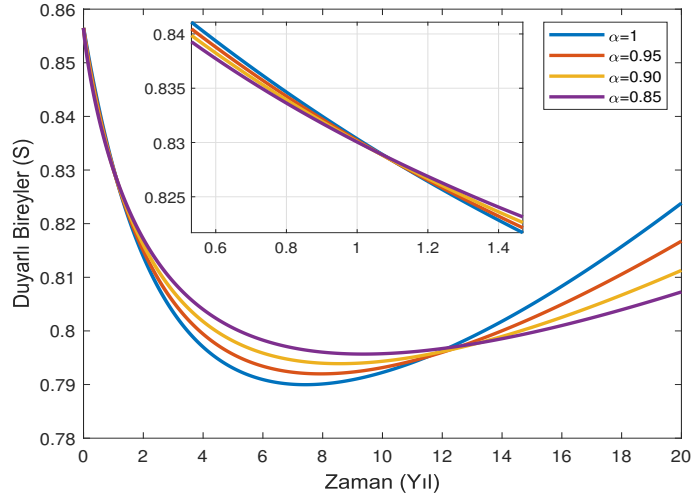
Şekil 9.5. Farklı β değerleri için iyileşen bireylerde (R) nüfus değişimi

Şekil 9.6'ya göre, parametre tahmini sonucunda bulunan β değerine karşılık gelen *aşılınmış* birey sayısının, β 'nın diğer belirlenen değerlerine kıyasla önemli bir farklılığı olmadığı gözlenmiştir.

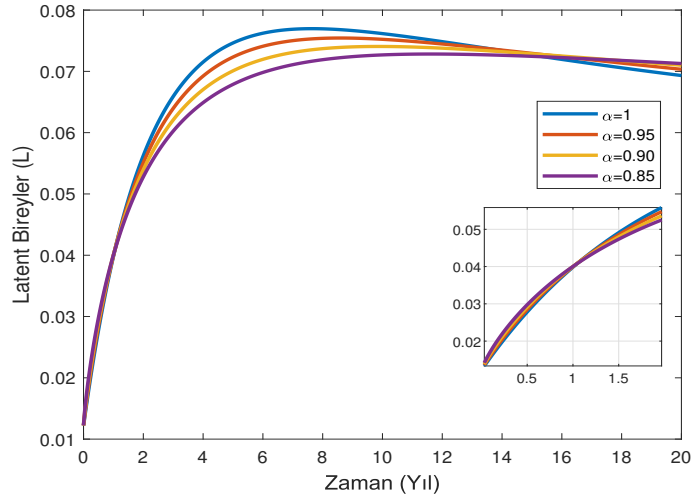


Şekil 9.6. Farklı β değerleri için aşılınmış bireylerde (V) nüfus değişimi

Şekil 9.7, Şekil 9.8, Şekil 9.9, Şekil 9.10, Şekil 9.11 ve Şekil 9.12’de farklı kesirli mertebeden α değerleri için sırasıyla hastalığın kompartımanlarının *duyarlı*, *latent*, *akut*, *taşıyıcı*, *iyileşen* ve *aşılınmış* bireylerdeki popülasyonun zamana bağlı değişimi ele alınmış ve gelecekteki seyri tahmin edilmeye çalışılmıştır. Şekil 9.7’de uzun dönemde türev mertebesi azaldıkça (kesirli türev durumu) *duyarlı* bireylerdeki salınımın daha kararlı olduğu ve *duyarlı* birey popülasyonunun sayısının tamsayıli mertebeye göre daha az olduğu görülmektedir. Şekil 9.8’e göre, *latent* bireylerde görülen pik noktası $\alpha = 1$ değeri için yaklaşık 6-8 yılları arasında gerçekleşirken α ’nın kesirli değerleri için daha geç yıllarda gerçekleşmiştir. Örneğin, $\alpha = 0.85$ için *latent* bireylerde pik noktasının 10-14. yıllar arasında olduğu görülmektedir. Bu durumun kesirli mertebeden türevlerin hafıza etkisine sahip olmasından kaynaklandığı söylenebilir.

