

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MATEMATİK ANABİLİM DALI



TÜRLER ARASI BİR BRUSELLOZ YAYILIM MODELİNİN
GELİŞTİRİLMESİ VE KESİRLİ OPTİMAL KONTROLÜ

DİLARA YAPIŞKAN

DOKTORA TEZİ

Jüri Üyeleri : Doç. Dr. Beyza Billur İSKENDER EROĞLU (Tez Danışmanı)
Prof. Dr. Fatma AYAZ
Prof. Dr. Ali KONURALP
Prof. Dr. Sebahattin İKİKARDEŞ
Doç. Dr. Derya AVCI

BALIKESİR, AĞUSTOS–2024

ETİK BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak tarafımda hazırlanan “**Türler Arası Bir Bruselloz Yayılım Modelinin Geliştirilmesi ve Kesirli Optimal Kontrolü**” başlıklı tezde;

- Tüm bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Kullanılan veriler ve sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Tüm bilgi ve sonuçları bilimsel araştırma ve etik ilkelere uygun şekilde sunduğumu,
- Yararlandığım eserlere atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,

beyan eder, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Dilara YAPIŞKAN

Bu tez çalışması TÜBİTAK tarafından 123F419 nolu proje ile desteklenmiştir.

ÖZET

TÜRLER ARASI BİR BRUSELLOZ YAYILIM MODELİNİN GELİŞTİRİLMESİ VE KESİRLİ OPTİMAL KONTROLÜ

DOKTORA TEZİ

DİLARA YAPIŞKAN

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MATEMATİK ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. BEYZA BİLLUR İSKENDER EROĞLU)

BALIKESİR, AĞUSTOS - 2024

Bruselloz, Brusella cinsine üye bakterilerden kaynaklanan sığır, keçi, kedi, köpek, domuz gibi hayvanlardan hayvanlara ve hayvanlardan insanlara doğrudan veya dolaylı olarak bulaşan zoonoz bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü, her yıl dünya çapında binlerce bruselloz vakasının görüldüğünü belirterek bu hastalığı küresel çapta büyük yıkımlara neden olan zoonotik bir enfeksiyon olarak değerlendirmektedir. Ayrıca bu hastalık; hayvanlarda düşük yapmaya ve süt üretimindeki verimin azalmasına neden olmakla birlikte, insanlarda ise ciddi organ yetmezliklerine yol açarak sağlık ve ekonomik açıdan yük oluşturmaktadır.

Bu tezde, Çin'in İç Moğolistan bölgesinde koyun-insan arasında yayılan brusellozu kontrol altına almak için optimal kontrol stratejileri önerilmektedir. Bu amaçla, mevcut bruselloz modelinin eksiklikleri giderilip, birim uygunluğu da dikkate alınarak model Atangana–Baleanu türeviyle ele alınmaktadır. Öncelikle, geliştirilen kesirli bruselloz modelinin çözümlerinin varlık tekliği ispatlanmaktadır. Modelin biyolojik olarak anlamlı olduğunu ortaya koymak adına çözümlerin pozitif ve sınırlılığı gösterilmektedir. Ardından, modelin temel üreme sayısı hesaplanıp duyarlılık analizi gerçekleştirilmektedir. Modelin denge noktalarındaki yerel kararlılığı incelenmektedir. Çin'in İç Moğolistan bölgesinde türler arası bruselloz yayılımını önlemek amacıyla önerilen optimal kontrol stratejilerinden daha gerçekçi sonuçların alınması adına geliştirilen kesirli bruselloz modeli normalleştirilmektedir. Daha sonra, itlaf, çevresel hijyen ve sanitasyon, eğitim kampanyası ve tedavi önlemleri zamana bağlı optimal kontrol fonksiyonları olarak normalleştirilmiş kesirli bruselloz modeline adapte edilmektedir. Optimal kontrollerin varlığı gösterilerek Pontryagin'in Maksimum Prensibi yardımıyla kesirli-mertebeden optimallik sistemi açığa çıkarılmaktadır. Geliştirilen ve normalleştirilen modellerin parametreleri en küçük kareler yöntemiyle tahmin edilmektedir. Bu parametreler kullanılarak optimallik sistemi ileri-geri süpürme yöntemiyle birleştirilmiş Adams-tipi tahmin-düzeltilme algoritmasıyla çözülmektedir. Sayısal simülasyonlar MATLAB yardımıyla elde edilip, önerilen stratejiler karşılaştırılarak en etkili sonucu veren strateji belirlenmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Atangana–Baleanu kesirli türevi, Brusella, duyarlılık analizi, matematiksel modelleme, kararlılık analizi, optimal kontrol, parametre tahmini

ABSTRACT

IMPROVEMENT OF AN INTERSPECIES BRUCELLOSIS TRANSMISSION MODEL AND ITS FRACTIONAL OPTIMAL CONTROL

PH.D THESIS

DİLARA YAPIŞKAN

BALIKESİR UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE

MATHEMATICS

(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. BEYZA BİLLUR İSKENDER EROĞLU)

BALIKESİR, AUGUST - 2024

Brucellosis is a zoonotic disease caused by bacteria of the genus *Brucella* that is transmitted directly or indirectly from animals such as cattle, goats, cats, dogs, and pigs to animals and from animals to humans. The World Health Organization states that there are thousands of cases of brucellosis worldwide each year and considers it a zoonotic infection that causes great devastation on a global scale. In addition, this disease causes abortion and decreased milk production in animals, and causes serious organ failures in humans, creating a health and economic burden.

In this thesis, optimal control strategies are proposed to control the brucellosis transmission between sheep and humans in Inner Mongolia, China. For this purpose, the shortcomings of the existing brucellosis model are eliminated and the model is discussed with the Atangana–Baleanu derivative, considering unit consistency. The existence and uniqueness of the solutions of the developed fractional brucellosis model are proven. The positivity and boundedness of the solutions are shown to verify that the model is biologically meaningful. Then, the basic reproduction number of the model is calculated and sensitivity analysis is performed. The local stability of the model at the equilibrium points is examined. The developed fractional brucellosis model is normalized in order to obtain more realistic results from the optimal control strategies proposed to prevent the brucellosis transmission between interspecies in the Inner Mongolia region of China. Then, culling, environmental hygiene and sanitation, educational campaigns, and treatment measures are adapted to the normalized fractional brucellosis model as time–dependent optimal control functions. The fractional-order optimality system is revealed by demonstrating the existence of optimal controls, with the help of Pontryagin's Maximum Principle. The parameters of the developed and normalized models are estimated by the least squares method. The optimality system is solved by the Adams–type predictor–corrector algorithm combined with the forward–backward sweep method, using these parameters. Numerical simulations are obtained with the help of MATLAB and the proposed strategies are compared to determine the most effective strategy.

KEYWORDS:

Atangana–Baleanu fractional derivative, *Brucella*, sensitivity analysis, mathematical modelling, stability analysis, optimal control, parameter estimation

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
SEMBOL LİSTESİ	vi
KISALTMA LİSTESİ.....	vii
ÖNSÖZ	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. BAZI MATEMATİKSEL KAVRAMLARLA İLGİLİ ÖN BİLGİLER.....	8
2.1 Kesirli Analize İlişkin Bazı Temel Tanımlar ve Teoremler	8
2.2 Kesirli Mertebeden Diferasiyel Denklemler Sistemi için Bazı Kavramlar.....	10
2.3 Epidemiyolojik Modeller Hakkında Bazı Kavramlar	17
2.4 Optimal Kontrol Teorisinde Bazı Temel Tanımlar ve Teoremler	21
3. KOYUN-İNSAN ARASINDAKİ BRUSELLOZ YAYILIM MODELİ	26
3.1 Kesirli Türevli Bruselloz Yayılım Modeli	27
4. KESİRLİ BRUSELLOZ MODELİNİN SİSTEM ANALİZİ	30
4.1 Kesirli Bruselloz Modelinin Çözümlerinin Pozitifliği ve Sınırlılığı.....	30
4.2 Kesirli Bruselloz Modelinin Çözümlerinin Varlığı ve Tekliği	33
4.3 Kesirli Bruselloz Modelinin Bakterisiz ve Bakteriyel Denge Noktaları	50
4.4 Kesirli Bruselloz Modelinin Temel Üreme Sayısı ve Duyarlılık Analizi.....	55
4.4.1 Temel Üreme Sayısı.....	56
4.4.2 Duyarlılık Analizi.....	60
4.5 Kesirli Bruselloz Modelinin Kararlılık Analizi	64
5. NORMALLEŞTİRİLMİŞ KESİRLİ BRUSELLOZ MODELİNİN OPTİMAL KONTROLÜ	68
5.1 Optimal Kontrol Stratejilerinin Modele Adapte Edilmesi	70
5.2 Optimal Kontrolün Varlığı.....	73
5.3 Optimallik Sistemi	80
6. PARAMETRE TAHMİNİ	85
6.1 Geliştirilen Kesirli Bruselloz Modeli için Parametre Tahmini	85
6.2 Normalleştirilen Kesirli Bruselloz Modeli için Parametre Tahmini.....	92
7. NÜMERİK ÇÖZÜM VE TARTIŞMA	97
7.1 Algoritma	97
7.2 Kontrol Stratejilerinin Sayısal Sonuçları	99
7.2.1 Tek Kontrol	99
7.2.2 İki Kontrol Kombinasyonları.....	103
7.2.3 Üçlü Kontrol Kombinasyonları.....	106
7.2.4 Dörtlü Kontrol.....	108
8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	115
9. KAYNAKLAR	117
ÖZGEÇMİŞ	128

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1: (2.25) sisteminin kararlılık bölgesi [64].	16
Şekil 2.2: Kermack ve McKendrick tarafından tanıtılan SIR modelinin akış diyagramı. ..	18
Şekil 3.1: (3.2) modelindeki türler arası doğrudan ve dolaylı bruselloz yayılımını gösteren akış diyagramı.	29
Şekil 4.1: Temel üreme sayısına göre hastalığın yayılımını gösterir.	56
Şekil 6.1: Geliştirilen (3.2) modeli için elde edilen en iyi uydurma eğrisi.	89
Şekil 6.2: Klasik ve kesirli türevli bruselloz modellerinde koyunlar için elde edilen çözümlerin karşılaştırılması.	90
Şekil 6.3: Klasik ve kesirli türevli bruselloz modellerinde brusella bakterileri için elde edilen çözümlerin karşılaştırılması.	90
Şekil 6.4: Klasik ve kesirli türevli bruselloz modellerinde insanlar için elde edilen çözümlerin karşılaştırılması.	91
Şekil 6.5: Normalleştirilmiş (5.2) modeli için elde edilen en iyi uydurma eğrisi.	94
Şekil 6.6: Normalleştirilmiş kesirli bruselloz modelinde koyunlar için elde edilen çözüm.	95
Şekil 6.7: Normalleştirilmiş kesirli bruselloz modelinde bakteriler için elde edilen çözüm.	95
Şekil 6.8: Normalleştirilmiş kesirli bruselloz modelinde insanlar için elde edilen çözüm.	96
Şekil 7.1: Koyunlar için tek kontrol stratejisinin karşılaştırması.	100
Şekil 7.2: Brusella bakterileri için tek kontrol stratejisinin karşılaştırması.	100
Şekil 7.3: İnsanlar için tek kontrol stratejisinin karşılaştırması.	101
Şekil 7.4: Tek kontrol stratejisindeki kontrollerin davranışı.	101
Şekil 7.5: Koyunlar için ikili kontrol kombinasyonlarının karşılaştırılması.	103
Şekil 7.6: Brusella bakterileri için ikili kontrol kombinasyonlarının karşılaştırılması.	103
Şekil 7.7: İnsanlar için ikili kontrol kombinasyonlarının karşılaştırılması.	104
Şekil 7.8: İkili kontrol stratejilerindeki kontrollerin davranışı.	104
Şekil 7.9: Koyunlar için üçlü kontrol kombinasyonlarının karşılaştırılması.	106
Şekil 7.10: Brusella bakterileri için üçlü kontrol kombinasyonlarının karşılaştırılması.	106
Şekil 7.11: İnsanlar için üçlü kontrol kombinasyonlarının karşılaştırılması.	107
Şekil 7.12: Üçlü kontrol stratejilerindeki kontrollerin davranışı.	107
Şekil 7.13: Koyunlar için dörtlü kontrol stratejisi ile kontrolsüz modelin karşılaştırılması.	109
Şekil 7.14: Bakteriler için dörtlü kontrol stratejisi ile kontrolsüz modelin karşılaştırılması.	109
Şekil 7.15: İnsanlar için dörtlü kontrol stratejisi ile kontrolsüz modelin karşılaştırılması.	110
Şekil 7.16: Dörtlü kontrol stratejilerindeki kontrollerin davranışı.	110
Şekil 7.17: Koyunlar için dörtlü ve bazı üçlü kontrol stratejilerinin karşılaştırılması.	112
Şekil 7.18: Bakteriler için dörtlü ve bazı üçlü kontrol stratejilerinin karşılaştırılması.	112
Şekil 7.19: İnsanlar için dörtlü ve bazı üçlü kontrol stratejilerinin karşılaştırılması.	113
Şekil 7.20: Kontrol stratejilerindeki kontrollerin davranışlarının karşılaştırılması.	113

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1: Literatürdeki bazı insidans oranı fonksiyonlarının tanımları verilmiştir.....	21
Tablo 6.1: (3.2) modelindeki parametrelerin tanım ve değerlerini gösterir.	87
Tablo 6.2: (3.2) modelinin başlangıç koşullarını gösterir.....	88
Tablo 6.3: (5.2) modelinin başlangıç koşullarını gösterir.....	93
Tablo 6.4: (5.2) modelindeki parametrelerin tanım ve değerlerini gösterir.	93



SEMBOL LİSTESİ

$\mathbb{N}$	: Doğal sayılar kümesi
$\mathbb{R}$	: Reel sayılar kümesi
${}^C D_t^\alpha$	: Sol Caputo kesirli türevi
${}^C D_b^\alpha$	: Sağ Caputo kesirli türevi
$\Gamma(\cdot)$	: Gamma fonksiyonu
H^1	: 1-boyutlu Sobolev uzayı
${}^{ABC} D_t^\alpha$	: Caputo anlamında sol Atangana–Baleanu kesirli türevi
${}^{ABC} D_b^\alpha$	: Caputo anlamında sağ Atangana–Baleanu kesirli türevi
${}^{ABC} I_t^\alpha$	: Caputo anlamında Atangana–Baleanu kesirli integrali
$E_\alpha(\cdot)$	: Mittag–Leffler fonksiyonu
$M(\cdot)$	: Normalleştirme fonksiyonu
$E_{\alpha,\beta}(\cdot)$	: Genelleştirilmiş Mittag–Leffler fonksiyonu
$\mathcal{L}$	: Laplace dönüşümü
$\mathcal{L}^{-1}$	: Ters Laplace dönüşümü
R_0	: Temel üreme sayısı
$\arg$	: Argüman
eig	: Özdeğer

KISALTMA LİSTESİ

ABC	: Caputo anlamında Atangana–Baleanu kesirli türevi
AIDS	: Kazanılmış Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı 2019
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
H1N1	: Influenza A virüsünün bir alt türü
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
SIR	: Duyarlı–Enfekte–İyileşen



ÖNSÖZ

Doktora sürecinde ilhamı ve bakış açısıyla ufkumu açan, özveriyle yardımlarını esirgemeyen, derin bilgi ve tecrübesiyle beni yönlendirerek tezimin ortaya konmasına ve desteklenmesine katkı sağlayan danışmanım Sayın Doç. Dr. Beyza Billur İSKENDER EROĞLU'na tüm destek ve emekleri için saygı ve şükranlarımı sunarım. Engin bilgi birikimi ve değerli önerileriyle yolumu aydınlatan Sayın Prof. Dr. Ziya İLHAN'a katkılarından dolayı saygı ve minnettarlığımı ifade etmek isterim. Ayrıca, kıymetli bilgi ve deneyimleriyle verdikleri geri bildirimler sayesinde tezimin her aşamasında gelişmesine yardımcı oldukları için tez izleme komite üyeleri değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Fatma AYAZ ve Sayın Doç. Dr. Derya AVCI'ya sonsuz teşekkür ederim.

ERASMUS+ öğrenim hareketliliği sürecindeki danışmanım Sayın Prof. Dr. Delfim Fernando Marado TORRES'e optimal kontrol problemi hakkında verdiği normalizasyon fikriyle tezimin gelişmesine katkı sağlamasının yanı sıra birlikte daha başka akademik çalışmalar gerçekleştirme fırsatı sunduğu için en içten minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımızın tohumlarını birlikte attığımız arkadaşım Fatma BOZANER'e teşekkür ederim. Ayrıca, hem tez çalışmasında hem de ortak ve diğer çalışmalarımızda birbirimize birçok konuda destek olduğumuz sevgili Mine YURTOĞLU'na samimiyetle yürüttüğümüz yol arkadaşılığımızdan dolayı özel olarak teşekkür ederim.

Doktora eğitimimde “2211–A Yurt İçi Doktora Burs Programı” kapsamında bursiyeri olarak desteklendiğim TÜBİTAK–BİDEB'e teşekkür ederim.

Bugüne kadar her anlamda canı gönülden yanımda olan, bana benden daha çok inanan, maddi ve manevi desteklerini her zaman hissettiğim sevgili anneme, babama ve geniş aileme, bu süreçte de beni yüreklendirdikleri için minnettarlığımı ve en gönülden teşekkürümü borç bilirim. Hayatınızda sizi gerçekten seven, önemseyen ve iyi olmanızı isteyen insanlar varsa, onlardan aldığınız güç sayesinde karşılaştığınız tüm zorlukların üstesinden gelebileceğiniz motivasyonunu sağlayan, isimlerini sayamadığım tüm değerli sevdiklerime sonsuz teşekkür ederim.

Balıkesir, 2024

Dilara YAPIŞKAN

1. GİRİŞ

Brusella hastalığı olarak da adlandırılan bruselloz, Brusella cinsine üye bakterilerden kaynaklanan; sığır, keçi, kedi, köpek, domuz gibi hayvanlardan hayvanlara ve hayvanlardan insanlara doğrudan veya dolaylı olarak bulaşan zoonotik bir hastalıktır [1,2]. Doğrudan yayılım enfekte hayvanlarla temas sonucunda gerçekleşirken, dolaylı yayılım enfeksiyon kaynaklarıyla (yemi, suyu, dışkısı vb.) temas edilmesi veya enfekte hayvanların az pişmiş etinin ya da pastörize edilmemiş süt ürünlerinin (süt, peynir, krema vb.) tüketilmesi sonucu gerçekleşmektedir.

Bruselloz hayvanlarda plasenta ve fetüsün bakteriler tarafından istila edilmesi nedeniyle düşük ve süt üretiminde azalma gibi semptomlarla kendini gösterirken, insanlarda halsizlik, ateş ve kilo kaybı gibi spesifik olmayan semptomlar göstermektedir [3]. Bu hastalık her zaman semptomatik olmadığı için tedavi gecikebilir ve sonuç olarak hastalık kronikleşerek ciddi organ yetmezliğine yol açabilir. İnsanların iyileşmesi için kombinasyonlu antibiyotik tedavisi uygulanırken, hayvanlarda tedavi gibi bir durum söz konusu olmadığından toplum sağlığı için hayvanların mutlaka aşılması gerekmektedir [4,5].

