

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ



**CD4⁺T HÜCRELERİNİN HIV ENFEKSİYONU MODELLERİNİN YAKLAŞIK
ÇÖZÜMLERİ İÇİN LUCAS KOLLOKASYON YÖNTEMİ**

Ash KURT

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MATEMATİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ŞUBAT 2021

ANTALYA

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**



**CD4⁺T HÜCRELERİNİN HIV ENFEKSİYONU MODELLERİNİN YAKLAŞIK
ÇÖZÜMLERİ İÇİN LUCAS KOLLOKASYON YÖNTEMİ**

Ash KURT

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MATEMATİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ŞUBAT 2021

ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**CD4⁺T HÜCRELERİNİN HIV ENFEKSİYONU MODELLERİNİN YAKLAŞIK
ÇÖZÜMLERİ İÇİN LUCAS KOLLOKASYON YÖNTEMİ**

Aslı KURT

MATEMATİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Bu tez 22/02/2021 tarihinde jüri tarafından Oybirliği/Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Doç.Dr. Şuayip YÜZBAŞI (Danışman)

Prof.Dr. İlham ALİYEV

Prof.Dr. Nurcan BAYKUŞ SAVAŞANERİL

ÖZET

CD4⁺T HÜCRELERİNİN HIV ENFEKSİYONU MODELLERİNİN YAKLAŞIK ÇÖZÜMLERİ İÇİN LUCAS KOLLOKASYON YÖNTEMİ

Ash KURT

Yüksek Lisans Tezi, Matematik Anabilim Dalı

Danışman: Doç.Dr. Şuayip YÜZBAŞI

Şubat 2021; 56 sayfa

Bu tezde, insan bağışıklık sisteminde temel bir rol oynayan T4 hücrelerinin HIV ile enfekte olmasına ilişkin üç bilinmeyenli doğrusal olmayan iki modelin Lucas kollokasyon yöntemiyle yaklaşık olarak çözülmesi problemi ele alınmıştır. Söz konusu yöntemin uygulanışı, yaklaşık çözümleri temsil eden polinomların derecesi olan N doğal sayısına ve problemin ele alınacağı zaman aralığına karar verilmesiyle başlar. Belirlenen aralıkta eşit aralıklı olarak N adet kollokasyon noktası oluşturulmasıyla işleme devam edilir. Ardından, üç adet yaklaşık çözüm polinomuna, bu kollokasyon noktalarının her birinde diferansiyel denklem sistemini sağlama koşulu dayatılır. Bu işlem sonucunda elde edilen $3N$ adet doğrusal olmayan cebirsel denkleme $t = 0$ anında verilen başlangıç koşullarına karşılık gelen denklemlerin de eklenmesiyle $3N + 3$ bilinmeyenli $3N + 3$ denklemden oluşan doğrusal olmayan bir cebirsel denklem sistemi elde edilir. Bu sistemin çözülmesiyle üç adet yaklaşık çözüm polinomunun katsayıları ve dolayısıyla söz konusu yaklaşık çözümler elde edilmiş olur.

Elde edilen yaklaşık çözümlerin isabetliliğinin değerlendirilmesinde iki adet ölçüt kullanılmıştır. İlk olarak bulunan yaklaşık çözümlerin denklemlerde yazılmasıyla oluşan rezidüeller, farklı N değerleri için incelenmiş ve artan N değerleriyle birlikte bu rezidüellerin genel olarak azalma eğiliminde olduğu gözlemlenmiştir. İkinci olarak, elde edilen çözümler, güvenilir oldukları bilinen mevcut bir yöntemden elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmaların sonuçlarına göre, N parametresinin seçiminin Lucas

kollokasyon çözümlerinin isabetliliğini nasıl etkilediğiyle ilgili sonuçlara varılmaya çalışılmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Lineer olmayan diferansiyel denklem sistemleri, $CD4^+$ T hücrelerinin HIV ile enfekte olması modeli, Lucas kollokasyon yöntemi, Lucas polinomları, Sayısal çözümler.

JÜRİ: Doç.Dr. Şuayip YÜZBAŞI

Prof.Dr. İlham ALİYEV

Prof.Dr. Nurcan BAYKUŞ SAVAŞANERİL



ABSTRACT

LUCAS COLLOCATION METHOD FOR APPROXIMATE SOLUTIONS OF HIV INFECTION MODELS OF CD4⁺T CELLS

Ash KURT

MSc Thesis in MATHEMATICS

Supervisor: Assoc.Prof.Dr. Şuayip YÜZBAŞI

February 2021; 56 pages

In this thesis, the problem of obtaining Lucas collocation solutions of two models on the HIV infection of T4 cells, which are of central importance in the human immune system, has been considered. The method in question begins by specifying the degree N of the polynomials that represent the approximate solutions and the time interval over which the problem will be considered. N equidistant collocation points on the specified interval are then formed. Next, the condition of satisfying the differential equation system at each of the collocation points is imposed to the three approximate solution polynomials. With the addition of the equations corresponding to the initial conditions at $t = 0$ to the thus obtained $3N$ nonlinear algebraic equations, a nonlinear system of $3N + 3$ equations with three unknowns is obtained. Upon solving this system the coefficients of the three approximate solution polynomials, hence the approximate solutions themselves, are obtained.

Two criteria have been employed in evaluating the accuracy of the obtained approximate solutions. First, the residuals obtained upon substituting the computed approximate solutions in the equations have been considered and it has been observed that these residuals have a general tendency to decrease with increasing N values. Secondly, the obtained solutions have been compared with those resulting from an existing method which is known to be reliable. According to the results of these comparisons, some remarks have been made regarding the conclusions that may be drawn as to effect of the value of the parameter N on the accuracy of Lucas collocation solutions.

KEYWORDS: Nonlinear systems of differential equation, HIV infection model of $CD4^+T$ cells, Lucas collocation method, Lucas polynomials, Numerical solutions.

COMMITTEE: Assoc.Prof.Dr. Şuayip YÜZBAŞI

Prof.Dr. İlham ALİYEV

Prof.Dr. Nurcan BAYKUŞ SAVAŞANERİL



ÖNSÖZ

Öncelikle hayatım boyunca varlık ve desteklerini yanımda hissettiğim, verdiğim kararlar ve yaptığım seçimler ile beni her zaman destekleyen, her daim yanımda olan canım aileme teşekkür ederim. Değerli danışman hocam Doç. Dr. Şuayip YÜZBAŞI'ya tez dönemim boyunca her konuda bana karşı anlayışı, sağladığı kaynaklar, her anlamda yol göstermesi, çalışkanlığı, örnek oluşu için teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca Saygıdeğer Prof. Dr. İlham ALİYEV hocama yüksek lisans hayatıma ilk adımı attığımda sağladığı motivasyon ve beni yönlendirip cesaretlendirdiği için idol oluşu, mütevazı yaklaşımı için teşekkür ederim. Ve tez yazım sürecinde benimle tecrübelerini paylaşan, benden yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Arş. Gör. Dr. Murat KARAÇAYIR hocama teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÖNSÖZ	v
AKADEMİK BEYAN	vii
SİMGELER	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK TARAMASI	6
3. MATERYAL VE METOT	9
3.1. Lucas Polinomları	9
3.2. Runge-Kutta Yönteminin Bir Özeti	10
3.3. Kollokasyon Yöntemi	12
3.4. T4 Hücrelerinin HIV ile Enfekte Olması Problemini Çözmek İçin Lucas Kollokasyon Yöntemi	14
3.5. Gecikmeli Model İçin Lucas Kollokasyon Yöntemi	23
3.6. Sonuçların Değerlendirilmesinde İzlenecek Yöntem	25
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	27
4.1. Gecikmesiz Modele İlişkin Uygulama Sonuçları	27
4.2. Gecikmeli Modele İlişkin Uygulama Sonuçları	43
5. SONUÇLAR	51
6. KAYNAKLAR	53
ÖZGEÇMİŞ	

AKADEMİK BEYAN

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “CD4⁺T Hücrelerinin HIV Enfeksiyonu Modellerinin Yaklaşık Çözümleri İçin Lucas Kollokasyon Yöntemi” adlı bu çalışmanın, akademik kurallar ve etik değerlere uygun olarak yazıldığını belirtir, bu tez çalışmasında bana ait olmayan tüm bilgilerin kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

22/02/2021

Aslı KURT

SİMGELER

$\mathbf{A} \otimes \mathbf{B}$	: $\mathbf{A}$ ve $\mathbf{B}$ matrislerinin Kronecker tensör çarpımı
$\mathbf{A}_{i,j}$	: $\mathbf{A}$ matrisinin i 'inci satırı ve j 'inci sütunundaki girdi
$\mathbf{A}^T$	: $\mathbf{A}$ matrisinin transpozu
$\mathbb{Z}^+$	: Pozitif tam sayılar kümesi
$\mathbb{R}$	: Gerçek sayılar kümesi
$L_n(x)$	: Lucas polinomları
$\mathbf{A}$	: Lucas polinom çözümleri için katsayı matrisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Örnek (4.1) için (a) $N = 3$, (b) $N = 5$, (c) $N = 8$, (d) $N = 10$ değerlerine karşılık gelen sağlıklı hücre popülasyonu T_N 'nin ilk 1500 gün için grafikleri	29
Şekil 4.2. Örnek (4.1) için (a) $N = 3$, (b) $N = 5$, (c) $N = 8$, (d) $N = 10$ değerlerine karşılık gelen enfekte hücre popülasyonu I_N 'nin ilk 1500 gün için grafikleri	30
Şekil 4.3. Örnek (4.1) için (a) $N = 3$, (b) $N = 5$, (c) $N = 8$, (d) $N = 10$ değerlerine karşılık gelen serbest virüs popülasyonu V_N 'nin ilk 1500 gün için grafikleri	30
Şekil 4.4. Örnek (4.1) için sağlıklı, enfekte hücre yoğunlukları ve serbest virüs popülasyonunun ilk 50 gün için birlikte grafikleri	31
Şekil 4.5. Örnek (4.1) için $N = 3, 5, 8, 10$ değerlerine karşılık gelen yaklaşık sağlıklı hücre popülasyonu T_N 'nin ilk 1500 gün için mutlak rezidüelleri	32
Şekil 4.6. Örnek (4.1) için $N = 3, 5, 8, 10$ değerlerine karşılık gelen yaklaşık enfekte hücre popülasyonu I_N 'nin ilk 1500 gün için mutlak rezidüelleri	32
Şekil 4.7. Örnek (4.1) için $N = 3, 5, 8, 10$ değerlerine karşılık gelen yaklaşık serbest virüs popülasyonu V_N 'nin ilk 1500 gün için mutlak rezidüelleri	32
Şekil 4.8. Örnek (4.1) için Runge-Kutta 4 yöntemiyle bulunan sağlıklı hücre popülasyonunun ilk bir yıl için grafiği	34
Şekil 4.9. Örnek (4.1) için Runge-Kutta 4 yöntemiyle bulunan enfekte hücre popülasyonunun ilk bir yıl için grafiği	34
Şekil 4.10. Örnek (4.1) için Runge-Kutta 4 yöntemiyle bulunan serbest virüs popülasyonunun ilk bir yıl için grafiği	35
Şekil 4.11. Örnek (4.2) için (a) $N = 3$, (b) $N = 5$, (c) $N = 7$, (d) $N = 10$ değerlerine karşılık gelen sağlıklı hücre popülasyonu T_N 'nin ilk bir yıl için grafikleri	38
Şekil 4.12. Örnek (4.2) için (a) $N = 3$, (b) $N = 5$, (c) $N = 7$, (d) $N = 10$ değerlerine karşılık gelen enfekte hücre popülasyonu I_N 'nin ilk bir yıl için grafikleri	38

Şekil 4.13. Örnek (4.2) için (a) $N = 3$, (b) $N = 5$, (c) $N = 7$, (d) $N = 10$ değerlerine karşılık gelen serbest virüs popülasyonu V_N 'nin ilk bir yıl için grafikleri	39
Şekil 4.14. Örnek (4.2) için sağlıklı, enfekte hücre yoğunlukları ve serbest virüs popülasyonunun ilk 50 gün için birlikte grafikleri	39
Şekil 4.15. Örnek (4.2) için $N = 3, 5, 7, 10$ değerlerine karşılık gelen yaklaşık sağlıklı hücre popülasyonu T_N 'nin ilk bir yıl için mutlak rezidüelleri	40
Şekil 4.16. Örnek (4.2) için $N = 3, 5, 7, 10$ değerlerine karşılık gelen yaklaşık enfekte hücre popülasyonu I_N 'nin ilk bir yıl için mutlak rezidüelleri	40
Şekil 4.17. Örnek (4.2) için $N = 3, 5, 7, 10$ değerlerine karşılık gelen yaklaşık serbest virüs popülasyonu V_N 'nin ilk bir yıl için mutlak rezidüelleri	41
Şekil 4.18. Örnek (4.2) için Runge-Kutta 4 yöntemiyle bulunan sağlıklı hücre popülasyonunun ilk bir yıl için grafiği	42
Şekil 4.19. Örnek (4.2) için Runge-Kutta 4 yöntemiyle bulunan enfekte hücre popülasyonunun ilk bir yıl için grafiği	42
Şekil 4.20. Örnek (4.2) için Runge-Kutta 4 yöntemiyle bulunan serbest virüs popülasyonunun ilk bir yıl için grafiği	43
Şekil 4.21. Örnek (4.3) için (a) $N = 3$, (b) $N = 5$, (c) $N = 7$, (d) $N = 9$ değerlerine karşılık gelen sağlıklı hücre popülasyonu T_N 'nin ilk bir yıl için grafikleri	45
Şekil 4.22. Örnek (4.3) için (a) $N = 3$, (b) $N = 5$, (c) $N = 7$, (d) $N = 9$ değerlerine karşılık gelen enfekte hücre popülasyonu I_N 'nin ilk bir yıl için grafikleri	45
Şekil 4.23. Örnek (4.3) için (a) $N = 3$, (b) $N = 5$, (c) $N = 7$, (d) $N = 9$ değerlerine karşılık gelen serbest virüs popülasyonu V_N 'nin ilk bir yıl için grafikleri	46
Şekil 4.24. Örnek (4.3) için $N = 3, 5, 7, 9$ değerlerine karşılık gelen yaklaşık sağlıklı hücre popülasyonu T_N 'nin ilk bir yıl için mutlak rezidüelleri	46
Şekil 4.25. Örnek (4.3) için $N = 3, 5, 7, 9$ değerlerine karşılık gelen yaklaşık enfekte hücre popülasyonu I_N 'nin ilk bir yıl için mutlak rezidüelleri	47
Şekil 4.26. Örnek (4.3) için $N = 3, 5, 7, 9$ değerlerine karşılık gelen yaklaşık serbest virüs popülasyonu V_N 'nin ilk bir yıl için mutlak rezidüelleri	47

Şekil 4.27. Örnek (4.3) için Runge-Kutta (2,3) yöntemiyle bulunan sağlıklı hücre popülasyonunun ilk bir yıl için grafiği	48
Şekil 4.28. Örnek (4.3) için Runge-Kutta (2,3) yöntemiyle bulunan enfekte hücre popülasyonunun ilk bir yıl için grafiği	49
Şekil 4.29. Örnek (4.3) için Runge-Kutta (2,3) yöntemiyle bulunan serbest virüs popülasyonunun ilk bir yıl için grafiği	49



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. Örnek 4.1 için çeşitli N değerleriyle bulunmuş sağlıklı T4 hücresi popülasyonunun $ R[T_N](t) $ mutlak rezidüelinin bazı t günleri için değerleri . . .	33
Çizelge 4.2. Örnek 4.1 için çeşitli N değerleriyle bulunmuş enfekte T4 hücresi popülasyonunun $ R[I_N](t) $ mutlak rezidüelinin bazı t günleri için değerleri . . .	33
Çizelge 4.3. Örnek 4.1 için çeşitli N değerleriyle bulunmuş serbest virüs popülasyonunun $ R[V_N](t) $ mutlak rezidüelinin bazı t günleri için değerleri . . .	33
Çizelge 4.4. Örnek 4.1’de sağlıklı T4 hücresi popülasyonu için çeşitli N değerleriyle bulunmuş T_N yaklaşık çözümlerinin ve RK4 çözümünün bazı t günleri için değerleri	35
Çizelge 4.5. Örnek 4.1’de enfekte T4 hücresi popülasyonu için çeşitli N değerleriyle bulunmuş I_N yaklaşık çözümlerinin ve RK4 çözümünün bazı t günleri için değerleri	36
Çizelge 4.6. Örnek 4.1’de serbest virüs popülasyonu için çeşitli N değerleriyle bulunmuş V_N yaklaşık çözümlerinin ve RK4 çözümünün bazı t günleri için değerleri	36
Çizelge 4.7. Örnek 4.2 için çeşitli N değerleriyle bulunmuş sağlıklı T4 hücresi popülasyonunun $ R[T_N](t) $ mutlak rezidüelinin bazı t günleri için değerleri . . .	41
Çizelge 4.8. Örnek 4.2 için çeşitli N değerleriyle bulunmuş enfekte T4 hücresi popülasyonunun $ R[I_N](t) $ mutlak rezidüelinin bazı t günleri için değerleri . . .	41
Çizelge 4.9. Örnek 4.2 için çeşitli N değerleriyle bulunmuş serbest virüs popülasyonunun $ R[V_N](t) $ mutlak rezidüelinin bazı t günleri için değerleri . . .	42
Çizelge 4.10. Örnek 4.2’de sağlıklı T4 hücresi popülasyonu için çeşitli N değerleriyle bulunmuş T_N yaklaşık çözümlerinin ve RK4 çözümünün bazı t günleri için değerleri	43
Çizelge 4.11. Örnek 4.2’de enfekte T4 hücresi popülasyonu için çeşitli N değerleriyle bulunmuş I_N yaklaşık çözümlerinin ve RK4 çözümünün bazı t günleri için değerleri	44
Çizelge 4.12. Örnek 4.2’de serbest virüs popülasyonu için çeşitli N değerleriyle bulunmuş V_N yaklaşık çözümlerinin ve RK4 çözümünün bazı t günleri için değerleri	44

Çizelge 4.13. Örnek 4.3'te sağlıklı T4 hücresi popülasyonu için çeşitli N değerleriyle bulunmuş T_N yaklaşık çözümlerinin ve RK (2,3) çözümünün bazı t günleri için değerleri	50
Çizelge 4.14. Örnek 4.3'te enfekte T4 hücresi popülasyonu için çeşitli N değerleriyle bulunmuş I_N yaklaşık çözümlerinin ve RK (2,3) çözümünün bazı t günleri için değerleri	50
Çizelge 4.15. Örnek 4.3'te serbest virüs popülasyonu için çeşitli N değerleriyle bulunmuş V_N yaklaşık çözümlerinin ve RK (2,3) çözümünün bazı t günleri için değerleri	50



1. GİRİŞ

1970'lerin sonlarında CD4 molekülünün keşfedilmesi, insan bağışıklık sistemi ile ilgili araştırmaların yönünde çığır açıcı bir değişikliğe sebep olmuştur. Bu keşiften sonra yapılan pek çok araştırma, bu molekülün insan bağışıklık sisteminde görev yapan çeşitli hücre türlerinde bulunduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu hücrelerin önde gelenlerinden biri, temel görevi bir enfeksiyon durumunda bağışıklık sisteminin bazı diğer bileşenlerine sinyal göndermek olan $CD4^+$ T yardımcı hücreleridir (Bu tez boyunca T4 hücreleri olarak anılacaktır). 1981 yılında California Üniversitesi'nde araştırmacı olan Michael S. Gottlieb, zatürrenin sebebi olduğu bilinen *Pneumocystis carinii* mikroorganizmasıyla enfekte olmuş bir hasta üzerinde yaptığı testlerde, kandaki T4 hücrelerinin yok denilecek kadar azaldığını fark etmiştir (Fee ve Brown 2006). Bu olay ve o yıl içinde çeşitli merkezlerde gözlemlenen diğer bazı olaylar, doğrudan T4 hücrelerini hedef alan yeni bir mikroorganizmanın keşfi ile sonuçlanmıştır. Bu organizmaya HIV (İng. "*Human Immunodeficiency Virus*") adı verilmiş, hemen sonrasında HIV'in insan bağışıklık sistemine genel olarak CD4 molekülü, özelde T4 hücreleri vasıtasıyla giriş yaptığı keşfedilmiştir (Dalglish vd. 1984; Klatzman vd. 1984). Devamında yapılan araştırmalar, virüsün vücuda girişinden belli bir süre sonra bağışıklık sisteminin zayıf düştüğünü, bu zayıflığın T4 hücrelerinin belirgin düzeyde azalmasından ileri geldiğini ortaya çıkarmıştır (Lane ve Fauci 1985; Fauci 1988). Hastalığın AIDS (İng. "*Acquired Human Immunodeficiency Syndrome*") olarak bilinen bu aşaması, bağışıklık sisteminin görevini yerine getiremediği ve bunun sonucunda sağlıklı bireylerde kolay atlatılabilen hastalıkların bile tehlikeli olduğu bir evredir. Hastalığın farklı bireylerde benzer şekilde gelişen bu seyri, arkada yatan mekanizmaların matematiksel denklemlerle açıklanabileceği düşüncesini uyandırmaktadır.