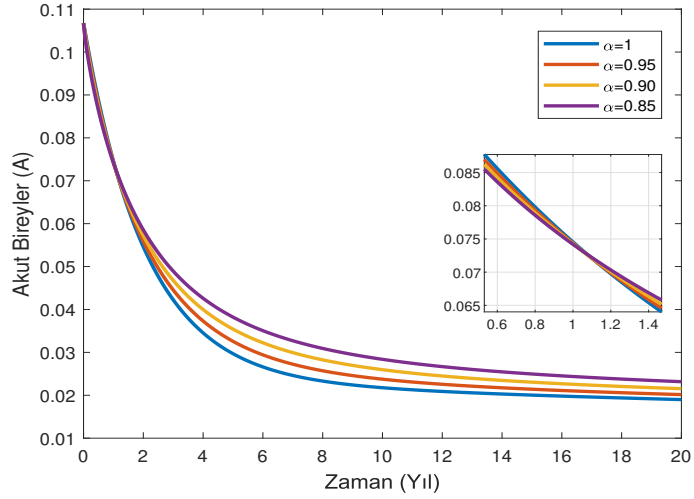


Şekil 9.7. Farklı α değerleri için duyarlı bireylerde (S) nüfus değişimi

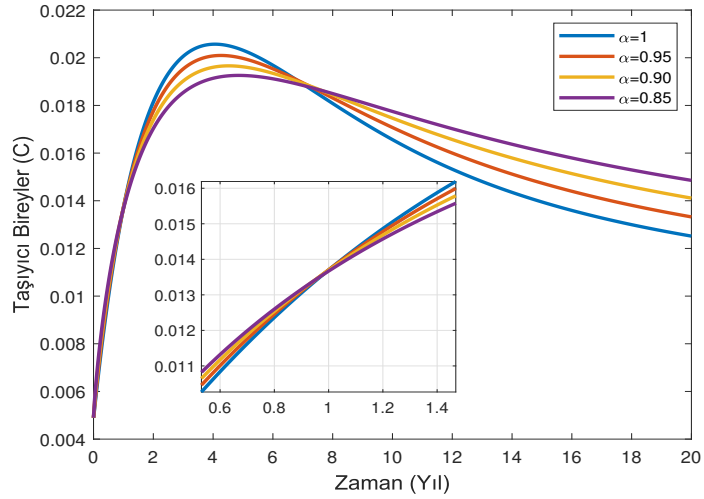


Şekil 9.8. Farklı α değerleri için latent bireylerde (L) nüfus değişimi

Şekil 9.9’da *akut* bireylerin zamana bağlı değişimi incelenmiş ve kesirli durumlarda *akut* birey sayısının daha fazla olduğu gözlenmiştir. Zamanla kesirli durumlar ile tamsayı mertebeli durumun birbirine yaklaştığı ve kararlı hale geldiği görülmektedir. Şekil 9.10’a göre, *taşıyıcı* bireylerde görülen pik noktası $\alpha = 1$ değeri için yaklaşık 2-4 yılları arasında gerçekleşirken α ’nın kesirli değerleri için daha geç yıllarda gerçekleşmiştir. Örneğin, $\alpha = 0.85$ için *taşıyıcı* bireylerde pik noktasının 4-6. yıllar arasında olduğu görülmektedir. Bu durumun benzer şekilde, kesirli mertebeden türevlerin hafıza etkisine sahip olmasından kaynaklandığı söylenebilir.

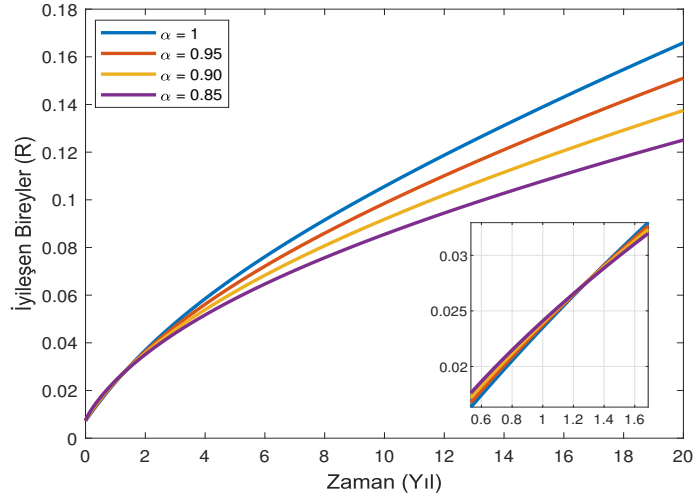


Şekil 9.9. Farklı α değerleri için akut bireylerde (A) nüfus değişimi

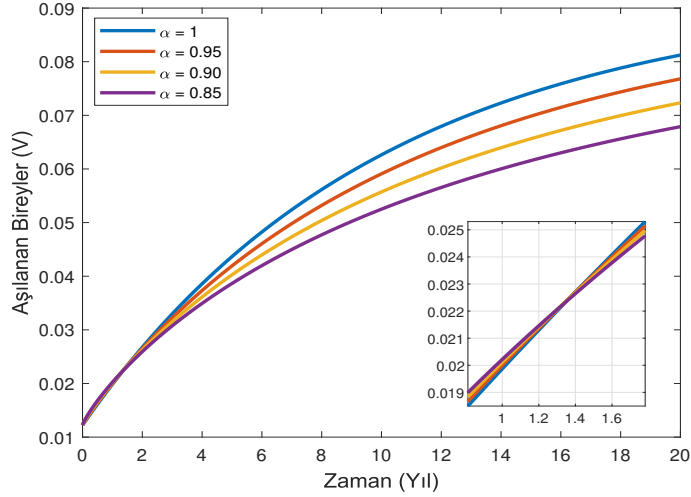


Şekil 9.10. Farklı α değerleri için taşıyıcı bireylerde (C) nüfus değişimi

Şekil 9.11 ve Şekil 9.12’de ise sırasıyla *iyileşen* ve *aşılana*n bireylerin zaman içerisindeki değişimi kesirli mertebeli durumlar ve tamsayı mertebeli durum için incelenmiştir. Zamanla kesirli durumlar ile tamsayı mertebeli durumun farklı α değerleri için, α değeri arttıkça popülasyonda bulunan *iyileşen* ve *aşılana*n bireylerin sayısının da arttığı gözlemlenmiştir.