Çoğu gelişmiş ülkede gerekli önlemlerin alınması sayesinde hastalık yok olsa da, Akdeniz, Orta Doğu, Orta Asya ve Latin Amerika'nın bazı bölgelerinde bruselloz vakaları hala yaygın olarak görülmektedir ve bu da hastalığı küresel bir tehdit unsuru haline getirmektedir [6-8]. Dünya genelinde her yıl yaklaşık yarım milyon insanın bruselloza yakanlandığı bildirilirken, bu vakalarda enfekte hayvanlar ve hayvansal ürünler genellikle enfeksiyon kaynağı olarak ortaya çıkmaktadır. İnsanlarda yol açtığı sağlık problemleri ve hayvan endüstrisine verdiği zarar yüzünden halk sağlığı endişelerine, ekonomik kayıplara ve uluslararası ticarete zorluklara neden olmaktadır [9]. Bunun üzerine Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından küresel çapta zoonotik enfeksiyon olarak kabul edilmiştir [10,11].

İnsanlık tarihi boyunca virüs ve bakteri gibi patojenler salgına neden olarak insan sağlığını tehdit etmektedir. Bernoulli'nin çalışmalarıyla (bkz: [12,13].) başlayan daha sonra Kermack ve McKendrick'in (bkz: [14-16].) adi diferansiyel denklemler yardımıyla geliştirdiği epidemiyolojik modeller günümüzde, Zika, Ebola, COVID-19 gibi birçok

bulaşıcı hastalıktan korunmak ve hastalığın gidişatı hakkında fikir sahibi olabilmek amacıyla araştırmacılar tarafından daha detaylı biçimde ele alınmıştır [17-21]. Epidemiyolojik modeller başlangıçta klasik türev yardımıyla pek çok dış etken göz ardı edilerek ideal şartlar altında kurulmuştur. Yani gerçekte var olan ve topluluğu homojenlikten uzaklaştıran etmenlerin önemli bir kısmı göz ardı edilmiştir. Ancak zamanla pek çok dış faktörün davranışın homojenliğini bozduğu gözlenmiştir [22]. Çünkü yayılım bireysel özelliklerin çeşitliliğine (yaş, cinsiyet, fiziksel özellikler, genetik vb.) ve çevresel faktörlere (yaşam alanı, nüfus yoğunluğu, finansal imkanlar, teknolojik gelişmeler vb.) bağlıdır. Klasik türev fiziksel bir süreçte veya biyolojik bir olayda meydana gelen heterojen yayılım davranışını modellemede lokal tanımlanması nedeniyle yetersiz kalmaktadır. Bu tür durumlar için lokal olmayan, kuvvet yasalı ya da üstel yasalı çekirdekleri sayesinde geçişlilik özelliği (crossover property) veya sönümlenme belleği (fading memory) gibi özelliklere sahip kesirli türevler daha uygundur [23]. Ayrıca klasik türev hafıza özelliğine sahip olmadığından, klasik türevli modellerde yayılımın gelecekteki davranışı geçmişteki davranışı göz önünde bulundurulmadan yalnızca başlangıç koşulları kullanılarak tahmin edilir. Ancak epidemiyolojik modellerde modelin gelecekteki davranışı geçmiş davranışları yardımıyla açıklanmaktadır. Üstelik birçok fiziksel ve gerçek dünya sürecinin doğasında bulunan bazı belirsizlikler nedeniyle senaryo yeterince iyi tanımlanamadığında veya tahmin edilemez olduğunda, klasik türev ve integralin her ikisi de süreci iyi bir şekilde modellemede yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle epidemiyolojik modeller klasik türevle incelendiğinde birçok belirsizlik ve/veya yanıltıcı bilgi barındırabilir [23]. Dolayısıyla epidemiyolojik modellerin geçmişteki davranışını ve gelecekteki seyrini gerçeğe yakın bir şekilde tahmin edebilmek için bu modeller kesirli türevlerle incelenmektedir [23-26].

Hastalığın karakteristiğine göre oluşturulan epidemiyolojik modellerde hastalıktan nasıl korunulacağı ve hastalığın seyri hakkında fikir sahibi olduktan sonraki adım, genellikle hastalığın nasıl kontrol altına alınacağını belirlemek sürecidir. Bu amaçla, epidemiyolojik modellere çeşitli kontrol yöntemleri uygulanmakta olup, bu yöntemlerdeki kilit noktalardan biri de kontrol önlemlerinin uygulanabilir düzeyde maliyete sahip olmasıdır. Ancak alınacak tedbirler için çok büyük bir bütçe gerekiyorsa, doğal olarak bunlar nüfusun tamamına uygulanamaz. Bu nedenle, hem önlemlerin hem de önlemler için gerekli olan maliyetlerin makul olması ve hesaba katılması gerekmektedir. Optimal kontrol teorisi, hastalığın yayılımını kontrol ederken gereken optimal maliyeti de dikkate alabilme

özelliği sayesinde epidemiyolojik modellerde güçlü bir araç olarak kullanılmaktadır. Üstelik dinamik sistem davranışına uygun olarak Caputo, Caputo–Fabrizio, Caputo anlamında Atangana–Baleanu (ABC) vb. gibi operatörle incelenirken, hastalığın yayılımının kontrol altına alınması için önerilen yöntemlerin de buna uygun olarak sürece dahil edilmesi gerekir. Çünkü epidemiyolojik modeller için önerilen kesirli optimal kontrol problemleri incelendiğinde, türev mertebesinin modelin davranışına etki ettiği kadar optimal kontrol stratejilerine de etki ettiği gözlenmiştir [27,28]. Bu durumun nedeni, kesirli türev sayesinde model dinamiğinin hafıza etkisi (memory effect) ve kalıtım özelliği (hereditary property) kazanmasıdır. Dolayısıyla, kontrol fonksiyonlarının davranış biçimleri ve aktivasyon süreleri de farklılaşmaktadır. Başka bir deyişle, kesirli türevin ve/veya kesirli türevin mertebesinin değişmesi, popülasyonun davranışına yansımakta ve hastalığın eliminasyonu için kontrol stratejisinin daha az ya da daha fazla çabayla uygulanmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak, önerilen kontrol stratejileri, modelin dinamiğine uygun bir kesirli türevle ele alınarak karmaşık davranışlar daha gerçekçi bir şekilde analiz edilebilmektedir. Bu nedenle, HIV/AIDS, kanser, hepatit, COVID–19 ve kolera gibi yayılım gösteren dinamik sistemlere çeşitli kesirli optimal kontrol problemleri uygulamaktadır [28-32].

Sağlık ve ekonomi üzerinde ciddi bir yük oluşturan brusellozun yayılım dinamiklerini anlamak adına, son yıllarda çeşitli matematiksel modeller önerilmiştir [33-43]. Ancak ne yazık ki, brusellozun matematiksel modellemesi, araştırmacılar tarafından son yıllarda dünyayı etkisi altına alan küresel COVID–19 salgını kadar dikkate alınmamıştır. Bu duruma sebep olan en önemli faktörlerden biri, devletlerin politikaları nedeniyle araştırmacıların bruselloz verilerine, COVID–19 verilerine olduğu kadar kolay ulaşamamasıdır. Dolayısıyla bruselloz için literatüre sunulan modellerin büyük bir kısmı varsayımsal verilere dayandırılarak oluşturulmaktadır. Bununla birlikte, brusellozun endemik olarak görüldüğü ülkeler arasında Çin yayılım verilerini iyi bir şekilde toplayarak, sistematik biçimde paylaştığından Çin’in çeşitli bölgelerindeki bruselloz yayılım modelleri araştırmacılar tarafından gerçek verilere dayandırılabilir [33-38,41,43]. Ele alınan modellerde koyun–brusella bakterisi, inek–brusella bakterisi–kedi ve koyun–brusella bakterisi–insan gibi türler arasındaki yayılım incelenmektedir. Öte yandan, Capasso ve Serio [44], kolera yayılım dinamiklerini incelerken tanımladıkları doymuş insidans oranı, daha sonraları brusellozun bakteriyel kaynaklardan dolayı olarak yayılımını modellemek için sıklıkla kullanılmaktadır [37,38,43]. Ayrıca, türler arasındaki bruselloz yayılımı

homojen bir dağılım göstermemektedir [45]. Guan ve diğ. [46] enfeksiyonun yayılma hızına bağlı olarak brusellozun üstel bir artış gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu ise “tamsayı mertebeden bir model hastalığın temsilinde yeterli midir?” sorusunu akla getirmektedir. Bu anlamda, literatürdeki çalışmaların çok azının kesirli türevler ile brusellozun yayılım modelini incelediği görülmektedir ki bu çalışmalar brusellozun farklı türdeki popülasyonlar arasındaki yayılımını ele almamaktadır [47,48]. Peter [47], sadece inekler arasındaki bruselloz yayılımını ele alarak varsayımsal verilere dayalı bir kesirli model incelemiştir. Loika ve Helikumi [48], Mısır’daki gerçek verileri kullanarak sadece koyunlar arasındaki bruselloz yayılımını ortaya koyan kesirli bir model tanımlamıştır. Loika ve Helikumi kesirli modelde aşı ve itlaf gibi kontrol stratejileri ele alsa da bunlar varsayımsal olarak sabit birer parametre değeri olarak ele almıştır. Ancak, yayılımın süreç içerisinde etkili biçimde önlenmesi için kontrol stratejilerinin zamana ve yayılım davranışına bağlı olarak uygulanma oranının belirlenmesi oldukça önemlidir. Optimal kontrol stratejileri, başlangıçta kontrol fonksiyonlarının kabul edilebilir kümesinin üst sınırından uygulanmış olsa da, yayılım neredeyse elimine edildiğinde kontrol stratejilerinin uygulanma oranları da genellikle azalış göstermektedir. Yani, yayılımı minimize eden kontrol stratejilerinin optimal değeri belirlenmelidir. Bununla birlikte, bruselloz yayılımını engellemeye yönelik kesirli optimal kontrol problemi henüz tartışılmamıştır.

Bu tezde, literatürdeki araştırmalara dayanarak bruselloz yayılım davranışının doğasının daha uygun bir şekilde incelenmesi ve kontrol stratejilerinin önerilmesiyle daha gerçekçi sonuçlar elde edilmesi amaçlanmaktadır. Bu motivasyonla, gerçek veri seti kullanılarak ABC kesirli türeviyle modellenen türler arası bruselloz yayılımının sistem analizi ve optimal kontrolü ele alınmaktadır. ABC kesirli türevinin operatör olarak tercih edilmesinin sebebi, yayılma hızına göre üstel olarak artış gösteren brusellozun bu davranışına daha uygun bir şekilde incelenmesidir. Çünkü ABC kesirli türevi, genelleştirilmiş üstel fonksiyon olan Mittag–Leffler çekirdeği ile üstel süreçleri iyi temsil etmektedir. Üstelik, Mittag–Leffler çekirdeği sayesinde ABC kesirli türevinin tanımlanmasında herhangi bir singülerite mevcut değildir. Bu avantajlar sayesinde ABC kesirli türevi, bulaşıcı hastalıkların yayılımının başlangıcında ve sonunda singülerite sorunu oluşturmadığından, bulaşıcı hastalıkların evrimi hakkında daha iyi öngörü sağlamaktadır [49]. Dolayısıyla, bu tezde Hou ve diğ. [33] tarafından Çin’in İç Moğolistan bölgesindeki verilerle oluşturulan türler arasındaki bruselloz yayılım modelindeki eksiklikler giderilerek ABC operatörüyle incelenmektedir. Öncelikle, türler arası bruselloz yayılım modeline, insan popülasyonu için

iyileşen bölmesinin yanı sıra doğum, duyarlı insanlar için doğum oranı ve tüm insanlar için de ölüm oranı adapte edilmektedir. Modelin gerçekliğinin korunması açısından, Çin'in İç Moğolistan bölgesindeki insanların doğum ve ölüm oranı, yıllık olarak yayınlanan istatistik verilerinden alınmaktadır [50]. Ayrıca, modelin insanlarla ilgili kompartımanlarına iyileşen bölmesi eklenmesi durumunda, akut ve kronik enfekte olan insanların belirli bir iyileşme oranıyla iyileşen bölmesine geçmesi gerekmektedir. Bu sebeple, modele akut ve kronik enfekte insanların tedavi süreleri göz önünde bulundurularak iyileşme oranları eklenmektedir [5]. Ayrıca, Hou ve diğ. [33] tarafından tanımlanan modelde dolaylı bruselloz yayılımı için bilinear insidans oranı kullanılmıştır. Ancak, bakteriler belirli bir noktaya kadar artarak doygunluk seviyesine ulaştıkları için literatürdeki çalışmalar, brusella bakterilerinin enfeksiyon kaynaklarından (enfekte hayvanların sütü, yemi, suyu veya dışkılarından) doymuş insidans oranıyla bulaştığını belirtmektedir [37,38,43]. Bu nedenle, gerçeğine daha yakın sonuçlar almak için modeldeki dolaylı bruselloz yayılımı bilinear insidans oranı yerine doymuş insidans oranıyla ele alınmakta ve birim uygunluğu da göz önünde bulundurularak bu tezde kesirli bruselloz modeli geliştirilmektedir.

İlave olarak geliştirilen ABC türevli bruselloz modelinin sistem analizi gerçekleştirilmektedir. İlk olarak, modelin hem epidemiyolojik hem de matematiksel olarak iyi tanımlılığını ortaya koymak adına, modelin çözümlerinin varlık ve tekliği, pozitifliği ve sınırlılığı gösterilmektedir. Daha sonra, bakterisiz ve bakteriyel denge noktaları belirlenmektedir. Bakterisiz denge noktası yardımıyla, brusellozlu birey tarafından ortaya çıkması beklenen yeni enfekte bireylerin sayısını gösteren temel üreme sayısı hesaplanmaktadır. Bununla birlikte, temel üreme sayısının duyarlılığı analiz edilerek yayılımı arttıran parametreler tespit edilmektedir. Son olarak, modelin denge noktadaki kararlılığı analiz edilmektedir.

Öte yandan, literatürdeki klasik türevli bruselloz modellerinde yayılımı engellemeye yönelik klasik optimal kontrol problemi tartışılmışken, kesirli türevli modeller için ele alınmamıştır. Oysa ki, homojen olmayan dağılıma sahip süreçler kesirli türevler yardımıyla gerçekçi bir şekilde temsil edilirken, hastalığın yayılımının kontrol altına alınması için önerilen yöntemlerin de buna uygun olarak modele dahil edilmesi gerekir. Çünkü önerilen kontrol stratejileri, modelin dinamiğine ve gösterdiği davranışa uygun olan kesirli operatörle ele alındığında, karmaşık süreçler daha gerçekçi bir şekilde analiz edilebilmektedir. Bu nedenle, bu tezde geliştirilen ve ABC türeviyle incelenen bruselloz

modeline duyarlılık analizinden elde edilen sonuçlara ve literatürde insanlar için önerilen kontrol önlemlerine göre çeşitli kontrol stratejileri uygulanmaktadır. Ancak, modelde farklı birimlerin bulunması ve popülasyonun büyük olması nedeniyle geliştirilen kesirli bruselloz modeli önce normalleştirilmekte ve ardından normalleştirilmiş modele optimal kontrol stratejileri adapte edilmektedir. Önerilen optimal kontrollerin varlığı gösterildikten sonra, Pontryagin'in Maksimum Prensipleri yardımıyla kesirli mertebeden optimallik sistemi açığa çıkarılmaktadır. Bu sistemi çözmek için normalleştirilen modelin parametrelerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun için hem geliştirilen hem de normalleştirilen modelin parametreleri en küçük kareler yöntemi kullanılarak tahmin edilmektedir. Yayılımı daha gerçekçi incelemek için kesirli bruselloz modelindeki parametrelerin yanı sıra kesirli türevin mertebesi de tahmin edilmektedir. Son olarak, bu parametreler kullanılarak, kesirli mertebeden optimallik sistemi ileri-geri süpürme yöntemiyle birleştirilmiş Adams-tipi tahmin-düzeltilme algoritmasıyla sayısal olarak çözülmektedir. Sayısal simülasyonlar MATLAB yardımıyla verilmektedir. Kontrol stratejileri karşılaştırılarak, toplumlara sağlık ve ekonomik açıdan yük oluşturan brusellozun yayılımını en etkili şekilde önleyen strateji ortaya konmaktadır. Tez aşağıdaki şekilde düzenlenmektedir:

Tezin 2. bölümünde, tezde yararlanılan kesirli türevlere, kesirli mertebeden dinamik sistemlere ve optimal kontrol teorisine ait bazı temel tanımlara ve teoremlere değinilerek, epidemiyolojik modeller hakkında bilgilere yer verilmektedir.

Tezin 3. bölümünde, bruselloz yayılım dinamiğini ifade eden model sunulmaktadır. Ardından, türler arasındaki bruselloz yayılımını gösteren model geliştirilerek sergilediği davranışa uygun biçimde modellenmesi adına ABC kesirli türeviyle incelenmektedir.

4. bölümde, geliştirilen kesirli türevli bruselloz modelinin sistem analizi gerçekleştirilmiştir. Bunun için öncelikle modelin hem epidemiyolojik hem de matematiksel olarak iyi tanımlı olduğu gösterilmektedir. Modelinin çözümlerinin varlık ve tekliği tartışılmaktadır. Ardından bakterisiz ve bakteriyel denge noktaları açığa çıkarılmaktadır. Brusellozlu bir koyun tarafından ortaya çıkması beklenen yeni enfekte koyunların sayısını gösteren temel üreme sayısı hesaplanmaktadır. Yayılımın hangi faktörlere bağlı olduğunu anlamak adına duyarlılık analizi yapılmaktadır. Daha sonra, bakterisiz ve bakteriyel denge noktalarının yerel asimptotik kararlılığı analiz edilmektedir.

Geliştirilen kesirli türevli bruselloz modelinin çözümlerinin varlığı ve tekliği hakkında elde edilen sonuçlar [51]'de yayınlanmıştır.

5. bölümde, sağlık ve ekonomik açıdan yük oluşturan bruselloz yayılımını önlemeye yönelik kesirli optimal kontrol problemi önerilmektedir. Öncelikle, optimal kontrol fonksiyonlarının davranışının daha realistik gözlenebilmesi adına geliştirilen ABC kesirli türevli bruselloz modeli normalleştirilmektedir. Ardından, normalleştirilmiş kesirli bruselloz modeline adapte edilen optimal kontrollerin varlığı gösterilerek kesirli optimal kontrol probleminin çözümü için kesirli mertebeden optimallik sistemi elde edilir.

6. bölümde, geliştirilen ABC kesirli türevli bruselloz modelinin parametreleri ve kesirli türevin mertebesi tahmin edilmektedir. Ayrıca, normalleştirilmiş kesirli bruselloz modelinin parametreleri de tahmin edilmektedir. Gerçek veriye göre optimal davranış sergileyen eğriyi oluşturan parametre değerleri ve başlangıç koşulları verilmektedir.