A.S. Perelson, 1989 yılında yaptığı bir çalışmada, T4 hücrelerinin HIV ile enfekte olmasını matematiksel bir temelde açıklama iddiasında olan bir model öne sürmüştür (Perelson 1989). Bu çalışmada, T4 hücrelerinin HIV ile enfekte olma mekanizması önce çok sayıda denklem içeren karmaşık bir sistem aracılığıyla, daha sonra ise basitleştirilmiş bir modelle açıklanmıştır. Bu modelde, sağlıklı T4 hücreleri, latent enfekte T4 hücreleri, aktif enfekte T4 hücreleri ve ortamda serbest bulunan virüs olmak üzere dört ayrı bilinmeyen mevcuttur. Latent enfekte hücreler, HIV ile enfekte olmuş olmalarına rağmen henüz virüs

üretmeye başlamamışken, aktif enfekte hücreler kendilerini eşleyerek virüsün çoğalmasına sebep olan hücrelerdir. Söz konusu model şu şekildedir:

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= s - \mu_T T + rT(t) \left(1 - \frac{T + T^* + T^{**}}{T_{\max}}\right) - k_1 VT, \\ \frac{dT^*}{dt} &= k_1 VT - \mu_T T^* - k_2 T^*, \\ \frac{dT^{**}}{dt} &= k_2 T^* - \mu_b T^{**}, \\ \frac{dV}{dt} &= N_v \mu_b T^{**} - k_1 VT - \mu_V V.\end{aligned}\tag{1.1}$$

Bu sistemde, T , T^* ve T^{**} sırasıyla kanda bulunan sağlıklı, latent enfekte ve aktif enfekte T4 hücrelerine ait yoğunluğu, V ise ortamda serbest halde bulunan virüs (HIV) yoğunluğunu göstermektedir. Latent enfekte olan T4 hücreleri, yaşam döngüsünün herhangi bir anında virüsü tanıyıp kendini eşlemeye başlarsa virüsün de çoğalmasına yol açarak aktif enfekte T4 hücresine dönüşmekte, aksi takdirde doğal yoldan ömrünü tamamlayarak kendisine bağlanan virüsün de yok olmasına sebep olmaktadır. Böylece, latent enfekte T4 hücrelerine ilişkin olan

$$\frac{dT^{**}}{dt} = k_2 T^* - \mu_b T^{**}$$

denkleminin sistemin uzun vadeli davranışına doğrudan bir etkisinin olmadığı görülür. Bu düşünceyle, çeşitli çalışmalarda (Kirschner ve Webb 1996; Perelson ve Nelson 1999) latent enfekte ile aktif enfekte hücre yoğunluklarına ilişkin denklemler bir arada değerlendirilmiş ve

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= s - \mu_T T + rT \left(1 - \frac{T + I}{T_{\max}}\right) - k_1 VT, \\ \frac{dI}{dt} &= k_2 VT - \mu_I I, \\ \frac{dV}{dt} &= N_v \mu_b I - k_1 VT - \mu_V V.\end{aligned}\tag{1.2}$$

ile verilen üç boyutlu model çalışılmıştır. Bu yeni modelde, enfekte olmuş T4 hücre yoğunluğu I ile gösterilmektedir. Modeldeki parametrelerin açıklaması şu şekildedir: s kemik iliği ve timus bezi aracılığıyla üretilip kana bırakılan T4 hücresi kaynağını göstermektedir ve sabit olarak alınmıştır. Hastalığın ilerleyen aşamalarında T4 hücresine ait üretim mekanizmasının da etkilenebileceği göz önünde bulundurularak bu kaynak teriminin değişken olarak alındığı çalışmalar mevcuttur (Kirschner ve Webb 1996). Sağlıklı T4 hücrelerinin doğal yolla ölüm oranı μ_T terimi ile, kendini yenileme oranı r ile gösterilmektedir. Sağlıklı T4 hücre yoğunluğuna ilişkin denklemdeki lojistik terimin paydasında

bulunan $T_{\max}$ terimi, kanda kararlı olarak bulunabilecek toplam T4 hücresi yoğunluğunu, bir başka deyişle kanın T4 hücreleri için taşıma kapasitesini göstermektedir. Ortamda serbest olarak bulunan virüsün sağlıklı T4 hücrelerine bağlanma oranı k_1 ile ifade edilmekte, bu bağlanma sonucunda oluşan enfekte T4 hücrelerinin k_2 terimine karşılık gelen bir oranı aktif olarak enfekte olmaktadır. Daha açık bir ifadeyle enfekte olmuş her k_1 tane T4 hücresinin ortalama olarak k_2 tanesi, yaşam döngüsü sona ermeden kendini hücre bölünmesi yoluyla eşleyerek kendisine bağlanmış olan virüsün çoğalmasına sebep olmaktadır. Tipik olarak $k_2 < k_1$ 'dir. Geri kalan enfekte T4 hücreleri ise bu süreci başlatmadan ömürlerini tamamlamaları sebebiyle ortamdaki virüs yoğunluğu üzerinde herhangi bir etkide bulunmadıklarından (1.2) sisteminde değerlendirmeye alınmamıştır. Enfekte T4 hücrelerinin herhangi bir sebeple ölüm oranı μ_I ile, hücre bölünmesi sonucunda biriken virüslerin hücre zarını patlatması sonucu ölüm oranı ise μ_b ile gösterilmektedir. Söz konusu patlama ile ölümlerin her birinin sonucunda kana N_v adet serbest virüs saçıldığı varsayılmaktadır. Son olarak virüsün ölüm oranı μ_V ile gösterilmektedir. Dikkate değer bir nokta, virüsün hücreye bağlanması olayının hem sağlıklı hücre yoğunluğunu hem de ortamdaki serbest virüs yoğunluğunu negatif olarak etkilemesidir. Bu durum, hem T 'ye hem de V 'ye ilişkin denklemdaki $-k_1 VT$ terimi ile ifade edilmektedir.

(Perelson 1989) ve (Perelson vd. 1993) çalışmalarında (1.2) sisteminin denge durumlarını incelenmiş, bunun sonucunda önemsiz $(0, 0, 0)$ durumunun dışında enfekte ve enfekte olmayan iki ayrı denge durumu olduğunu saptanmıştır. Enfekte olmayan denge durumu,

$$T_0 = \frac{T_{\max}}{2} \left[1 - \frac{\mu_T}{r} + \sqrt{\left(1 - \frac{\mu_T}{r}\right)^2 + \frac{4s}{rT_{\max}}} \right]$$

olmak üzere $(T, I, V) = (T_0, 0, 0)$ ile verilmektedir. Bu sebeple (1.2) sisteminin başlangıç koşulları olarak

$$T(0) = T_0, I(0) = 0, V(0) = V_0 \quad (1.3)$$

almak makuldür. Burada V_0 kanda başlangıç anında tespit edilen serbest virüs yoğunlu-

ğudur. Böylece, (1.2) sistemi (1.3) başlangıç koşulları ile birlikte

$$\begin{aligned}
 \frac{dT}{dt} &= s - \mu_T T + rT \left(1 - \frac{T + I}{T_{\max}}\right) - k_1 VT, \\
 \frac{dI}{dt} &= k_2 VT - \mu_I I, \\
 \frac{dV}{dt} &= N_v \mu_b I - k_1 VT - \mu_V V, \\
 T(0) &= T_0, I(0) = 0, V(0) = V_0
 \end{aligned} \tag{1.4}$$

başlangıç değer problemini oluşturmaktadır. Bu başlangıç değer problemi, bu tez boyunca ele alınacak iki problemten ilkinin oluşturmaktadır.

Enfekte denge durumu $(\bar{T}, \bar{I}, \bar{V})$ ise Culshaw ve Ruan (2000) tarafından aşağıdaki şekilde belirtilmiştir:

$$\begin{aligned}
 \bar{T} &= \frac{\mu_V \mu_I}{k_2 N_v \mu_b - k_1 \mu_I}, \\
 \bar{I} &= \frac{k_2 \bar{T} \bar{V}}{\mu_I}, \\
 \bar{V} &= \frac{\mu_I \left[(s + (r - \mu_T) \bar{T}) T_{\max} - r \bar{T}^2 \right]}{\bar{T} [k_2 r \bar{T} + k_1 \mu_I T_{\max}]}.
 \end{aligned}$$

HIV'in insan bağışıklık sistemi üzerindeki orta ve uzun vadeli etkileri kadar, virüsün T4 hücrelerini enfekte etmesine ilişkin mekanizmaların ayrıntıları da birçok araştırmacının ilgisini çeken bir konudur. Örneğin, Herz vd. (1996) virüsün hücreye bağlanması anından hücrenin kaynaklarını kullanarak kendini eşlemesine kadar olan süreyi göz önüne almanın daha gerçekçi sonuçlar vereceğini önermiştir. Virüsün "tutulma aşaması" olarak da bilinen bu sürenin hesaba katıldığı aşağıdaki model, Culshaw ve Ruan (2000) tarafından ortaya atılmıştır:

$$\begin{aligned}
 \frac{dT(t)}{dt} &= s - \mu_T T(t) + rT(t) \left(1 - \frac{T(t) + I(t)}{T_{\max}}\right) - k_1 V(t)T(t), \\
 \frac{dI(t)}{dt} &= k_2 V(t - \tau)T(t - \tau) - \mu_I I(t), \\
 \frac{dV(t)}{dt} &= N_v \mu_b I(t) - k_1 V(t)T(t) - \mu_V V(t), \\
 T(\theta) &= T_0, I(0) = 0, V(\theta) = V_0, \theta \in [-\tau, 0].
 \end{aligned} \tag{1.5}$$

Bu modelde, τ gecikme terimi virüsün tutulma süresini, bir başka deyişle, T4 hücresine bağlanmasından hücrenin kaynaklarını kullanarak kendini çoğaltmaya hazır olana

kadar geçmesi gereken süreyi göstermektedir. Dolayısıyla, sağlıklı bir T4 hücresinin belli bir t anında enfekte olarak $I(t)$ değerine katkı yapabilmesi için, virüsün $t - \tau$ anında hücreye bağlanmış olması gerekir. Bu durum, (1.5) modelinde $I(t)$ 'ye ilişkin denklemde kendini göstermektedir. Böylece, sonuçta ortaya çıkan problem bir gecikmeli diferansiyel denklem sistemidir. Problemin başlangıç koşullarında ise, (1.4) problemine göre şöyle bir fark bulunmaktadır: $t = 0$ başlangıç anında kanda bir enfekte hücre gözlemlenebilmesi için, virüsün hücreye bağlanması olayı $-\tau \leq \theta \leq 0$ olmak üzere daha önceki bir $t = \theta$ anında gerçekleşmiş olmalıdır; bu sebeple, $T(t)$ 'ye ve $V(t)$ 'ye ilişkin başlangıç koşulları $t = 0$ yerine bu anda verilmelidir. (1.5) problemi, bu tez boyunca ele alınacak ikinci problemi oluşturmaktadır.

2. KAYNAK TARAMASI

T4 hücrelerinin HIV tarafından enfekte olmasına ya da genel olarak AIDS hastalığının ve tedavi sürecinin anlaşılmasına ve geliştirilmesine ilişkin çalışmalar, birkaç sınıfta değerlendirilebilir. Bunlar arasında, hastalığın ilerlemesiyle ilgili genel kavrayışı arttırmaya ya da tedavi süreçlerinin iyileştirilmesine yönelik tıbbi ve biyolojik çalışmalar olabildiği gibi, bu çalışmalardan bir veya birkaçını temel alan ve ele alınan modelin dinamik özelliklerini incelemekle ya da sayısal çözümlerini bulmakla ilgilenen, daha çok matematiksel doğaya sahip çalışmalar da bulunmaktadır. Bu tezin sayısal çözümlerle ilgili olmasına karşın, konunun daha iyi anlaşılması açısından ilk sınıfta olan çalışmalara biraz değinmek uygun olacaktır.

Biyolojik süreçlerin matematiksel denklemlerden yararlanılarak ifade edilmesi çok yeni bir uygulama değildir. Bu sebeple, Perelson 1989 yılında T4 hücrelerinin HIV ile enfekte olmasına ilişkin ilk modelini (Perelson 1989) ortaya attığında, bazı araştırmacılar aynı olguyu açıklayan farklı modeller önermişlerdir. Bunlar arasında, hastalığın farklı aşamalarındaki gelişimini ayrı ayrı inceleyen Anderson (1989), T4 hücrelerini olgunluklarına göre iki ayrı alt sınıfta inceleyen Hraba vd. (1990) ve üç bilinmeyenli bir model öneren Bailey vd. (1992) çalışmaları sayılabilir. Önerilen çok sayıda model bazı ayrıntılar bakımından farklı olsa da, De Boer ve Perelson (1998) yaptıkları bir karşılaştırmaya dayanarak, bunların işleyişinin genel olarak virüsün avcı, sağlıklı T4 hücrelerinin av olduğu av-avcı tipi bir ilişkiyi yansıttığını tespit etmiştir. Ayrıca, on farklı hastadan gelen verileri inceleyen Stafford vd. (2000) yaptıkları çalışmayla önerilen çok sayıda modelin hastalığın seyrini isabetli bir şekilde kestirme kapasitesini test etmiş, bu sırada aktif enfekte T4 hücreleri için yaklaşık iki buçuk günlük bir yaşam süresi tespit etmiştir. Öte yandan, elde ettikleri bulguları HIV'in tedavi süreci için yeni tespit ve önerilere dönüştüren çalışmalar da mevcuttur. Örneğin, Perelson'un dört bilinmeyenli orijinal modelini temel alarak optimum bir kemoterapi stratejisi oluşturmaya odaklanan birtakım çalışmalar (Kirschner ve Webb 1996; Kirschner vd. 1997), kemoterapinin başlama zamanı ve ideal uygulanma sıklığına ilişkin bazı sonuçlara ulaşmayı başarmışlardır. İlaç tedavisinin etkinliği (Bonhoeffer vd. 1997) ve ilaç dozuyla virüsün ilaç direnci arasındaki ilişki (Keller ve Perelson 1998) de bu alanda öne çıkan konulardır. Son olarak, HIV ile T4 hücreleri

arasındaki ilişkiyi açıklamak için kesirli türeve başvuran çalışmalar (Srivastava vd. 2009) da giderek popülerlik kazanmaktadır.

Sözü edilen HIV enfeksiyon modellerinin sayısal çözümlerinin hesaplanması, konuya ilişkin akademik literatürün hatırı sayılır bir kısmını teşkil etmektedir. Bu tür çalışmalarda kullanılan yöntemler, Bessel kollokasyon yönteminden (Yüzbaşı 2012) Taylor operasyonel matris yöntemine (Yüzbaşı ve Ismailov 2017), üstel fonksiyonlara dayalı bir pertürbasyon-iterasyon algoritmasından (Khalid vd. 2015) Hermit polinomlarına ve Lagrange interpolasyonuna dayanan bir kollokasyon yöntemine (Parand vd. 2017) kadar uzanan geniş bir yelpazeyi kaplamaktadır. Bunların yanı sıra, 1990’lardan itibaren popüler olmuş homotopi pertürbasyon yöntemi (Merdan 2007), varyasyonel iterasyon yöntemi (Merdan vd. 2011) ve diferansiyel dönüşüm yöntemi (Srivastava vd. 2014) ile bu yöntemin çok adımlı bir versiyonu (Kolebaje vd. 2014) da aynı amaçla kullanılmıştır. Bunlardan başka, üstel polinomlar ve Galerkin yöntemi gibi iki bağımsız fikri birleştiren bir çalışma (Yüzbaşı ve Karaçayır 2017a) da mevcuttur. Perelson’un (1.4) ile verilen üç bilinmeyenli modelinin çözümünü veren bu çalışmalara ek olarak, (1.1) ile verilen dört bilinmeyenli modelin sayısal çözümlerini elde etmekle ilgilenen az sayıda da olsa çalışmalar bulunmaktadır. Bunlardan biri, Ali vd. (2019) tarafından Adomian ayrıştırma yönteminin kullanıldığı çalışmadır. Son olarak, yukarıda sözü edilen kesirli türev içeren modeller de sayısal çözümlerin konusu olmuştur (Mirzaee ve Samadyar 2019).

Culshaw ve Roan’ın (1.5) ile verilen gecikmeli modelini çözmekle ilgilenen çalışmaların sayısı bariz olarak daha azdır. Bunlar arasında homotopi pertürbasyon yöntemi (Yüzbaşı ve Karaçayır 2017b) ve sıradan polinomlara dayanan bir Galerkin yöntemi (Yüzbaşı ve Karaçayır 2018) sayılabilir.

Bu noktada, tezin bir sonraki bölümünün konusunu oluşturacak Lucas kollokasyon yönteminin kullanıldığı bazı çalışmaları anmakta yarar vardır. Örneğin, Gümgüm vd. değişken gecikmeler içeren integro-diferansiyel denklemleri çözmek için Lucas polinomlarını hem standart hem de Çebişev kollokasyon noktalarıyla birlikte kullanmıştır (Gümgüm vd. 2018). Baykuş ve Sezer (2017) ise Taylor kollokasyon yöntemini yüksek mertebeden değişken gecikmeler içeren pantograf-tipi diferansiyel denklemlere uygulamıştır. Benzer şekilde, Şahin ve Sezer (2018) hibrit gecikmeler içeren terimlere sahip diferansiyel denklemleri aynı yöntemle çözmüştür. Gecikmeli denklem sistemlerinin sayısal çözümlerini

elde etmekle ilgilenen çalışmalara örnek olarak ise (etin vd. 2018a) gösterilebilir. Bunlara ek olarak etin vd. (2018b) Lucas kollokasyon yöntemini geometrik bir probleme uygulamıştır. Aynı yöntemin kesirli türevli terimler içeren başlangıç değer problemlerine uygulanışını görmek isteyen okuyucular (Mokhtar ve Mohammed 2019) kaynağından yararlanabilir.

Bu tezin amacı, T4 hücrelerinin HIV ile enfekte olmasına ilişkin orijinal (1.2) sistemi ile aynı modelin gecikmeli versiyonu olan (1.5) sistemini, bir sonraki bölümde açıkla-nacak olan Lucas kollokasyon yöntemiyle sayısal olarak czmektir. Problem farklı para-metre değerleriyle ele alınacak, mümkün olması durumunda elde ettiğimiz sonuçlar lite-ratrdeki diğer sonuçlarla karşılaştırılacaktır.

3. MATERYAL VE METOT

Bu bölüm, tez boyunca kullanılacak olan Lucas kollokasyon yönteminin açıklanmasına ayrılmıştır. Önce Lucas polinomları ile ilgili gerekli olan bazı bilgiler özetlenecektir. Ardından kollokasyon yönteminin temel fikri açıklanacak ve bu fikrin Lucas polinomlarıyla birleştirilerek T4 hücrelerinin HIV ile enfekte olması problemine nasıl uygulanacağı açıklanacaktır. Son olarak, elde edilmiş yaklaşık çözümler kullanılarak hatanın tahmin edilmesine ilişkin bir yöntem tartışılacaktır.

3.1. Lucas Polinomları

Lucas Polinomları ilk olarak Bicknell (1970) tarafından Fibonacci polinomları ile ilişkili olarak tanımlanmıştır. İlk iki Lucas polinomu

$$L_0(x) = 2, L_1(x) = x$$

olmak üzere, $n \geq 2$ için Lucas polinomları dizisi

$$L_n(x) = L_{n-2}(x) + xL_{n-1}(x) \quad (3.1)$$

yineleme bağıntısıyla tanımlanır. Böylece ilk birkaç Lucas polinomu

$$\begin{aligned} L_0(x) &= 2, \\ L_1(x) &= x, \\ L_2(x) &= x^2 + 2, \\ L_3(x) &= x^3 + 3x, \\ L_4(x) &= x^4 + 4x^2 + 2 \end{aligned} \quad (3.2)$$

şeklinde. Lucas polinomlarının Fibonacci sayıları ile aynı yineleme bağıntısını sağlayan ve

$$l_0 = 1, l_1 = 3, l_n = l_{n-2} + l_{n-1} \quad (n \geq 2)$$

ile tanımlanan sayı dizisi ile yakın ilişkisi vardır. Bu sayı dizisi "Lucas sayıları" olarak bilinir ve Lucas polinomları ile

$$L_n(1) = l_n$$

şeklinde bir ilişkiye sahiptir. n 'inci Lucas polinomu için Binet formülü olarak bilinen

$$L_n(x) = 2^{-n} \left[\left(x - \sqrt{x^2 + 4} \right)^n + \left(x + \sqrt{x^2 + 4} \right)^n \right]$$

bağıntısı geçerlidir (Weisstein 2019). Lucas polinomlarının bizim bu tez boyunca ilgileneceğimiz gösterimi ise

$$L_n(x) = n \sum_{k=0}^{\lfloor \frac{n}{2} \rfloor} \frac{1}{n-k} \binom{n-k}{k} x^{n-2k} \quad (3.3)$$

biçimindedir. Bir sonraki kısım, elde edeceğimiz yaklaşık çözümlerin karşılaştırılacağı çözümleri üretmekte kullanılacak Runge-Kutta yönteminin açıklanmasına ayrılmıştır. Ardından, kollokasyon yönteminin temel fikri açıklanacak, yukarıda (3.3) ile gösterilen Lucas polinomlarının (1.2) ve (1.5) modellerini çözmek için bu fikirle birlikte nasıl kullanılacağı Bölüm 3.4.'te ele alınacaktır.

3.2. Runge-Kutta Yönteminin Bir Özeti

Bu kısım standart Runge-Kutta yönteminin kısaca açıklanmasına ayrılmıştır. Bu yöntemin uygulanmasıyla elde edilen çözümlerin Lucas kollokasyon yöntemiyle elde edeceğimiz yaklaşık çözümlerle karşılaştırma yapmak amacıyla nasıl kullanılacağı konusu Bölüm 3.6.'da ele alınacaktır.

$\frac{dy}{dt} = f(t, y)$, $y(t_0) = y_0$ başlangıç değer problemini ele alalım. Bu probleme h adım boyu ile Euler yönteminin uygulanması, $i = 0, 1, 2, \dots$ için $t_i = t_0 + ih$ olmak üzere

$$y(t_{i+1}) \approx y_{i+1} = y_i + hf(t_i, y_i)$$

yaklaşık çözüm değerlerini üretir. Euler yöntemi, Runge-Kutta yöntemleri olarak bilinen daha geniş bir yöntem ailesinin en düşük mertebeli üyesidir. Euler yöntemi, problemin çözümü olan y fonksiyonunun $t_i \leq t \leq t_{i+1}$ aralığındaki ortalama eğimi için $y'(t) \approx f(t_i, y_i)$ yaklaşımını kullanır ve birinci mertebeden bir yöntemdir. Söz konusu eğim değeri için farklı yaklaşımların kullanılması farklı yöntemlerle sonuçlanır. Şimdi Runge-Kutta yönteminin nasıl bir yaklaşım kullandığını açıklayalım. Takip eden açıklamalar konuya ilişkin Wikipedia makalesinde ya da benzer açık kaynaklarda bulunabilir.

Runge-Kutta yönteminde, t_n anındaki yaklaşık çözüm olan y_n değerinden t_{n+1} anındaki yaklaşık çözüm olan y_{n+1} değerini hesaplamak için dört farklı eğim yaklaşımından

yararlanılır. Bunları ilki

$$k_1 = f(t_n, y_n)$$

biçiminde Euler yönteminde kullanılanın aynısıdır. Ardından, bu eğim değeri kullanılarak yarım adım atılır ve $y_n + kh/2$ değeri elde edilir. Bu değer kullanılmasıyla

$$k_2 = f\left(t_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{h}{2}k_1\right)$$

şeklinde ikinci yaklaşık eğim değeri hesaplanır. Benzer işlem k_2 eğim değeriyle de uygulanarak üçüncü yaklaşık eğim değeri

$$k_3 = f\left(t_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{h}{2}k_2\right)$$

olarak hesaplanır. Son olarak, k_3 eğim değerine göre bir tam adım atılır ve

$$k_4 = f(t_n + h, y_n + hk_3)$$

şeklinde dördüncü yaklaşık eğim değeri hesaplanır. Bu dört yaklaşık eğim değerinin

$$k = \frac{1}{6}k_1 + \frac{2}{6}k_2 + \frac{2}{6}k_3 + \frac{1}{6}k_4$$

biçiminde ağırlıklı ortalaması alınarak tek bir k eğim değeri oluşturulur. Sonuçta y_{n+1} yaklaşık çözümü

$$y_{n+1} = y_n + hk$$

ile hesaplanır. Runge-Kutta yönteminin bir adımı bu şekilde tamamlanır.

Runge-Kutta yönteminin tek bir adımı, Euler yöntemindeki tek fonksiyon hesaplamasına karşılık dört tane fonksiyon hesaplaması içerir; bu sebeple ciddi derecede daha fazla hesaplama zamanı gerektirir. Buna karşılık, Runge-Kutta yöntemi dördüncü mertebeden bir yöntemdir ve makul ölçüde güvenilir kabul edilmektedir. Dördüncü mertebeden oluşu sebebiyle Runge-Kutta-4 ya da kısaca RK4 yöntemi olarak da bilinir.

MATLAB programlama dilindeki gömülü `ode45` komutu, herhangi bir adi diferansiyel denklem sistemini, RK4 yönteminin bir varyantı olan ve "Runge-Kutta (4,5)" ya da "Runge-Kutta-Fehlberg" olarak bilinen sayısal yöntemi kullanarak istenen aralıkta çözer. Bu yöntem, ilk olarak Fehlberg (1969) tarafından ABD Ulusal Havacılık ve Uzay Dairesi'ne (NASA) sunulan bir teknik raporda yer almıştır. Bu yöntemin RK4 yönteminden temel farkı, her adımında hata için bir kestirimde bulunması ve bu kestirime dayanarak

adım boyunu duruma göre arttırması veya azaltmasıdır. Böylece, yapılan hata problemin ele alındığı aralık boyunca yaklaşık olarak sabit kalmaktadır.