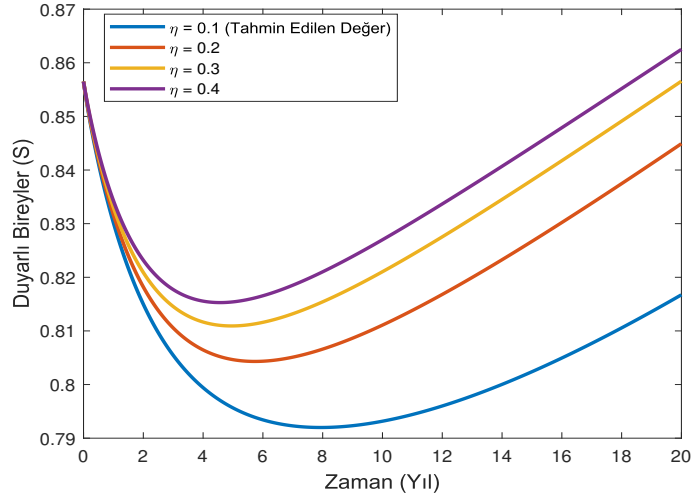


Şekil 9.11. Farklı α değerleri için iyileşen bireylerde (R) nüfus değişimi

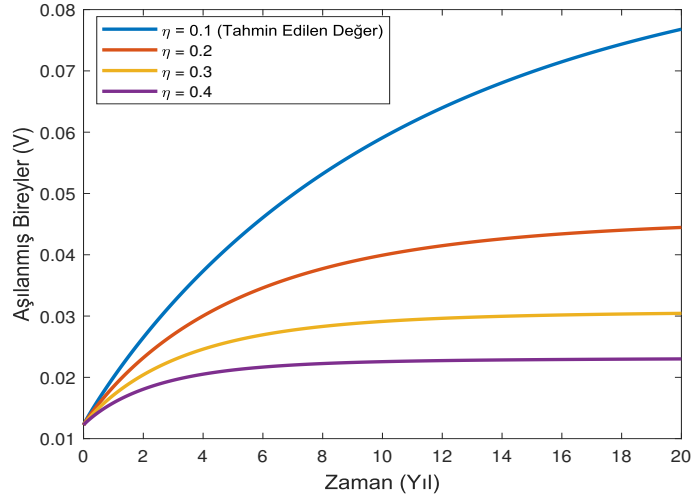


Şekil 9.12. Farklı α değerleri için aşılmanmış bireylerde (V) nüfus değişimi

Şekil 9.13'te (4.4) sisteminde başarısız aşı oranı olan η 'nin farklı $\eta = 0.1, \eta = 0.2, \eta = 0.3$ ve $\eta = 0.4$ değerleri için *duyarlı* bireylerdeki popülasyonun zamana bağlı değişimi incelenmiştir. Burada parametre tahmini yöntemiyle gerçek veriye en uygun η değeri $\eta = 0.1$ olarak hesaplanmıştır. Şekil 9.13'e göre η değeri arttıkça popülasyondaki *duyarlı* bireylerin sayısının da arttığı gözlemlenmiştir. Benzer şekilde Şekil 9.14'te farklı η değerleri için *aşılmanmış* bireylerin sayısının, zamana bağlı değişimi incelenmiştir. Simülasyon sonuçlarına göre zamanla η değerleri arttıkça *aşılmanmış* birey sayısı da azalmaktadır. Burada Şekil 9.13'te gözlemlenen durumun tersi ortaya çıkması beklenen bir durumdur. Diğer bir ifadeyle, η değerlerinin artması (başarısız aşılmanın çoğalması) *aşılmanmış* bireylerin sayısında azalışa sebep olacağı gibi *duyarlı* bireylerin sayısını arttıracaktır.



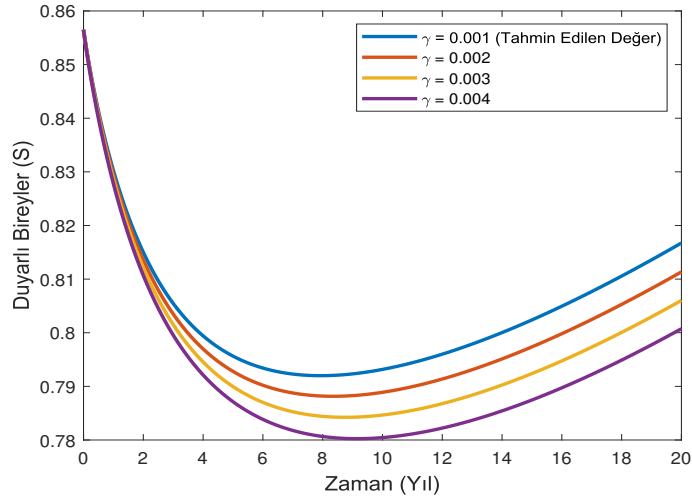
Şekil 9.13. Farklı η değerleri için duyarlı bireylerde (S) nüfus değişimi



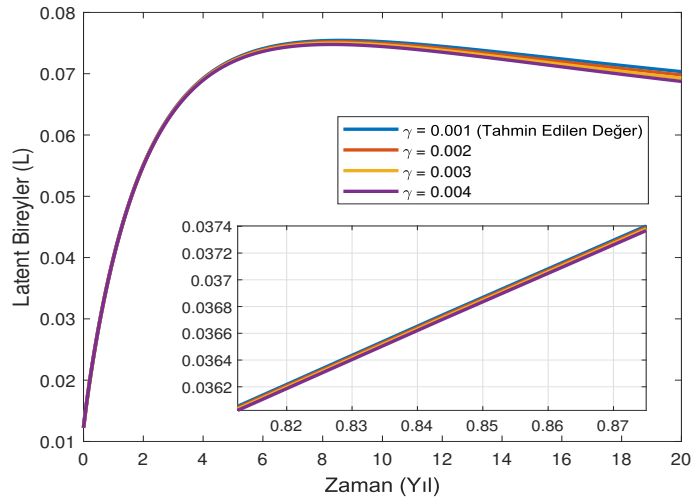
Şekil 9.14. Farklı η değerleri için aşlanmış bireylerde (V) nüfus değişimi

Şekil 9.15’de (4.4) sisteminde aşılama oranı olan γ ’nın $\gamma = 0.001$, $\gamma = 0.002$, $\gamma = 0.003$ ve $\gamma = 0.004$ farklı değerleri için *duyarlı* bireylerdeki popülasyonun zamana bağlı değişimi ele alınmıştır. Burada, başlangıç esnasında farklı γ değerleri için popülasyondaki *duyarlı* bireylerin sayının birbirine yakın olduğu gözlemlenip, ilerleyen yıllarda γ değeri arttıkça popülasyondaki *duyarlı* bireylerin sayısının azaldığı görülmektedir. Bu durum hastalığa hiç yakalanmamış (*duyarlı*) bireylerin aşılması sonucu HB virüsüne karşı tam korunma sağladıkları (etkin aşı) şeklinde yorumlanabilir. Bununla birlikte belirli bir zaman aralığından sonra, tekrar popülasyondaki *duyarlı* bireylerin sayısının arttığı görülmektedir. Benzer şekilde Şekil 9.16’da farklı γ değerleri için popülasyondaki *latent* bireylerin zamana bağlı değişimi incelenmiştir. Şekil 9.16’ya göre, γ ’nın *latent* popülasyonu üzerinde belirgin bir et-

kiye sahip olmadığı gözlemlenmektedir. Bu da aşılamanın *latent* bireylere uygulanmadığının bir sonucu olarak yorumlanır.