7. bölümde, kesirli mertebeden optimallik sistemini sayısal olarak çözmek için kullanılan ileri-geri süpürme yöntemiyle birleştirilmiş Adams-tipi tahmin-düzeltilme algoritması verilmiştir. Bruselloz yayılımını en etkili biçimde önleyen stratejiyi belirlemek amacıyla kontrol stratejileri sayısal simülasyonlarla ayrıntılı olarak karşılaştırılmaktadır.

Son olarak 8. bölümde, süreç boyunca elde edilen sonuçlar verilmekte olup daha sonraki süreçte yapılabilecek çalışmalar için önerilerde bulunmaktadır.

2. BAZI MATEMATİKSEL KAVRAMLARLA İLGİLİ ÖN BİLGİLER

Bu bölüm, tezin diğer bölümlerinde yararlanılacak olan bazı temel kavramlara ayrılmıştır.

2.1 Kesirli Analize İlişkin Bazı Temel Tanımlar ve Teoremler

Klasik kalkülüs kavramlarının tamsayı olmayan mertebeden türev ve integrallere genişletilmesi fikri Gottfried Wilhelm Leibniz (1646–1716) tarafından 17. yüzyılda ortaya atılmıştır. Sonraki yıllarda, Bernhard Riemann (1826–1866), Joseph Liouville (1809–1882), Michele Caputo, (1927–halen) Jacques Salomon Hadamard (1865–1963), Anton Karl Grünwald (1838–1920), Aleksey Vasilyevich Letnikov (1837–1888), Frigyes Riesz (1880–1956) gibi birçok araştırmacı, literatüre farklı kesirli türev tanımlamaları kazandırmıştır [52,53]. Çeşitli kesirli türev tanımlamalarının varlığı, birbirleri arasındaki ilişkiler ve farklılıklar, problemin doğasına en uygun olanını seçme fırsatı sunmaktadır. Bu nedenle, en iyi kesirli türevler kategorize edilmesinden ziyade, problemin yapısına ve gereksinimlerine en uygun olanının belirlenmesi önemlidir. Geleneksel kesirli türevler olarak bilinen ve modellemede sıklıkla tercih edilen Riemann–Liouville ve Caputo kesirli türevlerinden Caputo kesirli türevi fiziksel olarak yorumlanabilen başlangıç koşullarına sahiptir. Her iki türev operatörü de singüler ve kuvvet yasalı çekirdeğe sahip konvolüsyon integralleri ile tanımlanırlar. Bu sebeple kalıtsal özelliğe ve hafıza etkisine sahip süreçleri oldukça başarılı bir şekilde modellemektedirler. Ancak bu operatörlerin singüler yapıları hesapsal anlamda çeşitli zorlukları beraberinde getirir. Bununla birlikte, doğada üstel davranış gösteren olayları (örneğin, COVID–19 vakaları, bakterilerin çoğalması, nüfus artışı vb.) modellemede kuvvet fonksiyonuna sahip çekirdek fonksiyonları yetersiz kalmaktadır. Bahsedilen bu zorlukların üstesinden gelmek için, Caputo ve Fabrizio [54], çekirdeğinde üstel fonksiyon bulunan Caputo–Fabrizio kesirli türevini tanımlamıştır. Caputo–Fabrizio türevinin singüleritesi olmasa da çekirdeği lokal olarak tanımlanır. Daha sonra Atangana ve Baleanu [55], çekirdeği genelleştirilmiş Mittag–Leffler fonksiyonu ile tanımlanan, singüler olmayan ve lokal olmayan ABC kesirli türevini önermiştir. ABC türevi, genelleştirilmiş Mittag–Leffler fonksiyonu sayesinde kuvvet ve üstel yasaların her ikisini de temsil etmektedir ki bu ABC operatörünün geçişlilik özelliği olarak bilinmektedir. Bu özellik daha kompleks lineer olmayan olayların açıklanmasına olanak tanır ve biyolojik süreçlerin başlangıcında ve sonunda bir singülerite sorunu oluşturmaz. Bu ise modellerin başlangıç ve son noktaları hakkında daha iyi fikir vermesine olanak sağlar. Tüm bu avantajları sayesinde ABC türevi, son yıllarda epidemiyoloji, fizik ve

finans alanlarındaki birçok dünya probleminin gerçekliğe uygun modellenmesinde oldukça başarılı olmuştur [56-58].

Şimdi, geleneksel ve yeni nesil kesirli türevlerin temel tanımları ve bazı özelliklerinin yanı sıra tezde kullanılan tanım ve teoremler verilecektir.

2.1.1 Tanım (Caputo türevi [53]): f , $[a, b]$ reel aralığı üzerinde sürekli türevlenebilen fonksiyon ve $n-1 \leq \alpha < n$ ($n \in \mathbb{N}$) olmak üzere α . mertebeden sol ve sağ *Caputo türevleri* sırasıyla

$${}_a^C D_t^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(n-\alpha)} \int_a^t (t-\vartheta)^{n-\alpha-1} \left(\frac{d}{dt} \right)^n f(\vartheta) d\vartheta, \quad (2.1)$$

$${}_t^C D_b^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(n-\alpha)} \int_t^b (\vartheta-t)^{n-\alpha-1} \left(-\frac{d}{dt} \right)^n f(\vartheta) d\vartheta \quad (2.2)$$

biçiminde tanımlanır.

2.1.2 Tanım (ABC türevi [55]): $f \in H^1(a, b)$, $b > a$ ve $0 \leq \alpha \leq 1$ olsun. α . mertebeden sol ve sağ yönlü *ABC türevleri* sırasıyla

$${}^{ABC}_a D_t^\alpha f(t) = \frac{M(\alpha)}{1-\alpha} \int_a^t E_\alpha \left[-\frac{\alpha}{1-\alpha} (t-\vartheta)^\alpha \right] f'(\vartheta) d\vartheta, \quad (2.3)$$

$${}^{ABC}_t D_b^\alpha f(t) = \frac{-M(\alpha)}{1-\alpha} \int_t^b E_\alpha \left[-\frac{\alpha}{1-\alpha} (\vartheta-t)^\alpha \right] f'(\vartheta) d\vartheta, \quad (2.4)$$

olarak tanımlanır. Burada E_α Mittag-Leffler fonksiyonudur ve $M(\alpha)$, $M(0) = M(1) = 1$ koşulunu sağlayan normleştirme fonksiyonudur.

2.1.3 Tanım (Genelleştirilmiş Mittag–Leffler fonksiyonu [53]): $x \in \mathbb{R}$ için genelleştirilmiş Mittag–Leffler fonksiyonu

$$E_{\alpha,\beta}(x) = \sum_{m=0}^{\infty} \frac{x^m}{\Gamma(\alpha m + \beta)}, \alpha > 0, \beta > 0, \quad (2.5)$$

biçiminde tanımlanır.

2.1.4 Tanım (ABC integrali [55]): $f \in H^1(a, b)$, $b > a$ ve $0 \leq \alpha \leq 1$ olsun. α . mertebeden sol Caputo anlamında Atangana–Baleanu integrali

$${}^{ABC}I_t^\alpha f(t) = \frac{1-\alpha}{M(\alpha)} f(t) + \frac{\alpha}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_a^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} f(\vartheta) d\vartheta, \quad (2.6)$$

olarak tanımlanır.

2.1.5 Tanım (ABC türevinin Laplace dönüşümü [55]): Caputo anlamında Atangana–Baleanu türevinin Laplace dönüşümü

$$\mathcal{L}\{ {}^{ABC}D_t^\alpha f(t) \}(s) = \frac{M(\alpha)}{1-\alpha} \frac{s^\alpha \mathcal{L}\{f(t)\}(s) - s^{\alpha-1} f(0)}{s^\alpha + \frac{\alpha}{1-\alpha}} \quad (2.7)$$

olarak verilir.

2.2 Kesirli Mertebeden Diferansiyel Denklem Sistemi için Bazı Kavramlar

2.2.1 Tanım (Denge noktası [59,60]): $0 < \alpha \leq 1$ olmak üzere,

$${}_{t_0}D_t^\alpha x(t) = f(t, x(t)), \quad x(t_0) = x_0 \quad (2.8)$$

biçiminde tanımlanan başlangıç değer problemi olsun. (2.8) kesirli mertebeden diferansiyel denklem sisteminin $f(t, x^*) = 0$ eşitliğini sağlayan çözümüne (2.8) sisteminin denge noktası denir.

Denge noktaları açığa çıkarıldıktan sonra sistemin bu noktalarındaki yerel olarak kararlılığı analiz edilebilir. Lineer olmayan sistemlerin kararlılığını belirlemede kesirli Lyapunov doğrudan yöntemi, lineerleştirme tekniği, pertürbasyon metodu ve sabit nokta teoremi gibi yaklaşımlar kullanılmaktadır. Bu tezde ele alınan sistemin kararlılığını belirlemek için lineerleştirme tekniğinden yararlanılmaktadır. Bu teknikte, lineer olmayan kesirli mertebeden diferansiyel denklem sisteminin denge noktalarındaki kararlılığının incelenmesi için öncelikle sistemin lineerleştirilmesi gerekmektedir.

$0 < \alpha \leq 1$ ve $n \in \mathbb{N}$ olmak üzere,

$$\begin{aligned} {}_{t_0}D_t^\alpha x_1(t) &= f_1(x_1, x_2, \dots, x_n), \\ {}_{t_0}D_t^\alpha x_2(t) &= f_2(x_1, x_2, \dots, x_n), \\ &\vdots \\ {}_{t_0}D_t^\alpha x_n(t) &= f_n(x_1, x_2, \dots, x_n), \end{aligned} \quad (2.9)$$

kesirli mertebeden diferansiyel denklem sistemi

$$x_1(0) = x_{10}, x_2(0) = x_{20}, \dots, x_n(0) = x_{n0} \quad (2.10)$$

başlangıç koşullarıyla birlikte tanımlansın. Şimdi bu sistemin denge noktalarındaki kararlılığı incelenecektir. (2.9) sisteminin denge noktaları

$${}_{t_0}D_t^\alpha x_i(t) = f_i(x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*) = 0, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (2.11)$$

koşulunu sağlayan $(x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)$ noktalarıdır. Burada sistemi lineerleştirmek için denge noktasının zayıf değişimi

$$x_i(t) = x_i^*(t) + \varepsilon_i(t) \quad (2.12)$$

şeklinde ifade edilebilir. $x_i(t)$ fonksiyonu (2.9) ve (2.10) denklemleriyle verilen başlangıç değer probleminin çözümü

$${}_{t_0}D_t^\alpha (x_i^* + \varepsilon_i(t)) = {}_{t_0}D_t^\alpha \varepsilon_i(t) = f_i(x_1^* + \varepsilon_1, x_2^* + \varepsilon_2, \dots, x_n^* + \varepsilon_n), \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (2.13)$$

biçimindedir. $(x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)$ denge noktası civarındaki $(\varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots, \varepsilon_n)$ değişkenlerine göre Taylor seri açılımı yapılırsa

$$f_i(x_1^* + \varepsilon_1, x_2^* + \varepsilon_2, \dots, x_n^* + \varepsilon_n) = f_i(x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*) + \left. \frac{\partial f_i}{\partial x_1} \right|_{x=x^*} \varepsilon_1 + \left. \frac{\partial f_i}{\partial x_2} \right|_{x=x^*} \varepsilon_2 + \dots + \left. \frac{\partial f_i}{\partial x_n} \right|_{x=x^*} \varepsilon_n + O(\varepsilon^2) \quad (2.14)$$

elde edilir. $f_i(x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*) = 0$ olduğundan,

$${}_{t_0}D_t^\alpha \varepsilon_i(t) = \left. \frac{\partial f_i}{\partial x_1} \right|_{x=x^*} \varepsilon_1 + \left. \frac{\partial f_i}{\partial x_2} \right|_{x=x^*} \varepsilon_2 + \dots + \left. \frac{\partial f_i}{\partial x_n} \right|_{x=x^*} \varepsilon_n + O(\varepsilon^2) \quad (2.15)$$

yazılabilir. Ardından,

$$\varepsilon_i(0) = x_i(0) - x_i^*, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (2.16)$$

şeklinde başlangıç koşullarına sahip kesirli mertebeden sistem lineerleştirilmiş formda aşağıdaki gibi elde edilir:

$${}_{t_0}D_t^\alpha \varepsilon = A\varepsilon, \quad (2.17)$$

burada

$$\varepsilon = \begin{bmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \vdots \\ \varepsilon_n \end{bmatrix}, \quad A = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{bmatrix}, \quad (2.18)$$

C matrisi, A matrisinin diagonal matrisi olmak üzere

$$B^{-1}AB = C = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \lambda_2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & \lambda_n \end{bmatrix}, \quad (2.19)$$

olarak tanımlanır. $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ A Jakobiye matrisinin özdeğerlerini temsil ederken B bu özdeğerlere karşılık gelen özvektörü gösterir. Böylece

$$\begin{aligned} AB &= BC \\ A &= BCB^{-1} \end{aligned} \quad (2.20)$$

eşitliğinden

$$\begin{aligned} {}_{t_0}D_t^\alpha \varepsilon &= (BCB^{-1})\varepsilon \\ {}_{t_0}D_t^\alpha (B^{-1}\varepsilon) &= C(B^{-1}\varepsilon) \end{aligned} \quad (2.21)$$

yazılabilir. O halde,

$$\begin{cases} {}_{t_0}D_t^\alpha x_1 = \lambda_1 x_1 \\ {}_{t_0}D_t^\alpha x_2 = \lambda_2 x_2 \\ \vdots \\ {}_{t_0}D_t^\alpha x_n = \lambda_n x_n \end{cases} \quad (2.22)$$

vardır ve (2.22) sisteminin çözümü Mittag–Leffler fonksiyonu yardımıyla

$$\begin{aligned} x_i(t) &= \sum_{m=0}^{\infty} \frac{\lambda_i^m t^{m\alpha}}{\Gamma(\alpha m + 1)} x_i(0) \\ &= E_\alpha(\lambda_i t^\alpha) x_i(0), \quad i = 1, 2, \dots, n \end{aligned} \quad (2.23)$$

elde edilir [53,61]. Eğer

$$|\arg(\lambda_i)| > \frac{\alpha\pi}{2}, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (2.24)$$

koşulu sağlanırsa $x_i(t)$ azalandır [62]. Bu nedenle $\varepsilon_i(t)$ de azalandır. Sonuç olarak, tüm $\lambda_i (i=1,2,\dots,n)$ özdeğerleri için (2.24) koşulu sağlanırsa, sistem $(x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)$ denge noktasında yerel asimptotik kararlıdır [63].

2.2.2 Teorem (Yerel asimptotik kararlılık): $0 < \alpha \leq 1$ ve $n \in \mathbb{N}$ olmak üzere,

$${}_{t_0}D_t^\alpha x(t) = f(t, x(t)), \quad x(t_0) = x_0 \quad (2.25)$$

kesirli mertebeden diferansiyel denklem sistemi olsun. Eğer $x^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)$ denge noktasındaki $J(x^*)$ Jacobian matrisinin tüm $\lambda_i (i=1,2,\dots,n)$ özdeğerleri (2.24) koşulunu sağlarsa sistem denge noktasında yerel asimptotik kararlıdır denir. Aksi halde, sistem denge noktasında kararsızdır denir [63].

Ele alınan kesirli mertebeden diferansiyel sistemi iki boyutlu olduğunda özdeğerler çoğu zaman açık şekilde elde edilebilmektedir. Ancak biyolojik olarak tanımlanan sistemlerin çoğu iki veya daha fazla boyutlu olduğundan (2.24) ile verilen koşulun, örneğin $i=3$ veya $i=4$ gibi durumlarda incelenmesi kolay olmamaktadır. Bunun üstesinden gelmek için Ahmed ve diğ. [64] Routh–Hurwitz kararlılık kriterini kesirli mertebeye genelleştirerek Jacobian matrisinin karakteristik polinomuna ait kökleri bulmadan lineer veya lineer olmayan dinamik sistemlerin kararlılık durumu değerlendirilebilmektedir.

2.2.3 Tanım (Routh–Hurwitz kriteri [64]): (2.9) ile verilen sistemin denge noktasındaki Jakobiye matrisinin karakteristik polinomu

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1 \lambda^{n-1} + a_2 \lambda^{n-2} + \dots + a_n = 0 \quad (2.26)$$

formundadır. $P(\lambda)$ polinomunun n –Hurwitz matrisi, polinoma ait olan a_i katsayıları kullanılarak

$$\begin{aligned}
H_1 &= [a_1], \quad H_2 = \begin{bmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{bmatrix}, \quad H_3 = \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{bmatrix} \\
\cdots \quad H_n &= \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \cdots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & a_n \end{bmatrix}
\end{aligned} \tag{2.27}$$

olarak tanımlansın. Burada $j=1,2,\dots,n$ için $j > n$ ise $a_j = 0$ olmaktadır. $P(\lambda)$ polinomunun tüm köklerinin negatif reel kısma sahip olması için gerek ve yeter şart tüm n -Hurwitz matrislerinin determinantlarının pozitif olmasıdır. Yani,

$$\det(H_j) > 0 \tag{2.28}$$

olmasıdır. Özel olarak $P(\lambda)$ polinomunun sağlaması gereken Routh-Hurwitz kriteri aşağıdaki gibidir:

i. $n=1$ için $a_1 > 0$ ise (2.24) eşitsizliği sağlanır.

ii. $n=2$ için

$$a_1 > 0 \quad \text{ve} \quad a_2 > 0 \tag{2.29}$$

ya da

$$a_1 < 0, \quad 4a_2 < (a_1)^2, \quad \left| \tan^{-1} \left(\sqrt{4a_2 - (a_1)^2} \right) / a_1 \right| > \alpha\pi/2 \tag{2.30}$$

koşulları yerine getiriliyorsa (2.24) eşitsizliği sağlanır.

iii. $n=3$ için $p(\lambda)$ polinomunun diskriminantı

$$D(P) = 18a_1a_2a_3 + (a_1a_2)^2 - 4a_3a_1^3 - 4a_2^3 - 27a_3^2 > 0 \text{ ise, Routh-Hurwitz koşulları (2.24)}$$

eşitsizliği için gerekli ve yeterli koşullardır, diğer bir deyişle $D(f) > 0$ ise

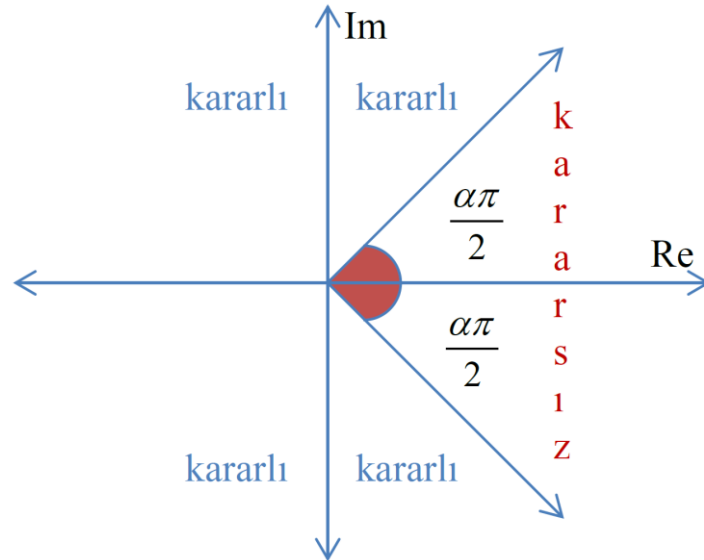
$$a_1 > 0, \quad a_3 > 0 \quad a_1a_2 > a_3 \text{ şeklindedir.}$$

- iv. $D(P) < 0$, $a_1 \geq 0$, $a_2 \geq 0$, $a_3 > 0$, $\alpha < 2/3$ ise (2.24) eşitsizliği sağlanır. Ayrıca eğer $D(P) < 0$, $a_1 < 0$, $a_2 < 0$, $\alpha > 2/3$ ise o halde $p(\lambda) = 0$ eşitliğinin tüm kökleri (2.24) eşitsizliğini sağlar.
- v. $D(P) < 0$, $a_1 > 0$, $a_2 > 0$, $a_1 a_2 = a_3$ ise $0 \leq \alpha < 1$ için (2.24) eşitsizliği sağlanır.
- vi. Genel haldeki n için $a_n > 0$, (2.24) eşitsizliği için gerekli koşuldur.
- vii. $0 \leq \alpha < 1$ olmak üzere, eğer her λ için $p(\lambda) = p(-\lambda)$ ise x cinsinden elde edilen $x = \lambda^2$ polinomu için Routh–Hurwitz koşulları (2.24) eşitsizliği için gerekli koşullardır.
- viii. $n > 1$ ve C_1 eğrisi $z = x(1 - i \tan \alpha\pi/2)$ ve C_2 eğrisi $z = x(1 + i \tan \alpha\pi/2)$ olmak üzere (2.24) eşitsizliği için gerekli ve yeterli koşul

$$\int_0^\infty \frac{dz}{P(z)} \Big|_{C_2} + \int_{-\infty}^0 \frac{dz}{P(z)} \Big|_{C_1} = 0 \quad (2.31)$$

şeklindedir.