Runge-Kutta-Fehlberg yönteminin yukarıda sözü edilen hata kontrolünü nasıl yaptığını kısaca açıklamak yararlı olacaktır. Bu amacın gerçekleştirilmesi için yukarıda anlatılandan farklı (farklı eğim değerlerine ve ağırlıklara sahip) bir 4'üncü mertebeden Runge-Kutta şeması (RKF4) ve buna dayanan 5'inci mertebeden bir Runge-Kutta şeması (RKF5) kullanılır. Ardından, en son elde edilmiş yaklaşık çözüm değeri y_n 'ye belli bir h adım boyuyla RKF4 ve RKF5 uygulanır ve sırayla $RKF4(y_n)$ ve $RKF5(y_n)$ yaklaşımları elde edilir. RKF5 5'inci mertebeden olması sebebiyle RKF4'ten daha iyi olduğundan, gerçek çözüme daha yakındır ve $e_y = |RKF4(y_n) - RKF5(y_n)|$ değeri bir hata kestirimi olarak kullanılabilir. Bu hata kestirimi izin verilen bir e_{max} üst sınırından büyükse, yani $e_y > e_{max}$ ise, o zaman adım boyu yarıya indirilerek $h/2$ adım boyuyla aynı işlem tekrarlanır. $e_y \leq e_{max}$ olduğunda $RKF4(y_n)$ değeri bu adımın sonundaki yaklaşık çözüm olarak kabul edilir, yani $y_{n+1} = RKF4(y_n)$ olur. Aksi durumda, eğer hata kestirimi önceden belirlenmiş bir e_{min} alt sınırından küçükse, yani $e_y < e_{min}$ ise, adım boyu ikiyle çarpılarak $2h$ adım boyuyla bir sonraki adım boyuna geçilir. Bu şekilde, hem yaklaşık hatanın izin verilen bir üst sınırı aşmaması hem de gereksiz yere fazla adım atılmaması sağlanmış olur. Runge-Kutta-Fehlberg yönteminin de birçok farklı varyantı bulunmaktadır. Burada en genel hatlarıyla ele alınmıştır.

RK4 yöntemi ve Runge-Kutta-Fehlberg yönteminin ayrıntılı bir incelemesi (Iserles 1996) kaynağında bulunabilir.

3.3. Kollokasyon Yöntemi

Kollokasyon yöntemi, adi diferansiyel denklemlerin, integral denklemlerinin ve kısmi diferansiyel denklemlerin yaklaşık çözümlerini bulmak amacıyla kullanılan en popüler yöntemlerden biridir. Yöntemi uygulamak için ilk yapılması gereken, olası çözümlerden oluşan sonlu boyutlu bir fonksiyon uzayı ve problemin çözüleceği kapalı bir aralık (kısmi diferansiyel denklemler için sınırlı bir bölge) seçmektir. Temel fikir, söz konusu uzaya ait bir fonksiyonun denklemi yeterince çok sayıda noktada sağlaması durumunda gerçek çözüme yakın olacağı varsayımıdır. Daha iyi açıklamak için,

$$\frac{dy}{dt} = g(t, y), y(t_0) = y_0 \quad (3.4)$$

başlangıç değer problemini ele alalım. Bu problemin tek bir sürekli y_{tam} çözümünün olduğunu varsayalım. İlk yapılması gereken şey, sürekli fonksiyonlar uzayı için bir $\Phi = \{\phi_0, \phi_1, \phi_2, \dots\}$ tam sistemi belirlemektir. Bu tam sistem, çözülmek istenen problemin özelliğine göre değişmekle birlikte genelde bir polinom ailesi olarak seçilir. Weierstrass Yaklaşım Teoremi'ne göre, sürekli bir f fonksiyonu verildiğinde, her $\varepsilon > 0$ değeri için kapalı bir $[a, b]$ aralığında $|f(x) - P(x)| < \varepsilon$ olacak şekilde bir P polinomu bulunabileceğinden, burada Φ tam sistemi için olası en basit seçimlerden biri alışıldık $\{1, x, x^2, \dots\}$ tekterimli ailesidir. Sonuç olarak, Φ fonksiyon ailesi sürekli fonksiyonlar uzayı için bir tam sistem olduğundan, her $\varepsilon > 0$ için

$$|y_{\text{tam}}(t) - (a_0\phi_0(t) + a_1\phi_1(t) + \dots + a_N\phi_N(t))| < \varepsilon, \quad a \leq t \leq b, \quad (3.5)$$

olacak şekilde bir N pozitif tamsayısı ve $a_0, a_1, \dots, a_N$ reel sayıları bulunabilir. (3.5) ifadesindeki $a_0\phi_0(t) + a_1\phi_1(t) + \dots + a_N\phi_N(t)$ doğrusal kombinasyonunun problemin tam çözümünü ε hassasiyetle temsil edebileceğine dayanılarak, kollokasyon yönteminde

$$y_N(t) = a_0\phi_0(t) + a_1\phi_1(t) + a_2\phi_2(t) + \dots + a_N\phi_N(t) \quad (3.6)$$

şeklinde $N + 1$ bilinmeyen içeren bir test fonksiyonu oluşturulur. $a_0, a_1, \dots, a_N$ bilinmeyenleri bulunduğunda (3.6) ile tanımlanan y_N fonksiyonu (3.4) başlangıç değer probleminin yaklaşık çözümü olacaktır. Bir başka deyişle, problemin çözümü sonsuz boyutlu sürekli fonksiyonlar uzayı yerine sonlu $N + 1$ boyutlu

$$\{c_0\phi_0 + c_1\phi_1 + \dots + c_N\phi_N : c_0, c_1, \dots, c_N \in \mathbb{R}\}$$

uzayında aranacaktır. Söz konusu bilinmeyenleri bulmak için $N + 1$ tane denkleme ihtiyaç vardır. Bu denklemlerden bir tanesi y_N yaklaşık çözümünün başlangıç koşulunu sağlama-sından elde edilir. Böylece

$$y_N(t_0) = a_0\phi_0(t_0) + a_1\phi_1(t_0) + a_2\phi_2(t_0) + \dots + a_N\phi_N(t_0) = y_0 \quad (3.7)$$

ifadesi, $a_0, a_1, \dots, a_N$ bilinmeyenlerinin sağlaması gereken ilk denklemi verir. Geri kalan N denklemi elde etmek için problemin çözüleceği bir $t_0 = a \leq t \leq b$ kapalı aralığı ve bu aralığın içinden N tane nokta belirlenir. Bu noktalara “kollokasyon noktaları” denir ve y_N yaklaşık çözümünün diferansiyel denklemi bu kollokasyon noktalarının her

birinde sağlayacağı varsayılır. Daha açık bir ifadeyle, söz konusu kollokasyon noktaları $t_1, t_2, \dots, t_N = b$ ile verilmek üzere,

$$\begin{aligned}\frac{dy_N}{dt}(t_1) &= g(t_1, y_N(t_1)) \\ \frac{dy_N}{dt}(t_2) &= g(t_2, y_N(t_2)) \\ &\vdots \\ \frac{dy_N}{dt}(t_N) &= g(t_N, y_N(t_N))\end{aligned}\tag{3.8}$$

denklemleri oluşturulur. Toplam sayısı N olan (3.8) denklemleri ile başlangıç koşulunun sağlanmasından elde edilen (3.7) denkleminin birlikte çözülmesiyle $a_0, a_1, \dots, a_N$ bilinmeyenleri, dolayısıyla y_N yaklaşık çözümü bulunmuş olur. Kollokasyon yönteminin daha ayrıntılı bir incelemesi için (Iserles 1996) kaynağına bakılabilir.

3.4. T4 Hücrelerinin HIV ile Enfekte Olması Problemini Çözmek İçin Lucas Kollokasyon Yöntemi

Bölüm 3.3.'te temel fikrini açıkladığımız kollokasyon yönteminin uygulanmasında, verilmesi gereken ilk karar, yaklaşık çözümün doğrusal kombinasyonu olacağı $\phi_0, \phi_1, \phi_2, \dots$ fonksiyonların seçimidir. Bu tez çalışmasında söz konusu fonksiyonlar Lucas polinomları olarak seçilecektir. Bu şekilde elde edilen yöntem Lucas kollokasyon yöntemi olarak bilinir. Lucas kollokasyon yöntemi, pantograf-tipi gecikmeli diferansiyel denklemler (Baykuş ve Sezer 2017), doğrusal diferansiyel denklem sistemleri (Çetin vd. 2018b) ve kesirli türevli diferansiyel denklemler (Mokhtar ve Mohammed 2019) gibi pek çok problemin çözümünde kullanılmıştır. Biz bu bölümde aynı yöntemin T4 hücrelerinin HIV ile enfekte olması problemine nasıl uygulanacağını açıklayacağız.

Çözmek istediğimiz problem aşağıdaki başlangıç değer problemi idi:

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= s - \mu_T T + rT \left(1 - \frac{T + I}{T_{\max}}\right) - k_1 VT, \\ \frac{dI}{dt} &= k_2 VT - \mu_I I, \\ \frac{dV}{dt} &= N_v \mu_b I - k_1 VT - \mu_V V. \\ T(0) &= T_0, I(0) = 0, V(0) = V_0.\end{aligned}\tag{3.9}$$

Kollokasyon yöntemini herhangi bir probleme uygulamadan önce çözümlerin geçerli olacağı kapalı aralığa karar verilmelidir. Dolayısıyla, (3.9) problemini $0 \leq t \leq T_{\text{son}}$ aralı-

ğında ele alacağız. $N \in \mathbb{Z}^+$ olmak üzere, kollokasyon noktaları olarak $[0, T_{\text{son}}]$ aralığının N eşit parçaya bölünmesiyle elde edilen

$$t_1 = \frac{T_{\text{son}}}{N}, t_2 = \frac{2T_{\text{son}}}{N}, \dots, t_N = T_{\text{son}} \quad (3.10)$$

noktalarını kullanacağız. Bilinmeyen fonksiyonlar olan T, I, V 'nin yaklaşık olarak Lucas polinomlarının kombinasyonları biçiminde ifade edilebileceğini, daha açık bir şekilde

$$\begin{aligned} T_N(t) &= \sum_{k=0}^N a_k L_k(t) = (a_0 L_0 + a_1 L_1 + \dots, a_N L_N)(t) \\ I_N(t) &= \sum_{k=0}^N b_k L_k(t) = (b_0 L_0 + b_1 L_1 + \dots, b_N L_N)(t) \\ V_N(t) &= \sum_{k=0}^N c_k L_k(t) = (c_0 L_0 + c_1 L_1 + \dots, c_N L_N)(t) \end{aligned}$$

yazılabileceğini varsayalım. Burada önemli bir nokta, kollokasyon noktalarının sayısı N ile T_N, I_N, V_N yaklaşık çözümlerinin ifadesindeki en yüksek dereceli Lucas polinomlarının derecesinin aynı olmasıdır. Yöntemin amacı, $i = 0, 1, \dots, N$ için yaklaşık çözümlerin ifadelerindeki a_i, b_i, c_i bilinmeyen katsayılarının bulunmasıdır. Bir sonraki adım, T_N, I_N, V_N yaklaşık çözümlerine (3.10) kollokasyon noktalarında (3.9) sisteminin dayatılması sonucu ortaya çıkan denklemlerin oluşturulmasıdır. Böylece, $i = 1, 2, \dots, N$ için

$$\begin{aligned} \frac{dT_N}{dt}(t_i) &= s - \mu_T T_N(t_i) + r T_N(t_i) \left(1 - \frac{T_N(t_i) + I_N(t_i)}{T_{\text{max}}} \right) - k_1 V_N(t_i) T_N(t_i), \\ \frac{dI_N}{dt}(t_i) &= k_2 V_N(t_i) T_N(t_i) - \mu_I I_N(t_i), \\ \frac{dV_N}{dt}(t_i) &= N_v \mu_b I_N(t_i) - k_1 V_N(t_i) T_N(t_i) - \mu_V V_N(t_i). \end{aligned} \quad (3.11)$$

şeklinde toplam $3N$ tane doğrusal olmayan cebirsel denklem elde edilir. Bu denklemlerde problemin parametreleri için belli değerler girildiğinde geriye bilinmeyen olarak yalnızca $i = 0, 1, \dots, N$ için a_i, b_i, c_i bilinmeyen katsayılarının kalacağı görülür. Bu bilinmeyen katsayılarının sayısı $3N + 3$ olduğundan geriye kalan üç denklem yaklaşık çözümlerin başlangıç koşullarını sağlamasından elde edilir. Daha açık bir ifade ile bu üç denklem

$$\begin{aligned} T_N(0) &= a_0 L_0(0) + a_1 L_1(0) + \dots + a_N L_N(0) = T_0 \\ I_N(0) &= b_0 L_0(0) + b_1 L_1(0) + \dots + b_N L_N(0) = 0 \\ V_N(0) &= c_0 L_0(0) + c_1 L_1(0) + \dots + c_N L_N(0) = V_0 \end{aligned} \quad (3.12)$$

şeklindedir. Bu üç denklem ile daha önce elde edilen ve sayısı $3N$ olan (3.11) denklemlerinin birlikte ele alınmasıyla oluşan $3N + 3$ denklemlilik cebirsel denklem sisteminin çözülmesiyle a_i, b_i, c_i katsayıları, sonuç olarak T_N, I_N, V_N yaklaşık çözümleri elde edilir.

Bu sürecin bilgisayarla programlanması aşamasında, gerekli işlemlerin matrisler cinsinden ifade edilmesi belirgin kolaylık sağlamaktadır. Bu yaklaşım, örneğin (Baykuş ve Sezer 2017) çalışmasında olduğu gibi özellikle doğrusal problemler için elverişlidir. Bu tezde çalışılacak olan HIV ile enfeksiyon problemi doğrusal olmamasına karşın, tartışmanın tamlığı açısından matris işlemlerinden yararlanmak uygun olacaktır. Bu esnada Lucas kollokasyon yönteminin kullanıldığı diğer çalışmalarla olan benzerliğin vurgulanması amacıyla benzer notasyona başvurulacaktır.

Lucas polinomlarının bir matris çarpımı yardımıyla gösterilmesinde, Bölüm 3.1.'de belirtilen

$$L_n(x) = n \sum_{k=0}^{\lfloor \frac{n}{2} \rfloor} \frac{1}{n-k} \binom{n-k}{k} x^{n-2k} \quad (3.13)$$

özdeşliğinden yararlanılacaktır. Bunun için standart yöntem,

$$\mathbf{X}(x) = [1 \quad x \quad x^2 \quad \dots \quad x^N]$$

yardımcı matrisini tanımlamakla başlar. $\mathbf{X}(x)$ yardımcı matrisini kullanarak Lucas polinomlarını elde edebilmek amacıyla, (3.13) eşitliğindeki Lucas katsayılarını sütun girdileri olarak kabul eden $(N+1) \times (N+1)$ boyutunda bir Lucas yardımcı matrisi tanımlanır. Bu matris, N çift sayı ise

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} 2 & 0 & \frac{2}{1} \binom{1}{1} & 0 & \dots & 0 & \frac{N}{N/2} \binom{N/2}{N/2} \\ 0 & \frac{1}{1} \binom{1}{0} & 0 & \frac{3}{2} \binom{2}{1} & \dots & \frac{N-1}{N/2} \binom{N/2}{(N-2)/2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{2}{2} \binom{2}{0} & 0 & \dots & 0 & \frac{N}{(N+2)/2} \binom{(N+2)/2}{(N-2)/2} \\ 0 & 0 & 0 & \frac{3}{3} \binom{3}{0} & \dots & \frac{N-1}{(N+2)/2} \binom{(N+2)/2}{(N-4)/2} & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & \frac{N-1}{N-1} \binom{N-1}{0} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & \frac{N}{N} \binom{N}{0} \end{bmatrix},$$

N tek sayı ise

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} 2 & 0 & \frac{2}{1}\binom{1}{1} & 0 & \dots & \frac{N-1}{(N-1)/2}\binom{(N-1)/2}{(N-1)/2} & 0 \\ 0 & \frac{1}{1}\binom{1}{0} & 0 & \frac{3}{2}\binom{2}{1} & \dots & 0 & \frac{N}{(N+1)/2}\binom{(N+1)/2}{(N-1)/2} \\ 0 & 0 & \frac{2}{2}\binom{2}{0} & 0 & \dots & \frac{N-1}{(N+1)/2}\binom{(N+1)/2}{(N-3)/2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{3}{3}\binom{3}{0} & \dots & 0 & \frac{N}{(N+3)/2}\binom{(N+3)/2}{(N-3)/2} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & \frac{N-1}{N-1}\binom{N-1}{0} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & \frac{N}{N}\binom{N}{0} \end{bmatrix}$$

biçimindedir. Böylece $\mathbf{X}(x)$ sembolük yardımcı matrisiyle $\mathbf{D}$ Lucas yardımcı matrisinin çarpımı, derecesi 0'dan N 'ye kadar olan Lucas polinomlarını girdi olarak içeren $1 \times (N+1)$ boyutunda bir satır matrisini verir. Daha açık bir ifadeyle

$$\mathbf{X}(t)\mathbf{D} = [L_0(t) \ L_1(t) \ L_2(t) \ \dots \ L_N(t)] \quad (3.14)$$

olur. Dolayısıyla,

$$\begin{aligned} T_N(t) &= a_0 L_0(t) + a_1 L_1(t) + \dots, a_N L_N(t) \\ I_N(t) &= b_0 L_0(t) + b_1 L_1(t) + \dots, b_N I_N(t) \\ V_N(t) &= c_0 L_0(t) + c_1 L_1(t) + \dots, c_N V_N(t) \end{aligned} \quad (3.15)$$

yaklaşık çözümleri de matris çarpımı yardımıyla basitçe ifade edilebilir. Bunun için tek yapılması gereken, a_i, b_i, c_i bilinmeyen katsayılarını

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} a_0 \\ a_1 \\ a_2 \\ \vdots \\ a_N \end{bmatrix}, \quad \mathbf{B} = \begin{bmatrix} b_0 \\ b_1 \\ b_2 \\ \vdots \\ b_N \end{bmatrix}, \quad \mathbf{C} = \begin{bmatrix} c_0 \\ c_1 \\ c_2 \\ \vdots \\ c_N \end{bmatrix}$$

şeklinde ayrı bilinmeyen katsayı matrislerinde toplamaktır. Bu durumda, T_N, I_N, V_N yaklaşık çözümleri

$$T_N(t) = \mathbf{X}(t)\mathbf{D}\mathbf{A}, \quad I_N(t) = \mathbf{X}(t)\mathbf{D}\mathbf{B}, \quad V_N(t) = \mathbf{X}(t)\mathbf{D}\mathbf{C}$$

olarak yazılabilir.

(1.2) modelinde bilinmeyen fonksiyonların birbirleriyle çarpımını içeren doğrusal olmayan terimler de matris çarpımı cinsinden ifade edilmelidir. Örneğin, birinci denklemde sağlıklı ve virüs bulaşmış T4 hücre sayılarının çarpımı olan

$$T_N(t)I_N(t) = a_0b_0L_0^2(t) + (a_0b_1 + a_1b_0)L_0L_1 + \dots + (a_{N-1}b_N + a_Nb_{N-1})L_{N-1}(t)L_N(t) + a_Nb_NL_N^2(t)$$

ifadesinde hem T_N 'ye hem de I_N 'ye karşılık gelen bilinmeyen katsayılar bir arada bulunduğundan, bu terimin matris çarpımıyla ifade edilmesinde biraz farklı bir yol izlemek gerekir. Öncelikle, derecesi 0'dan N 'ye kadar olan bütün Lucas polinomlarını girdi olarak kabul eden, daha önce elde ettiğimiz

$$[L_0(t) \ L_1(t) \ L_2(t) \ \dots \ L_N(t)]$$

satır matrisinden yararlanarak, bu Lucas polinomlarının olası bütün ikili çarpımlarının yer aldığı $(N+1) \times (N+1)$ boyutunda yeni bir yardımcı matris oluşturalım. Daha açık bir ifadeyle

$$\begin{bmatrix} L_0(t) \\ L_1(t) \\ \vdots \\ L_N(t) \end{bmatrix} \cdot [L_0(t) \ L_1(t) \ L_2(t) \ \dots \ L_N(t)] = \begin{bmatrix} L_0L_0 & L_1L_0 & \dots & L_NL_0 \\ L_0L_1 & L_1L_1 & \dots & L_NL_1 \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ L_0L_N & L_1L_N & \dots & L_NL_N \end{bmatrix}$$

yazılabilir. Kare matristeki terimler $T_N(t)I_N(t)$ çarpımındaki terimlere karşılık geldiğinden, bu çarpımın

$$T_N I_N = [b_0 \ b_1 \ b_2 \ \dots \ b_N] \cdot \begin{bmatrix} L_0L_0 & L_1L_0 & \dots & L_NL_0 \\ L_0L_1 & L_1L_1 & \dots & L_NL_1 \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ L_0L_N & L_1L_N & \dots & L_NL_N \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} a_0 \\ a_1 \\ a_2 \\ \vdots \\ a_N \end{bmatrix}$$

ya da daha kısaca

$$T_N I_N = \mathbf{B}^T \cdot \begin{bmatrix} L_0L_0 & L_1L_0 & \dots & L_NL_0 \\ L_0L_1 & L_1L_1 & \dots & L_NL_1 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ L_0L_N & L_1L_N & \dots & L_NL_N \end{bmatrix} \cdot \mathbf{A}$$

olarak yazılabileceği görülür. Öte yandan, (3.14) özdeşliğinden dolayı aynı ifade D Lucas yardımcı matrisi ve $\mathbf{X}(t)$ sembolik yardımcı matrisi cinsinden yazılabilir. Sonuç olarak,

$$T_N(t)I_N(t) = (\mathbf{X}(t)\mathbf{D}\mathbf{B})^T \mathbf{X}(t)\mathbf{D}\mathbf{A} = \mathbf{B}^T \mathbf{D}^T \mathbf{X}(t)^T \mathbf{X}(t)\mathbf{D}\mathbf{A} \quad (3.16)$$

yazılabilir. T_N 'nin kendisiyle ve V_N ile olan çarpımları da benzer şekilde matris çarpımı cinsinden yazılabilir. Böylece,

$$\begin{aligned} T_N^2(t) &= \mathbf{A}^T \mathbf{D}^T \mathbf{X}(t)^T \mathbf{X}(t)\mathbf{D}\mathbf{A}, \\ T_N(t)V_N(t) &= \mathbf{C}^T \mathbf{D}^T \mathbf{X}(t)^T \mathbf{X}(t)\mathbf{D}\mathbf{A} \end{aligned} \quad (3.17)$$

olur. Problemdeki türev terimlerini ifade etmenin de basit bir yolu vardır. Bunun için $i = 1, 2, \dots, N$ için $\tilde{\mathbf{B}}_{i,i+1} = i$ ve diğer tüm girdileri $\tilde{\mathbf{B}}_{i,j} = 0$ şeklinde tanımlı olan

$$\tilde{\mathbf{B}} = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & N \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \end{bmatrix}$$

yardımcı matrisinden yararlanılır. Böylece

$$\frac{dT_N}{dt} = \mathbf{X}(t)\tilde{\mathbf{B}}\mathbf{D}\mathbf{A}, \quad \frac{dI_N}{dt} = \mathbf{X}(t)\tilde{\mathbf{B}}\mathbf{D}\mathbf{B}, \quad \frac{dV_N}{dt} = \mathbf{X}(t)\tilde{\mathbf{B}}\mathbf{D}\mathbf{C}$$

eşitlikleri geçerli olur. Bu eşitliklerle daha önce gösterdiğimiz (3.16) ve (3.17) ifadelerinin birlikte kullanılmasıyla, (1.2) modelindeki üç denklem de yardımcı matrisler cinsinden aşağıdaki gibi ifade edilebilir:

$$\begin{aligned} &\mathbf{X}(t)\tilde{\mathbf{B}}\mathbf{D}\mathbf{A} - (\mu_T + r)\mathbf{X}(t)\mathbf{D}\mathbf{A} + \frac{r}{T_{\max}}\mathbf{A}^T \mathbf{D}^T \mathbf{X}(t)^T \mathbf{X}(t)\mathbf{D}\mathbf{A} \\ &+ \frac{r}{T_{\max}}\mathbf{B}^T \mathbf{D}^T \mathbf{X}(t)^T \mathbf{X}(t)\mathbf{D}\mathbf{A} + k_1 \mathbf{C}^T \mathbf{D}^T \mathbf{X}(t)^T \mathbf{X}(t)\mathbf{D}\mathbf{A} = s, \\ &\mathbf{X}(t)\tilde{\mathbf{B}}\mathbf{D}\mathbf{B} + \mu_I \mathbf{X}(t)\mathbf{D}\mathbf{B} - k_2 \mathbf{C}^T \mathbf{D}^T \mathbf{X}(t)^T \mathbf{X}(t)\mathbf{D}\mathbf{A} = 0, \\ &\mathbf{X}(t)\tilde{\mathbf{B}}\mathbf{D}\mathbf{C} - N_v \mu_b \mathbf{X}(t)\mathbf{D}\mathbf{B} + k_1 \mathbf{C}^T \mathbf{D}^T \mathbf{X}(t)^T \mathbf{X}(t)\mathbf{D}\mathbf{A} + \mu_v \mathbf{X}(t)\mathbf{D}\mathbf{C} = 0. \end{aligned} \quad (3.18)$$