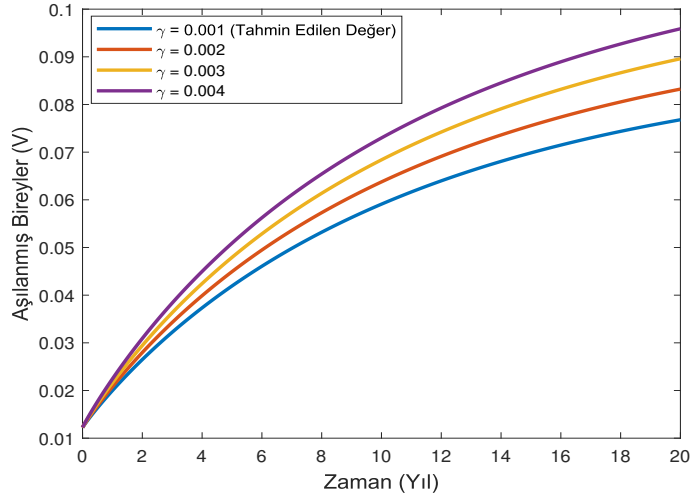
Şekil 9.15. Farklı γ değerleri için duyarlı bireylerde (S) nüfus değişimi



Şekil 9.16. Farklı γ değerleri için latent bireylerde (L) nüfus değişimi

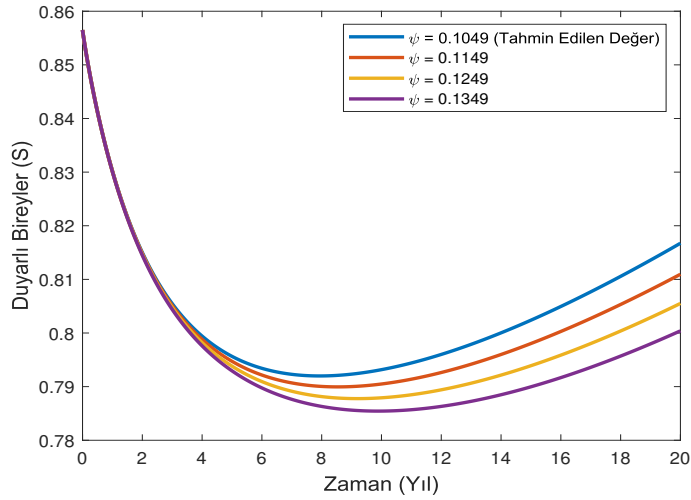
Şekil 9.17'de farklı γ değerleri için popülasyondaki *aşılınmış* bireylerin zamana bağlı değişimi incelenmiştir. Burada γ değeri arttıkça popülasyondaki *aşılınmış* bireylerin sayısının arttığı görülmektedir. Bu da aşının HB virüsüne karşı etkili olduğu ve tam koruma sağladığı şeklinde yorumlanabilir.

Şekil 9.18'de (4.4) sisteminde *latent* popülasyonundaki bireylerin *akut* sınıfına geçiş oranı olan ψ 'nin farklı $\psi = 0.1049, \psi = 0.1149, \psi = 0.1249$ ve $\psi = 0.1349$ değerleri için *duyarlı* bireylerdeki popülasyonun zamana bağlı değişimi incelenmiştir. Burada, $\psi = 0.1049$



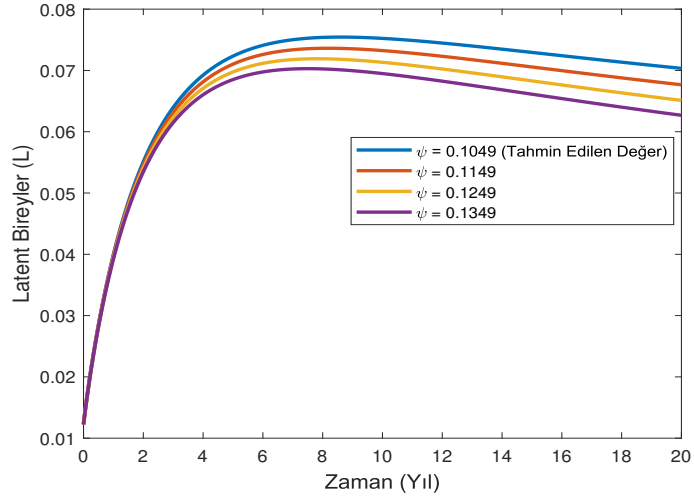
Şekil 9.17. Farklı γ değerleri için aşlanmış bireylerde (V) nüfus değişimi

değeri parametre tahmini yöntemi uygulandıktan sonra elde edilen değerdir. ψ değeri arttıkça popülasyondaki *duyarlı* bireylerin sayısının azaldığı görülmektedir. Bu da hastalıklı bireyler (*latent* ve *akut*) arasında geçiş oranının artmasıyla, popülasyondaki *duyarlı* bireylerin sayısının azalmasına neden olmaktadır.



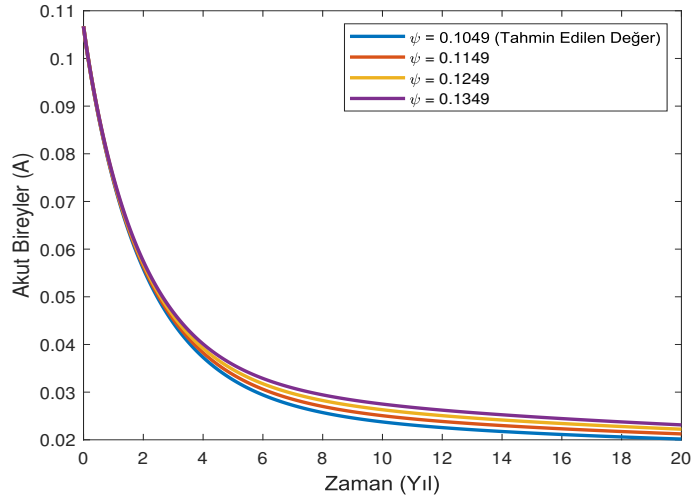
Şekil 9.18. Farklı ψ değerleri için duyarlı bireylerde (S) nüfus değişimi

Şekil 9.19'da farklı ψ değerleri için popülasyondaki *latent* bireylerin zamana bağlı değişimi incelenmiştir. Burada, ψ değeri arttıkça popülasyondaki *latent* bireylerin sayısının azaldığı görülmektedir. Şekil 9.19'a göre her ne kadar simülasyonun ilk yıllarında (0-2) farklı ψ değerleri için *latent* bireyler arasında belirgin bir fark görülmemese de ilerleyen yıllarda (10-20), popülasyondaki *latent* bireyler arasında daha ayırt edici ve belirgin bir fark görülmektedir.



Şekil 9.19. Farklı ψ değerleri için latent bireylerde (L) nüfus değişimi

Şekil 9.20’de farklı ψ değerleri için popülasyondaki *akut* bireylerin zamana bağlı değişimi incelenmiştir. Burada ψ değerleri arttıkça popülasyondaki *akut* bireylerin sayısının da arttığı görülmüştür. Ayrıca, farklı ψ değerleri için simülasyon sürecinde popülasyondaki *akut* bireylerin sayısının kararlı duruma geldiği gözlemlenmiştir.