(2.26) karakteristik polinomu için yukarıda ifade edilen özel durumlar bölgesel anlamda Şekil 2.1’de verilmektedir.

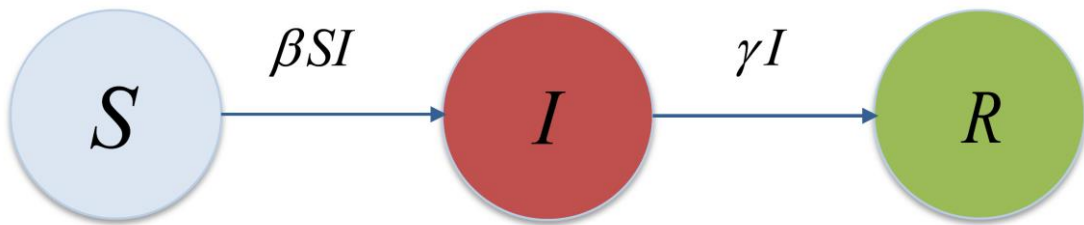


Şekil 2.1: (2.25) sisteminin kararlılık bölgesi [64].

2.3 Epidemiyolojik Modeller Hakkında Bazı Kavramlar

Epidemiyoloji, toplumu etkileyen hastalıkların şemalarını, şartlarını, sebeplerini ve sonuçlarını analiz eden ve bu çalışmalardan ortaya çıkan bulguları sağlık sorunlarını kontrol altına almak için yoğun biçimde kullanan bir disiplindir [65]. Epidemiyolojik matematiksel modelleme, tarihçilerin ve bilim adamlarının M.Ö. 430–428 yılları arasında gerçekleşen Atina Vebası hakkında tuttuğu kayıtlara kadar uzanmaktadır. Hastalığın belirtilerini, ilerlemesini ve ölüm sayısını içeren en kesin açıklama, Thukydides (M.Ö. 460–400) tarafından yapılmıştır. Hipokrat'ın (M.Ö. 459–337) “Salgınlar Üzerine” adlı eseri, o dönemde hastalığın yayılmasına etki eden faktörler ve yayılma yollarıyla ilgili detaylı bilgiler içermektedir. 2. yüzyılda görülen Antonina Vebası, Yakın Doğu'daki seferlerden dönen askerler tarafından Roma İmparatorluğu'na getirilen suçiçeği hastalığı veya kızamık hastalığı olduğundan şüphelenilen ancak hala belirsizliğini koruyan bir salgın hastalıktır [66]. Bu salgın, Roma İmparatorluğu'nu istila ederek iki Roma imparatorunun hayatına mal olmuş ve barbarların istilasını kolaylaştıran düzensizlik nedeniyle imparatorluğun parçalanmasına yol açmış; ayrıca ciddi nüfus azalmasına ve ekonomik zorluklara neden olmuştur. 14. yüzyılda Avrupa'da yaşanan ikinci veba salgınına Kara Veba olarak da bilinen *Hıyarcıklı Vebası* adı verilmiştir ve 25 milyon kişinin ölümüne sebep olarak insanlık tarihinin en ölümcül salgını olarak kayıtlara geçmiştir. Kara Vebanın ortaya çıkışı tartışmalı olsa da, muhtemel bulaş kaynağının Kırım'a doğru seyahat eden Ceneviz gemilerinde bulunan siyah farelerde yaşayan pirelerin olduğu düşünülmektedir. Sonrasında, Akdeniz Havzası'nda bulunan Konstantinopolis (bugünkü İstanbul), Sicilya ve İtalyan Yarımadası üzerinden Afrika, Batı Asya ve Avrupa'nın geri kalanına yayılarak milyonlarca insanın ölümüne yol açmıştır. Böylece, Avrupa tarihinin seyrini derinden etkileyen dini, sosyal ve ekonomik dalgalanmalar yaratmıştır. 16. yüzyıla gelindiğinde, bir başka yıkıcı salgına neden olan suçiçeği, İspanyol orduları tarafından Karayipler Adası'na getirildikten sonra Meksika, Peru ve Brezilya gibi ülkelere de sıçrayarak, Kızılderili halkının büyük bir çoğunluğunun yok olma nedeni haline gelmiştir [67,68]. 17. yüzyılda, İngiltere Krallığı'nda Büyük Londra Vebası yaşanmıştır ve bu salgın yüzünden Londra nüfusunun yaklaşık dörtte biri hayatını kaybetmiştir. İngiltere'nin son büyük vebası olarak bilinen bu salgın döneminde, Londra'da sokaklardan kediler ve köpeklerin temizlenmeye çalışıldığı, dilencilere izin verilmediği ve geniş çaplı karantina önlemlerinin uygulandığı bilinmektedir. 18. yüzyılın ortalarında, suçiçeği hastalığı neredeyse tüm dünyada yaygın bir endemik hastalık haline gelmiş ve Avrupa'da yıllık yaklaşık yarım milyon insanın ölümünün başlıca sebebi olmuştur. Doğal bir sonuç olarak, aşılamanın suçiçeği hastalığına

karşı ömür boyu bağışıklık sağlayacak şekilde tanıtılmasıyla birlikte, aşı konusunda yoğun bir tartışma ortaya çıkmıştır [69]. Bunun üzerine, Daniel Bernoulli (1700–1782) aşılanmanın etkili olup olmayacağı araştırmak üzere suçiçeği salgınını basit bir matematiksel dil kullanarak analiz etmiştir [12,13]. Haliyle geliştirmeye açık olan bu yaklaşım bugünkü epidemiyolojik modellerin temellerini atmıştır. 19. yüzyılda, John Snow (1813–1858) kolera salgını sırasında bölgelerdeki vaka yoğunluğunu haritalandırarak, hastalığın kaynağının tek bir su pompası olduğunu belirlemiştir. Kolera hastalığının, sanıldığından aksine hava yolundan ziyade sindirim yoluyla bulaştığını fark eden Snow, epidemiyolojinin bilimsel gelişimine önemli katkıda bulunmuştur. 20. yüzyılda, William Heaton Hamer (1862–1936), kızamığın yayılması için ayrık zamanlı bir model önermiştir [70]. Aynı yüzyıl içerisinde, Ronald Ross (1857–1932), sıtmanın insanlar ve sivrisinekler arasındaki geçişini ortaya koymak adına bir diferansiyel denklem modeli tasarlamış ve sıtma yayılımının kontrol edilebileceği bir eşiğin (threshold) bulunduğunu ortaya koymuştur [71]. Ross'un bu çalışması, matematiksel epidemiyolojide kritik bir rol oynayan temel üreme sayısı kavramının ilk tanıtımı olmuştur. Ayrıca, sıtmanın bulaşma dinamiklerini araştırarak hastalıkla mücadele yönteminin temelini oluşturması nedeniyle Ross, ikinci Nobel Tıp Ödülü'ne layık görülmüştür. Ardından, William Ogilvy Kermack (1898–1970) ve Anderson Gray McKendrick (1876–1943) çalışmalarında, 17. yüzyılda Londra'da ve 20. yüzyılda Mumbai'de yaşanan veba salgınlarını incelemek üzere adi diferansiyel denklem sistemi yardımıyla SIR (Susceptible–Infected–Recovery) ve SIS (Susceptible–Infected–Susceptible) olarak kabul gören kompartman modellerini formüle etmiştir [14-16]. Kermack–McKendrick modeli olarak da adlandırılan SIR modelinin akış diyagramı Şekil 2.2 ile gösterilmektedir



Şekil 2.2: Kermack ve McKendrick tarafından tanıtılan SIR modelinin akış diyagramı.

Şekil 2.2’de açıkça görüldüğü üzere, SIR modelinde nüfus, hastalıkla olan ilişkilerine göre üç gruba ayrılır. “*Susceptible*” hastalığa yakalanma potansiyeli olan sağlıklı ve hastalığa karşı duyarlı bireylerin bulunduğu kompartmanı temsil ederken, “*Infected*” hastalığa yakalanmış ve bulaştırıcı olan enfekte bireylerin bulunduğu kompartmanı temsil etmektedir. “*Recovery*” kompartmanı ise, iyileşerek bağışıklık kazananlar veya hayatını kaybeden bireyleri gösterir. Kermack ve McKendrick tarafından tanıtılan modelde yeni enfeksiyon oluşması (β) ve iyileşme (γ) oranlarını ifade eden yalnızca iki parametre mevcuttur. Bu nedenle doğum, ölüm ve göç gibi demografik değişiklikler göz ardı edilmektedir. Ancak varsayımlarının oldukça sınırlı olması sebebiyle SIR modeli gerçek durumu yeterince yansıtmamaktadır. Bunun üzerine Herbert Hethcote çalışmasında SIR modeline doğum ve ölüm oranını adapte ederek bulaşıcı hastalıklar için ele alınan kompartman modellerinin gelişmesine katkı sağlamıştır [72]. Λ doğum oranı, β enfekte olma oranı, μ doğal ölüm oranı ve γ iyileşme oranı olmak üzere, SIR modeli aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

$$\begin{aligned} S'(t) &= \Lambda - \beta S(t)I(t) - \mu S(t), \\ I'(t) &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) - \mu I(t), \\ R'(t) &= \gamma I(t) - \mu R(t). \end{aligned} \tag{2.32}$$

Kermack ve McKendrick’in çalışmalarındaki bir başka önemli husus, önerilen model için belirli bir popülasyondaki bulaşıcı hastalığın yayılma potansiyeline sahip olup olmadığı hakkında bilgi sağlayan eşik kavramının ortaya koyulmasıdır. Dikkat edilirse, hem Ross hem de Kermack ve McKendrick’in çalışmalarında, günümüzde temel üreme sayısı olarak bilinen bir eşik miktarından söz etmektedir. Ancak, ne Ross ne de Kermack ve McKendrick, bu eşik miktarını günümüzde bilinen şekliyle adlandırmıştır. Temel üreme sayısı, ilk olarak George MacDonald’ın (1903–1967) sıtma üzerine yaptığı çalışmada enfekte bir bireyin neden olduğu beklenen vaka sayısı olarak tanımlanmıştır [73]. Pauline van den Driessche ve James Watmough 21. yüzyılın başında epidemiyolojik modellerin temel üreme sayısının hesaplanması için çığır açıcı yeni bir yaklaşım önermiştir [74]. Her hastalığın yayılım biçimi, patojenin yapısına bağlı olarak değişmektedir. Bu nedenle, örneğin Ebola ve COVID–19 gibi son zamanlarda yaşanan salgınlarda, hastalığın bulaşma dinamiğini doğru bir şekilde anlayabilmek ve uygun önlemleri alabilmek amacıyla popülasyona ait demografik veriler kullanılarak temel üreme sayısının hesaplanmasına

sıkça başvurulmaktadır. Bu bağlamda, çok temel olarak kabul edilen SIR modelinde bile, üç kompartmanın zaman içindeki değişiminden yola çıkarak hastalığın ortalama bulaşma süresi, bir kişinin ortalama kaç kişiye bulaştırdığı, hastalığın bulaştığı kişilerin ortalama iyileşme süresi gibi bilgiler elde edilir. Ayrıca, temel üreme sayısının duyarlılığı analiz edilerek yayılıma neden olarak faktörler kolaylıkla tespit edilebilir. Bu sayede, ortaya çıkan yeni hastalıklar veya hastalıkların geçirdiği çeşitli mutasyonlar hakkında spesifik bilgilerin yanı sıra, hastalığın seyri, yayılım eğrisi ve nüfus üzerindeki etkileri gibi kritik bilgiler de elde edilebilir. Sonuç olarak, tarih boyunca büyük yıkımlara neden olan salgın hastalıkların önü duyarlılık analiziyle daha hızlı bir şekilde alınabilmektedir. Temel üreme sayısının hesaplanması ve duyarlılığının analiz edilmesiyle ilgili matematiksel kavramlar tezin 4. bölümünde ayrıntılı biçimde verilmektedir.

Ünlü İngiliz istatistikçi George Box'ın da belirttiği gibi, “Tüm modeller yanlıştır, ancak bazıları yararlıdır.” Çünkü çoğu matematiksel model başlangıçta birçok etken ihmal edilerek en temel anlamda tanımlanır ve sonrasında hastalık ile ilgili edinilen yeni bilgiler yayılım dinamiğinde birer parametre olarak ele alındıkça model hastalığın karakteristiğine göre daha gerçekçi bir şekilde geliştirilmiş olur. Göz önünde bulundurulan bu parametrelerden biri de duyarlı ve enfekte bireyler arasındaki etkileşim biçimini temsil eden insidans oranı olarak adlandırılan fonksiyonlardır. Bu fonksiyonel popülasyondaki duyarlı ve enfekte olan bireylerin etkileşimi hastalığın seyrini belirleyen hayati etkenler arasındadır. Bundan dolayı, araştırmacılar tarafından epidemiyolojik modeller için farklı formlarda önerilen insidans oranı fonksiyonelleri mevcuttur. Örneğin (2.32) ile verilen SIR modelinde $\beta S(t)I(t)$ terimi popülasyonda birim zamanda oluşan yeni vakalar olarak tanımlanan bilineer insidans oranını gösterir. Sıklıkla kullanılan insidans oranı fonksiyonellerinden bazıları Tablo 2.1'de verilmektedir.

Tablo 2.1: Literatürdeki bazı insidans oranı fonksiyonellerinin tanımları verilmiştir.

İnsidans oranı türleri	Tanımı	Referans
Bilineer	βSI	[14-16]
Standart	$\frac{\beta SI}{N}$	[75,76]
Doymuş	$\frac{\beta SI}{1 + \alpha I}$	[44]
Genelleştirilmiş Doymuş	$\frac{\beta SI}{1 + \alpha N}$	[77]
Beddington–DeAngelis	$\frac{\beta SI}{1 + \alpha_1 S + \alpha_2 I}$	[78]
Crowley–Martin	$\frac{\beta SI}{(1 + \alpha_1 S)(1 + \alpha_2 I)}$	[79]
Orana bağlı	$\frac{\beta \left(\frac{I}{S}\right)}{1 + \alpha \left(\frac{I}{S}\right)}$	[80]

Bir diğer önemli husus ise salgının yayılım hızının kontrol altına alınmasıdır. Bu nedenle optimal kontrol epidemiyolojik modeller için güçlü bir araç olarak kullanılmaktadır [28,81,82]. Sıradaki alt bölümde optimal kontrol teoriyle ilgili bazı bilgilere yer verilecektir.

2.4 Optimal Kontrol Teorisinde Bazı Temel Tanımlar ve Teoremler

İnsanoğlu yüzyıllar boyunca günlük hayat problemlerinin en uygun sonucunu bulmayı istemiştir. Optimal cevabı veren çözüm matematiksel olarak kontrol teori yardımıyla alınabilmektedir. Optimal kontrol teorisinin temeli, 17. yüzyılda Johann Bernoulli’nin ortaya koyduğu “en kısa zaman (brachistochrone) problemi” üzerine başlayan değişim analizi (calculus of variations) çalışmalarıyla atılmıştır. Değişim analizinin bir uzantısı olarak da kabul edilen bu teori, 20. yüzyılın ortalarında Pontryagin ve çalışma arkadaşları tarafından formüle edilen ve kanıtlanan Pontryagin’in Maksimum Prensipleriyle ortaya çıkmıştır [83]. Ardından, Soğuk Savaş döneminde Amerika Birleşik Devletleri ve Sovyet Sosyalist Cumhuriyetler Birliği, savunma teknikleri geliştirmek için optimal kontrol teoriden yararlanarak, örneğin savaş uçaklarını mümkün olan en kısa sürede durdurma gibi hedeflere odaklanmışlardır. Daha sonralarda toplumu etkileyen olaylara bağlı olarak

şekillenen problemleri ele almak amacıyla, ekonomi, işletme, biyoloji, fizik ve mühendislik gibi alanlarda stratejik kararlar almak için kullanılmıştır. Günümüzde, optimal kontrol bulaşıcı hastalıkların çeşitli müdahalelerle önlenmesinden, diyabet ve kanser gibi hastalıkların tedavi edilmesine, bilgisayar virüslerinin internet ağları üzerindeki yayılmasının engellenmesine kadar toplum açısından hayati öneme sahip konularda etkili biçimde kullanılmaktadır.