Bu üç denklemdeki terimlere bakıldığında, her terimin bilinmeyen fonksiyonlar olan T_N , I_N ve V_N 'nin katsayılarından oluşan $\mathbf{A}$, $\mathbf{B}$ ve $\mathbf{C}$ katsayı matrislerinden biriyle bittiği görülür. Kollokasyon adımına bir hazırlık olarak, üç ayrı denklemi tek bir matris denklemi olarak

ifade etmek amacıyla, $\mathbf{A}$, $\mathbf{B}$ ve $\mathbf{C}$ katsayı matrislerinin girdilerinin hepsini içeren tek bir büyük katsayı matrisi tanımlamak faydalı olacaktır. Basitçe bütün bilinmeyen katsayıların alt alta eklenmesiyle oluşturulan $(3N + 3) \times 1$ boyutundaki

$$\mathbf{M} = [a_0 \ a_1 \ \dots \ a_N \ b_0 \ b_1 \ \dots \ b_N \ c_0 \ c_1 \ \dots \ c_N]^T$$

satır matrisi bu iş için uygundur. $\mathbf{M}$ matrisinin tartışmaya nasıl dahil edileceğini göstermek için, (3.18) denklemlerinden ilkinizi göz önüne alalım. Tüm terimler $\mathbf{A}$ ile bittiğinden bu denklem,

$$\left(\begin{aligned} &\mathbf{X}(t)\tilde{\mathbf{B}}\mathbf{D} - (\mu_T + r)\mathbf{X}(t)\mathbf{D} + \frac{r}{T_{\max}}\mathbf{A}^T\mathbf{D}^T\mathbf{X}(t)^T\mathbf{X}(t)\mathbf{D} \\ &+ \frac{r}{T_{\max}}\mathbf{B}^T\mathbf{D}^T\mathbf{X}(t)^T\mathbf{X}(t)\mathbf{D} + k_1\mathbf{C}^T\mathbf{D}^T\mathbf{X}(t)^T\mathbf{X}(t)\mathbf{D} \end{aligned} \right) \mathbf{A} = s,$$

ya da parantez içindeki ifadeyi kısaca $\mathbf{G}_1(t)$ ile gösterirsek,

$$\mathbf{G}_1(t)\mathbf{A} = s \quad (3.19)$$

olarak yazılabilir. $1 \times (N + 1)$ boyutundaki $\mathbf{G}_1(t)$ satır matrisinin her girdisi, katsayıları $a_i, b_i, c_i, i = 0, 1, \dots, N$, bilinmeyenlerinin birinci dereceden terimleri olan $2N$ dereceli bir polinomdur. (3.19) denklemini $\mathbf{M}$ matrisini kullanarak ifade etmek için, $\mathbf{G}_1(t)$ 'nin sağ tarafına $2N + 2$ tane 0 ekleyerek $1 \times (3N + 3)$ boyutunda yeni bir satır matrisi elde etmek yeterlidir. Böylece, (3.19) denklemi

$$\left[\mathbf{G}_1(t) \underbrace{0 \ 0 \ \dots \ 0}_{2N+2 \text{ tane}} \right] \mathbf{M} = s \quad (3.20)$$

olarak yazılabilir. (3.18) denklemlerinin ikincisinin ve üçüncüsünün gösteriminde de benzer yola başvurulabilir. Bunun için, gösterim kolaylığı olması açısından, $N + 1$ tane 0'dan oluşan satır matrisi için

$$\mathbf{0} = \left[\underbrace{0 \ 0 \ \dots \ 0}_{N+1 \text{ tane}} \right]$$

biçiminde yeni bir notasyon tanımlayalım. Bu notasyon yardımıyla, diğer iki denklem sırasıyla

$$\left[-k_2\mathbf{C}^T\mathbf{D}^T\mathbf{X}(t)^T\mathbf{X}(t)\mathbf{D} \ \mathbf{X}(t)\tilde{\mathbf{B}}\mathbf{D} + \mu_I\mathbf{X}(t)\mathbf{D} \ 0 \right] \mathbf{M} = 0 \quad (3.21)$$

ve

$$\left[k_1\mathbf{C}^T\mathbf{D}^T\mathbf{X}(t)^T\mathbf{X}(t)\mathbf{D} \ -N_v\mu_b\mathbf{X}(t)\mathbf{D} \ \mathbf{X}(t)\tilde{\mathbf{B}}\mathbf{D} + \mu_v\mathbf{X}(t)\mathbf{D} \right] \mathbf{M} = 0 \quad (3.22)$$

olarak yazılabilir. Şimdi, (1.2) modelindeki üç denklemin matris gösterimleri olan (3.20), (3.21) ve (3.22) eşitlikleri bir araya getirilerek, modelin tamamı

$$\begin{bmatrix} \mathbf{G}_1(t) & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ -k_2 \mathbf{C}^T \mathbf{D}^T \mathbf{X}(t)^T \mathbf{X}(t) \mathbf{D} & \mathbf{X}(t) \tilde{\mathbf{B}} \mathbf{D} + \mu_I \mathbf{X}(t) \mathbf{D} & \mathbf{0} \\ k_1 \mathbf{C}^T \mathbf{D}^T \mathbf{X}(t)^T \mathbf{X}(t) \mathbf{D} & -N_v \mu_b \mathbf{X}(t) \mathbf{D} & \mathbf{X}(t) \tilde{\mathbf{B}} \mathbf{D} + \mu_v \mathbf{X}(t) \mathbf{D} \end{bmatrix} \mathbf{M} = \begin{bmatrix} s \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

biçiminde tek bir matris denklemi olarak ifade edilebilir. Bu matris denklemini, $\mathbf{M}$ ile çarpım durumunda olan $3 \times (3N + 3)$ boyutundaki matrise ve denklemin sağ tarafına yeni isimler vererek kısaca

$$\mathbf{K}(t) \mathbf{M} = \mathbf{S} \quad (3.23)$$

ile gösterelim. Bu denklem, (1.2) modelinin matris gösterimidir.

Problemın çözümüne $i = 1, 2, \dots, N$ için $t_i = \frac{iT_{\text{son}}}{N}$ kollokasyon noktaları dahil edildiğinde, (3.11) ile gösterdiğimiz

$$\begin{aligned} \frac{dT_N}{dt}(t_i) &= s - \mu_T T_N(t_i) + r T_N(t_i) \left(1 - \frac{T_N(t_i) + I_N(t_i)}{T_{\text{max}}} \right) - k_1 V_N(t_i) T_N(t_i), \\ \frac{dI_N}{dt}(t_i) &= k_2 V_N(t_i) T_N(t_i) - \mu_I I_N(t_i), \\ \frac{dV_N}{dt}(t_i) &= N_v \mu_b I_N(t_i) - k_1 V_N(t_i) T_N(t_i) - \mu_V V_N(t_i). \end{aligned}$$

cebirsel denklem sistem oluşmuştur. Her kollokasyon noktası üç ayrı denklemde gözüktüğünden, bu yolla toplamda $3N$ tane doğrusal olmayan cebirsel denklem elde edilir. Bu denklemleri, (3.23) matris denklemi cinsinden göstermek basittir. Bu iş için, $3 \times (3N + 3)$ boyutundaki katsayı matrisi $\mathbf{K}(t)$ 'de t yerine sırasıyla bütün kollokasyon noktalarının yazılması ve denklemin sağ tarafı olan 3×1 boyutundaki $\mathbf{S}$ sütun matrisinin alt alta yazılarak $3N \times 1$ boyutuna genişletilmesi yeterlidir. Böylece,

$$\begin{bmatrix} \mathbf{K}(t_1) \\ \mathbf{K}(t_2) \\ \vdots \\ \mathbf{K}(t_N) \end{bmatrix} \mathbf{M} = \begin{bmatrix} \mathbf{S} \\ \mathbf{S} \\ \vdots \\ \mathbf{S} \end{bmatrix}$$

biçiminde yazılabilecek $3N \times (3N + 3)$ boyutunda doğrusal olmayan bir cebirsel denklem sistemi elde edilir. Bu sistemi, sonradan daha kolay kullanabilmek amacıyla

$$\mathbf{W} \mathbf{M} = \mathbf{F} \quad (3.24)$$

ile gösterelim. Burada, $3N \times (3N + 3)$ boyutundaki $\mathbf{W}$ katsayı matrisinin girdilerinin a_i, b_i, c_i bilinmeyenlerini içerdiğini, dolayısıyla (3.24) sisteminin doğrusal olmadığını hatırlatalım. Toplam sayısı $3N + 3$ olan bilinmeyenleri bulmak için aynı sayıda denklem gerektiğinden, geriye kalan 3 denklem başlangıç koşullarından oluşturulacaktır. Bu amaçla, daha önce başlangıç koşullarını ifade etmek üzere (3.12) ile gösterdiğimiz 3 adet denklemi (3.24) sisteminin sonuna eklemek gerekir.

$$T_N(0) = a_0 L_0(0) + a_1 L_1(0) + \dots + a_N L_N(0) = T_0$$

$$I_N(0) = b_0 L_0(0) + b_1 L_1(0) + \dots + b_N L_N(0) = 0$$

$$V_N(0) = c_0 L_0(0) + c_1 L_1(0) + \dots + c_N L_N(0) = V_0$$

şeklinde ifade ettiğimiz bu üç denklemde bilinmeyenlerle çarpım durumunda olan

$$L_0(0), L_1(0), \dots, L_N(0)$$

katsayılarının aynı olduğu dikkat çekmektedir. Bu sistemi bir matris çarpımı olarak ifade etmek için, daha önce (3.14) ile gösterdiğimiz

$$\mathbf{X}(t)\mathbf{D} = \begin{bmatrix} L_0(t) & L_1(t) & L_2(t) & \dots & L_N(t) \end{bmatrix}$$

satır matrisinden yararlanabiliriz. Bunu yapmanın en kolay yolu, Kronecker tensör çarpımını kullanmaktır. $(N+1) \times (N+1)$ boyutundaki birim matris I_{N+1} ile gösterilmek üzere, I_{N+1} ile yukarıdaki $\mathbf{X}(t)$ sembolik yardımcı matrisinin Kronecker çarpımı

$$I_{N+1} \otimes \mathbf{X}(t) = \begin{bmatrix} \mathbf{X}(t) & \mathbf{0} & \dots & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{X}(t) & \dots & \mathbf{0} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \dots & \mathbf{X}(t) \end{bmatrix}_{(N+1) \times (N+1)^2}$$

olarak tanımlanır. Böylece, başlangıç koşullarına karşılık gelen (3.14) denklemleri

$$(I_3 \otimes [\mathbf{X}(0)\mathbf{D}])\mathbf{M} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}(0)\mathbf{D} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{X}(0)\mathbf{D} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{X}(0)\mathbf{D} \end{bmatrix} \mathbf{M} = \begin{bmatrix} T_0 \\ 0 \\ V_0 \end{bmatrix} \quad (3.25)$$

biçiminde matris çarpımı olarak ifade edilebilir. Şimdi, problemin kollokasyon noktalarında sağlanmasından elde edilen $3N \times (3N + 3)$ 'lük (3.24) sistemi ile başlangıç koşullarından elde edilen $3 \times (3N + 3)$ 'lük (3.25) sistemini birleştirebiliriz. Bu iş için, sistemlerin

katsayı matrislerini ve sağ taraflarındaki sütun matrisleri alt alta yazmak yeterlidir. Böylece,

$$\begin{bmatrix} \mathbf{W} \\ I_3 \otimes [\mathbf{X}(0)\mathbf{D}] \end{bmatrix} \mathbf{M} = \begin{bmatrix} \mathbf{F} \\ T_0 \\ 0 \\ V_0 \end{bmatrix}$$

şeklinde $(3N + 3) \times (3N + 3)$ boyutunda doğrusal olmayan tek bir cebirsel sistem elde edilir. Bunu da kısaca

$$\tilde{\mathbf{W}}\mathbf{M} = \tilde{\mathbf{F}}$$

ile gösterelim. Bu doğrusal olmayan sistemin çözülmesiyle $i = 0, 1, \dots, N$ için a_i, b_i, c_i bilinmeyenleri ve dolayısıyla

$$T_N(t) = a_0 L_0(t) + a_1 L_1(t) + \dots, a_N L_N(t)$$

$$I_N(t) = b_0 L_0(t) + b_1 L_1(t) + \dots, b_N L_N(t)$$

$$V_N(t) = c_0 L_0(t) + c_1 L_1(t) + \dots, c_N L_N(t)$$

yaklaşık çözümleri elde edilir. Bu yaklaşık çözümler başlangıç koşullarını gerçekler ve (1.2) diferansiyel denklem sistemini kollokasyon noktalarında sağlar.

3.5. Gecikmeli Model İçin Lucas Kollokasyon Yöntemi

Virüsün sağlıklı T4 hücresine girdikten sonra kendisini çoğaltma yeterliliğini elde etmesine kadar geçen tutulma süresinin dikkate alındığı (1.5) modelini hatırlayalım:

$$\frac{dT(t)}{dt} = s - \mu_T T(t) + rT(t) \left(1 - \frac{T(t) + I(t)}{T_{\max}} \right) - k_1 V(t)T(t),$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = k_2 V(t - \tau)T(t - \tau) - \mu_I I(t),$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = N_v \mu_b I(t) - k_1 V(t)T(t) - \mu_V V(t),$$

$$T(\theta) = T_0, I(0) = 0, V(\theta) = V_0, \theta \in [-\tau, 0].$$

Lucas kollokasyon yönteminin bu modele uygulanışı bir önceki kısımda ele alınan gecikmesiz modele uygulanışı ile hemen hemen aynıdır. O problemde olduğu gibi gecikmeli

modelde de yaklaşık çözüm polinomları belli bir N parametresi için yine

$$\begin{aligned} T_N(t) &= \sum_{k=0}^N a_k L_k(t) = (a_0 L_0 + a_1 L_1 + \dots, a_N L_N)(t) \\ I_N(t) &= \sum_{k=0}^N b_k L_k(t) = (b_0 L_0 + b_1 L_1 + \dots, b_N L_N)(t) \\ V_N(t) &= \sum_{k=0}^N c_k L_k(t) = (c_0 L_0 + c_1 L_1 + \dots, c_N L_N)(t) \end{aligned}$$

biçiminde N 'inci dereceye kadar olan bütün Lucas polinomlarının doğrusal kombinasyonu olarak bulunacaktır. Dikkat edilmesi gereken başlıca nokta, enfekte T4 hücrelerine karşılık gelen denklemdeki gecikme teriminden dolayı, bu yaklaşık çözümlere kollokasyon noktalarının dayatılmasıyla elde edilen cebirsel denklemlerde I_N 'ye karşılık gelenlerde V_N 'nin ve T_N 'nin argümanlarının t_i kollokasyon noktalarının değil, $t_i - \tau$ biçiminde olmalarıdır. Böylece, bu cebirsel denklemler $i = 1, 2, \dots, N$ için

$$\begin{aligned} \frac{dT_N}{dt}(t_i) &= s - \mu_T T_N(t_i) + r T_N(t_i) \left(1 - \frac{T_N(t_i) + I_N(t_i)}{T_{\max}} \right) - k_1 V_N(t_i) T_N(t_i), \\ \frac{dI_N}{dt}(t_i) &= k_2 V_N(t_i - \tau) T_N(t_i - \tau) - \mu_I I_N(t_i), \\ \frac{dV_N}{dt}(t_i) &= N_v \mu_b I_N(t_i) - k_1 V_N(t_i) T_N(t_i) - \mu_V V_N(t_i). \end{aligned} \quad (3.26)$$

cebirsel denklemleri elde edilecektir. Ayrıca $0 \leq t \leq \tau$ için sistemin davranışı $-\tau \leq t \leq 0$ aralığının tamamı boyunca davranışının bilgisini gerektirdiğinden, başlangıç koşullarının yalnızca $t = 0$ anında değil $[-\tau, 0]$ aralığının tamamı boyunca verildiğini hatırlayalım. Öte yandan N 'inci dereceden bir polinom bir aralık boyunca sabit bir değere sahip olamaz. Bu sebeple, başlangıç koşulları basitçe $T_N(0) = T_0, I_N(0) = 0, V_N(0) = V_0$ olarak kabul edilecektir. Böylece, başlangıç koşullarına karşılık gelen denklemler, gecikmesiz modelde olduğu gibi

$$\begin{aligned} T_N(0) &= a_0 L_0(0) + a_1 L_1(0) + \dots + a_N L_N(0) = T_0 \\ I_N(0) &= b_0 L_0(0) + b_1 L_1(0) + \dots + b_N L_N(0) = 0 \\ V_N(0) &= c_0 L_0(0) + c_1 L_1(0) + \dots + c_N L_N(0) = V_0 \end{aligned}$$

şeklinde olacaktır. Bu üç denklemin (3.26) ile verilen $3N$ adet denkleme eklenmesiyle elde edilen $3N + 3$ denklemlik sistemin çözülmesiyle a_i, b_i, c_i bilinmeyenleri ve dolayısıyla yaklaşık çözümler elde edilecektir.

3.6. Sonuçların Değerlendirilmesinde İzlenecek Yöntem

Bu bölümde, yaklaşık çözümler elde edildikten sonra bu çözümlerin isabet oranının ölçülmesi sırasında nasıl bir yol izleneceği tartışılacaktır. Bu tez boyunca ele alınacak problemlerin çözümleri MATLAB programlama dili kullanılarak yapılacaktır. Bu iş için, MATLAB programlama dilindeki gömülü yordamlardan biri olan `fsolve` komutu kullanılacaktır. Bu komut, seçilen belli bir N değerine karşılık gelen doğrusal olmayan sistemi bir vektörel fonksiyon içeren ayrı bir dosya olarak kabul eder ve sistemi istenen hassasiyetle çözer. Bizim problemimizde, (3.15) yaklaşık çözümlerinin kollokasyon noktalarında denklem sistemini sağlaması koşulunun ortaya çıkardığı (3.11) ile verilen doğrusal olmayan cebirsel denklemleri ve başlangıç koşullarına karşılık gelen (3.12) denklemlerini içeren bir MATLAB dosyası oluşturulmuştur. Ardından, `fsolve` komutunun uygun bir başlangıç tahminiyle bu MATLAB dosyası üzerinde çalıştırılmasıyla a_i, b_i, c_i katsayıları ve dolayısıyla T_N, I_N, V_N yaklaşık çözümleri elde edilmiştir. Burada dikkat edilmesi gereken bir nokta, oluşan $3N + 3$ bilinmeyenli cebirsel denklem sisteminin doğrusal olmaması sebebiyle birden fazla çözüme sahip olabileceği hususudur. Eğer sistemin bütün çözümleri bulunmak isteniyorsa, oluşturulan MATLAB dosyasına `fsolve` yerine `vpasolve` komutu uygulanabilir.

Herhangi bir problemin herhangi bir sayısal yöntemle elde edilen çözümlerinin ne kadar isabetli olduğunu ölçmeye yarayan en doğrudan yöntem, p tam çözümü p^* yaklaşık çözümü göstermek üzere, $|p - p^*|$ ile hesaplanan mutlak hatadır. Öte yandan bu tezin konusunu oluşturan HIV ile enfekte olma probleminin tam çözümü bilinmemektedir. Bu durumda elde ettiğimiz yaklaşık çözümlerin gerçek çözüme ne kadar yakın olduğunu anlamak için bunları orijinal problemde bilinmeyen fonksiyonların yerine yazdığımızda geriye kalan ifadelerin büyüklüğünü göz önüne alacağız. Daha açık bir ifadeyle, T_N, I_N, V_N elde ettiğimiz yaklaşık çözümler olmak üzere,

$$\begin{aligned} R[T_N](t) &= \frac{dT_N}{dt}(t) - s + \mu_T T_N(t) - r T_N(t) \left(1 - \frac{T_N(t) + I_N(t)}{T_{\max}} \right) + k_1 V_N(t) T_N(t), \\ R[I_N](t) &= \frac{dI_N}{dt}(t) - k_2 V_N(t) T_N(t) + \mu_I I_N(t), \\ R[V_N](t) &= \frac{dV_N}{dt}(t) - N_v \mu_b I_N(t) + k_1 V_N(t) T_N(t) + \mu_V V_N(t) \end{aligned}$$

ifadelerini inceleyeceğiz. Buradaki $R[T_N](t)$, $R[I_N](t)$ ve $R[V_N](t)$ fonksiyonlarına, sıra-

sayı T_N , I_N ve V_N fonksiyonlarına ilişkin “*rezidüel (fonksiyon)*” denir. Böylece, belli bir N değeri için elde ettiğimiz T_N , I_N , V_N yaklaşık çözümlerinin isabet oranını değerlendirmek için bu rezidüellerin mutlak değerleri olan $|R[T_N](t)|$, $|R[I_N](t)|$, $|R[V_N](t)|$ fonksiyonlarının büyüklüğüne bakacağız. Problemin tam çözümlerinin mutlak rezidüleri 0’a eşit olacağından, belli bir yaklaşık çözümün mutlak rezidüeli ne kadar küçük ise o yaklaşık çözümün o kadar isabetli olacağını varsayacağız. Ayrıca, N parametresinin değerini yükselttikçe artan hesap süresine karşılık olarak bu yeni değere karşılık gelen yaklaşık çözümlerin daha isabetli olmasını beklemek gerekir. Bu durumu daha açık bir şekilde görebilmek için farklı N değerleriyle elde edilen yaklaşık çözümlerin mutlak rezidüellerini aynı grafikte çizecek ve daha büyük N değerlerine karşılık gelen mutlak rezidüellerin daha küçük olup olmadığını kontrol edeceğiz.