Şekil 9.20. Farklı ψ değerleri için akut bireylerde (A) nüfus değişimi

10. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tezde, geliştirilen yeni bir Hepatit-B matematiksel modelinin Caputo kesirli mertebeden türev kullanılarak matematiksel analizi yapılmış ve Türkiye’den gerçek veri ile bu modelin parametre değerleri tahmin edilmiştir. Denklem (4.4) sistemi için tahmin edilen parametre değerleri kullanılarak sayısal simülasyonlar gerçekleştirilmiş ve Hepatit-B epidemisinin gelecekteki süreçleri öngörülme çalışılmıştır. Tezin bu kısmında, çalışma boyunca elde edilen sonuçlar ve öneriler sunulmuştur.

10.1. Sonuçlar

Bu tez çalışmasında elde edilen önemli sonuçlar şu şekilde sıralanabilir:

- Uygun parametreler kullanılarak Hepatit-B hastalığını modelleyen yeni bir matematiksel yapı oluşturulmuş ve elde edilen bu modelin etkinliği ve doğruluğu incelenmiştir. Oluşturulan yapı Hepatit-B hastalığının en temel bileşenleri olarak kabul edilen *duyarlı (S)*, *taşıyıcı (C)* ve *iyileşmiş (R)* bireylerin yanısıra *latent (L)*, *akut (A)* ve *aşlanmış (V)* bireyleri de içermektedir. Bu anlamda oluşturulan modelin Hepatit-B için oldukça etkin bir model olduğu söylenebilir. İnceleme sonucunda oluşturulan modelin, Hepatit-B hastalığının süreçlerini sezgisel olarak doğru bir şekilde modellediği ve gelecekteki seyri hakkında tahminler sunduğu görülmüştür.
- Geliştirilen modelin daha detaylı analizini yapmak ve hafıza etkisini dikkate almak için Caputo tipi kesirli mertebeden türev operatörü kullanılmıştır. Grafikselleştirme yöntemleri yardımıyla elde edilen sonuçlar dikkate alındığında kesirli mertebeden türevin klasik (tamsayı) mertebeye göre daha anlamlı sonuçlar verdiği görülmüştür. Böylece Hepatit-B hastalığının gelecekteki seyri açısından kesirli türev operatörü ile tamsayı mertebeli türev arasındaki ilişki ortaya konmuştur.
- Modeli oluşturan sistemin biyolojik olarak anlamlılığını göstermek açısından negatif olmayan çözüm bölgesi ve modelin kompartımanlarının sınırlılığı ele alınmıştır. Ayrıca ilgili sistemin çözümünün varlığı ve teklifi sabit nokta teoremi kullanılarak

incelenmiştir. Böylece oluşturulan sistemde çözümün var ve tek olması için gerekli koşullar elde edilmiştir.

- Modelin hastalıklı (endemic) ve hastalısız (disease-free) denge noktaları hesaplanmış ve bu denge noktalarının kararlılık analizi yapılmıştır. Böylece sistemin denge noktalarının hangi koşullar altında kararlı olduğu ortaya konmuştur.
- Salgın hastalıklarda ikincil enfeksiyon oranı olarak bilinen ve hastalığın gelecekteki seyri hakkında önemli bilgiler veren temel üreme sayısı $R_0 = 0.1997e^{-4}$ olarak hesaplanmıştır. Bu ise biyolojik olarak Hepatit-B'nin popülasyon içinde zamanla azalış yok olacağı şeklinde yorumlanır.
- Türkiye'deki gerçek veriler kullanılarak Hepatit-B hastalığı için oluşturulan modelin parametreleri "en küçük kareler eğri uydurma" yöntemiyle tahmin edilmiş ve sayısal simülasyonlar bu değerlere göre yapılmıştır. Sayısal simülasyonlar yardımıyla Hepatit-B hastalığının gelecekteki seyri ile ilgili tahminlerde bulunulmuş her bir kompartımanı parametrelerin nasıl etkilediği ortaya konmuştur.

10.2. Öneriler

Bundan sonraki benzer çalışmalarda araştırmacılara yol göstermesi açısından aşağıdaki öneriler sunulabilir:

- Çalışmada kullanılan Caputo kesirli türev operatörü yerine Riemann-Liouville, Caputo-Fabrizio veya Atangana-Baleanu gibi farklı tür türev operatörleri kullanılarak Hepatit-B'nin gelecekteki seyri ile ilgili tahminlerde bulunulabilir. Böylece farklı tür türev operatörleri arasındaki ilişki de ortaya konmuş olur.
- Farklı tür biyolojik modeller üzerinde parametre tahmini yapılırken daha çok veri setinden yararlanılabilir. Ayrıca en küçük kareler eğri uydurma yöntemi dışında maksimum olasılık gibi farklı yöntemlerden de yararlanılabilir.
- Parametrelerin temel üreme sayısı (R_0) üzerinde ne kadar etkili olduğunu belirlemek adına hassasiyet analizi yapılabilir.