Optimal kontrol problemi objektif fonksiyoneli ekstremize eden (minimize veya maksimize) ilgili durum değişkeniyle birlikte optimal kontrol fonksiyonunu bulmayı amaçlamaktadır [84]. Problemin dinamik sistemi durum değişkeni ve sisteme etki etmesi istenen optimal kontrol değişkeniyle birlikte tanımlanmaktadır. Kontrol değişkeni sistemin dinamiklerine etki ederken aynı zamanda tanımlanan performans indeksin ekstremize edilmesi için gerekli olan maliyeti göz önünde bulundurarak optimal davranışı sergilemektedir. Bu karakteristiği sayesinde karmaşık durumlar içeren biyolojik süreçler hakkında doğru kararları verebilmek adına güçlü bir araç olarak kullanılmaktadır. Epidemiyolojik modellerde hem objektif fonksiyonelin belirlenmesi hem de optimal kontrol değişkenlerinin sisteme adaptasyonu hastalığın seyrine göre büyük ölçüde değişebilmektedir. Optimal kontrol, hastalığın yayılımını kontrol altına alırken bunun için gerekli olan maliyeti de göz önünde bulundurur. Yani sadece toplumdaki enfekte olan birey sayısı minimize edilmemekte, aynı zamanda aşı, eğitim, tedavi, karantina vb. kontrol stratejilerinin maliyeti de minimize edilmektedir [82,85,86]. Problemdeki objektif fonksiyonel ya da dinamik sistemden en az birinin kesirli mertebeden türev içermesi durumunda, problem kesirli optimal kontrol problemi olarak adlandırılır [87]. Yıllar içerisinde farklı türev operatörlerinin tanımlanmasıyla gerekli optimallik ve karşılık (transversality) koşulları da yeniden hesaplanmıştır [88-93]. Bunun sonucunda pek çok araştırmacı tarafından hem biyolojik hem de bilgisayar ağlarında yayılan patojenler için önerilen optimal kontrol stratejileri doğasına uygun olan kesirli türevle incelenerek gerekli kontrol müdahaleleri daha gerçekçi biçimde belirlenebilmektedir [32,94-96].

Bu tezde türler arası bruselloz yayılım dinamiği ABC kesirli türeviyle incelenip yayılımı önlemek için kontrol stratejileri ele alınmaktadır. Gerekli olan kesirli optimal kontrol problemi aşağıdaki formda tanımlanmaktadır.

2.4.1 Tanım (Kesirli Optimal Kontrol Problemi [90]): U optimal kontrol fonksiyonların kabul edilebilir kümesi olmak üzere $u = (u_1, u_2, \dots, u_m)^T \in U \subset \mathbb{R}^m$ kontrol vektörü, $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)^T \in \mathbb{R}^n$ durum vektörü, $t \in [t_0, t_f]$ zaman değişkeni olacak şekilde Lagrange formundaki kesirli optimal kontrol problemi,

$$J(x, u) = \int_{t_0}^{t_f} f(t, x(t), u(t)) dt \quad (2.33)$$

performans indeksi minimize eden $(x(\cdot), u(\cdot))$ fonksiyon çiftinin belirlenmesi sürecidir. Burada J , $x(t)$ durum fonksiyonu ve $u(t)$ kontrol fonksiyonuna bağlı performans indekstir. Ayrıca ABC kesirli türevli dinamik sistem

$${}^{ABC}_0 D_t^\alpha x(t) = g(t, x(t), u(t)) \quad (2.34)$$

performans indeksinin dinamik kısıtıdır ve

$$x(t_0) = x_0 \quad (2.35)$$

öngörülen başlangıç koşuludur. t_f son zamanı temsil eden sabit veya değişken sınır koşuludur. Uygulama problemlerinde genellikle başlangıç koşulu sabit, bitiş noktası sabit olmayan durumda ele alınmaktadır. Böylece problemin çözümü için bir sınır koşuluna daha ihtiyaç duyulmaktadır. Eksik olan bu koşul Pontryagin ve diğ. [83] tarafından önerilen Pontryagin'in Maksimum Prensibi sayesinde giderilerek birçok gerçek hayat problemi çözüme kavuşturulmuştur.

2.4.2 Teorem (Pontryagin'in Maksimum Prensibi [83]): $u^*(t)$ ve $x^*(t)$ optimal kontrol probleminin optimal çözümü ise her t zamanındaki u kontrol fonksiyonları için

$$H(t, x, u, \lambda) \leq H(t, x^*, u^*, \lambda) \quad (2.36)$$

eşitsizliğini sağlayan parçalı sürekli $\lambda(t)$ yardımcı durum fonksiyonu vardır. Burada H Hamilton fonksiyonu, $f(t, x, t, u)$ objektif fonksiyoneli ve $g(t, x, t, u)$ dinamik sistem yardımıyla,

$$H(t, x, u, \lambda) = f(t, x, t, u) + \lambda(t) g(t, x, t, u) \quad (2.37)$$

formunda tanımlanır. Yardımcı durum denklemi, karşılıklı koşulu ve optimal kontrol fonksiyonu sırasıyla

$$\begin{cases} \dot{\lambda}(t) = -\frac{\partial H}{\partial x}(t, x, u, \lambda), \\ \lambda(t_f) = 0, \\ \frac{\partial H}{\partial u}(t, x, u, \lambda) = 0 \end{cases} \quad (2.38)$$

şeklindedir.

Bu tezde ele alınan dinamik sistem ABC türeviyle incelendiğinden kesirli optimal kontrol probleminin çözümü için gerekli olan optimallik koşulları da ABC türevi bakımından verilmektedir [90,91]. Hamilton fonksiyonu yardımıyla kesirli mertebeden gerekli optimallik koşulları

$$\begin{cases} {}^{ABC}_0 D_t^\alpha x(t) = \frac{\partial H}{\partial \lambda}(t, x, u, \lambda) & \text{durum denklemi}, \\ {}^{ABC}_t D_{t_f}^\alpha \lambda(t) = \frac{\partial H}{\partial x}(t, x, u, \lambda) & \text{yardımcı durum denklemi}, \\ \frac{\partial H}{\partial u}(t, x, u, \lambda) = 0 & \text{kontrol denklemi}, \end{cases} \quad (2.39)$$

biçimde tanımlanır ve

$$\lambda(t_f) = 0 \quad (2.40)$$

karşıtlık koşuludur. Yani, x^*, u^* bir kesirli optimal kontrol probleminin optimal çözümüyse (2.39) ve (2.40) eşitliklerini sağlayan λ yardımcı durum değişkeni vardır. Pontryagin'ın Maksimum Prensibi, kesirli optimal kontrol problemi için gerekli optimallik koşullarını verir. Böylece kesirli optimal kontrol problemini minimize eden $u(\cdot)$ optimal kontrol değişkenleri vardır. Ayrıca $\alpha=1$ durumunda kesirli optimal kontrol problemi klasik optimal kontrol problemine dönüşmektedir.

Bu kısımda, türler arası bruselloz yayılımını önlemek için önerilen optimal kontrol fonksiyonlarının varlığını göstermek üzere kullanılan bazı tanımlar verilmektedir.

2.4.3 Tanım (Konveks küme [97]): $K \subset \mathbb{R}^n$ olmak üzere, her $u_1, u_2 \in K$ ve $q \in [0,1]$ için $qu_1 + (1-q)u_2 \in K$ oluyorsa, K kümesi $\mathbb{R}^n$ kümesinde konveks bir küme olarak adlandırılır.

2.4.4 Tanım (Konveks fonksiyon [97]): $K, \mathbb{R}^n$ kümesinde konveks küme ve $f : K \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ tanımlı bir fonksiyon olsun. $q \in [0,1]$ ve $u_1, u_2 \in K$ için

$$f(qu_1 + (1-q)u_2) \leq qf(u_1) + (1-q)f(u_2) \quad (2.41)$$

eşitsizliği sağlanıyorsa f fonksiyonu K kümesinde konveks fonksiyon olarak adlandırılır.

3. KOYUN-İNSAN ARASINDAKİ BRUSELLOZ YAYILIM MODELİ

Bu bölümde, Hou ve diğ. [33] tarafından Çin'in İç Moğolistan bölgesindeki koyun-insan arasındaki bruselloz yayılımı için tanımlanan model verilecek ve modelin parametreleri açıklanacaktır. Daha sonra, 1. bölümde bahsedilen eksiklikler göz önünde bulundurularak [51]'de ABC türeviyle incelenen model tanıtılacaktır.

Hou ve diğ. [33] tarafından türler arası bruselloz yayılımı için adi diferansiyel denklem sistemiyle önerilen model aşağıdaki gibidir:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = A - \beta S(E + I) - \phi SB - (\mu + \nu)S + \delta V, \\ \frac{dV}{dt} = \nu S - (\mu + \delta)V - \varepsilon \beta V(E + I) - \varepsilon \phi VB, \\ \frac{dE}{dt} = \beta(S + \varepsilon V)(E + I) + \phi(S + \varepsilon V)B - (\sigma + \mu)E, \\ \frac{dI}{dt} = \sigma E - (\mu + c)I, \\ \frac{dB}{dt} = k(E + I) - (d + n\tau)B, \\ \frac{dS_h}{dt} = -\beta_h S_h(E + I) - \phi_h S_h B + \sigma_h(1 - p)I_{ah}, \\ \frac{dI_{ah}}{dt} = \beta_h S_h(E + I) + \phi_h S_h B - \sigma_h I_{ah}, \\ \frac{dI_{ch}}{dt} = \sigma_h p I_{ah}, \end{cases} \quad (3.1)$$

burada $S(t)$ duyarlı koyunları, $V(t)$ aşıl原因 koyunları, $E(t)$ maruz kalan koyunları ve $I(t)$ enfekte koyunları temsil eder. Toplam koyun popülasyonu $N(t)$ olmak üzere $N(t) = S(t) + V(t) + E(t) + I(t)$ olarak kabul edilir. $B(t)$ toplam bakteri popülasyonunu ifade etmektedir. Ayrıca $S_h(t)$ duyarlı insanları, $I_{ah}(t)$ akut enfekte olan insanları ve $I_{ch}(t)$ kronik enfekte insanları temsil eder. Akut enfekte insanlar iyileşmezse kronik enfekte bölmesine geçer. Toplam insan popülasyonu $N_h(t) = S_h(t) + I_{ah}(t) + I_{ch}(t)$ olarak kabul edilir. A ve μ sırasıyla koyunların doğum ve ölüm oranıdır. Bruselloz duyarlı koyunlara maruz kalan ve enfekte koyunlardan doğrudan β oranıyla bulaşırken, brusella

bakterilerinden dolayı olarak ϕ oranında bulaşır. Ayrıca koyunlar ν oranında aşılanırken, ε geçersiz aşılama oranıdır. Aşı bağışıklığı da δ oranıyla kaybedilir. Maruz kalan koyunlar σ oranıyla enfekte olur ve enfekte koyunlar c oranıyla itlaf edilir. Maruz kalan ve enfekte koyunlardan brusella bakterileri k oranıyla saçılır. Bakteriler ortamda d oranıyla çürürken $n\tau$ oranıyla da arındırılır. Brusellanın insandan insana bulaşması oldukça nadir görüldüğünden insanlar arası etkileşim dikkate alınmamaktadır. Bununla birlikte, bruselloz insanlara koyunlardan doğrudan β_h oranıyla, brusella bakterisinden de dolayı olarak ϕ_h oranıyla bulaşır. Dahası, akut enfekte insanlar $\sigma_h p$ oranıyla kronik enfekte olur. Kronik enfekte insanlar da $\sigma_h(1-p)$ oranıyla duyarlı hale gelir. Ancak epidemiyolojik modellerde yayılım dinamiği iyi ifade edilebilmesi bakımından enfekte bireyler iyileştiklerinde iyileşen bölmesine geçirilir. Üstelik doğum ve ölüm oranları da yayılım dinamiğindeki önemli faktörlerdendir. Ne yazık ki Hou ve diğ. [30] tarafından önerilen (3.1) modelinde bahsedilen durumlar dikkate alınmamıştır. Buradan hareketle, bir sonraki alt bölümde (3.1) bruselloz modelindeki eksiklerin giderilmesi suretiyle iyileştirilerek gerçeğe uygun incelenmek üzere ABC türeviyle ele alınmaktadır.

3.1 Kesirli Türevli Bruselloz Yayılım Modeli

Bruselloz yayılımının sergilediği dağılıma uygun bir şekilde modellenmesi ve (3.1) modelinin yukarıda bahsedilen eksiklerinin giderilmesi adına birim uygunluğu da aşağıda açıklandığı gibi göz önünde bulundurularak kesirli bruselloz yayılım modeli Yapışkan ve Eroğlu tarafından [51]'de geliştirilmiştir.

Türler arası bruselloz modeli yayılımının sergilediği dağılıma uygun olarak incelenmek üzere zaman türevini ABC türeviyle değiştirilir. Adi türev s saniyeyi temsil etmek üzere s^{-1} zaman boyutuna sahipken ${}^{ABC}_0 D_t^\alpha$ kesirli türevinin $s^{-\alpha}$ boyutu vardır. Boyut uyumsuzluğunu çözmek için, zaman boyutu s olan ve kozmik zaman olarak adlandırılan θ yardımcı (auxiliary) parametresi kullanılır [98]. θ parametresi aracılığıyla, fiziksel açıdan
$$\left[\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_0 D_t^\alpha \right] = \left[\frac{d}{dt} \right] = s^{-1}$$
 elde edilir. $0 \leq \alpha \leq 1$ ve $t \geq 0$ için kesirli bruselloz yayılım modeli aşağıdaki gibi geliştirilir:

$$\begin{cases}
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha S = \Lambda_s - \beta S(E+I) - \phi \frac{SB}{\rho+B} - (\mu+\nu)S + \delta V, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha V = \nu S - (\mu+\delta)V - \varepsilon \beta V(E+I) - \varepsilon \phi \frac{VB}{\rho+B}, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha E = \beta(S+\varepsilon V)(E+I) + \phi \frac{(S+\varepsilon V)B}{\rho+B} - (\sigma+\mu)E, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha I = \sigma E - (\mu+c)I, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha B = k(E+I) - (d+n\tau)B, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha S_h = \Lambda_h - \beta_h S_h(E+I) - \phi_h \frac{S_h B}{\rho+B} - \mu_h S_h, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha I_{ah} = \beta_h S_h(E+I) + \phi_h \frac{S_h B}{\rho+B} - (\sigma_h + \mu_h)I_{ah}, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha I_{ch} = \sigma_h p I_{ah} - (\gamma_{ch} + \mu_h)I_{ch}, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha R_h = \sigma_h(1-p)I_{ah} + \gamma_{ch}I_{ch} - \mu_h R_h.
\end{cases} \quad (3.2)$$

(3.2) modelinin başlangıç koşulları

$$\begin{cases}
S(0) = S_0, \quad V(0) = V_0, \quad I(0) = I_0, \quad E(0) = E_0, \quad B(0) = B_0, \\
S_h(0) = S_{h0}, \quad I_{ah}(0) = I_{ah0}, \quad I_{ch}(0) = I_{ch0}, \quad R_h(0) = R_{h0},
\end{cases} \quad (3.3)$$

şeklindedir. (3.2) modeline eklenen $R_h(t)$ bölümü iyileşen insanları temsil etmektedir.

Akut enfekte insanlar $\sigma_h(1-p)$ oranıyla, kronik enfekte insanlar da γ_{ch} oranıyla iyileşir.

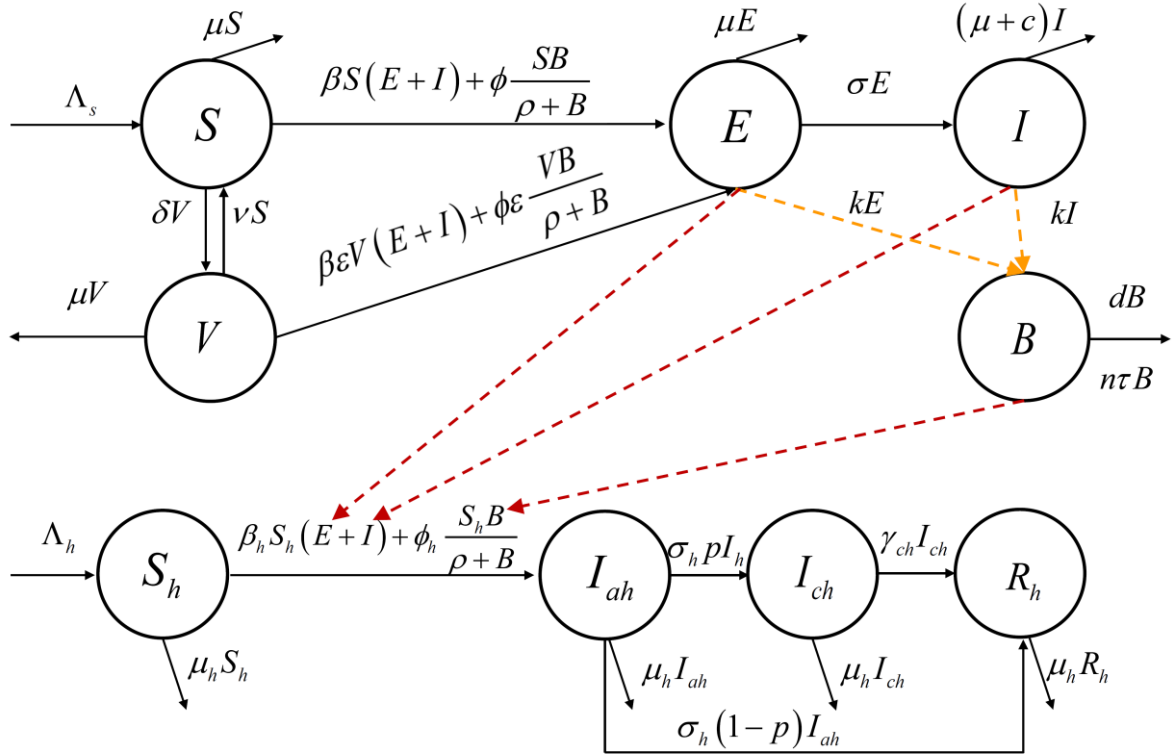
Λ_h ve μ_h sırasıyla insanlardaki doğum ve ölüm oranınıdır. Modelin gerçekliğini koruyarak geliştirilmesi için gerekli olan doğum ve ölüm oranı Çin'in yıllık olarak yayınladığı istatistik verilerinden alınmıştır [50].

Öte yandan bakteriler bir dereceye kadar artarak doygunluk seviyesine ulaştıkları için literatürdeki çalışmalar Brusella bakterilerinin enfeksiyon kaynaklarından (enfekte koyunların sütü, yemi, suyu veya dışkılarından) dolaylı olarak $\frac{B}{\rho+B}$ doymuş (saturated)

insidans oranıyla bulaştığını belirtmektedir [37,38,41,44]. Doymuş insidans oranı bakterilerin çoğalmasını ρ yarı-doymuş sabiti sayesinde engellediğinden bilineer insidans oranından daha gerçekçidir. Ayrıca, uygun parametreler seçildiğinde doymuş insidans oranı, çok büyük temas oranı oluşmasını önler [37]. Böylece, bakteriyel hastalıkların yayılım modellerinde sıklıkla kullanılır [37,38,41,85,99,100]. Dolayısıyla, (3.1) modelinde

bilineer insidans oranıyla temsil edilen dolaylı bruselloz yayılımı, (3.2) modelinde doymuş insidans oranı olarak ele alınmaktadır.

(3.2) modelindeki koyun, bakteri ve insan popülasyonu arasındaki etkileşimler Şekil 2.1'deki akış diyagramıyla gösterilmektedir. Ayrıca, (3.2) modelinin parametreleri Tablo 6.1'de tanımlanmaktadır.



Şekil 3.1: (3.2) modelindeki türler arası doğrudan ve dolaylı bruselloz yayılımını gösteren akış diyagramı.