(1.4) probleminin tam çözümü bilinmemekle beraber, elde edeceğimiz yaklaşık çözümleri mutlak rezidüellerine bakmanın yanı sıra belli bir referans noktası ile karşılaştırmak da faydalı olacaktır. Bu iş için MATLAB programlama dilindeki gömülü `ode45` komutunu kullanacağız. Bu komut, herhangi bir adi diferansiyel denklem sistemini Runge-Kutta-Fehlberg yöntemini kullanarak istenen aralıkta çözer. Sonuç olarak, `ode45` komutuyla bulunan yaklaşık çözümler sırasıyla $T_{RK}(t)$, $I_{RK}(t)$, $V_{RK}(t)$ ile gösterilmek üzere, bu yaklaşık çözümlere kıyasla yapılan

$$\begin{aligned} e_{RK}[T_N(t)] &:= |T_N(t) - T_{RK}(t)|, \quad e_{RK}[I_N(t)] := |I_N(t) - I_{RK}(t)|, \\ e_{RK}[V_N(t)] &:= |V_N(t) - V_{RK}(t)| \end{aligned}$$

yaklaşık hataların değeri de bize yaklaşık çözümlerin isabet oranı hakkında fikir verecektir. Söz konusu karşılaştırma işi, Runge-Kutta-Fehlberg çözümleri ile farklı N değerleriyle elde edilen yaklaşık çözümlerin her birinin belli t anlarındaki değerlerinin farklı sütunlara yazıldığı tablolar yardımıyla yapılacaktır.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu bölüm, Perelson'un orijinal (1.4) modeli ile bu problemin gecikmeli versiyonu olan (1.5) modeline ilişkin olarak elde ettiğimiz uygulama sonuçlarının incelenmesine ayrılmıştır. Bu yapılırken Perelson vd. (1993) ve Culshaw ve Ruan (2000) çalışmalarında kullanılan iki ayrı parametre seti baz alınacaktır.

4.1. Gecikmesiz Modele İlişkin Uygulama Sonuçları

Bu alt bölümde T4 hücrelerinin HIV ile enfekte olmasına ilişkin (1.4) problemi iki farklı parametre seti kullanılmasıyla elde edilen yaklaşık çözümler incelenecektir.

Örnek 4.1. Bu örnekte şu parametre değerleri kullanılacaktır: $s = 10 \text{ gün}^{-1}\text{mm}^{-3}$, $\mu_T = 0.02 \text{ gün}^{-1}$, $r = 0.03 \text{ gün}^{-1}$, $T_{\max} = 1500 \text{ mm}^{-3}$, $k_1 = 2.4 \times 10^{-5} \text{ mm}^3 \text{ gün}^{-1}$, $k_2 = 2 \times 10^{-5} \text{ mm}^3 \text{ gün}^{-1}$, $\mu_I = 0.26 \text{ gün}^{-1}$, $N_v = 1000$, $\mu_b = 0.24 \text{ gün}^{-1}$, $\mu_V = 2.4 \text{ gün}^{-1}$. Böylece, problem aşağıdaki gibi olur:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= 10 - 0.02T + 0.03T \left(1 - \frac{T+I}{1500}\right) - 0.000024VT, \\ \frac{dI}{dt} &= 0.00002VT - 0.26I, \\ \frac{dV}{dt} &= 1000 \cdot (0.24)I - 0.000024VT - 2.4V, \\ T(0) &= 1000, I(0) = 0, V(0) = 0.001. \end{aligned} \tag{4.1}$$

Bu parametre setinde dikkat edilmesi gereken bir nokta zaman birimi olarak gün seçilmiş olmasıdır. Problem (4.1)'in Lucas kollokasyon yöntemiyle çözülmesinde zaman aralığını $t = 0$ ile $t = 1500$ günleri arası olarak belirleyeceğiz. Böylece, yöntemin uygulanışındaki T_{son} parametresi $T_{\text{son}} = 1500$ olarak belirlenmiştir. Yöntem $N = 2$ 'den $N = 10$ 'a kadar bütün N değerleri için uygulanmıştır. Örneğin $N = 2$ için elde edilen doğrusal olmayan denklem sistemi aşağıdaki gibidir:

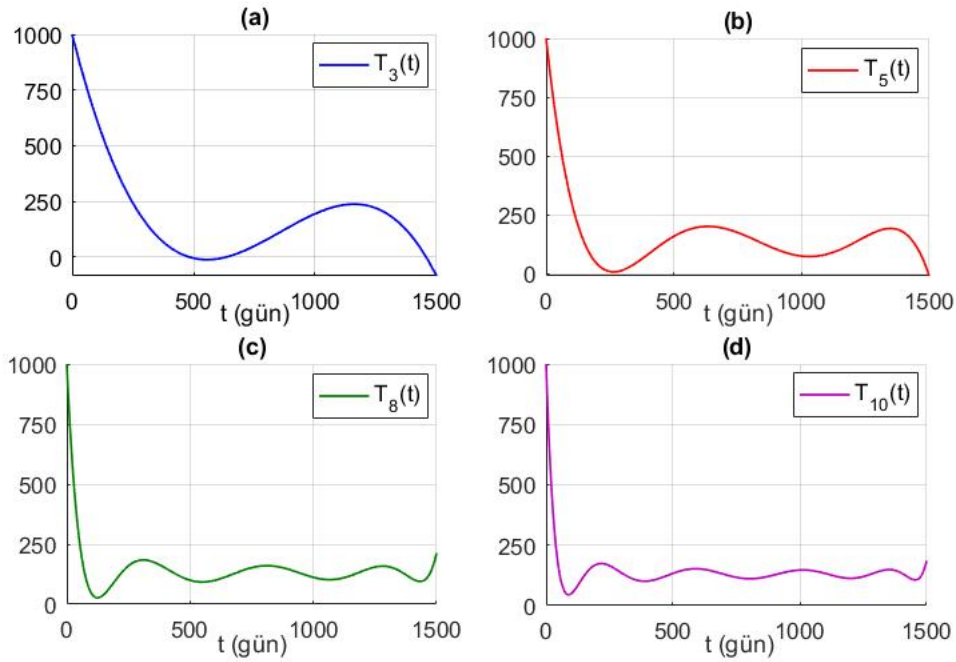
$$\begin{aligned} &0.02a_0 + 5.5a_1 + 4125.02a_2 - 0.00008a_0^2 - 0.06a_0a_1 - 45.00016a_0a_2 - 16875.06a_1a_2 - 11.25a_1^2 \\ &- 6328170a_2^2 - 0.00008a_0b_0 - 0.03a_0b_1 - 22.50000008a_0b_2 - 0.03a_1b_0 - 11.25a_1b_1 - 8437.53a_1b_2 \\ &- 22.500008a_2b_0 - 8437.53a_2b_1 - 6328170a_2b_2 - 0.000096a_0c_0 - 0.036a_0c_1 - 27.00009a_0c_2 - 0.036a_1c_0 \\ &- 13.5a_1c_1 - 10125.03a_1c_2 - 27.00009a_2c_0 - 10125.03a_2c_1 - 7593804a_2c_2 = -10 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& -0.52b_0 - 197b_1 - 147750.5b_2 + 0.00008a_0c_0 + 0.03a_0c_1 + 22.50008a_0c_2 + 0.03a_1c_0 + 11.25a_1c_1 \\
& + 8437.53a_1c_2 + 22.50008a_2c_0 + 8437.53a_2c_1 + 6328170a_2c_2 = 0 \\
& 480b_0 + 180000b_1 + 135000480b_2 - 4.8c_0 - 1802c_1 - 1351504c_2 - 0.000096a_0c_0 - 0.036a_0c_1 \\
& - 27.000096a_0c_2 - 0.036a_1c_0 - 13.5a_1c_1 - 10125.03a_1c_2 - 27.00009a_2c_0 - 10125.03a_2c_1 - 7593804a_2c_2 = 0 \\
& 0.02a_0 + 13a_1 + 19500.02a_2 - 0.00008a_0^2 - 0.12a_0a_1 - 180.0001a_0a_2 - 135000.1a_1a_2 - 45a_1^2 \\
& - 101250180a_2^2 - 0.00008a_0b_0 - 0.06a_0b_1 - 90.00008a_0b_2 - 0.06a_1b_0 - 45a_1b_1 - 67500.06a_1b_2 \\
& - 90.00008a_2b_0 - 67500.06a_2b_1 - 101250180a_2b_2 - 0.000096a_0c_0 - 0.072a_0c_1 - 108a_0c_2 - 0.072a_1c_0 \\
& - 54a_1c_1 - 81000.07a_1c_2 - 108a_2c_0 - 81000.07a_2c_1 - 121500216a_2c_2 = -10 \\
& -0.52b_0 - 392b_1 - 588000.5b_2 + 0.00008a_0c_0 + 0.06a_0c_1 + 90.00008a_0c_2 + 0.06a_1c_0 + 45a_1c_1 \\
& + 67500.06a_1c_2 + 90.00008a_2c_0 + 67500.06a_2c_1 + 101250180a_2c_2 = 0 \\
& 480b_0 + 360000b_1 + 540000480b_2 - 4.8c_0 - 3602c_1 - 5403004c_2 - 0.000096a_0c_0 - 0.072a_0c_1 \\
& - 108a_0c_2 - 0.072a_1c_0 - 54a_1c_1 - 81000.07a_1c_2 - 108a_2c_0 - 81000.07a_2c_1 - 121500216a_2c_2 = 0 \\
& 2a_0 + 2a_2 = 1000 \\
& 2b_1 + 2b_3 = 0 \\
& 2c_1 + 2c_3 = 0.001
\end{aligned}$$

Denklemlerin yazılmasında 7 anlamlı figür kullanılmıştır. İlk 3 denklem $t_1 = 750$ kollokasyon noktasına, ikinci 3 denklem $t_2 = 1500$ kollokasyon noktasına, son 3 denklem ise başlangıç koşullarına karşılık gelmektedir. Bu doğrusal olmayan denklem sisteminin çözülmesiyle, bilinmeyen katsayılar

$$\begin{aligned}
a_0 &= 499.9987, a_1 = -2.317731, a_2 = 0.001286996, b_0 = 0.00005212386, b_1 = 0.0935302, \\
b_2 &= -0.00005212386, c_0 = 0.005706582, c_1 = 9.342034, c_2 = -0.005206582
\end{aligned}$$

olarak bulunur. Bu katsayılar kullanılarak, $N = 2$ seçimine karşılık gelen yaklaşık çö-



Şekil 4.1. Örnek (4.1) için (a) $N = 3$, (b) $N = 5$, (c) $N = 8$, (d) $N = 10$ değerlerine karşılık gelen sağlıklı hücre popülasyonu T_N 'nin ilk 1500 gün için grafikleri

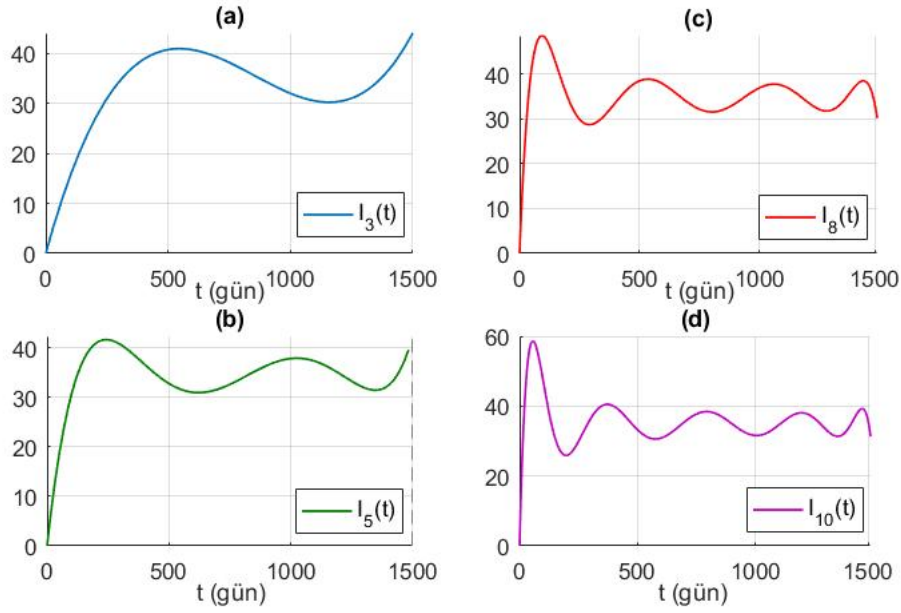
zümeler

$$\begin{aligned}
 T_2(t) &= a_0 L_0(t) + a_1 L_1(t) + a_2 L_2(t) \\
 &= 0.001286996t^2 - 2.317731t + 1000, \\
 I_2(t) &= b_0 L_0(t) + b_1 L_1(t) + b_2 L_2(t) \\
 &= -0.00005212386t^2 + 0.09353022t, \\
 V_2(t) &= c_0 L_0(t) + c_1 L_1(t) + c_2 L_2(t) \\
 &= -0.005206582t^2 + 9.342034t + 0.001
 \end{aligned}$$

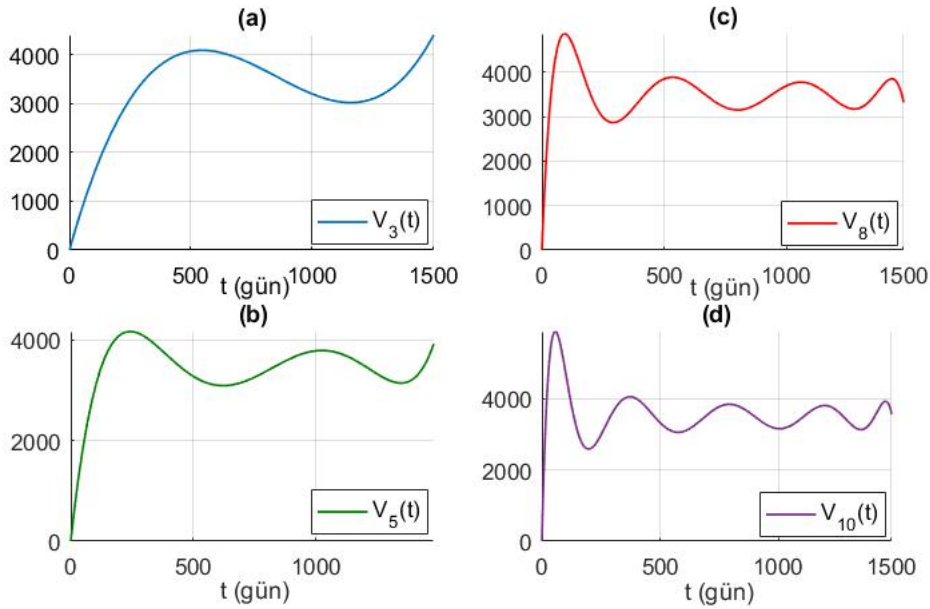
olarak elde edilir. Aynı işlemleri 10'a kadar olan diğer N değerleri için de gerçekleştirdik. Sonuçta elde edilen yaklaşık çözümlerin bazı N değerleri için grafikleri Şekil 4.1., 4.2. ve 4.3.'te gösterilmiştir.

Şekil 4.4.'te ilk 50 gün için sağlıklı ve enfekte hücre ile serbest virüs popülasyonları birlikte gösterilmiştir. Beklendiği gibi serbest virüsle birlikte enfekte hücre popülasyonu da artmakta, sağlıklı hücre popülasyonu ise azalmaktadır. Belli bir noktadan sonra bu durumu grafik üzerinde gözlemlemek zorlaştığı için ilk 50 günden sonrasına yer verilmiştir.

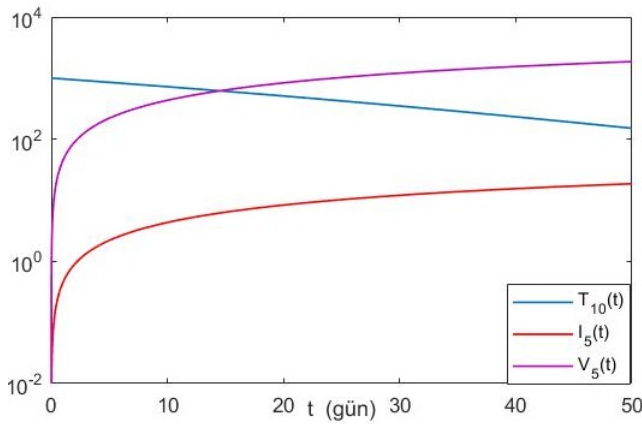
Elde ettiğimiz çözümlerin gerçeğe ne kadar uygun olduğunu ölçmek için Bölüm 3.6.'da



Şekil 4.2. Örnek (4.1) için (a) $N = 3$, (b) $N = 5$, (c) $N = 8$, (d) $N = 10$ değerlerine karşılık gelen enfekte hücre popülasyonu I_N 'nin ilk 1500 gün için grafikleri



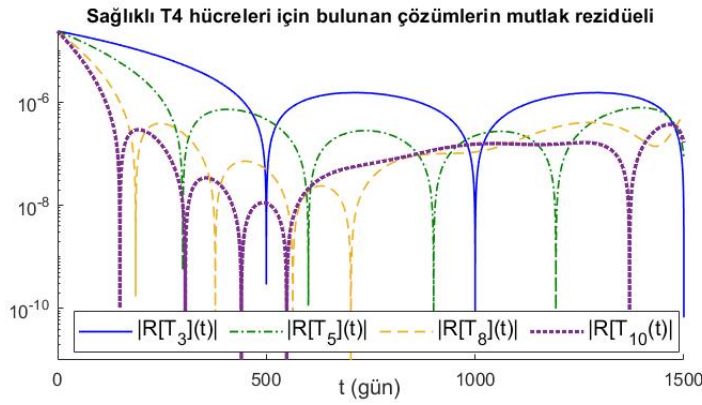
Şekil 4.3. Örnek (4.1) için (a) $N = 3$, (b) $N = 5$, (c) $N = 8$, (d) $N = 10$ değerlerine karşılık gelen serbest virüs popülasyonu V_N 'nin ilk 1500 gün için grafikleri



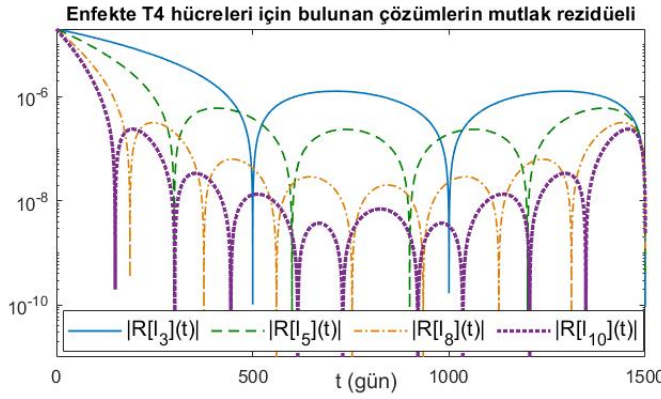
Şekil 4.4. Örnek (4.1) için sağlıklı, enfekte hücre yoğunlukları ve serbest virüs popülasyonunun ilk 50 gün için birlikte grafikleri

tanımladığımız $R[T_N]$, $R[I_N]$ ve $R[V_N]$ rezidüellerinden yararlanacağız. Bunlar farklı N değerleriyle elde ettiğimiz T_N, I_N ve V_N yaklaşık çözümlerinin sistem (1.4)'te yazılmasıyla elde edilen fonksiyonlardır. Dolayısıyla bu rezidüellerin mutlak değerleri ne kadar küçük olursa karşılık gelen yaklaşık çözümler o kadar isabetli kabul edilecektir. Şekil 4.5., 4.6. ve 4.7.'de söz konusu mutlak rezidüellerin grafikleri $N = 3, 5, 8, 10$ değerleri için görülmektedir. Genel olarak N değeri arttıkça (Serbest virüs popülasyonuna karşılık gelen rezidüellerin $N = 8$ 'den $N = 10$ 'a çıkarken sergilediği davranış hariç) mutlak rezidüel değerlerinin sıfıra yaklaştığı görülmektedir. Aynı durum, söz konusu değerlerin listelendiği Çizelge 4.1., 4.2. ve 4.3.'ten de anlaşılmaktadır. Çizelgeler yorumlanırken, seçilen t değerinin belli bir N için kollokasyon noktasına denk gelmesi durumunda, o N değerine karşılık gelen mutlak rezidüel değerinin daha büyük N değerlerine karşılık gelene kıyasla daha küçük olmasının kollokasyon yönteminin doğasından kaynaklandığı göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, $t = 500$ değeri $N = 3$ için bir kollokasyon noktası olduğundan, $|R[T_3](500)|$ değeri, çizelgede bu değerin sağında kalan $|R[T_5](500)|$, $|R[T_8](500)|$ ve $|R[T_{10}](500)|$ değerlerine göre daha küçük olmaktadır. Aynı zamanda şekillerde de göze çarpan bu durum, genel olarak daha büyük N değerlerine daha küçük mutlak rezidüel değerlerinin karşılık geldiği gerçeğini değiştirmemektedir. Dolayısıyla, N değerini arttırdıkça bulunan yaklaşık çözümlerin daha isabetli olduğu anlaşılmaktadır.