Kaynakça

- Acıbadem Yayın Kurulu 2019, Acıbadem Üniversitesi Kerem Aydınlar Kampüsü, *İnternet kaynaklarından alıntı yapma kılavuzu*, <https://www.acibadem.com.tr/ilgi-alani/hepatit-b/tedavi-yontemleri> [Ziyaret Tarihi: 6.01.2021].
- Acıbadem Yayın Kurulu, 2021, *İnternet kaynaklarından alıntı yapma kılavuzu*, <https://www.acibadem.com.tr/ilgi-alani/hepatit-b/> [Ziyaret Tarihi: 20.01.2021].
- Aguilar, J. G. and Baleanu, D., 2014, Solutions of the telegraph equations using a fractional calculus approach, *Proceedings of the Romanian Academy Series A*, 15 (1), 27–34.
- Ahmad, S. , Ullah, A., Al-Mdallal, Q. M. , Khan, H. , Shah, K. and Khan, A. , 2020, Fractional order mathematical modeling of COVID-19 transmission, *Chaos, Solitons and Fractals*, 139, 110256.
- Akarca, U. S., 2008, Chronic hepatitis B, Aguideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007, Turkish Association for the Study of Liver, *Turkish Journal of Gastroenterology*, 19 (4), 207-30.
- Anadolu ajans web sitesi, 2021, <https://www.aa.com.tr/tr/turkiye/turkiyede-3-5-milyon-kisi-hepatit-b/1543052> [Ziyaret Tarihi: 13.05.2021].
- Anderson, R. M. and May, R. M., 1991, Infectious Disease of Humans: Dynamics and Control, *Oxford University Press*, Oxford.
- Anderson, R. M., May, R. M. and Nokes, D. J., 1992, Preliminary analyses of the predicted impacts of various vaccination strategies on the transmission of hepatitis B virus, In, Bennet (Ed.), *The Control of Hepatitis B, The Role of Prevention in Adolescence*, Gower Medical Publishing, London, 95–130.
- Ashraf F. and Ahmad MO., 2019, Nonstandard finite difference scheme for control of measles epidemiology, *International Journal of Advanced and Applied Sciences*, 6 (3), 79-85.
- Ashraf, F., Ahmad, A., Saleem, M. U., Farman, M. and Ahmad, M. O., 2018, Dynamical behavior of HIV immunology model with non-integer time fractional derivatives, *International Journal of Advanced and Applied Sciences*, 5 (3), 39-45.
- Atangana, A. and Baleanu, D., 2016, New fractional derivatives with nonlocal and non-singular kernel: theory and application to heat transfer model, *Thermal Science*, 20 (2), 763–769.
- Atangana, A. and Koca, I., 2016, Chaos in a simple nonlinear system with Atangana–Baleanu derivatives with fractional order, *Chaos, Solitons & Fractals*, 89, 447-454.
- Atangana, A. and Koca, I., 2017, New Direction in Fractional Differentiation, *Mathematics in Nature Science*, 1, 18-25.

- Baleanu, D., Caponetto, R. and Machado, J. T., 2016, Challenges in fractional dynamics and control theory, *Journal of Vibration and Control*, 22 (9), 2151- 2152.
- Bayrak, A. ve Demir, A., 2018, A New Approach for Space-Time Fractional Partial Differential Equations by Residual Power Series Method, *Applied Mathematics and Computation*, 336, 215-230.
- Bernoulli, D. and Blower, S., 2004, An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the advantages, *Reviews in Medical Virology*, 14 (5), 275-288.
- Brauer, F., 2008, Compartmental models in epidemiology, In *Mathematical epidemiology*, Springer, Berlin, Heidelberg, 19-79.
- Cameron, R. F. and McKee, S., 1984, Product integration methods for second-kind Abel integral equations, *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 11 (1), 1-10.
- Caputo, M. and Fabrizio, M., 2015, A New Definition of Fractional Derivative Without Singular Kernel, *Progress in Fractional Differentiation and Applications*, 1 (2), 1-13.
- Caputo, M., 1967, Linear models of dissipation whose Q is almost frequency independent, II. Geophys, *Journal of the Royal Astronomical Society* 13 (5), 529–539.
- Celik, C. ve Duman M. , 2012, Crank-Nicholson method for the fractional equation with the Riesz fractional derivative, *Journal of Computational Physics*, 231 (4): 1743-1750.
- Ciube, S. M., Ribeiro, R. M., Nelson, P. W., Dusheiko, G. and Perelson, A. S., 2007(a), The role of cells refractory to productive infection in acute hepatitis B viral dynamics, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 104 (12), 5050–5055.
- Ciube, S. M., Ribeiro, R. M., Nelson, P. W. and Perelson, A. S., 2007(b), Modeling the mechanisms of acute hepatitis b virus infection, *Journal of Theoretical Biology* 247 (1), 23–35.
- Ciube, S., Ribeiro, R. and Perelson, A., 2014, Antibody responses during hepatitis B viral infection, *Plos Computational Biology* 10 (7), 1–16.
- Demir, A., Erman, S., Özgür, B. ve Korkmaz, E., 2013, Analysis of Fractional Partial Differential Equations by Taylor Series Expansion, *Boundary Value Problems*, Springer Open Journal, 2013 (1), 1-12.
- Demir, A., Kanca, F. ve Özbilge, E., 2015, Numerical Solution and Distinguishability In Time Fractional Parabolic Equation, *Boundary Value Problems*, Springer Open Journal, 2015 (1), 1-12.
- Demir, A. ve Özbilge, E., 2014, Analysis of the Inverse Problem in a Time Fractional Parabolic Equation With Mixed Boundary Conditions, *Boundary Value Problem*, Springer Open Journal, 2014 (1), 1-9.

- De Hoog, F. and Weiss, R., 1973, Asymptotic expansions for product integration, *Mathematics of Computation*, 27 (122), 295-306.
- Djordjevic, V. D., Jaric, J., Fabry, B., Fredberg, J. J., and Stamenovic, D., 2003, Fractional derivatives embody essential features of cell rheological behavior, *Annals of biomedical engineering*, 31 (6), 692-699.
- Diethelm, K., and Freed, A. D., 1998, The FracPECE subroutine for the numerical solution of differential equations of fractional order, *Forschung und wissenschaftliches Rechnen*, 1999, 57-71.
- Diethelm, K., Ford, N. J., and Freed, A. D., 2004, Detailed error analysis for a fractional Adams method, *Numerical Algorithms*, 36 (1), 31-52.
- Diethelm, K., 2010, The analysis of fractional differential equations, An application-oriented exposition using differential operators of Caputo type, *Springer Science and Business Media*, New York, 247.
- Diethelm, K., and Ford, N. J., 2002, Analysis of fractional differential equations. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 265 (2), 229-248.
- Duarte, J., Rodrigues, C., Januário, C., Martins, N. and Sardanyés, J., 2015, How complex, probable, and predictable is genetically driven Red Queen chaos?, *Acta biotheoretica*, 63 (4), 341-361.
- Durbin, F., 1974, Numerical inversion of Laplace transforms: an efficient improvement to Dubner and Abate is method, *The Computer Journal*, 17 (4), 371-376.
- Dursun, M., Ertem, M. and Yılmaz, G., 2005, Prevalence of hepatitis B infection in the southeastern region of Turkey, comparison of risk factors for HBV infection in rural and urban areas, *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 58 (1), 15-9.
- Edmunds, W. J., Medley, G. F. and Nokes, D. J. 1996(a), The transmission dynamics and control of hepatitis B virus in The Gambia, *Statistics in medicine*, 15 (20), 2215-2233.
- Edmunds, W. J., Medley, G. F., Nokes, D. J., Hall, A. J., and Whittle, H. C., 1993, The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state, Proceedings of the Royal Society of London, *Biological Sciences Series B*, 253 (1337), 197-201.
- Edmunds, W. J., Medley, G. F., Nokes, D. J., O'callaghan, C. J., Whittle, H. C., and Hall, A. J., 1996, Epidemiological patterns of hepatitis B virus (HBV) in highly endemic areas, *Epidemiology and Infection*, 117 (2), 313-325.
- Esen, A., Taşbozan, O. ve Yağmurlu, N. M., 2012, "Approximate analytical solutions of the fractional sharma-tasso-olver equation using homotopy analysis method and a comparison with other methods", *Cankaya University Journal of Science and Engineering*, 9(2).

- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2010, Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies.
- European orientatiton towards the Better Management of Hepatitis B in Europe, Recommendation of the Hepatitis B expert group, Chaired by Dr. T. Ulmer, Member of the European Parliament, <http://www.ecdc.europa.eu>. [Ziyaret Tarihi: 6 Ocak 2021].
- Evirgen, F. and Yavuz, M., 2018, An alternative approach for nonlinear optimization problem with Caputo-Fabrizio derivative. *In ITM Web of Conferences*, EDP Sciences, 22-01009.
- Furuncuoğlu, Y., Sağlam, F., Bölükbaş, F. F., Bölükbaş, C., ve Öztürk, R., 2016, Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in Istanbul, a 20-year survey, *Viral Hepatit Dergisi*, 22 (2016), 88-91.
- Gorial, I., 2011, Numerical methods for fractional reaction-dispersion equation with Riesz space fractional derivative. *Engineering and Technology Journal*, 29 (4),709-715.
- Gomez Aguilar, J., Razo-Hernandez, R., Granados-Lieberman, D. A., 2014, Physical interpretation of fractional calculus in observables terms: analysis of the fractional time constant and the transitory response, *Revista Mexicana de Física*, 60 (1): 32–8.
- Gourley, S., Kuang, Y., Nagy, J., 2008, Dynamics of a delay differential equation model of hepatitis B virus infection, *Journal of Biological Dynamics*, 2 (2), 140-153.
- Goldstein, S. T., Alter, M. J., Williams, I. T., Moyer, L. A., Judson, F. N., Mottram, K., ... and Margolis, H. S., 2002, Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982–1998: implications for vaccination programs, *The Journal of Infectious Diseases*, 185 (6), 713-719.
- Hairer, E., Lubich, C. and Schlichte, M., 1985, Fast numerical solution of nonlinear Volterra convolution equations, *SIAM Journal on Scientific and Statistical Computing*, 6 (3), 532–541.
- Hamer, W. H., 1906, Epidemic disease in England: the evidence of variability and of persistency of type, *Bedford Press*, England.
- Health Information for International Travel, 2008, Centers for Disease Control and Prevention, Chapter 4, Prevention of Specific Infectious Diseases, Hepatitis, Viral Type B. Atlanta, Georgia, USA, <http://www.cdc.gov/travel/yellowBookCh4-HepB.aspx>. [Ziyaret Tarihi: 6 Kasım 2021].
- Hews, S., Eikenberry, S., Nagy, J. D. and Kuang, Y., 2010, Rich dynamics of a hepatitis B viral infection model with logistic hepatocyte growth. *Journal of Mathematical Biology*, 60 (4), 573-590.
- Hoyrazlı A., 2012, Kronik Hepatit-B enfeksiyonu olan hastalarda lamivudin tedavisi sırasında oluşan antiviral direnç mutasyonlarının araştırılması, Uzmanlık tezi, *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Bursa, 1-8.

- Huang F., Liu F., 2005, The time fractional diffusion equation and the advection-dispersion equation, *The Anziam Journal*, 46 (3), 317-330.
- Jafari, H. ve Gejii, V. D., 2006, Solving linear and nonlinear fractional diffusion and wave equations by a domain decomposition. *Applied Mathematics and Computation*, 180 (2): 488-497.
- Kilbas, A. A., 2006, Srivastava, H. M. and Trujillo, J. J., Theory and Applications of Fractional Differential Equations, , *Elsevier*, The Netherlands.
- Kisela T., 2008, Fractional Differential Equations and Their Applications, Diploma Thesis, BRNO University of Tecnology, *Institute of Mathematics*, BRNO.
- Lavanchy, D., 2004, Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures, *Journal of viral hepatitis*, 11 (2), 97-107.
- Liao, S., 2009, Notes on the homotopy analysis method: some definitions and theorems, *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 14 (4), 983-997.
- Lin W., 2007, Global existence theory and chaos control of fractional differential equations, *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 332, 709-726.
- Locarnini, S., 2004, Molecular virology of hepatitis B virus, *Seminars in Liver Disease*, 24 (1), 3–10.
- Losada, J., and Nieto, J. J., 2015, Properties of a new fractional derivative without singular kernel, *Progress in Fractional Differentiation and Applications*, 1 (2), 87-92.
- Lubich, C., 1986, A stability analysis of convolution quadratures for Abel–Volterra integral equations, *IMA Journal of Numerical Analysis*, 6 (1), 87–101.
- Lubich, C., 1983, Runge-Kutta theory for Volterra and Abel integral equations of the second kind, *Mathematics of Computation*, 41 (163), 87–102.
- Lurman A., 1885, Eire icterusepidemie. Berl Klin Wochenschr 22: 20-23, apud: Hollinger FB 1996, Hepatitis virus B, Knippe, DM [et al] Fields Virology, Philadelphia: Lippincott–Raven, 3, 2739-2807.
- MacCallum, F. O. and Bauer, D. J., 1947, Homologous serum hepatitis, *Lancet ii*, 691–692.
- Mahoney F. J., 1999, Updale on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection, *Clinical microbiology reviews*, 12(2), 351-66.
- Medley, G. F., Lindop, N. A., Edmunds, W. J. and Nokes, D. J., 2001, Hepatitis-B virus endemicity: heterogeneity, catastrophic dynamics and control, *Nature medicine*, 7 (5), 619-624.