4. KESİRLİ BRUSELLOZ MODELİNİN SİSTEM ANALİZİ

Bu bölümde geliştirilen (3.2) modelinin hem epidemiyolojik hem de matematiksel olarak iyi tanımlı olduğu gösterilecektir. Modelinin çözümlerinin varlığı ve tekliği tartışılacak ve bakterisiz ve bakteriyel denge noktaları açığa çıkarılacaktır. Temel üreme sayısı hesaplanarak duyarlılık analizi gerçekleştirilecek ve daha sonra bakterisiz ve bakteriyel denge noktalarının yerel asimptotik kararlılığı incelenecektir.

4.1 Kesirli Bruselloz Modelinin Çözümlerinin Pozitifliği ve Sınırlılığı

(3.2) kesirli bruselloz modelinin biyolojik gerçekliğe uygunluğunu sağlamak amacıyla, öncelikle aşağıdaki lemma ile çözümlerin negatif olmadığı gösterilmektedir.

4.1.1 Lemma: (3.2) modelinin $(S, V, E, I, B, S_h, I_{ah}, I_{ch}, R_h)$ çözümü, (3.3) denklemindeki negatif olmayan başlangıç koşullarıyla $\mathbb{R}_+^9$ kümesinde tüm $t \geq 0$ için negatif değildir.

İspat: (3.2) modeli

$$\begin{aligned}
 \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_0 D_t^\alpha S \Big|_{S=0} &= \Lambda_s + \delta V > 0 \\
 \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_0 D_t^\alpha V \Big|_{V=0} &= \nu S > 0 \\
 \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_0 D_t^\alpha E \Big|_{E=0} &= \beta(S + \varepsilon V)I + \phi(S + \varepsilon V) \frac{B}{\rho + B} > 0 \\
 \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_0 D_t^\alpha I \Big|_{I=0} &= \sigma E > 0 \\
 \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_0 D_t^\alpha B \Big|_{B=0} &= k(E + I) > 0 \\
 \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_0 D_t^\alpha S_h \Big|_{S_h=0} &= \Lambda_h > 0 \\
 \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_0 D_t^\alpha I_{ah} \Big|_{I_{ah}=0} &= \beta_h S_h (E + I) + \phi_h S_h \frac{B}{\rho + B} > 0 \\
 \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_0 D_t^\alpha I_{ch} \Big|_{I_{ch}=0} &= \sigma_h p I_{ah} > 0 \\
 \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_0 D_t^\alpha R_h \Big|_{R_h=0} &= \sigma_h (1 - p) I_{ah} + \gamma_{ch} I_{ch} > 0
 \end{aligned} \tag{4.1}$$

koşullarını sağladığı için $(S, V, E, I, B, S_h, I_{ah}, I_{ch}, R_h)$ çözümleri negatif değildir. Sonuç olarak tüm $t \geq 0$ için $(S, V, E, I, B, S_h, I_{ah}, I_{ch}, R_h) \in \mathbb{R}_+^9$ olduğu görülür. $\square$

(3.2) modelinin çözümünün biyolojik olarak uygun bir Ω bölgesindeki sınırlılığı aşağıdaki lemma ile gösterilir.

4.1.2 Lemma: Ω_s , Ω_B ve Ω_h sırasıyla

$$\Omega_s = \left\{ (S, V, I, E) \in \mathbb{R}_+^4 \mid 0 \leq S(t) + V(t) + E(t) + I(t) \leq \frac{\Lambda_s}{\mu} \right\}, \quad (4.2)$$

$$\Omega_B = \left\{ B \in \mathbb{R}_+ \mid 0 \leq B(t) \leq \frac{\Lambda_s k}{(d + n\tau)\mu} \right\}, \quad (4.3)$$

$$\Omega_h = \left\{ (S_h, I_{ah}, I_{ch}, R_h) \in \mathbb{R}_+^4 \mid 0 \leq S_h(t) + I_{ah}(t) + I_{ch}(t) + R_h(t) \leq \frac{\Lambda_h}{\mu_h} \right\}, \quad (4.4)$$

olsun. Biyolojik olarak uygun $\Omega = \Omega_s \times \Omega_B \times \Omega_h$ bölgesi $\mathbb{R}_+^9$ kümesinde negatif olmayan başlangıç koşullarına sahip olan (3.2) modeli için pozitif invaryanttır.

İspat: Toplam popülasyon koyunlar, brusella bakterileri ve insanlar olmak üzere üç ayrı gruptan oluşur. Koyunların bölmelerini temsil eden (3.2) modelindeki ilk dört denklem toplandığında

$$\begin{aligned} \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_0 D_t^\alpha N(t) &= \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_0 D_t^\alpha S(t) + \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_0 D_t^\alpha V(t) + \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_0 D_t^\alpha E(t) + \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_0 D_t^\alpha I(t) \\ &= \theta^{1-\alpha} \left(\Lambda_s - \mu(S(t) + V(t) + E(t) + I(t)) - cI \right) \\ &\leq \tilde{\Lambda}_s - \tilde{\mu}N(t) \end{aligned} \quad (4.5)$$

elde edilir. (4.5) denkleminde 2.1.5 Tanım ile verilen Laplace dönüşümü uygulanırsa aşağıdaki eşitsizlik elde edilir:

$$\frac{M(\alpha)}{1-\alpha} \frac{s^\alpha \bar{N}(s) - s^{\alpha-1} N(0)}{s^\alpha + \frac{\alpha}{1-\alpha}} \leq \frac{\tilde{\Lambda}_s}{s} - \tilde{\mu} \bar{N}(s). \quad (4.6)$$

Burada $\bar{N}(s) = \mathcal{L}\{N(t)\}(s)$ olarak tanımlanır ve $N(0)$ toplam koyun popülasyonunun başlangıç koşulunu göstermektedir. Gerekli işlemler yapılırsa

$$\left(\frac{M(\alpha)s^\alpha}{(1-\alpha)\left(s^\alpha + \frac{\alpha}{1-\alpha}\right)} + \tilde{\mu} \right) \bar{N}(s) \leq \tilde{\Lambda}_s s^{\alpha-(\alpha+1)} + \frac{M(\alpha)s^{\alpha-1}N(0)}{(1-\alpha)\left(s^\alpha + \frac{\alpha}{1-\alpha}\right)}, \quad (4.7)$$

$$\left(\frac{M(\alpha)s^\alpha + \tilde{\mu}(1-\alpha)s^\alpha + \alpha\tilde{\mu}}{(1-\alpha)s^\alpha + \alpha} \right) \bar{N}(s) \leq \frac{\tilde{\Lambda}_s \left((1-\alpha)s^\alpha + \alpha \right) s^{\alpha-(\alpha+1)} + M(\alpha)s^{\alpha-1}N(0)}{(1-\alpha)s^\alpha + \alpha}, \quad (4.8)$$

$$\begin{aligned} \bar{N}(s) &\leq \frac{\tilde{\Lambda}_s \alpha}{(1-\alpha)\tilde{\mu} + M(\alpha)} \frac{s^{\alpha-(\alpha+1)}}{s^\alpha + \frac{\alpha\tilde{\mu}}{(1-\alpha)\tilde{\mu} + M(\alpha)}} \\ &+ \left(\frac{\tilde{\Lambda}_s(1-\alpha) + M(\alpha)N(0)}{(1-\alpha)\tilde{\mu} + M(\alpha)} \right) \frac{s^{\alpha-1}}{s^\alpha + \frac{\alpha\tilde{\mu}}{(1-\alpha)\tilde{\mu} + M(\alpha)}}, \end{aligned} \quad (4.9)$$

bulunur. (4.9) eşitsizliğine ters Laplace dönüşümü uygulanırsa

$$\begin{aligned} N(t) &\leq \frac{\tilde{\Lambda}_s \alpha t^\alpha}{(1-\alpha)\tilde{\mu} + M(\alpha)} E_{\alpha, \alpha+1} \left(-\frac{\alpha\tilde{\mu}}{(1-\alpha)\tilde{\mu} + M(\alpha)} t^\alpha \right) \\ &+ \left(\frac{\tilde{\Lambda}_s(1-\alpha) + M(\alpha)N(0)}{(1-\alpha)\tilde{\mu} + M(\alpha)} \right) E_{\alpha, 1} \left(-\frac{\alpha\tilde{\mu}}{(1-\alpha)\tilde{\mu} + M(\alpha)} t^\alpha \right), \end{aligned} \quad (4.10)$$

$$\begin{aligned} N(t) &\leq \frac{\tilde{\Lambda}_s}{\tilde{\mu}} \frac{\tilde{\mu} \alpha t^\alpha}{(1-\alpha)\tilde{\mu} + M(\alpha)} E_{\alpha, \alpha+1} \left(-\frac{\alpha\tilde{\mu}}{(1-\alpha)\tilde{\mu} + M(\alpha)} t^\alpha \right) \\ &+ \left(\frac{\tilde{\Lambda}_s}{\tilde{\mu}} \frac{\tilde{\mu} \left((1-\alpha) + M(\alpha)N(0) \right)}{(1-\alpha)\tilde{\mu} + M(\alpha)} \right) E_{\alpha, 1} \left(-\frac{\alpha\tilde{\mu}}{(1-\alpha)\tilde{\mu} + M(\alpha)} t^\alpha \right), \end{aligned} \quad (4.11)$$

$$\begin{aligned} N(t) &\leq \frac{\tilde{\Lambda}_s}{\tilde{\mu}} \left[\frac{\tilde{\mu} \alpha t^\alpha}{(1-\alpha)\tilde{\mu} + M(\alpha)} E_{\alpha, \alpha+1} \left(-\frac{\alpha\tilde{\mu}}{(1-\alpha)\tilde{\mu} + M(\alpha)} t^\alpha \right) \right. \\ &\left. + \left(\frac{\tilde{\mu} \left((1-\alpha) + M(\alpha)N(0) \right)}{(1-\alpha)\tilde{\mu} + M(\alpha)} \right) E_{\alpha, 1} \left(-\frac{\alpha\tilde{\mu}}{(1-\alpha)\tilde{\mu} + M(\alpha)} t^\alpha \right) \right], \end{aligned} \quad (4.12)$$

eşitsizliğine ulaşılır. (4.12) eşitsizliğindeki Mittag-Leffler fonksiyonu tüm $t > 0$ için sınırlıdır ve asimptotik bir davranışa sahiptir [55]. Böylece $t \rightarrow \infty$ için (4.12) eşitsizliği

$$N(t) \leq \frac{\tilde{\Lambda}_s}{\tilde{\mu}} = \frac{\Lambda_s}{\mu} \quad (4.13)$$

şeklinde elde edilir. Sonuç olarak,

$$0 \leq N(t) \leq \frac{\Lambda_s}{\mu} \quad (4.14)$$

olduğu görülür. Bu nedenle koyun popülasyonunu temsil eden (4.2) kümesi biyolojik olarak uygun bölgeyi tanımlar. Benzer şekilde aynı adımlar brusella bakterileri ve insan popülasyonu için oluşturulan denklemlere uygulanırsa (4.3) ve (4.4) kümelerindeki biyolojik bölgelerin uygunluğu elde edilir. Buradan $N(t)$, $B(t)$ ve $N_h(t)$ popülasyonlarının tüm $t \geq 0$ için sınırlı olduğu gözlemlenir. Böylece (3.2) modelinin Ω bölgesindeki her çözümü, tüm $t \geq 0$ için Ω bölgesinde kalır $\square$

4.2 Kesirli Bruselloz Modelinin Çözümlerinin Varlığı ve Tekliği

Bu kısımda (3.3) başlangıç koşullarıyla verilen (3.2) modelinin çözümlerinin varlığı ve tekliği tartışılmaktadır. Buradan 4.2.1 Teorem, 4.2.2 Teorem ve 4.2.3 Teoremi ile elde edilen sonuçlar [51]'de yayınlanmıştır.

(3.2) modelinin çözümünün varlığını göstermek için, Banach sabit nokta teoremi kullanılacaktır.

$Q(J)$, $J = [0, T]$ aralığı üzerinde reel değere sahip olan sürekli fonksiyonların Banach uzayı olmak üzere $B = Q(J) \times Q(J) \times Q(J) \times Q(J) \times Q(J) \times Q(J) \times Q(J) \times Q(J) \times Q(J)$, normu

$$\begin{aligned} \|(S, V, E, I, B, S_h, I_{ah}, I_{ch}, R_h)\| &= \|S\| + \|V\| + \|E\| + \|I\| + \|B\| + \|S_h\| + \|I_{ah}\| + \|I_{ch}\| + \|R_h\|, \text{ öyle ki} \\ \|S\| &= \sup_{t \in J} |S(t)|, \|V\| = \sup_{t \in J} |V(t)|, \|E\| = \sup_{t \in J} |E(t)|, \|I\| = \sup_{t \in J} |I(t)|, \|B\| = \sup_{t \in J} |B(t)|, \\ \|S_h\| &= \sup_{t \in J} |S_h(t)|, \|I_{ah}\| = \sup_{t \in J} |I_{ah}(t)|, \|I_{ch}\| = \sup_{t \in J} |I_{ch}(t)|, \|R_h\| = \sup_{t \in J} |R_h(t)|. \end{aligned} \quad (4.15)$$

olacak biçimde üst sınırları var olan bir küme olsun. Öncelikle, kolaylık olması bakımından (3.2) modelinin sağ tarafı aşağıdaki çekirdek fonksiyonlarıyla

$$\begin{cases}
F_1(t, S) = \Lambda_s - \beta S(t)(E(t) + I(t)) - \phi \frac{S(t)B(t)}{\rho + B(t)} - (\mu + \nu)S(t) + \delta V(t), \\
F_2(t, V) = \nu S(t) - (\mu + \delta)V(t) - \varepsilon \beta V(t)(E(t) + I(t)) - \varepsilon \phi \frac{V(t)B(t)}{\rho + B(t)}, \\
F_3(t, E) = \beta(S(t) + \varepsilon V(t))(E(t) + I(t)) + \phi \frac{(S(t) + \varepsilon V(t))B(t)}{\rho + B(t)} - (\sigma + \mu)E(t), \\
F_4(t, I) = \sigma E(t) - (\mu + c)I(t), \\
F_5(t, B) = k(E(t) + I(t)) - (d + n\tau)B(t), \\
F_6(t, S_h) = \Lambda_h - \beta_h S_h(t)(E(t) + I(t)) - \phi_h \frac{S_h(t)B(t)}{\rho + B(t)} - \mu_h S_h(t), \\
F_7(t, I_{ah}) = \beta_h S_h(t)(E(t) + I(t)) + \phi_h \frac{S_h(t)B(t)}{\rho + B(t)} - (\sigma_h + \mu_h)I_{ah}(t), \\
F_8(t, I_{ch}) = \sigma_h p I_{ah}(t) - (\gamma_{ch} + \mu_h)I_{ch}(t), \\
F_9(t, R_h) = \sigma_h(1 - p)I_{ah}(t) + \gamma_{ch}I_{ch}(t) - \mu_h R_h(t),
\end{cases} \quad (4.16)$$

formunda verilsin. İlk olarak, (2.6)'da tanımlanan ABC kesirli integrali (3.2) modeline uygulanırsa

$$\begin{aligned}
S(t) - S(0) &= \theta^{1-\alpha} {}^{ABC}_0 I_t^\alpha \left\{ \Lambda_s - \beta S(E + I) - \phi \frac{SB}{\rho + B} - (\mu + \nu)S + \delta V \right\}, \\
V(t) - V(0) &= \theta^{1-\alpha} {}^{ABC}_0 I_t^\alpha \left\{ \nu S - (\mu + \delta)V - \varepsilon \beta V(E + I) - \varepsilon \phi \frac{VB}{\rho + B} \right\}, \\
E(t) - E(0) &= \theta^{1-\alpha} {}^{ABC}_0 I_t^\alpha \left\{ \beta(S + \varepsilon V)(E + I) + \phi \frac{(S + \varepsilon V)B}{\rho + B} - (\sigma + \mu)E \right\}, \\
I(t) - I(0) &= \theta^{1-\alpha} {}^{ABC}_0 I_t^\alpha \left\{ \sigma E - (\mu + c)I \right\}, \\
B(t) - B(0) &= \theta^{1-\alpha} {}^{ABC}_0 I_t^\alpha \left\{ k(E + I) - (d + n\tau)B \right\}, \\
S_h(t) - S_h(0) &= \theta^{1-\alpha} {}^{ABC}_0 I_t^\alpha \left\{ \Lambda_h - \beta_h S_h(E + I) - \phi_h \frac{S_h B}{\rho + B} - \mu_h S_h \right\}, \\
I_{ah}(t) - I_{ah}(0) &= \theta^{1-\alpha} {}^{ABC}_0 I_t^\alpha \left\{ \beta_h S_h(E + I) + \phi_h \frac{S_h B}{\rho + B} - (\sigma_h + \mu_h)I_{ah} \right\}, \\
I_{ch}(t) - I_{ch}(0) &= \theta^{1-\alpha} {}^{ABC}_0 I_t^\alpha \left\{ \sigma_h p I_{ah} - (\gamma_{ch} + \mu_h)I_{ch} \right\}, \\
R_h(t) - R_h(0) &= \theta^{1-\alpha} {}^{ABC}_0 I_t^\alpha \left\{ \sigma_h(1 - p)I_{ah} + \gamma_{ch}I_{ch} - \mu_h R_h \right\}.
\end{aligned} \quad (4.17)$$

elde edilir. 2.1.4 Tanım ile verilen ABC integralinin tanımı kullanılarak bu ifade

$$\begin{aligned}
S(t) - S(0) &= \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_1(t, S) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_1(\vartheta, S) d\vartheta, \\
V(t) - V(0) &= \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_2(t, V) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_2(\vartheta, V) d\vartheta, \\
E(t) - E(0) &= \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_3(t, E) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_3(\vartheta, E) d\vartheta, \\
I(t) - I(0) &= \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_4(t, I) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_4(\vartheta, I) d\vartheta, \\
B(t) - B(0) &= \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_5(t, B) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_5(\vartheta, B) d\vartheta, \\
S_h(t) - S_h(0) &= \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_6(t, S_h) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_6(\vartheta, S_h) d\vartheta, \\
I_{ah}(t) - I_{ah}(0) &= \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_7(t, I_{ah}) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_7(\vartheta, I_{ah}) d\vartheta, \\
I_{ch}(t) - I_{ch}(0) &= \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_8(t, I_{ch}) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_8(\vartheta, I_{ch}) d\vartheta, \\
R_h(t) - R_h(0) &= \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_9(t, R_h) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_9(\vartheta, R_h) d\vartheta,
\end{aligned} \tag{4.18}$$

şeklinde yazılır.

Bu aşamada, Lipschitz koşulu ve daralmanın (4.16) denklemiyle verilen $F_1, F_2, F_3, F_4, F_5, F_6, F_7, F_8$ ve F_9 çekirdek fonksiyonları tarafından sağlandığı gösterilerek çözümlerin varlığı ortaya konacaktır.