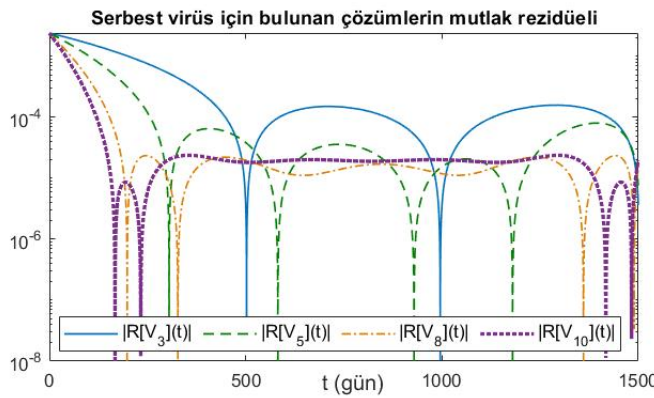
Bulduğumuz yaklaşık çözümlerin gerçeğe uygunluğunu ölçmenin bu çözümlerin mutlak rezidüellerini göz önüne almaktan başka yöntemleri de vardır. Bu yöntemlerden biri,



Şekil 4.5. Örnek (4.1) için $N = 3, 5, 8, 10$ değerlerine karşılık gelen yaklaşık sağlıklı hücre popülasyonu T_N 'nin ilk 1500 gün için mutlak rezidüelleri



Şekil 4.6. Örnek (4.1) için $N = 3, 5, 8, 10$ değerlerine karşılık gelen yaklaşık enfekte hücre popülasyonu I_N 'nin ilk 1500 gün için mutlak rezidüelleri



Şekil 4.7. Örnek (4.1) için $N = 3, 5, 8, 10$ değerlerine karşılık gelen yaklaşık serbest virüs popülasyonu V_N 'nin ilk 1500 gün için mutlak rezidüelleri

Çizelge 4.1. Örnek 4.1 için çeşitli N değerleriyle bulunmuş sağlıklı T4 hücresi popülasyonunun $|R[T_N](t)|$ mutlak rezidüelinin bazı t günleri için değerleri

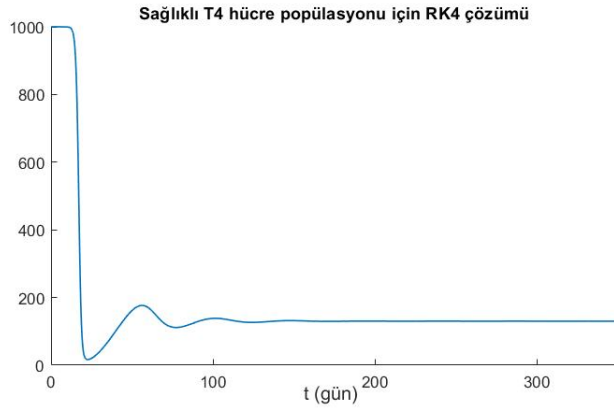
t	$N = 3$	$N = 5$	$N = 8$	$N = 10$
0	2.4×10^{-5}	2.4×10^{-5}	2.401×10^{-5}	2.401×10^{-5}
250	7.5×10^{-6}	1.109×10^{-6}	3.86×10^{-7}	1.46×10^{-7}
500	8.834×10^{-10}	4.63×10^{-7}	4.924×10^{-8}	1.102×10^{-8}
750	1.501×10^{-6}	2.794×10^{-7}	3.229×10^{-8}	6.485×10^{-8}
1000	8.95×10^{-10}	2.24×10^{-7}	1.081×10^{-7}	1.546×10^{-7}
1250	1.499×10^{-6}	2.563×10^{-7}	3.981×10^{-7}	1.646×10^{-7}
1500	1.018×10^{-9}	8.486×10^{-8}	6.005×10^{-7}	1.642×10^{-7}

Çizelge 4.2. Örnek 4.1 için çeşitli N değerleriyle bulunmuş enfekte T4 hücresi popülasyonunun $|R[I_N](t)|$ mutlak rezidüelinin bazı t günleri için değerleri

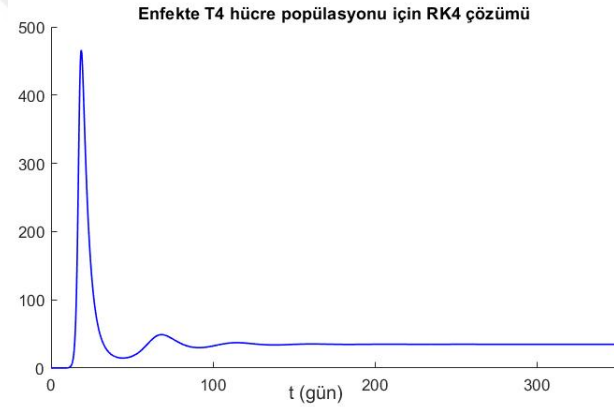
t	$N = 3$	$N = 5$	$N = 8$	$N = 10$
0	2×10^{-5}	2×10^{-5}	2×10^{-5}	2×10^{-5}
250	6.25×10^{-6}	9.261×10^{-7}	3.18×10^{-7}	1.158×10^{-7}
500	9.087×10^{-11}	3.845×10^{-7}	4.281×10^{-8}	1.314×10^{-8}
750	1.25×10^{-6}	2.34×10^{-7}	1.229×10^{-9}	2.189×10^{-9}
1000	9.087×10^{-11}	1.924×10^{-7}	2.325×10^{-8}	3.286×10^{-9}
1250	1.25×10^{-6}	1.849×10^{-7}	6.212×10^{-8}	2.054×10^{-8}
1500	9.087×10^{-11}	3.579×10^{-10}	1.229×10^{-9}	2.189×10^{-9}

Çizelge 4.3. Örnek 4.1 için çeşitli N değerleriyle bulunmuş serbest virüs popülasyonunun $|R[V_N](t)|$ mutlak rezidüelinin bazı t günleri için değerleri

t	$N = 3$	$N = 5$	$N = 8$	$N = 10$
0	2.42×10^{-3}	2.416×10^{-3}	2.409×10^{-3}	2.404×10^{-3}
250	7.589×10^{-4}	1.192×10^{-4}	2.341×10^{-5}	6.009×10^{-6}
500	3.668×10^{-6}	3.864×10^{-5}	1.978×10^{-5}	1.825×10^{-5}
750	1.474×10^{-4}	3.584×10^{-5}	1.451×10^{-5}	1.956×10^{-5}
1000	3.668×10^{-6}	1.551×10^{-5}	1.188×10^{-5}	2.021×10^{-5}
1250	1.547×10^{-4}	2.993×10^{-5}	2.21×10^{-5}	2.226×10^{-5}
1500	3.668×10^{-6}	7.616×10^{-6}	1.451×10^{-5}	1.956×10^{-5}



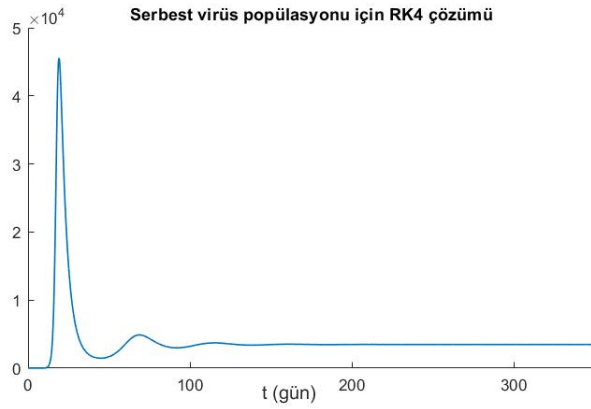
Şekil 4.8. Örnek (4.1) için Runge-Kutta 4 yöntemiyle bulunan sağlıklı hücre popülasyonunun ilk bir yıl için grafiği



Şekil 4.9. Örnek (4.1) için Runge-Kutta 4 yöntemiyle bulunan enfekte hücre popülasyonunun ilk bir yıl için grafiği

çözülme istenen tipte problemler için güvenilir sonuçlar verdiği bilinen bir sayısal yöntemden yararlanmaktır. Biz bu amaçla 4'üncü mertebeden Runge-Kutta(RK4) yöntemini seçtik ve MATLAB'ın standart kütüphanesinde bulunan `ode45` komutunu kullanarak sistem (1.4)'i RK4 yöntemiyle ilk 1500 gün için çözdük. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.8., 4.9. ve 4.10.'da sunulmuştur. Yaklaşık 100'üncü günden itibaren sağlıklı ve enfekte hücre popülasyonlarının sırasıyla 130 ve 35 değerlerinde sabitlendiği görülmektedir. Serbest virüs popülasyonu ise aynı zamandan itibaren yaklaşık olarak 3500'de sabitlenmektedir.

RK4 yöntemiyle elde edilen T_{RK} , I_{RK} ve V_{RK} çözümleri tam çözümler olmamakla beraber, elde ettiğimiz yaklaşık çözümleri bunlarla karşılaştırmak N 'nin büyüyen değerleri için hatanın nasıl değiştiğiyle ilgili olarak bize fikir verebilir. Daha açık bir ifadeyle,



Şekil 4.10. Örnek (4.1) için Runge-Kutta 4 yöntemiyle bulunan serbest virüs popülasyonunun ilk bir yıl için grafiği

Çizelge 4.4. Örnek 4.1’de sağlıklı T4 hücresi popülasyonu için çeşitli N değerleriyle bulunmuş T_N yaklaşık çözümlerinin ve RK4 çözümünün bazı t günleri için değerleri

t	$N = 3$	$N = 5$	$N = 8$	$N = 10$	RK4
300	157.56	15.095	183.78	133.48	130.167
600	-8.3358	198.22	99.416	152.31	130.169
900	138.43	104.02	145.29	127.07	130.168
1200	234.02	128.04	138.36	112.87	130.167
1500	-85.399	-9.6794	212.69	186.36	130.170

yaklaşık çözümlerle RK4 çözümleri arasındaki fark şeklinde tanımlanan

$$e_{RK}[T_N(t)] := |T_N(t) - T_{RK}(t)|, \quad e_{RK}[I_N(t)] := |I_N(t) - I_{RK}(t)|,$$

$$e_{RK}[V_N(t)] := |V_N(t) - V_{RK}(t)|$$

yaklaşık hatalarına bakacağız. Bu hatalar, $N = 3, 5, 8, 10$ seçimleriyle elde edilmiş olan yaklaşık çözümlerin ve RK4 çözümlerinin seçilmiş t günlerindeki değerlerinin birlikte verildiği Çizelge 4.4., 4.5. ve 4.6.’ya bakılarak anlaşılabilir. Çizelgelerde sağa doğru gidildikçe, yani N değeri büyüdükçe yaklaşık çözümlerin genel olarak RK4 çözümlerine yaklaştığı görülüyor. Dolayısıyla, kollokasyon noktası sayısı N arttıkça, bulduğumuz yaklaşık çözümlerin daha isabetli hale geldiği yorumu yapılabilir. Bu durum, bu yaklaşık çözümlerin mutlak rezidüellerinden yola çıkarak vardığımız sonuçla uyumludur.

Ayrıca 4.1’de sağlıklı T4 hücrelerinin mutlak rezidüellerini yorumlarken bazı aralıklarda küçük N değerleri için iyi sonuçların geldiğini görmekteyiz. Yine de, istenmesi durumunda basit bir prosedüre başvurularak bütün zaman dilimlerinde en isabetli çözüm-

Çizelge 4.5. Örnek 4.1’de enfekte T4 hücresi popülasyonu için çeşitli N değerleriyle bulunmuş I_N yaklaşık çözümlerinin ve RK4 çözümünün bazı t günleri için değerleri

t	$N = 3$	$N = 5$	$N = 8$	$N = 10$	RK4
300	34.352	40.756	28.804	36.231	34.851
600	40.738	31.042	37.761	30.831	34.846
900	34.356	36.458	33.535	35.014	34.847
1200	30.408	34.830	33.787	38.070	34.848
1500	44.095	42.406	30.188	31.284	34.843

Çizelge 4.6. Örnek 4.1’de serbest virüs popülasyonu için çeşitli N değerleriyle bulunmuş V_N yaklaşık çözümlerinin ve RK4 çözümünün bazı t günleri için değerleri

t	$N = 3$	$N = 5$	$N = 8$	$N = 10$	RK4
300	3431.8	4072.4	2872.7	3617.5	3478.19
600	4069.1	3098.6	3773.0	3077.6	3480.24
900	3430.9	3641.9	3348.3	3497.2	3479.66
1200	3036.4	2818.4	3130.8	3703.5	3478.44
1500	3197.3	3786.1	3321.7	3560.5	3482.63

ler birleştirilerek şimdiye kadar bulunan bütün yaklaşık çözümlerden daha isabetli olan tek bir çözüm elde edilebilir. Bunu Şekil 4.5. üzerinden açıklayalım. Şekilde, yaklaşık ilk 600 gün boyunca hemen hemen her zaman T_{10} çözümünün rezidüelinin en iyi, yaklaşık $600 < t < 850$ için hemen hemen her zaman T_8 çözümünün yaklaşık $850 < t < 1250$ için T_5 çözümünün, $1250 < t < 1500$ için de tekrar T_{10} çözümünün en iyi olduğu görülmektedir. Bu sebeple, T_5 , T_8 ve T_{10} yaklaşık çözümlerinden

$$y_T(t) = \begin{cases} T_{10}(t), & 0 \leq t < 600 \\ T_8(t), & 600 \leq t < 850 \\ T_5(t), & 850 \leq t < 1250 \\ T_{10}(t), & 1250 \leq t \leq 1500 \end{cases}$$

şeklinde oluşturulan y_T çözümü bu üç çözümden de daha isabetlidir. Benzer prosedür enfekte hücre popülasyonu ve serbest virüs popülasyonu için bulunan yaklaşık çözümlere de uygulanarak parçalı y_I ve y_V geliştirilmiş çözümleri elde edilebilir.

Örnek 4.2. Bir önceki örnekte RK4 yöntemiyle elde edilen yaklaşık çözümler, çözümlerin yaklaşık 100’üncü günden itibaren hemen hemen sabitlendiğini düşündürmektedir. Bu sebeple, bu örnekte çözümleri bulacağımız aralığı ilk 1500 gün yerine yaklaşık olarak ilk

bir yıla, yani ilk 360 güne kısıtlayacağız. Ayrıca, enfekte hücrelerin patlaması sonucu ortama saçılan virüs sayısını gösteren N_v parametresinin değerini 1000 yerine 500 alacağız. Diğer parametre değerleri aynı kalacaktır. Böylece, problem aşağıdaki gibi olur:

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= 10 - 0.02T + 0.03T \left(1 - \frac{T+I}{1500}\right) - 0.000024VT, \\ \frac{dI}{dt} &= 0.00002VT - 0.26I, \\ \frac{dV}{dt} &= 500 \cdot (0.24)I - 0.000024VT - 2.4V, \\ T(0) &= 1000, I(0) = 0, V(0) = 0.001.\end{aligned}\tag{4.2}$$

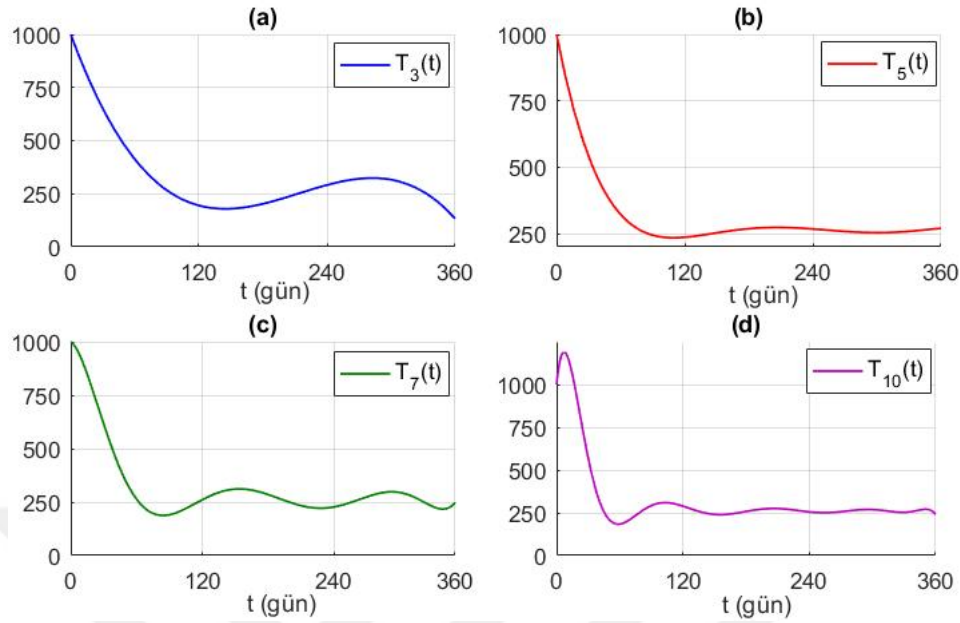
Bu problem de çeşitli N seçimleri ile çözülerek sağlıklı T4 hücreleri, enfekte T4 hücreleri ve serbest virüs popülasyonuna karşılık gelen yaklaşık çözümler elde edilmiştir. Örneğin $N = 3$ seçimi ile elde edilen bilinmeyen katsayılar şu şekildedir:

$$\begin{aligned}a_0 &= 499.9285, a_1 = -13.68112, a_2 = 0.07147391, a_3 = -0.0001115531, \\ b_0 &= 0.006057289, b_1 = 0.9790768, b_2 = -0.006057289, b_3 = 0.00001038347, \\ c_0 &= 0.3027868, c_1 = 48.85848, c_2 = -0.3022868, c_3 = 0.0005181590.\end{aligned}$$

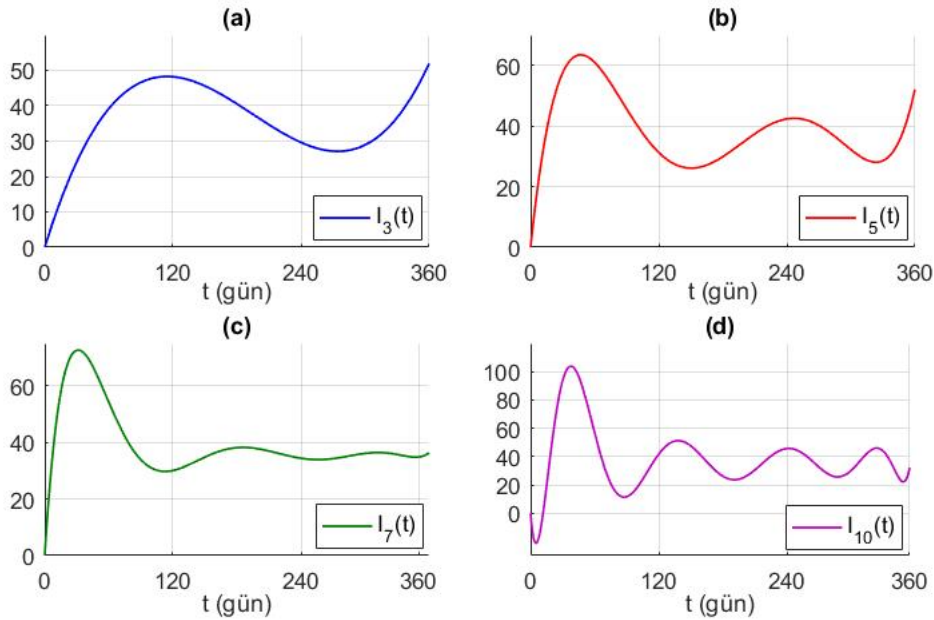
Böylece $N = 3$ seçimine karşılık gelen yaklaşık çözümler

$$\begin{aligned}T_3(t) &= a_0L_0(t) + a_1L_1(t) + a_2L_2(t) + a_3L_3(t) \\ &= -0.0001115531t^3 + 0.07147391t^2 - 13.68146t + 1000, \\ I_3(t) &= b_0L_0(t) + b_1L_1(t) + b_2L_2(t) + b_3L_3(t) \\ &= 0.00001038347t^3 - 0.006057289t^2 + 0.9791080t, \\ V_3(t) &= c_0L_0(t) + c_1L_1(t) + c_2L_2(t) + c_3L_3(t) \\ &= 0.0005181590t^3 - 0.3022868t^2 + 48.86004t + 0.001\end{aligned}$$

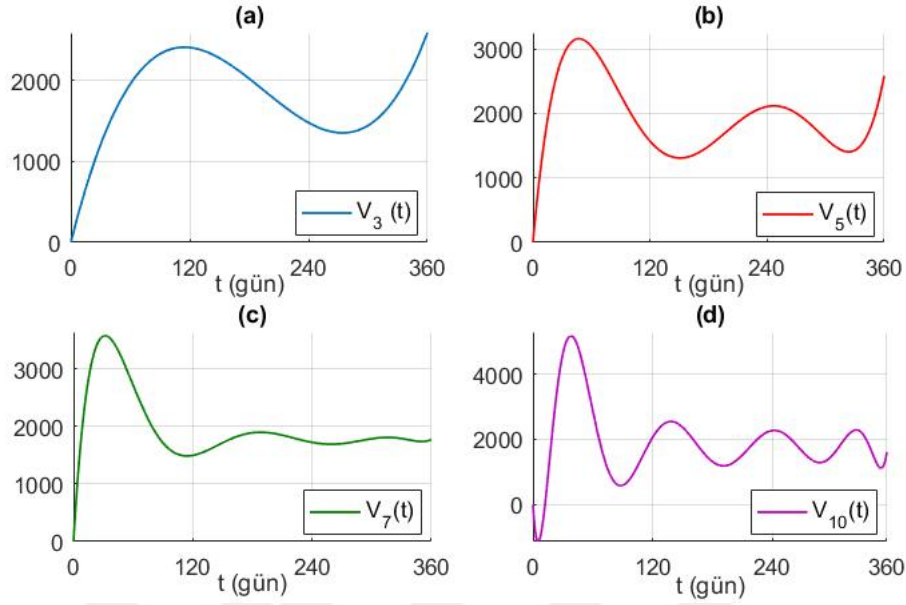
olarak bulunur. İlk örnek problemde olduğu gibi $N = 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$ seçimleri için de yaklaşık çözümler elde ettik. Seçilen bazı N değerleri için elde edilen yaklaşık çözümlerin grafikleri Şekil 4.11., 4.12. ve 4.13.'te gösterilmiştir. Bu yaklaşık çözümlerin isabetliliğini değerlendirmek için ilk örnek problemde olduğu gibi bu çözümlerin rezidüellerini göz önüne alacağız. Bu rezidüellerin grafikleri Şekil 4.15., 4.16. ve 4.17.'de görülmektedir. Bu örnekte de rezidüel değerlerinin N değeri arttıkça kayda değer düzeyde azaldığı anlaşılmaktadır. Aynı mutlak rezidüel değerleri seçilmiş günler için Çizelge 4.7., 4.8. ve



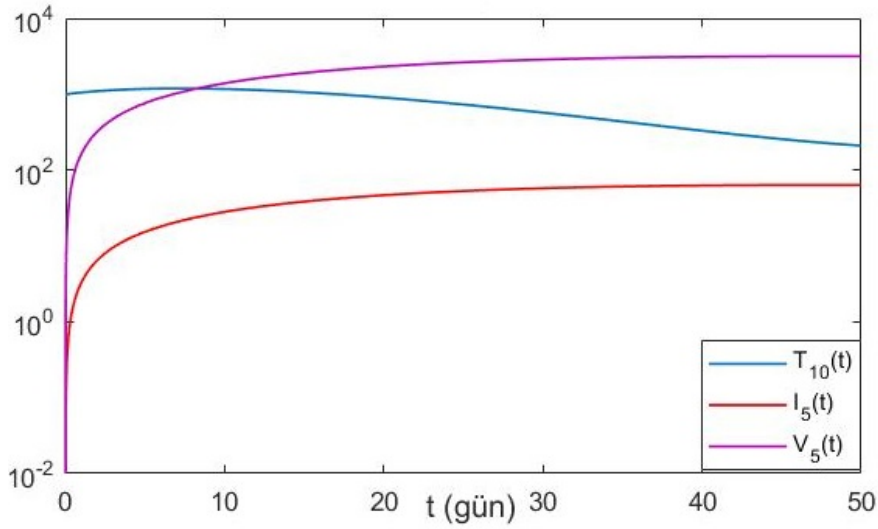
Şekil 4.11. Örnek (4.2) için (a) $N = 3$, (b) $N = 5$, (c) $N = 7$, (d) $N = 10$ değerlerine karşılık gelen sağlıklı hücre popülasyonu T_N 'nin ilk bir yıl için grafikleri



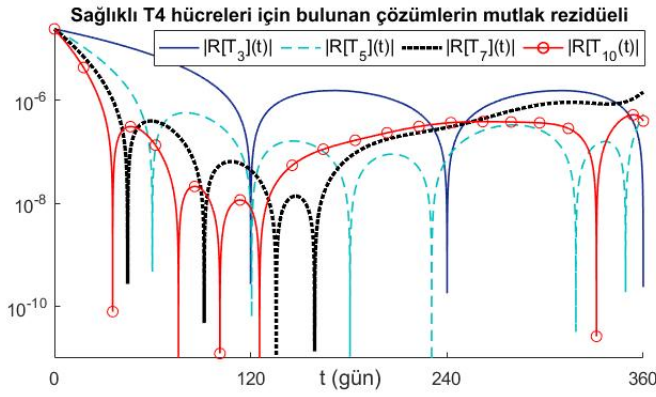
Şekil 4.12. Örnek (4.2) için (a) $N = 3$, (b) $N = 5$, (c) $N = 7$, (d) $N = 10$ değerlerine karşılık gelen enfekte hücre popülasyonu I_N 'nin ilk bir yıl için grafikleri



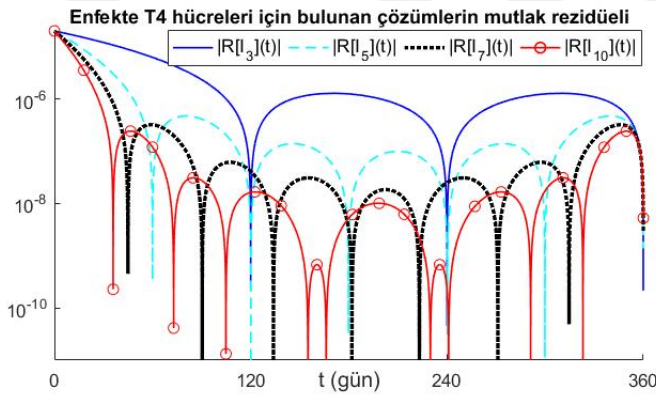
Şekil 4.13. Örnek (4.2) için (a) $N = 3$, (b) $N = 5$, (c) $N = 7$, (d) $N = 10$ değerlerine karşılık gelen serbest virüs popülasyonu V_N 'nin ilk bir yıl için grafikleri



Şekil 4.14. Örnek (4.2) için sağlıklı, enfekte hücre yoğunlukları ve serbest virüs popülasyonunun ilk 50 gün için birlikte grafikleri



Şekil 4.15. Örnek (4.2) için $N = 3, 5, 7, 10$ değerlerine karşılık gelen yaklaşık sağlıklı hücre popülasyonu T_N 'nin ilk bir yıl için mutlak rezidüelleri



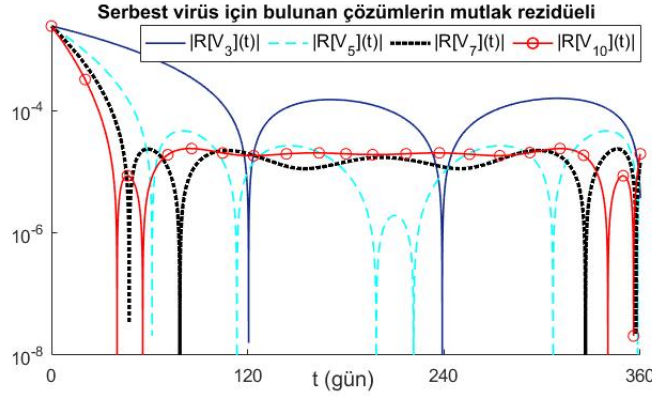
Şekil 4.16. Örnek (4.2) için $N = 3, 5, 7, 10$ değerlerine karşılık gelen yaklaşık enfekte hücre popülasyonu I_N 'nin ilk bir yıl için mutlak rezidüelleri

4.9.'da listelenmiştir. N değeri arttıkça rezidüellerin küçüldüğü gözlemimiz çizelgeler tarafından doğrulanmaktadır.