- McLean, A. R. and Blumberg, B. S., 1994, Modelling the impact of mass vaccination against hepatitis BI Model formulation and parameter estimation. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B: Biological Sciences*, 256 (1345), 7-15.
- Min, L., Su, Y. and Kuang, Y., 2008, Analysis of a basic model of virus infection with application to HBV infection, *Rocky Mountain Journal of Mathematics*, 38 (5), 1573–1585.
- Miller, K. S. and Ross, B., 1993, An Introduction to Fractional Calculus and Fractional Differential Equations, *John Wiley-Interscience Publication*: New York, Toronto, Singapore.
- Naik, P. A., Zu, J. and Ghoreishi, M., 2020, Stability analysis and approximate solution of SIR epidemic model with crowley-martin type functional response and holling type-ii treatment rate by using homotopy analysis method, *Journal of Applied Analysis and Computation*, 10 (4), 1482–515.
- Naik, P. A., Zu, J. and Owolabi M., 2020, Global dynamics of a fractional order model for the transmission of HIV epidemic with optimal control, *Chaos, Solitons and Fractals*, 138, 109826.
- Naik, P. A., Owolabi, K. M., Yavuz, M. and Zu, J., 2020, Chaotic dynamics of fractional order HIV-1 model involving AIDS-related cancer cells, *Chaos, Solitons and Fractals*, 140, 110272.
- Okochi, K. and Murakami, S., 1968, Observations on Australia Antigen in Japanese, *Vox Sanguinis*, 15 (5), 374-385.
- Owolabi, K. M., 2019, Mathematical modelling and analysis of love dynamics: A fractional approach. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 525, 849-865.
- Owolabi K. M., 2018, Numerical patterns in reaction–diffusion system with the Caputo and Atangana–Baleanu fractional derivatives. *Chaos, Solitons and Fractals*, 115, 160-169.
- Podlubny, I., 1999, Fractional Differential Equations, *Academic Press*, San Diego.
- Podlubny, I. 1998, Fractional differential equations: an introduction to fractional derivatives, fractional differential equations, to methods of their solution and some of their applications, *Elsevier*.
- Povstenko, Y., 2015, Linear fractional diffusion-wave equation for scientists and engineers, *Switzerland: Springer International Publishing*, 460.
- Prince, A.M, 1968, An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 60 (3), 814.
- Razavi-Shearer, D., Gamkrelidze, I., Nguyen, M. H., Chen, D. S., Van Damme, P., Abbas, Z., ... and Ryder, S. D., 2018, Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016, a modelling study, *The Lancet Gastroenterology and*

- Hepatology*, 3 (6), 383-403.
- Ross, R., 1911, The Prevention of Malaria, *Second edition*, London.
- Shepard, C. W., Simard, E. P., Finelli, L., Fiore, A. E. and Bell, B. P., 2006, Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination, *Epidemiologic Reviews*, 28 (1), 112-125.
- Thornley, S., Bullen, C., Roberts, M., 2008, Hepatitis B in a high prevalence New Zealand population: a mathematical model applied to infection control policy, *Journal of Theoretical Biology*, 254 (3), 599-603.
- Türkiye İstatistik Kurumu, <https://www.tuik.gov.tr/> [Ziyaret Tarihi: 18.11.2021].
- Turan A., 2017, Kronik Heptatit B (KHB) hastalarında Anti-Viral tedavi etkinliği ve etkinliğine etki eden faktörlerin retrospektif olarak incelenmesi (gerçek yaşam verileri), Uzmanlık tezi, *Marmara Üniversitesi*.
- Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği Ulusal Hepatit Sıklığı Çalışması 2010.
- 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.
- Wazwaz, A. M., 1999, A reliable modification of Adomian decomposition method, *Applied Mathematics and Computation*, 102 (1), 77-86.
- Wikipedia, 2022, Simülasyon. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Simülasyon> [Ziyaret Tarihi: 10.01.2022].
- Williams, J.R., Nokes, D.J., Medley, G.F., Anderson, R.M., 1996, The transmission dynamics of hepatitis B in the UK: a mathematical model for evaluating costs and effectiveness of immunization programmes, *Epidemiology and Infection*, 116 (1), 71-89.
- World Health Organization 2020(a), Hepatit-B virus. <https://www.who.int/news/item/27-07-2020-world-hepatitis-day-fast-tracking-the-elimination-of-hepatitis-b-among-mothers-and-children> [Ziyaret Tarihi: 27.07.2020].
- World Health Organization 2020(b), Hepatit-B virus. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> [Ziyaret Tarihi: 27.07.2020].
- World Health Organization. (2017). Regional action plan for the implementation of the global health sector strategy on viral hepatitis 2017-2021 (No. WHO-EM/STD/188/E). World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean.
- Yavuz, M. and Bonyah, E., 2019, New approaches to the fractional dynamics of schistosomiasis disease model, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 525, 373-393.

- Yavuz, M. and Sene, N., 2020, Stability analysis and numerical computation of the fractional predator–prey model with the harvesting rate, *Fractal and Fractional*, 4 (3), 35.
- Yavuz, M. and Ozdemir, N., 2020, Analysis of an Epidemic Spreading Model with Exponential Decay Law, *Mathematical Sciences and Applications E-Notes*, 8 (1), 142–154.
- Yavuz, M., Naik, P.A. and Zu, J., 2020, The Role of Prostitution on HIV Transmission with Memory: A Modeling Approach. *Alexandria Engineering Journal*, 59 (4), 2513-2531.
- Yavuz, M. and Yokus, A., 2020, Analytical and numerical approaches to nerve impulse model of fractional-order, *Numerical Methods for Partial Differential Equations*, 36 (6), 1348-1368.
- Young, A., 1954, The application of approximate product integration to the numerical solution of integral equations, *Proceedings of the Royal Society Seria A*, 224, 561–573.
- Zhang, Y., Meerschaert, M. M. and Neupauer, R. M., 2016, Backward fractional advection dispersion model for contaminant source prediction, *Water Resources Research*, 52 (4), 2462–2473.
- Zou, L., Zhang, W. and Ruan, S., 2010, Modeling the transmission dynamics and control of hepatitis B virus in China, *Journal of Theoretical Biology*, 262 (2), 330-338.