4.2.1 Teorem (Lipschitz koşulu ve daralma): (4.15) denklemindeki üst sınırlar

$$\|S\| \leq \eta_1, \|V\| \leq \eta_2, \|E\| \leq \eta_3, \|I\| \leq \eta_4, \|B\| \leq \eta_5, \|S_h\| \leq \eta_6, \|I_{ah}\| \leq \eta_7, \|I_{ch}\| \leq \eta_8, \|R_h\| \leq \eta_9, \tag{4.19}$$

$$\text{olacak biçimde } \varpi_1 = \beta(\eta_3 + \eta_4) + \phi \frac{\eta_5}{\rho + \eta_5} + \mu + \nu, \varpi_2 = \mu + \delta + \varepsilon\beta(\eta_3 + \eta_4) + \varepsilon\phi \frac{\eta_5}{\rho + \eta_5},$$

$$\varpi_3 = \beta(\eta_1 + \varepsilon\eta_2) + \sigma + \mu, \varpi_4 = \mu + c, \varpi_5 = d + n\tau, \varpi_6 = \beta_h(\eta_3 + \eta_4) + \phi \frac{\eta_5}{\rho + \eta_5} + \mu_h,$$

$$\varpi_7 = \sigma_h + \mu_h, \varpi_8 = \gamma_{ch} + \mu_h \text{ ve } \varpi_9 = \mu_h \text{ katsayıları,}$$

$$0 \leq \varpi_1, \varpi_2, \dots, \varpi_9 < 1 \quad (4.20)$$

koşulunu yerine getiren Lipschitz katsayılarıysa $F_1, F_2, F_3, F_4, F_5, F_6, F_7, F_8$ ve F_9 çekirdek fonksiyonları Lipschitz koşulunu sağlar.

İspat: F_1 çekirdeğinin iki fonksiyonu S ve S_1 olsun. Aynı şekilde, F_2 çekirdeğinin iki fonksiyonu V ve V_1 , F_3 çekirdeğinin iki fonksiyonu E ve E_1 , F_4 çekirdeğinin iki fonksiyonu I ve I_1 , F_5 çekirdeğinin iki fonksiyonu B ve B_1 , F_6 çekirdeğinin iki fonksiyonu S_h ve S_{h1} , F_7 çekirdeğinin iki fonksiyonu I_{ah} ve I_{ah1} , F_8 çekirdeğinin iki fonksiyonu I_{ch} ve I_{ch1} son olarak F_9 çekirdeğinin iki fonksiyonu R_h ve R_{h1} olsun. Böylece,

$$\begin{aligned} \|F_1(t, S) - F_1(t, S_1)\| &= \left\| \Lambda_s - \left(\beta(E + I) + \phi \frac{B}{\rho + B} + \mu + \nu \right) S + \delta V \right. \\ &\quad \left. - \left(\Lambda_s - \left(\beta(E + I) + \phi \frac{B}{\rho + B} + \mu + \nu \right) S_1 + \delta V \right) \right\| \\ &\leq \left(\beta(\eta_3 + \eta_4) + \phi \frac{\eta_5}{\rho + \eta_5} + \mu + \nu \right) \|S_1 - S\| = \varpi_1 \|S_1 - S\|, \end{aligned} \quad (4.21)$$

$$\begin{aligned} \|F_2(t, V) - F_2(t, V_1)\| &= \left\| \nu S - (\mu + \delta)V - \varepsilon\beta V(E + I) - \varepsilon\phi \frac{VB}{\rho + B} \right. \\ &\quad \left. - \left(\nu S - (\mu + \delta)V_1 - \varepsilon\beta V_1(E + I) - \varepsilon\phi \frac{V_1B}{\rho + B} \right) \right\| \\ &\leq \left(\mu + \delta + \varepsilon\beta(\eta_3 + \eta_4) + \varepsilon\phi \frac{\eta_5}{\rho + \eta_5} \right) \|V_1 - V\| = \varpi_2 \|V_1 - V\|, \end{aligned} \quad (4.22)$$

$$\begin{aligned} \|F_3(t, E) - F_3(t, E_1)\| &= \left\| \beta(S + \varepsilon V)(E + I) + \phi \frac{(S + \varepsilon V)B}{\rho + B} - (\sigma + \mu)E \right. \\ &\quad \left. - \left(\beta(S + \varepsilon V)(E_1 + I) + \phi \frac{(S + \varepsilon V)B}{\rho + B} - (\sigma + \mu)E_1 \right) \right\| \\ &\leq (\beta(\eta_1 + \varepsilon\eta_2) + \sigma + \mu) \|E_1 - E\| = \varpi_3 \|E_1 - E\|, \end{aligned} \quad (4.23)$$

$$\begin{aligned} \|F_4(t, I) - F_4(t, I_1)\| &= \left\| \sigma E - (\mu + c)I - (\sigma E - (\mu + c)I_1) \right\| \\ &\leq (\mu + c) \|I_1 - I\| = \varpi_4 \|I_1 - I\|, \end{aligned} \quad (4.24)$$

$$\begin{aligned}\|F_5(t, B) - F_5(t, B_1)\| &= \|k(E + I) - (d + n\tau)B - (k(E + I) - (d + n\tau)B_1)\| \\ &\leq (d + n\tau)\|B_1 - B\| = \varpi_5\|B_1 - B\|,\end{aligned}\quad (4.25)$$

$$\begin{aligned}\|F_6(t, S_h) - F_6(t, S_{h1})\| &= \left\| \Lambda_h - \beta_h S_h(E + I) - \phi_h \frac{S_h B}{\rho + B} - \mu_h S_h \right. \\ &\quad \left. - \left(\Lambda_h - \beta_h S_{h1}(E + I) - \phi_h \frac{S_{h1} B}{\rho + B} - \mu_h S_{h1} \right) \right\| \\ &\leq \left(\beta_h(\eta_3 + \eta_4) + \phi \frac{\eta_5}{\rho + \eta_5} + \mu_h \right) \|S_{h1} - S_h\| = \varpi_6\|S_{h1} - S_h\|,\end{aligned}\quad (4.26)$$

$$\begin{aligned}\|F_7(t, I_{ah}) - F_7(t, I_{ah1})\| &= \left\| \beta_h S_h(E + I) + \phi_h \frac{S_h B}{\rho + B} - (\sigma_h + \mu_h)I_{ah} \right. \\ &\quad \left. - \left(\beta_h S_{h1}(E + I) + \phi_h \frac{S_{h1} B}{\rho + B} - (\sigma_h + \mu_h)I_{ah1} \right) \right\| \\ &\leq (\sigma_h + \mu_h)\|I_{ah1} - I_{ah}\| = \varpi_7\|I_{ah1} - I_{ah}\|,\end{aligned}\quad (4.27)$$

$$\begin{aligned}\|F_8(t, I_{ch}) - F_8(t, I_{ch1})\| &= \left\| \sigma_h p I_{ah} - (\gamma_{ch} + \mu_h)I_{ch} - (\sigma_h p I_{ah} - (\gamma_{ch} + \mu_h)I_{ch1}) \right\| \\ &\leq (\gamma_{ch} + \mu_h)\|I_{ch1} - I_{ch}\| = \varpi_8\|I_{ch1} - I_{ch}\|,\end{aligned}\quad (4.28)$$

$$\begin{aligned}\|F_9(t, R_h) - F_9(t, R_{h1})\| &= \left\| \sigma_h(1 - p)I_{ah} + \gamma_{ch}I_{ch} - \mu_h R_h \right. \\ &\quad \left. - (\sigma_h(1 - p)I_{ah} + \gamma_{ch}I_{ch} - \mu_h R_{h1}) \right\| \\ &\leq \mu_h\|R_{h1} - R_h\| = \varpi_9\|R_{h1} - R_h\|,\end{aligned}\quad (4.29)$$

elde edilir. $\varpi_1, \varpi_2, \dots, \varpi_9$ katsayıları $0 \leq \varpi_1, \varpi_2, \dots, \varpi_9 < 1$ koşulunu sağlayan Lipschitz katsayıları ise $F_1, F_2, F_3, F_4, F_5, F_6, F_7, F_8$ ve F_9 çekirdek fonksiyonları daralmaya sahiptir. Böylece Lipschitz koşullarının bu çekirdek fonksiyonları için sağlandığı gösterilmiş olur.

(4.18) denklemiyle verilen $F_1, F_2, F_3, F_4, F_5, F_6, F_7, F_8$ ve F_9 çekirdekleri aşağıdaki şekilde yeniden ifade edilebilir:

$$\begin{aligned}S(t) &= S(0) + \frac{(1 - \alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_1(t, S) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t - \vartheta)^{\alpha-1} F_1(\vartheta, S) d\vartheta, \\ V(t) &= V(0) + \frac{(1 - \alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_2(t, V) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t - \vartheta)^{\alpha-1} F_2(\vartheta, V) d\vartheta,\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
E(t) &= E(0) + \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_3(t, E) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_3(\vartheta, E) d\vartheta, \\
I(t) &= I(0) + \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_4(t, I) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_4(\vartheta, I) d\vartheta, \\
B(t) &= B(0) + \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_5(t, B) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_5(\vartheta, B) d\vartheta, \\
S_h(t) &= S_h(0) + \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_6(t, S_h) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_6(\vartheta, S_h) d\vartheta, \\
I_{ah}(t) &= I_{ah}(0) + \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_7(t, I_{ah}) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_7(\vartheta, I_{ah}) d\vartheta, \\
I_{ch}(t) &= I_{ch}(0) + \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_8(t, I_{ch}) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_8(\vartheta, I_{ch}) d\vartheta, \\
R_h(t) &= R_h(0) + \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_9(t, R_h) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_9(\vartheta, R_h) d\vartheta.
\end{aligned} \tag{4.30}$$

$S(0) = S_0$, $V(0) = V_0$, $I(0) = I_0$, $E(0) = E_0$, $B(0) = B_0$, $S_h(0) = S_{h0}$, $I_{ah}(0) = I_{ah0}$,
 $I_{ch}(0) = I_{ch0}$ ve $R_h(0) = R_{h0}$ başlangıç koşulları ile birlikte yinelemeli olarak devam edilirse

$$\begin{aligned}
S_n(t) &= \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_1(t, S_{n-1}) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_1(\vartheta, S_{n-1}) d\vartheta, \\
V_n(t) &= \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_2(t, V_{n-1}) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_2(\vartheta, V_{n-1}) d\vartheta, \\
E_n(t) &= \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_3(t, E_{n-1}) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_3(\vartheta, E_{n-1}) d\vartheta, \\
I_n(t) &= \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_4(t, I_{n-1}) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_4(\vartheta, I_{n-1}) d\vartheta, \\
B_n(t) &= \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_5(t, B_{n-1}) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_5(\vartheta, B_{n-1}) d\vartheta, \\
S_{h,n}(t) &= \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_6(t, S_{h,n-1}) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_6(\vartheta, S_{h,n-1}) d\vartheta, \\
I_{ah,n}(t) &= \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_7(t, I_{ah,n-1}) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_7(\vartheta, I_{ah,n-1}) d\vartheta,
\end{aligned} \tag{4.31}$$

$$I_{ch,n}(t) = \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_8(t, I_{ch,n-1}) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_8(\vartheta, I_{ch,n-1}) d\vartheta,$$

$$R_{h,n}(t) = \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} F_9(t, R_{h,n-1}) + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} F_9(\vartheta, R_{h,n-1}) d\vartheta.$$

elde edilir. Ardından, ardışık terimler arasındaki farklar aşağıdaki gibi yazılır:

$$\begin{aligned} \psi_{1n}(t) &= S_n(t) - S_{n-1}(t) = \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_1(t, S_{n-1}) - F_1(t, S_{n-2})\} \\ &\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_1(\vartheta, S_{n-1}) - F_1(\vartheta, S_{n-2})\} d\vartheta, \\ \psi_{2n}(t) &= V_n(t) - V_{n-1}(t) = \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_2(t, V_{n-1}) - F_2(t, V_{n-2})\} \\ &\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_2(\vartheta, V_{n-1}) - F_2(\vartheta, V_{n-2})\} d\vartheta, \\ \psi_{3n}(t) &= E_n(t) - E_{n-1}(t) = \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_3(t, E_{n-1}) - F_3(t, E_{n-2})\} \\ &\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_3(\vartheta, E_{n-1}) - F_3(\vartheta, E_{n-2})\} d\vartheta, \\ \psi_{4n}(t) &= I_n(t) - I_{n-1}(t) = \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_4(t, I_{n-1}) - F_4(t, I_{n-2})\} \\ &\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_4(\vartheta, I_{n-1}) - F_4(\vartheta, I_{n-2})\} d\vartheta, \\ \psi_{5n}(t) &= B_n(t) - B_{n-1}(t) = \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_5(t, B_{n-1}) - F_5(t, B_{n-2})\} \\ &\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_5(\vartheta, B_{n-1}) - F_5(\vartheta, B_{n-2})\} d\vartheta, \\ \psi_{6n}(t) &= S_{h,n}(t) - S_{h,n-1}(t) = \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_6(t, S_{h,n-1}) - F_6(t, S_{h,n-2})\} \\ &\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_6(\vartheta, S_{h,n-1}) - F_6(\vartheta, S_{h,n-2})\} d\vartheta, \\ \psi_{7n}(t) &= I_{ah,n}(t) - I_{ah,n-1}(t) = \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_7(t, I_{ah,n-1}) - F_7(t, I_{ah,n-2})\} \\ &\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_7(\vartheta, I_{ah,n-1}) - F_7(\vartheta, I_{ah,n-2})\} d\vartheta, \end{aligned} \tag{4.32}$$

$$\begin{aligned}
\psi_{8n}(t) &= I_{ch,n}(t) - I_{ch,n-1}(t) = \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_8(t, I_{ch,n-1}) - F_8(t, I_{ch,n-2})\} \\
&\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_8(\vartheta, I_{ch,n-1}) - F_8(\vartheta, I_{ch,n-2})\} d\vartheta, \\
\psi_{9n}(t) &= R_{h,n}(t) - R_{h,n-1}(t) = \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_9(t, R_{h,n-1}) - F_9(t, R_{h,n-2})\} \\
&\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_9(\vartheta, R_{h,n-1}) - F_9(\vartheta, R_{h,n-2})\} d\vartheta,
\end{aligned}$$

burada $S_n(t) = \sum_{i=0}^n \psi_{1i}(t)$, $V_n(t) = \sum_{i=0}^n \psi_{2i}(t)$, $E_n(t) = \sum_{i=0}^n \psi_{3i}(t)$, $I_n(t) = \sum_{i=0}^n \psi_{4i}(t)$, $B_n(t) = \sum_{i=0}^n \psi_{5i}(t)$, $S_{h,n}(t) = \sum_{i=0}^n \psi_{6i}(t)$, $I_{ah,n}(t) = \sum_{i=0}^n \psi_{7i}(t)$, $I_{ch,n}(t) = \sum_{i=0}^n \psi_{8i}(t)$ ve $R_{h,n}(t) = \sum_{i=0}^n \psi_{9i}(t)$ olarak ifade edilir. (4.32) ile verilen denklemlerin her birinde iki tarafın da normu alınırsa

$$\begin{aligned}
\|\psi_{1n}(t)\| &= \|S_n(t) - S_{n-1}(t)\| \leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \|F_1(t, S_{n-1}) - F_1(t, S_{n-2})\| \\
&\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|F_1(\vartheta, S_{n-1}) - F_1(\vartheta, S_{n-2})\| d\vartheta, \\
\|\psi_{2n}(t)\| &= \|V_n(t) - V_{n-1}(t)\| \leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \|F_2(t, V_{n-1}) - F_2(t, V_{n-2})\| \\
&\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|F_2(\vartheta, V_{n-1}) - F_2(\vartheta, V_{n-2})\| d\vartheta, \\
\|\psi_{3n}(t)\| &= \|E_n(t) - E_{n-1}(t)\| \leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \|F_3(t, E_{n-1}) - F_3(t, E_{n-2})\| \\
&\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|F_3(\vartheta, E_{n-1}) - F_3(\vartheta, E_{n-2})\| d\vartheta, \\
\|\psi_{4n}(t)\| &= \|I_n(t) - I_{n-1}(t)\| \leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \|F_4(t, I_{n-1}) - F_4(t, I_{n-2})\| \\
&\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|F_4(\vartheta, I_{n-1}) - F_4(\vartheta, I_{n-2})\| d\vartheta,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\|\psi_{5n}(t)\| &= \|B_n(t) - B_{n-1}(t)\| \leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \|F_5(t, B_{n-1}) - F_5(t, B_{n-2})\| \\
&\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|F_5(\vartheta, B_{n-1}) - F_5(\vartheta, B_{n-2})\| d\vartheta, \\
\|\psi_{6n}(t)\| &= \|S_{h,n}(t) - S_{h,n-1}(t)\| \leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \|F_6(t, S_{h,n-1}) - F_6(t, S_{h,n-2})\| \\
&\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|F_6(\vartheta, S_{h,n-1}) - F_6(\vartheta, S_{h,n-2})\| d\vartheta, \\
\|\psi_{7n}(t)\| &= \|I_{ah,n}(t) - I_{ah,n-1}(t)\| \leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \|F_7(t, I_{ah,n-1}) - F_7(t, I_{ah,n-2})\| \\
&\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|F_7(\vartheta, I_{ah,n-1}) - F_7(\vartheta, I_{ah,n-2})\| d\vartheta, \\
\|\psi_{8n}(t)\| &= \|I_{ch,n}(t) - I_{ch,n-1}(t)\| \leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \|F_8(t, I_{ch,n-1}) - F_8(t, I_{ch,n-2})\| \\
&\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|F_8(\vartheta, I_{ch,n-1}) - F_8(\vartheta, I_{ch,n-2})\| d\vartheta, \\
\|\psi_{9n}(t)\| &= \|R_{h,n}(t) - R_{h,n-1}(t)\| \leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \|F_9(t, R_{h,n-1}) - F_9(t, R_{h,n-2})\| \\
&\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|F_9(\vartheta, R_{h,n-1}) - F_9(\vartheta, R_{h,n-2})\| d\vartheta,
\end{aligned} \tag{4.33}$$

elde edilir. $F_1, F_2, F_3, F_4, F_5, F_6, F_7, F_8$ ve F_9 çekirdek fonksiyonları Lipschitz koşulunu sağladığından

$$\begin{aligned}
\|\psi_{1n}(t)\| &= \|S_n(t) - S_{n-1}(t)\| \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_1 \|S_{n-1} - S_{n-2}\| + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_1 \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|S_{n-1} - S_{n-2}\| d\vartheta, \\
\|\psi_{2n}(t)\| &= \|V_n(t) - V_{n-1}(t)\| \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_2 \|V_{n-1} - V_{n-2}\| + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_2 \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|V_{n-1} - V_{n-2}\| d\vartheta, \\
\|\psi_{3n}(t)\| &= \|E_n(t) - E_{n-1}(t)\| \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_3 \|E_{n-1} - E_{n-2}\| + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_3 \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|E_{n-1} - E_{n-2}\| d\vartheta,
\end{aligned} \tag{4.34}$$