Şekil 4.14.'te ilk 50 gün için sağlıklı ve enfekte hücre ile serbest virüs popülasyonları birlikte gösterilmiştir.

Bu örnek problemde de elde ettiğimiz yaklaşık çözümlerle karşılaştırmak amacıyla dördüncü mertebeden Runge-Kutta(RK4) yöntemini sistem 4.2'ye uyguladık. Sonuçta elde edilen yaklaşık çözümlerin grafikleri Şekil 4.18.,4.19. ve 4.20.'de görülmektedir. Aşağı yukarı 100'üncü günden itibaren sağlıklı ve enfekte T4 hücre popülasyonlarının sırasıyla 260 ve 35 dolaylarında seyrettiği anlaşılmaktadır. Serbest virüs popülasyonu ise $N_V = 1000$ durumuna göre yaklaşık yarıya inerek 1800 dolaylarında sabitlenmiştir.

RK4 yaklaşık çözümlerini, çeşitli N değerleri için T_N , I_N ve V_N Lucas kollokasyon



Şekil 4.17. Örnek (4.2) için $N = 3, 5, 7, 10$ değerlerine karşılık gelen yaklaşık serbest virüs popülasyonu V_N 'nin ilk bir yıl için mutlak rezidüelleri

Çizelge 4.7. Örnek 4.2 için çeşitli N değerleriyle bulunmuş sağlıklı T4 hücresi popülasyonunun $|R[T_N](t)|$ mutlak rezidüelinin bazı t günleri için değerleri

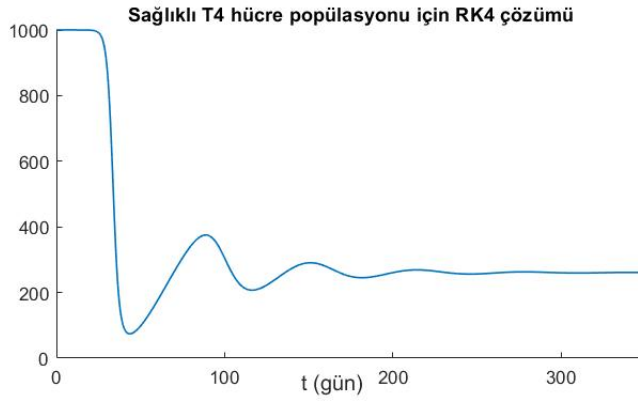
t	$N = 3$	$N = 5$	$N = 7$	$N = 10$
0	2.4×10^{-5}	2.401×10^{-5}	2.401×10^{-5}	2.402×10^{-5}
72	5.375×10^{-6}	4.982×10^{-7}	2.622×10^{-7}	2.349×10^{-8}
144	1.154×10^{-6}	1.61×10^{-7}	1.26×10^{-8}	5.027×10^{-8}
216	7.702×10^{-7}	7.535×10^{-8}	2.164×10^{-7}	2.826×10^{-7}
288	1.342×10^{-6}	3.174×10^{-6}	7.243×10^{-7}	3.723×10^{-7}
360	2.408×10^{-9}	5.334×10^{-7}	1.434×10^{-6}	3.949×10^{-7}

Çizelge 4.8. Örnek 4.2 için çeşitli N değerleriyle bulunmuş enfekte T4 hücresi popülasyonunun $|R[I_N](t)|$ mutlak rezidüelinin bazı t günleri için değerleri

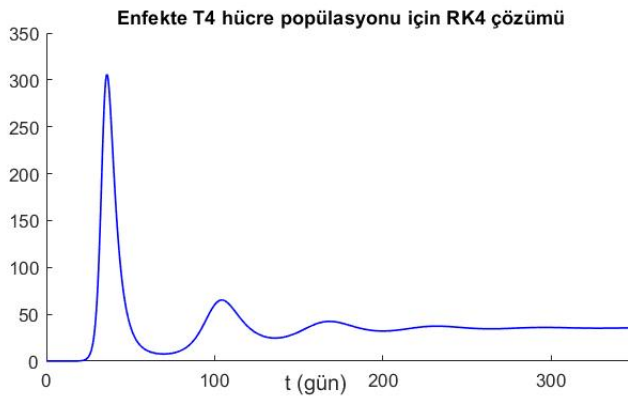
t	$N = 3$	$N = 5$	$N = 7$	$N = 10$
0	2×10^{-5}	2×10^{-5}	2×10^{-5}	2×10^{-5}
72	4.48×10^{-6}	4.1×10^{-7}	2.098×10^{-7}	5.256×10^{-9}
144	9.602×10^{-7}	1.384×10^{-7}	2.22×10^{-8}	5.256×10^{-9}
216	6.402×10^{-7}	9.457×10^{-8}	9.908×10^{-9}	5.256×10^{-9}
288	1.12×10^{-6}	1.008×10^{-7}	4.878×10^{-8}	5.256×10^{-9}
360	2.15×10^{-10}	1.378×10^{-9}	2.937×10^{-9}	5.256×10^{-9}

Çizelge 4.9. Örnek 4.2 için çeşitli N değerleriyle bulunmuş serbest virüs popülasyonunun $|R[V_N](t)|$ mutlak rezidüelinin bazı t günleri için değerleri

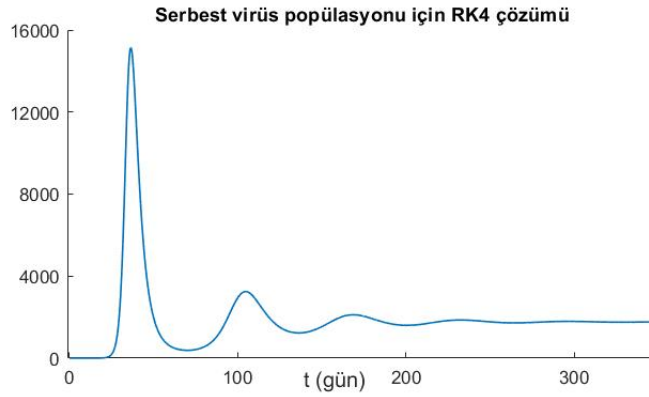
t	$N = 3$	$N = 5$	$N = 7$	$N = 10$
0	2.42×10^{-3}	2.414×10^{-3}	2.409×10^{-3}	2.404×10^{-3}
72	5.45×10^{-4}	3.93×10^{-5}	1.023×10^{-5}	1.96×10^{-5}
144	1.123×10^{-4}	2.662×10^{-5}	1.223×10^{-5}	1.96×10^{-5}
216	7.366×10^{-5}	1.384×10^{-6}	1.607×10^{-5}	1.96×10^{-5}
288	1.39×10^{-4}	2.21×10^{-5}	2.073×10^{-5}	1.96×10^{-5}
360	3.67×10^{-6}	9.82×10^{-6}	1.453×10^{-5}	1.96×10^{-5}



Şekil 4.18. Örnek (4.2) için Runge-Kutta 4 yöntemiyle bulunan sağlıklı hücre popülasyonunun ilk bir yıl için grafiği



Şekil 4.19. Örnek (4.2) için Runge-Kutta 4 yöntemiyle bulunan enfekte hücre popülasyonunun ilk bir yıl için grafiği



Şekil 4.20. Örnek (4.2) için Runge-Kutta 4 yöntemiyle bulunan serbest virüs popülasyonunun ilk bir yıl için grafiği

Çizelge 4.10. Örnek 4.2’de sağlıklı T4 hücresi popülasyonu için çeşitli N değerleriyle bulunmuş T_N yaklaşık çözümlerinin ve RK4 çözümünün bazı t günleri için değerleri

t	$N = 3$	$N = 5$	$N = 7$	$N = 10$	RK4
60	412.32	322.07	263.08	183.79	174.83
120	194.68	236.10	261.59	288.51	210.50
180	202.51	268.47	284.70	257.59	245.40
240	291.23	267.42	227.50	254.94	257.08
300	316.27	253.49	294.44	268.94	260.06
360	133.06	269.96	248.23	258.58	260.66

çözümleriyle karşılaştırarak bu yaklaşık çözümlerin isabetliliğiyle ilgili fikir sahibi olabiliriz. Böylece, ilk örnekte olduğu gibi, elde ettiğimiz yaklaşık çözümlerin çeşitli t anlarındaki değerlerini RK4 çözümlerinin değerleriyle bir arada görmek işe yarayabilir. Bu iş Çizelge 4.10., 4.11. ve 4.12.’de yerine getirilmiştir.

4.2. Gecikmeli Modele İlişkin Uygulama Sonuçları

Örnek 4.3. Bu örnekte bir önceki kısmın ilk örneğindeki parametre değerleri kullanılacaktır. Gecikme parametresi $\tau = 5$ alınacaktır. Böylece, problem aşağıdaki gibi olur:

$$\begin{aligned}
 \frac{dT}{dt} &= 10 - 0.02T + 0.03T \left(1 - \frac{T + I}{1500} \right) - 0.000024VT, \\
 \frac{dI}{dt} &= 0.00002V(t - 5)T(t - 5) - 0.26I, \\
 \frac{dV}{dt} &= 1000 \cdot (0.24)I - 0.000024VT - 2.4V, \\
 T(0) &= 1000, I(0) = 0, V(0) = 0.001.
 \end{aligned} \tag{4.3}$$

Çizelge 4.11. Örnek 4.2’de enfekte T4 hücresi popülasyonu için çeşitli N değerleriyle bulunmuş I_N yaklaşık çözümlerinin ve RK4 çözümünün bazı t günleri için değerleri

t	$N = 3$	$N = 5$	$N = 7$	$N = 10$	RK4
60	39.183	60.981	54.193	56.787	11.198
120	48.210	31.271	30.051	41.609	36.484
180	40.539	29.860	38.143	26.144	38.315
240	29.627	42.339	34.380	45.662	36.792
300	28.930	32.182	36.123	29.985	35.933
360	51.905	52.045	41.485	32.231	35.603

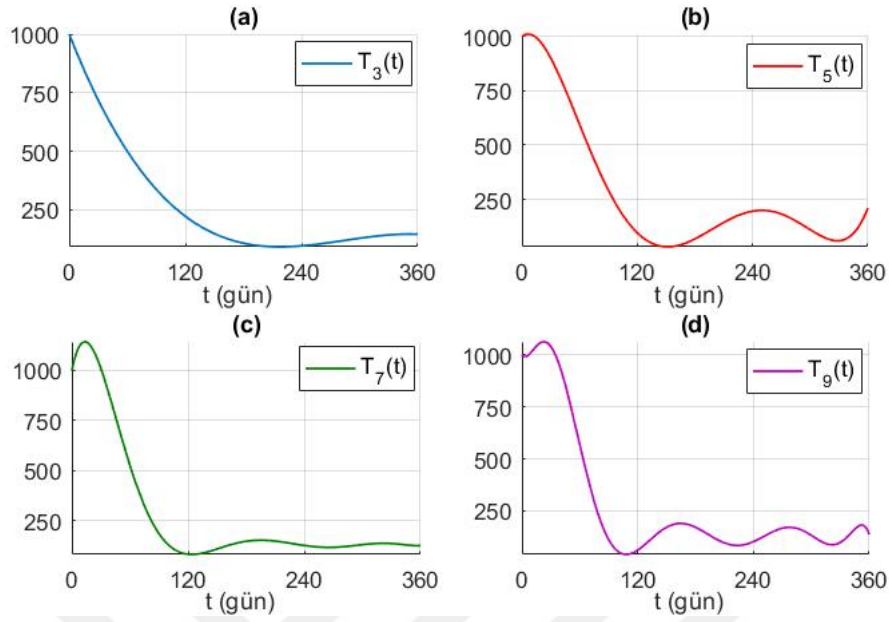
Çizelge 4.12. Örnek 4.2’de serbest virüs popülasyonu için çeşitli N değerleriyle bulunmuş V_N yaklaşık çözümlerinin ve RK4 çözümünün bazı t günleri için değerleri

t	$N = 3$	$N = 5$	$N = 7$	$N = 10$	RK4
60	1955.2	3037.0	2721.1	2878.3	578.80
120	2405.6	1567.8	1499.5	2056.9	1856.6
180	2022.6	1490.5	1893.9	1314.8	1921.0
240	1477.7	2105.7	1725.9	2269.8	1836.2
300	1442.4	1608.7	1789.9	1496.5	1792.7
360	2588.4	2581.9	1777.0	1608.1	1775.6

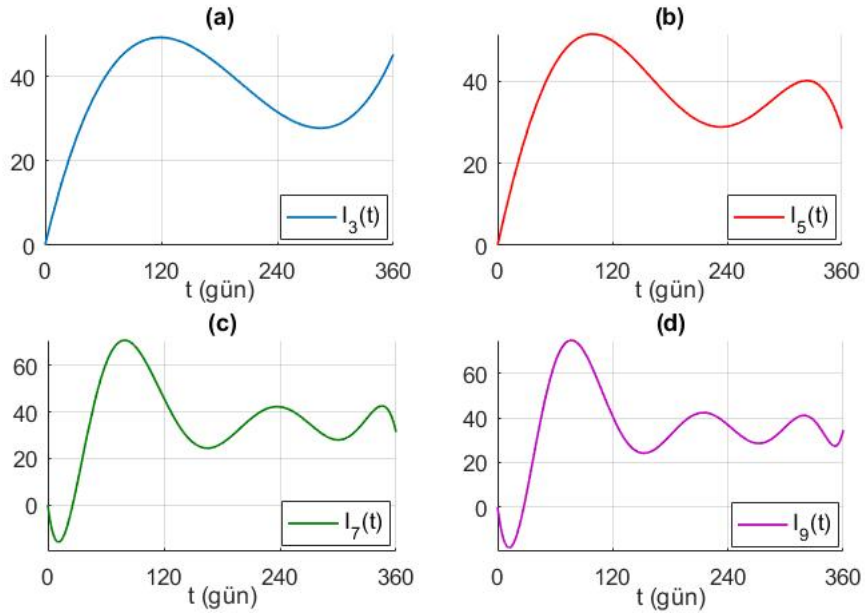
Daha önceki gecikmesiz modele ilişkin iki örnekte yaptığımız gibi, bu gecikmeli modeli de $N = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$ seçimleri için de yaklaşık olarak çözdük. Seçilen bazı N değerleri için elde edilen yaklaşık çözümlerin grafikleri Şekil 4.21., 4.22. ve 4.23.’te gösterilmiştir. Sağlıklı hücre sayısı, gecikmesiz modelin aksine, $N = 3$ durumu hariç, yaklaşık ilk 60 gün boyunca başlangıç değeri olan 1000’in üzerinde seyretmekte, aşağı yukarı bu süre zarfında enfekte hücre ve serbest virüs popülasyonu negatif değerlere düşmektedir. Bu durumun 5 günlük tutulma süresinin etkisi olduğu değerlendirilebilir. Uzun vadede ise bu tutulma süresinin etkisi kalmamakta, üç bilinmeyen fonksiyon da gecikmenin olmadığı Örnek 4.1’deki limit değerlerine yaklaşmaktadırlar.

Gecikmesiz modele ilişkin örnek problemlerde olduğu gibi, elde edilen yaklaşık çözümlerin isabetliliğini değerlendirmek amacıyla ilk olarak bu çözümlerin rezidüellerini göz önüne alacağız. Bu rezidüellerin grafikleri Şekil 4.24., 4.25. ve 4.26.’da görülmektedir. Bu örnekte de rezidüel değerlerinin N değeri arttıkça kayda değer düzeyde azaldığı anlaşılmaktadır.

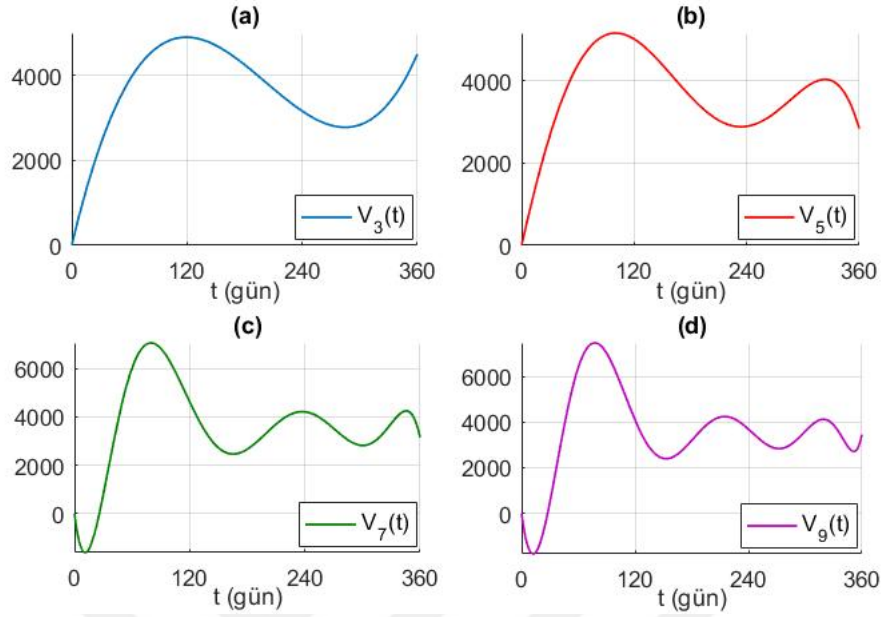
Bulduğumuz yaklaşık çözümlerin isabetliliğini değerlendirmek için alternatif yol olarak yine bilgisayar tarafından hesaplanan bir nümerik çözüme başvuralım. Bu iş için,



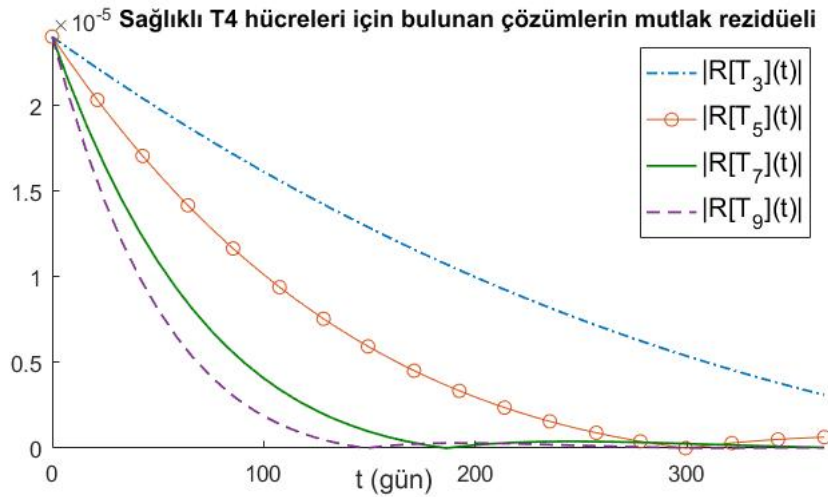
Şekil 4.21. Örnek (4.3) için (a) $N = 3$, (b) $N = 5$, (c) $N = 7$, (d) $N = 9$ değerlerine karşılık gelen sağlıklı hücre popülasyonu T_N 'nin ilk bir yıl için grafikleri



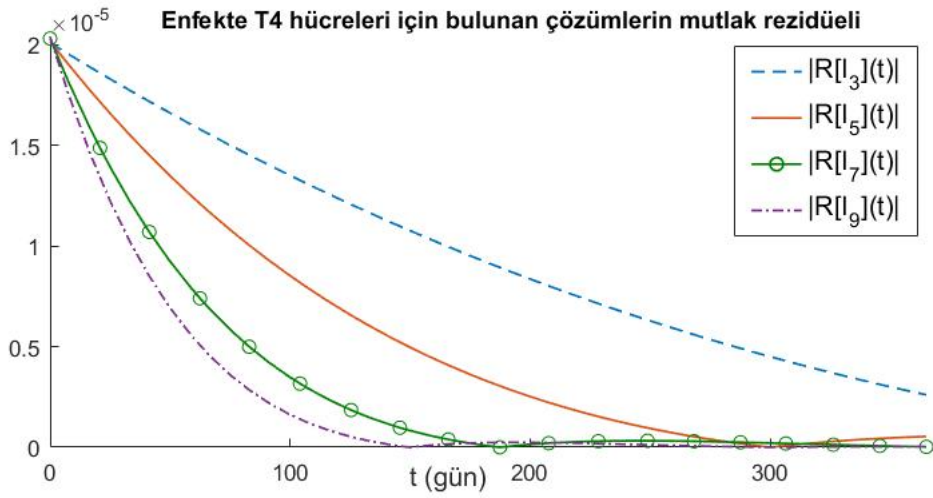
Şekil 4.22. Örnek (4.3) için (a) $N = 3$, (b) $N = 5$, (c) $N = 7$, (d) $N = 9$ değerlerine karşılık gelen enfekte hücre popülasyonu I_N 'nin ilk bir yıl için grafikleri



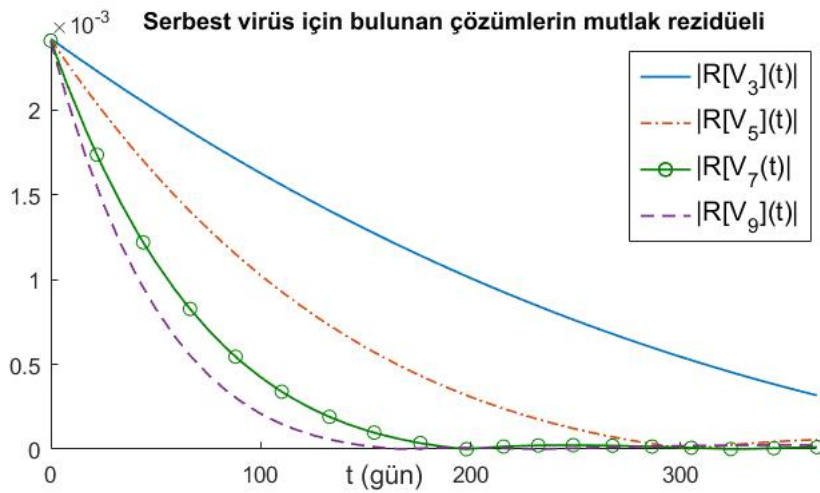
Şekil 4.23. Örnek (4.3) için (a) $N = 3$, (b) $N = 5$, (c) $N = 7$, (d) $N = 9$ değerlerine karşılık gelen serbest virüs popülasyonu V_N 'nin ilk bir yıl için grafikleri



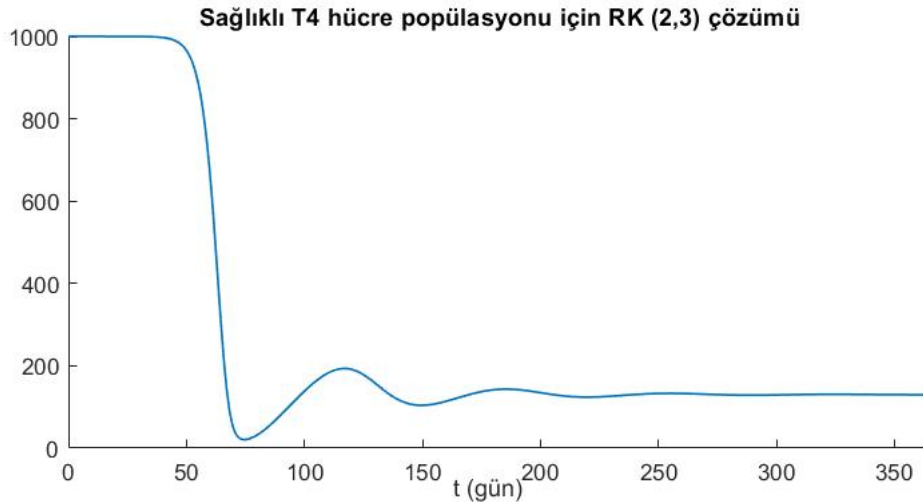
Şekil 4.24. Örnek (4.3) için $N = 3, 5, 7, 9$ değerlerine karşılık gelen yaklaşık sağlıklı hücre popülasyonu T_N 'nin ilk bir yıl için mutlak rezidüelleri



Şekil 4.25. Örnek (4.3) için $N = 3, 5, 7, 9$ değerlerine karşılık gelen yaklaşık enfekte hücre popülasyonu I_N 'nin ilk bir yıl için mutlak rezidüelleri

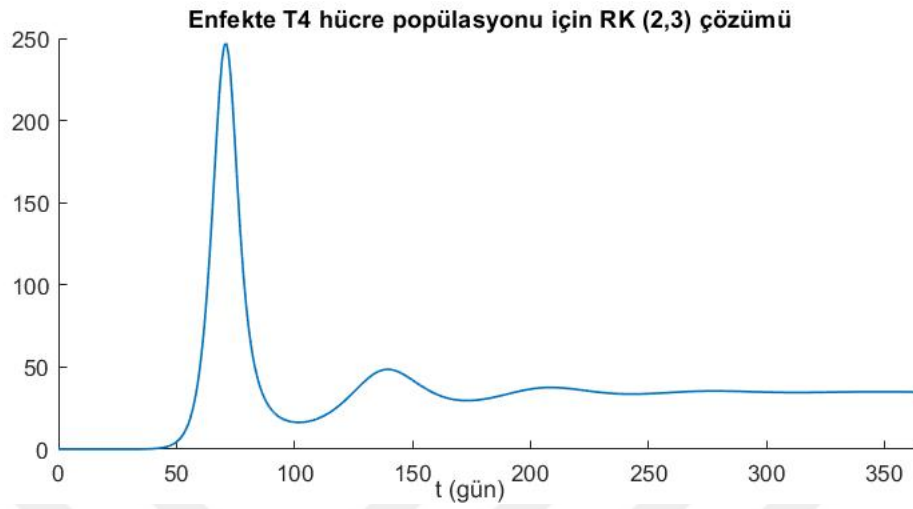


Şekil 4.26. Örnek (4.3) için $N = 3, 5, 7, 9$ değerlerine karşılık gelen yaklaşık serbest virüs popülasyonu V_N 'nin ilk bir yıl için mutlak rezidüelleri

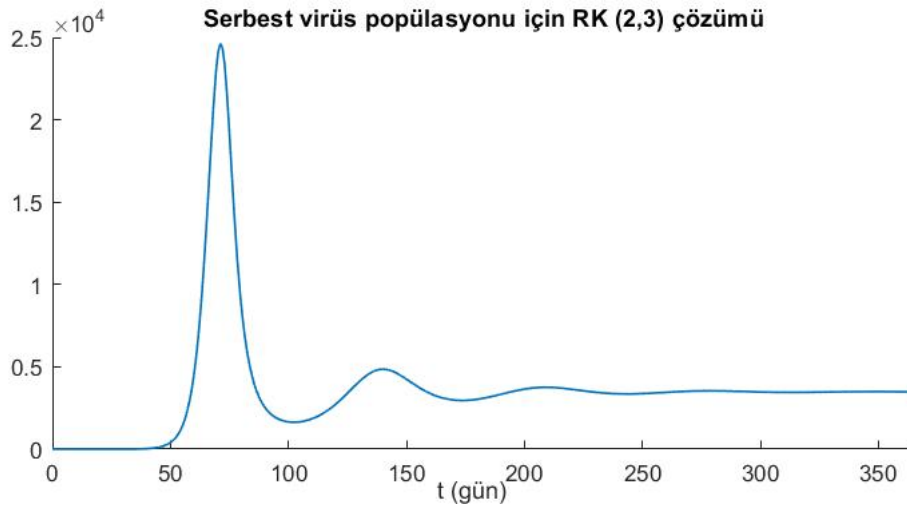


Şekil 4.27. Örnek (4.3) için Runge-Kutta (2,3) yöntemiyle bulunan sağlıklı hücre popülasyonunun ilk bir yıl için grafiği

Runge-Kutta (RK) (2,3) yöntemine dayanan ve MATLAB'daki `dde23` komutuyla çalıştırılan bir algoritmayla bulunmuş çözümler Şekil 4.27., 4.28., ve 4.29.'da sunulmuştur. Gecikme teriminin etkisi söz konusu nümerik çözümlerde de kendini göstermektedir. Tutulmanın olmaması dışında tamamen aynı parametre değerlerine sahip Örnek 4.1'de sağlıklı hücre popülasyonu $t = 0$ anından itibaren büyük bir hızla düşmekte iken, bu kez uzunca bir süre (yaklaşık 50 gün) sabit kalmaktadır. Benzer sabit kalma durumu enfekte hücre ve serbest virüs popülasyonları için de gözlenmektedir; çünkü tutulma süresi boyunca ortamdaki serbest virüs yoğunluğu azalmasına karşın enfekte hücrelerin sayısında bir artış gözlenmez. Bizim bulduğumuz yaklaşık çözümler ise polinomlar olduğundan, belli bir aralık boyunca hemen hemen sabit kalma davranışını gösterememekte ve aşağı ya da yukarı yönlü hızlı bir değişim sergilemektedir. Elde ettiğimiz yaklaşık çözümlerle RK (2,3) çözümlerinin seçilmiş t anları için aldıkları değerler Çizelge 4.13., 4.14. ve 4.15.'te bir araya getirilmiştir. Çizelgedeki değerlerden, N değeri arttıkça Lucas kollokasyon çözümlerinin genel olarak RK (2,3) çözümlerine yaklaştığı görülmektedir.



Şekil 4.28. Örnek (4.3) için Runge-Kutta (2,3) yöntemiyle bulunan enfekte hücre popülasyonunun ilk bir yıl için grafiği



Şekil 4.29. Örnek (4.3) için Runge-Kutta (2,3) yöntemiyle bulunan serbest virüs popülasyonunun ilk bir yıl için grafiği

Çizelge 4.13. Örnek 4.3'te sağlıklı T4 hücresi popülasyonu için çeşitli N değerleriyle bulunmuş T_N yaklaşık çözümlerinin ve RK (2,3) çözümünün bazı t günleri için değerleri

t	$N = 3$	$N = 5$	$N = 7$	$N = 9$	RK (2,3)
60	500.01	594.61	525.88	567.14	681.91
120	222.46	96.024	82.937	61.745	191.37
180	107.82	67.937	147.98	171.69	142.00
240	96.568	195.92	126.89	102.70	130.30
300	129.18	110.46	130.91	132.64	129.28
360	146.14	210.04	126.09	137.00	129.89

Çizelge 4.14. Örnek 4.3'te enfekte T4 hücresi popülasyonu için çeşitli N değerleriyle bulunmuş I_N yaklaşık çözümlerinin ve RK (2,3) çözümünün bazı t günleri için değerleri

t	$N = 3$	$N = 5$	$N = 7$	$N = 9$	RK (2,3)
60	39.096	44.249	60.704	64.856	47.07
120	49.211	49.962	46.003	40.470	27.76
180	42.612	36.040	26.574	32.256	30.54
240	31.569	29.026	42.247	36.783	33.63
300	28.350	37.841	28.046	36.009	34.77
360	45.224	28.502	31.388	34.536	34.86

Çizelge 4.15. Örnek 4.3'te serbest virüs popülasyonu için çeşitli N değerleriyle bulunmuş V_N yaklaşık çözümlerinin ve RK (2,3) çözümünün bazı t günleri için değerleri

t	$N = 3$	$N = 5$	$N = 7$	$N = 9$	RK (2,3)
60	3889.4	4379.2	6016.0	6395.2	4269.2
120	4902.1	5003.3	4619.0	4091.3	2717.4
180	4254.0	3612.1	2657.4	3198.1	3044.5
240	3160.8	2888.1	4207.7	3688.6	3364.9
300	2838.3	3781.5	2813.8	3592.5	3478.7
360	4502.4	2834.1	3144.5	3445.5	3482.7

5. SONUÇLAR

Bu çalışmada, ilk olarak Perelson (1989) tarafından ortaya atılan T4 hücrelerinin HIV ile enfekte olmasına ilişkin doğrusal olmayan bir modelin iki farklı varyantının Lucas kollokasyon yöntemiyle sayısal çözümlerinin bulunması konusu çalışılmıştır. Söz konusu varyantlar, Culshaw ve Ruan (2000) tarafından orijinal modelin boyutunun bir düşürüldüğü üç boyutlu bir sistemin ve yine aynı yazarlar tarafından virüsün tutulma süresinin hesaba katılarak gecikmeli bir modelin ortaya atılmasıyla ortaya çıkmıştır. Bu tezde, gecikmesiz sistem iki farklı parametre setiyle, gecikmeli sistem ise tek parametre setiyle olmak üzere toplam üç adet örnek probleme Lucas kollokasyon yöntemi uygulanmıştır.

Birinci örnek problem için ilk 1500 günlük zaman aralığında yapılan uygulama sonuçlarına göre, N parametresini arttırmanın elde edilen çözümlerin mutlak rezidüellerini belirgin bir şekilde küçülttüğü anlaşılmıştır. Bu durum, N arttıkça elde edilen çözümlerin daha isabetli hale geldiği şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca, aynı problem 4'üncü mertebeden bir yöntem olan Runge-Kutta 4 (RK4) yöntemiyle de çözülmüş, elde ettiğimiz yaklaşık çözümlerin RK4 çözümlerine göre hatası da incelenmiştir. Rezidüellerde görülen durum bu karşılaştırma sonucunda da gerçekleşmiş, N parametresi arttıkça Lucas kollokasyon çözümleri RK4 çözümlerine genel olarak yaklaşmıştır. Bu hataları daha da küçültmek amacıyla problemin daha dar bir aralıkta çözülmesinin etkili olabileceği değerlendirilmiş, bu sebeple incelediğimiz ikinci örnekte Lucas kollokasyon yöntemi ilk bir yıllık zaman aralığında uygulanmıştır. Bu örnekte ayrıca, enfekte bir hücrenin patlayarak ölmesi sırasında ortama saçılan virüs sayısı olan N_v parametresi de yarıya düşürülmüştür. Gerek rezidüeller gerekse RK4 çözümleriyle yapılan karşılaştırma, bu örnekte de N parametresini arttırmanın çözümleri belirgin bir şekilde daha isabetli hale getirdiğini göstermiştir. Ayrıca, RK4 çözümleri problemin enfekte denge durumuna yakınsadığından, denge durumuna yaklaşma davranışının Lucas kollokasyon çözümleri tarafından da N arttıkça belli bir derecede sergilendiği düşünülebilir.

Gecikmeli modelde ise, temel olarak τ gecikme parametresinin etkisi gözlemlenmeye çalışılmıştır. Bu kez, söz konusu gecikmeli sistem Runge-Kutta (2,3) yöntemine dayanan bir sayısal yöntemle (DDE23) de çözülerek Lucas kollokasyon çözümleri için fazladan bir kontrol ölçütü sağlanmıştır. Çalışılan parametre setinde, bir virüsün sağlıklı bir T4 hü-

resine girdikten sonra onu aktif bir şekilde enfekte etmesi için geçmesi gereken tutulma süresi $\tau = 5$ gün olarak alınmıştır. Bu kadarlık bir gecikme terimi, DDE23 çözümlerinin gösterdiğine göre sistemin total davranışında kabaca 50 günlük bir gecikme oluşturmuştur. Lucas kollokasyon çözümlerinde $N = 3$ durumu hariç benzer bir davranış gözlemlenmiştir. Bu durum Lucas kollokasyon yönteminin gecikme teriminin etkisini belli bir derecede yansıttığı biçiminde yorumlanabilir.

Bu tezde ele alınan Lucas kollokasyon yönteminin, T4 hücrelerinin HIV ile enfekte olması modelinin uzun vadeli davranışını tam olarak yansıtamama şeklinde bir zayıflığı olduğu yorumu yapılabilir. Bu zayıflık, ele alınan bazı örneklerde karşılaşıldığı gibi N arttığı halde Lucas kollokasyon çözümlerinin iyileşmemesi şeklinde de kendini gösterebilir. Bu durum, Lucas kollokasyon çözümlerinin N 'inci dereceden bir polinom olması ve dolayısıyla N 'nin artması sonucu oluşan yüksek dereceli polinomların sergileyebildiği dalgalanma davranışından kaynaklanıyor olabilir. Bu sorunun üstesinden gelmek için, kollokasyon yönteminin söz konusu probleme farklı fonksiyon tabanlarıyla uygulanması yoluna gidilebilir.

Bunlara ek olarak, bu tezin tamamlandığı 2021 yılı şubat ayı itibarıyla tüm dünyayı bir yıla yakın bir süredir etkisi altına almış bulunan COVID-19 pandemisinin, bulaşıcı hastalıkların yayılımına ilişkin matematiksel modellerin ne kadar hayati bir önem taşıdığını gösterdiğini belirtmek isteriz. Bu tezin problemi bir virüsün nüfus içindeki yayılımından ziyade bireydeki gelişimiyle ilgili olmakla birlikte, bu iki problemin matematiksel olarak benzer tipte modellere yol açtığı bir gerçektir. Bu durum, bu tezde ele alınan yöntemin gerek COVID-19 gerekse diğer bulaşıcı hastalıklara ilişkin yayılma süreçlerinin anlaşılmasına katkı sağlayabilecek potansiyelde olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, bu tezde elde edilen sonuçlar, çalışılan sayısal yöntemin, sadece ele alınan problemde değil, benzer özellikteki diğer problemlerde de ümit verici sonuçlar doğuracağını düşünmemiz için yeterli bir çıkış noktası sağlamaktadır. Bu bakımdan, bu tez çalışmasının, sayısal yöntemlerle ilgili literatüre bir katkı sunduğu kanaatini taşıyoruz.

6. KAYNAKLAR

- Ali, N., Ahmad, S., Aziz, S. ve Zaman, G. 2019. The Adomian decomposition method for solving HIV infection model of latently infected cells. *Matrix Science Mathematic*, 3(1): 5-8.
- Anderson, R.M., 1989. Mathematical and statistical studies of the epidemiology of HIV. *AIDS*, 3(6): 333-346.
- Bailey, J.J., Fletcher, J.E., Chuck, E.T. ve Shrager R.I. 1992. A kinetic model of CD4+ lymphocytes with the human immunodeficiency virus (HIV). *Biosystems*, 26(3): 177-183.
- Baykuş N. ve Sezer M. 2017. Hybrid Taylor-Lucas Collocation Method for Numerical Solution of High-Order Pantograph Type Delay Differential Equations with Variables Delays. *Appl. Math. Inf. Sci.*, 11(6): 1795-1801.
- Bicknell, M. 1970. A Primer for the Fibonacci Numbers: Part VII. *The Fibonacci Quarterly*, 8(4): 407-420.
- Bonhoeffer, S., May, R.M., Shaw, G.M. ve Nowak, M.A. 1997. Virus dynamics and drug therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94(13): 6971-9676.
- Culshaw, R.V. and Ruan, S. 2000. A delay-differential model of HIV infection of CD4⁺ T-cells. *Math. Biosci.*, 165(1): 27-39.
- Çetin M., Gürbüz B. ve Sezer M. 2018. Lucas Collocation method for system of high-order linear functional differential equations. *Journal of Science and Arts*, 45(4): 891-910.
- Çetin M., Kocayigit H. ve Sezer M. 2018. Lucas Collocation method to determination spherical curves in Euclidean 3-Space. *Communication in Mathematical Modeling and Applications*, 3(3): 44-58.
- Dalglish, A.G., Beverley, P.C.L., Clapham, P.R., Crawford, D.H., Greaves, M.F. ve Weiss, R.A. 1984. The CD4(T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature*, 312: 763-767.

- De Boer, R.J. ve Perelson, A.S. 1998. Target cell limited and immune control models of HIV infection: a comparison. *J. Theor. Biol.*, 190(3): 201-214.
- Fauci, A.S. 1988. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science*, 238: 800-802.
- Fee, E. ve Brown, T.M. 2006. Michael S. Gottlieb and the Identification of AIDS. *Am. J. Public Health*, 96(6): 982-983.
- Fehlberg, E. 1969. Low-order classical Runge-Kutta formulas with step size control and their application to some heat transfer problems. NASA Technical Report 315.
- Gümgüm, S., Baykuş Savaşaneril, N., Kürkcü, Ö.K. ve Sezer, M. 2018. A numerical technique based on Lucas polynomials together with standard and Chebyshev-Lobatto collocation points for solving functional integro-differential equations involving variable delays. *Sakarya University Journal of Science*, 22: 1659-1668.
- Herz, A.V.M., Bonhoeffer, S., Anderson, R.M., May, R.M. ve Nowak, M.A. 1996. Viral dynamics in vivo: limitations on estimates of intracellular delay and virus decay. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 93(14): 7247-7251.
- Hraba, T., Doležal, J. ve Čelíkovský, S. 1990. *Model-based analysis of CD4⁺ lymphocyte dynamics in HIV infected individuals*. *Immunobiol.*, 181(1): 108-118.
- Iserles, A. 1996. *A First Course in the Numerical Analysis of Differential Equations*. Cambridge University Press, Glasgow, 378 s.
- Kepler, T.B. ve Perelson, A.S. 1998. Drug concentration heterogeneity facilitates the evolution of drug resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95(20): 11514-11519.
- Kirschner, D.E. ve Webb, G.E. 1996. A model for the treatment strategy in the chemotherapy of AIDS. *Bull. Math. Biol.*, 58(2): 376-390.
- Kirschner, D., Lenhart, S. ve Serbin, S. 1997. Optimal control of the chemotherapy of HIV. *J. Math. Biol.*, 35(7): 775-792.
- Khalid, M., Sultana, M., Zaidi, F. ve Khan, F.S. 2015. A numerical solution of a model for HIV infection CD4⁺ T-cell. *IJISR*, 16(1): 79-85.

- Klatzman, D., Champagne, E., Chamert, S., Gruet, J., Guetard, D., Hercend, T., Gluckman, J.C. ve Montagnier, L. 1984. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature*, 312: 767-768.
- Kolebaje, O.T., Oyewande, E.O. ve Majolagbe, B.S. 2014. Numerical Solution of the Model for HIV Infection of CD4+T Cells by Using Multistage Differential Transform Method. <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/1401/1401.3624.pdf> [Son erişim tarihi: 18.12.2019].
- Lane, H.C. ve Fauci, A.S. 1985. Immunologic abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome. *Annu. Rev. Immunol.*, 3(1): 77-500.
- Merdan, M. 2007. Homotopy perturbation method for solving a model for HIV infection of CD4⁺ T cells. *İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 12: 39-52.
- Merdan, M., Gökdoğan A. ve Yıldırım, A. 2011. On the numerical solution of the model for HIV infection of CD4⁺ T cells. *Comput. Math. Appl.*, 62(1): 118-123.
- Mirzaee, F. ve Samadyar, N. 2019. On the Numerical Method for Solving a System of Nonlinear Fractional Ordinary Differential Equations Arising in HIV Infection of CD4⁺ T Cells. *Iran J. Sci. Technol. Trans. Sci.*, 43(3): 1127-1138.
- Mokhtar MM.,ve Mohammed A.S. 2019. Lucas polynomials semi-analytic solution for fractional multi-term initial value problems. *Adv. Differ. Equ.*, 2019: 471-483.
- Parand, K., Kalantari, Z. ve Delkhosh, M. 2017. Quasilinearization-Lagrangian method to solve the HIV infection model of CD4⁺ T cells. *SeMA J.*, 75(2): 271-283.
- Perelson, A.S. 1989. Modelling the interaction of the human immune system with HIV. In: C. Castillo-Chavez (Ed.), *Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology*. Springer, Berlin, pp. 350-370.
- Perelson, A.S., Kirschner, D.E. ve De Boer, R. 1993. Dynamics of HIV Infection of CD4⁺ T-cells. *Math. Biosci.*, 114(1): 81-125.
- Perelson, A.S. ve Nelson P.W. 1999. Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo. *SIAM Rev.*, 41(1): 3-44.

- Srivastava, P.K., Banerjee, M. ve Chandra P. 2009. Modeling the drug therapy for HIV infection. *J. Biol. Syst.*, 17(2): 213-223.
- Srivastava, V.K., Awasthi, M.K. ve Kumar, S. 2014. Numerical approximation for HIV infection of CD4+ T cells mathematical model. *AIN Shams. Eng. J.*, 5: 625-629.
- Stafford, M.A., Corey, L., Cao, Y., Daar, E.S., Ho, D.D. ve Perelson, A.D. 2000. Modeling Plasma Virus Concentration during Primary HIV Infection. *J. Theor. Biol.*, 203(3): 285-301.
- Şahin M. ve Sezer M. 2018. Pell-Lucas Collocation Method for Solving High-Order Functional Differential Equations with Hybrid Delays. *Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 14(2): 141-149.
- Weisstein, E.W. Lucas Polynomial. *MathWorld—A Wolfram Web Resource*. <http://mathworld.wolfram.com/LucasPolynomial.html> [Son erişim tarihi: 25.12.2021]
- Yüzbaşı, Ş. 2012. A numerical approach to solve the model for HIV Infection of CD4⁺T Cells. *Appl. Math. Model.*, 36(12): 2576-5890.
- Yüzbaşı, Ş. ve Ismailov, N. 2017. A numerical method for the solutions of the HIV infection model of CD4⁺ T-cells. *Int. J. Biomath.*, 10(7): 1750098.
- Yüzbaşı, Ş. ve Karaçayır, M. 2017. An exponential Galerkin method for solutions of HIV infection model of CD4⁺ T-cells. *Comput. Biol. Chem.*, 67: 205-212.
- Yüzbaşı Ş. ve Karaçayır M. 2017. Application of homotopy perturbation method to solve two models of delay differential equation systems. *Int. J. Biomath.*, 10(6): 1750080
- Yüzbaşı Ş. ve Karaçayır M. 2018. A Galerkin-Type method for solving a delayed model on HIV infection of CD4⁺ T-cells. *Iran J. Sci. Technol. Trans. Sci.*, 42(2): 1087-1095.

ÖZGEÇMİŞ

ASLI KURT

ÖĞRENİM BİLGİLERİ

Yüksek Lisans	Akdeniz Üniversitesi
2018-2021	Fen Bilimleri Enstitüsü, Matematik Anabilim Dalı, Antalya
Lisans	Akdeniz Üniversitesi
2013-2017	Fen Fakültesi, Matematik Bölümü, Antalya