$$\begin{aligned}
\|\psi_{4n}(t)\| &= \|I_n(t) - I_{n-1}(t)\| \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_4 \|I_{n-1} - I_{n-2}\| + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_4 \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|I_{n-1} - I_{n-2}\| d\vartheta, \\
\|\psi_{5n}(t)\| &= \|B_n(t) - B_{n-1}(t)\| \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_5 \|B_{n-1} - B_{n-2}\| + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_5 \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|B_{n-1} - B_{n-2}\| d\vartheta, \\
\|\psi_{6n}(t)\| &= \|S_{h,n}(t) - S_{h,n-1}(t)\| \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_6 \|S_{h,n-1} - S_{h,n-2}\| + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_6 \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|S_{h,n-1} - S_{h,n-2}\| d\vartheta, \\
\|\psi_{7n}(t)\| &= \|I_{ah,n}(t) - I_{ah,n-1}(t)\| \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_7 \|I_{ah,n-1} - I_{ah,n-2}\| + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_7 \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|I_{ah,n-1} - I_{ah,n-2}\| d\vartheta, \\
\|\psi_{8n}(t)\| &= \|I_{ch,n}(t) - I_{ch,n-1}(t)\| \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_8 \|I_{ch,n-1} - I_{ch,n-2}\| + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_8 \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|I_{ch,n-1} - I_{ch,n-2}\| d\vartheta, \\
\|\psi_{9n}(t)\| &= \|R_{h,n}(t) - R_{h,n-1}(t)\| \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_9 \|R_{h,n-1} - R_{h,n-2}\| + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_9 \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|R_{h,n-1} - R_{h,n-2}\| d\vartheta,
\end{aligned}$$

bulunur. Ardından,

$$\begin{aligned}
\|\psi_{1n}(t)\| &\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_1 \|\psi_{1(n-1)}(t)\| + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_1 \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|\psi_{1(n-1)}(\vartheta)\| d\vartheta, \\
\|\psi_{2n}(t)\| &\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_2 \|\psi_{2(n-1)}(t)\| + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_2 \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|\psi_{2(n-1)}(\vartheta)\| d\vartheta, \\
\|\psi_{3n}(t)\| &\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_3 \|\psi_{3(n-1)}(t)\| + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_3 \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|\psi_{3(n-1)}(\vartheta)\| d\vartheta, \\
\|\psi_{4n}(t)\| &\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_4 \|\psi_{4(n-1)}(t)\| + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_4 \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|\psi_{4(n-1)}(\vartheta)\| d\vartheta, \\
\|\psi_{5n}(t)\| &\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_5 \|\psi_{5(n-1)}(t)\| + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_5 \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|\psi_{5(n-1)}(\vartheta)\| d\vartheta, \\
\|\psi_{6n}(t)\| &\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_6 \|\psi_{6(n-1)}(t)\| + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_6 \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|\psi_{6(n-1)}(\vartheta)\| d\vartheta,
\end{aligned} \tag{4.35}$$

$$\begin{aligned}
\|\psi_{7n}(t)\| &\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)}\varpi_7\|\psi_{7(n-1)}(t)\| + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)}\varpi_7\int_0^t(t-\vartheta)^{\alpha-1}\|\psi_{7(n-1)}(\vartheta)\|d\vartheta, \\
\|\psi_{8n}(t)\| &\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)}\varpi_8\|\psi_{8(n-1)}(t)\| + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)}\varpi_8\int_0^t(t-\vartheta)^{\alpha-1}\|\psi_{8(n-1)}(\vartheta)\|d\vartheta, \\
\|\psi_{9n}(t)\| &\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)}\varpi_9\|\psi_{9(n-1)}(t)\| + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)}\varpi_9\int_0^t(t-\vartheta)^{\alpha-1}\|\psi_{9(n-1)}(\vartheta)\|d\vartheta,
\end{aligned}$$

eşitsizliklerine ulaşılır. Bu sonuçlar dikkate alınarak (3.2) modelin çözümünün varlığı aşağıdaki teorem yardımıyla verilir.

4.2.2 Teorem (Çözümün varlığı): (3.2) denklemiyle verilen kesirli bruselloz modelinin bir çözümü, $i = 1, 2, \dots, 9$ için

$$\frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)}\varpi_i + \frac{t_0\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)}\varpi_i < 1 \quad (4.36)$$

koşulunu sağlayan bir t_0 noktasının mevcut olması durumunda vardır.

İspat: $S(t)$, $V(t)$, $E(t)$, $I(t)$, $B(t)$, $S_h(t)$, $I_{ah}(t)$, $I_{ch}(t)$ ve $R_h(t)$ fonksiyonları sınırlı olduğu ve F_1 , F_2 , F_3 , F_4 , F_5 , F_6 , F_7 , F_8 ve F_9 çekirdek fonksiyonları Lipschitz koşulunu sağladığı için (4.35) denklemi yinelemeli olarak devam edilirse

$$\begin{aligned}
\|\psi_{1n}(t)\| &\leq \|S(0)\| \left[\frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)}\varpi_1 + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)}\varpi_1 \right]^n, \\
\|\psi_{2n}(t)\| &\leq \|V(0)\| \left[\frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)}\varpi_2 + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)}\varpi_2 \right]^n, \\
\|\psi_{3n}(t)\| &\leq \|E(0)\| \left[\frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)}\varpi_3 + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)}\varpi_3 \right]^n, \\
\|\psi_{4n}(t)\| &\leq \|I(0)\| \left[\frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)}\varpi_4 + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)}\varpi_4 \right]^n, \\
\|\psi_{5n}(t)\| &\leq \|B(0)\| \left[\frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)}\varpi_5 + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)}\varpi_5 \right]^n,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\|\psi_{6n}(t)\| &\leq \|S_h(0)\| \left[\frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_6 + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_6 \right]^n, \\
\|\psi_{7n}(t)\| &\leq \|I_{ah}(0)\| \left[\frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_7 + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_7 \right]^n, \\
\|\psi_{8n}(t)\| &\leq \|I_{ch}(0)\| \left[\frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_8 + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_8 \right]^n, \\
\|\psi_{9n}(t)\| &\leq \|R_h(0)\| \left[\frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_9 + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_9 \right]^n,
\end{aligned} \tag{4.37}$$

şeklinde yazılabilir. (3.2) modeli için çözümlerin var ve sürekli olduğu gösterilir. Daha açık şekilde ifade etmek adına, $S(t)$, $V(t)$, $E(t)$, $I(t)$, $B(t)$, $S_h(t)$, $I_{ah}(t)$, $I_{ch}(t)$ ve $R_h(t)$ fonksiyonlarının (3.2) modelinin çözümleri olduğu kabul edilsin. Bunu ispatlamak için

$$\begin{aligned}
S(t) - S(0) &= S_n(t) - \Phi_{1n}(t), \\
V(t) - V(0) &= V_n(t) - \Phi_{2n}(t), \\
E(t) - E(0) &= E_n(t) - \Phi_{3n}(t), \\
I(t) - I(0) &= I_n(t) - \Phi_{4n}(t), \\
B(t) - B(0) &= B_n(t) - \Phi_{5n}(t), \\
S_h(t) - S_h(0) &= S_{h,n}(t) - \Phi_{6n}(t), \\
I_{ah}(t) - I_{ah}(0) &= I_{ah,n}(t) - \Phi_{7n}(t), \\
I_{ch}(t) - I_{ch}(0) &= I_{ch,n}(t) - \Phi_{8n}(t), \\
R_h(t) - R_h(0) &= R_{h,n}(t) - \Phi_{9n}(t).
\end{aligned} \tag{4.38}$$

şeklinde yazılır. Buradan,

$$\begin{aligned}
\|\Phi_{1n}(t)\| &= \left\| \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_1(t, S) - F_1(t, S_{n-1})\} + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_1(\vartheta, S) - F_1(\vartheta, S_{n-1})\} d\vartheta \right\| \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \|F_1(t, S) - F_1(t, S_{n-1})\| + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|F_1(\vartheta, S) - F_1(\vartheta, S_{n-1})\| d\vartheta \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_1 \|S - S_{n-1}\| + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_1 \|S - S_{n-1}\|,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\|\Phi_{2n}(t)\| &= \left\| \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_2(t, V) - F_2(t, V_{n-1})\} + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_2(\vartheta, V) - F_2(\vartheta, V_{n-1})\} d\vartheta \right\| \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \|F_2(t, V) - F_2(t, V_{n-1})\| + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|F_2(\vartheta, V) - F_2(\vartheta, V_{n-1})\| d\vartheta \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_2 \|V - V_{n-1}\| + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_2 \|V - V_{n-1}\|,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\|\Phi_{3n}(t)\| &= \left\| \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_3(t, E) - F_3(t, E_{n-1})\} + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_3(\vartheta, E) - F_3(\vartheta, E_{n-1})\} d\vartheta \right\| \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \|F_3(t, E) - F_3(t, E_{n-1})\| + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|F_3(\vartheta, E) - F_3(\vartheta, E_{n-1})\| d\vartheta \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_3 \|E - E_{n-1}\| + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_3 \|E - E_{n-1}\|,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\|\Phi_{4n}(t)\| &= \left\| \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_4(t, I) - F_4(t, I_{n-1})\} + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_4(\vartheta, I) - F_4(\vartheta, I_{n-1})\} d\vartheta \right\| \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \|F_4(t, I) - F_4(t, I_{n-1})\| + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|F_4(\vartheta, I) - F_4(\vartheta, I_{n-1})\| d\vartheta \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_4 \|I - I_{n-1}\| + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_4 \|I - I_{n-1}\|,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\|\Phi_{5n}(t)\| &= \left\| \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_5(t, B) - F_5(t, B_{n-1})\} + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_5(\vartheta, B) - F_5(\vartheta, B_{n-1})\} d\vartheta \right\| \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \|F_5(t, B) - F_5(t, B_{n-1})\| + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|F_5(\vartheta, B) - F_5(\vartheta, B_{n-1})\| d\vartheta \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_5 \|B - B_{n-1}\| + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_5 \|B - B_{n-1}\|,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\|\Phi_{6n}(t)\| &= \left\| \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_6(t, S_h) - F_6(t, S_{h,n-1})\} \right. \\
&\quad \left. + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_6(\vartheta, S_h) - F_6(\vartheta, S_{h,n-1})\} d\vartheta \right\| \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \|F_6(t, S_h) - F_6(t, S_{h,n-1})\| \\
&\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|F_6(\vartheta, S_h) - F_6(\vartheta, S_{h,n-1})\| d\vartheta \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_6 \|S_h - S_{h,n-1}\| + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_6 \|S_h - S_{h,n-1}\|,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\|\Phi_{7n}(t)\| &= \left\| \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_7(t, I_{ah}) - F_7(t, I_{ah,n-1})\} \right. \\
&\quad \left. + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_7(\vartheta, I_{ah}) - F_7(\vartheta, I_{ah,n-1})\} d\vartheta \right\| \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \|F_7(t, I_{ah}) - F_7(t, I_{ah,n-1})\| \\
&\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|F_7(\vartheta, I_{ah}) - F_7(\vartheta, I_{ah,n-1})\| d\vartheta \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_7 \|I_{ah} - I_{ah,n-1}\| + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_7 \|I_{ah} - I_{ah,n-1}\|,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\|\Phi_{8n}(t)\| &= \left\| \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_8(t, I_{ch}) - F_8(t, I_{ch,n-1})\} \right. \\
&\quad \left. + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_8(\vartheta, I_{ch}) - F_8(\vartheta, I_{ch,n-1})\} d\vartheta \right\| \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \|F_8(t, I_{ch}) - F_8(t, I_{ch,n-1})\| \\
&\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|F_8(\vartheta, I_{ch}) - F_8(\vartheta, I_{ch,n-1})\| d\vartheta \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_8 \|I_{ch} - I_{ch,n-1}\| + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_8 \|I_{ch} - I_{ch,n-1}\|,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\|\Phi_{9n}(t)\| &= \left\| \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_9(t, R_h) - F_9(t, R_{h,n-1})\} \right. \\
&\quad \left. + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_9(\vartheta, R_h) - F_9(\vartheta, R_{h,n-1})\} d\vartheta \right\| \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \|F_9(t, R_h) - F_9(t, R_{h,n-1})\| \\
&\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \|F_9(\vartheta, R_h) - F_9(\vartheta, R_{h,n-1})\| d\vartheta \\
&\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_9 \|R_h - R_{h,n-1}\| + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_9 \|R_h - R_{h,n-1}\|,
\end{aligned}$$

elde edilir. Benzer şekilde, yinelemeli olarak devam edildiğinde $t = t_0$ noktasında,

$$\begin{aligned}
\|\Phi_{1n}(t)\| &\leq \left[\frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} + \frac{t_0\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \right]^{n+1} \varpi_1^{n+1} N_1, \\
\|\Phi_{2n}(t)\| &\leq \left[\frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} + \frac{t_0\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \right]^{n+1} \varpi_2^{n+1} N_2, \\
\|\Phi_{3n}(t)\| &\leq \left[\frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} + \frac{t_0\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \right]^{n+1} \varpi_3^{n+1} N_3, \\
\|\Phi_{4n}(t)\| &\leq \left[\frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} + \frac{t_0\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \right]^{n+1} \varpi_4^{n+1} N_4, \\
\|\Phi_{5n}(t)\| &\leq \left[\frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} + \frac{t_0\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \right]^{n+1} \varpi_5^{n+1} N_5, \\
\|\Phi_{6n}(t)\| &\leq \left[\frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} + \frac{t_0\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \right]^{n+1} \varpi_6^{n+1} N_6, \\
\|\Phi_{7n}(t)\| &\leq \left[\frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} + \frac{t_0\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \right]^{n+1} \varpi_7^{n+1} N_7, \\
\|\Phi_{8n}(t)\| &\leq \left[\frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} + \frac{t_0\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \right]^{n+1} \varpi_8^{n+1} N_8, \\
\|\Phi_{9n}(t)\| &\leq \left[\frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} + \frac{t_0\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \right]^{n+1} \varpi_9^{n+1} N_9,
\end{aligned} \tag{4.39}$$

biçimde bulunur. (4.39) denkleminin her birinde iki tarafın da $n \rightarrow \infty$ iken limiti alınır,sa,

$$\begin{aligned}
&\|\Phi_{1n}(t)\| \rightarrow 0, \|\Phi_{2n}(t)\| \rightarrow 0, \|\Phi_{3n}(t)\| \rightarrow 0, \|\Phi_{4n}(t)\| \rightarrow 0, \|\Phi_{5n}(t)\| \rightarrow 0, \|\Phi_{6n}(t)\| \rightarrow 0, \\
&\|\Phi_{7n}(t)\| \rightarrow 0, \|\Phi_{8n}(t)\| \rightarrow 0 \text{ ve } \|\Phi_{9n}(t)\| \rightarrow 0 \text{ elde edilir.}
\end{aligned}$$

Sonuç olarak, Banach sabit nokta teoreminden yararlanılarak (3.2) modelinin çözümlerinin varlığı gösterilmiştir. Şimdi, modelin çözümünün tekliği aşağıdaki teorem ile verilmektedir.

4.2.3 Teorem (Çözümün tekliği): $i = 1, 2, \dots, 9$ olmak üzere, (3.2) modelinin

$$\frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_i + \frac{t_0\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_i < 1 \tag{4.40}$$

koşulunun sağlanması durumunda tek bir çözümü vardır.

İspat: $S_1(t)$, $V_1(t)$, $E_1(t)$, $I_1(t)$, $B_1(t)$, $S_{h1}(t)$, $I_{ah1}(t)$, $I_{ch1}(t)$ ve $R_{h1}(t)$ fonksiyonlarının da (3.2) modelinin çözümleri olduğu kabul edilsin. O halde,

$$\begin{aligned}
S(t) - S_1(t) &= \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_1(t, S) - F_1(t, S_1)\} \\
&\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_1(\vartheta, S) - F_1(\vartheta, S_1)\} d\vartheta, \\
V(t) - V_1(t) &= \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_2(t, V) - F_2(t, V_1)\} \\
&\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_2(\vartheta, V) - F_2(\vartheta, V_1)\} d\vartheta, \\
E(t) - E_1(t) &= \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_3(t, E) - F_3(t, E_1)\} \\
&\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_3(\vartheta, E) - F_3(\vartheta, E_1)\} d\vartheta, \\
I(t) - I_1(t) &= \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_4(t, I) - F_4(t, I_1)\} \\
&\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_4(\vartheta, I) - F_4(\vartheta, I_1)\} d\vartheta, \\
B(t) - B_1(t) &= \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_5(t, B) - F_5(t, B_1)\} \\
&\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_5(\vartheta, B) - F_5(\vartheta, B_1)\} d\vartheta, \\
S_h(t) - S_{h1}(t) &= \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_6(t, S_h) - F_6(t, S_{h1})\} \\
&\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_6(\vartheta, S_h) - F_6(\vartheta, S_{h1})\} d\vartheta, \\
I_{ah}(t) - I_{ah1}(t) &= \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_7(t, I_{ah}) - F_7(t, I_{ah1})\} \\
&\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_7(\vartheta, I_{ah}) - F_7(\vartheta, I_{ah1})\} d\vartheta, \\
I_{ch}(t) - I_{ch1}(t) &= \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_8(t, I_{ch}) - F_8(t, I_{ch1})\} \\
&\quad + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_8(\vartheta, I_{ch}) - F_8(\vartheta, I_{ch1})\} d\vartheta,
\end{aligned} \tag{4.41}$$

$$R_h(t) - R_{h1}(t) = \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \{F_9(t, R_h) - F_9(t, R_{h1})\} \\ + \frac{\alpha\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\vartheta)^{\alpha-1} \{F_9(\vartheta, R_h) - F_9(\vartheta, R_{h1})\} d\vartheta,$$

şeklinde yazılabilir. $F_1, F_2, F_3, F_4, F_5, F_6, F_7, F_8$ ve F_9 çekirdek fonksiyonlarının Lipschitz koşulunu sağladığı göz önüne bulundurularak (4.41) ile verilen denklemlerin her birinde iki tarafın da normu alınırsa,

$$\begin{aligned} \|S(t) - S_1(t)\| &\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_1 \|S(t) - S_1(t)\| + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_1 \|S(t) - S_1(t)\|, \\ \|V(t) - V_1(t)\| &\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_2 \|V(t) - V_1(t)\| + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_2 \|V(t) - V_1(t)\|, \\ \|E(t) - E_1(t)\| &\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_3 \|E(t) - E_1(t)\| + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_3 \|E(t) - E_1(t)\|, \\ \|I(t) - I_1(t)\| &\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_4 \|I(t) - I_1(t)\| + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_4 \|I(t) - I_1(t)\|, \\ \|B(t) - B_1(t)\| &\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_5 \|B(t) - B_1(t)\| + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_5 \|B(t) - B_1(t)\|, \\ \|S_h(t) - S_{h1}(t)\| &\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_6 \|S_h(t) - S_{h1}(t)\| + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_6 \|S_h(t) - S_{h1}(t)\|, \\ \|I_{ah}(t) - I_{ah1}(t)\| &\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_7 \|I_{ah}(t) - I_{ah1}(t)\| + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_7 \|I_{ah}(t) - I_{ah1}(t)\|, \\ \|I_{ch}(t) - I_{ch1}(t)\| &\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_8 \|I_{ch}(t) - I_{ch1}(t)\| + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_8 \|I_{ch}(t) - I_{ch1}(t)\|, \\ \|R_h(t) - R_{h1}(t)\| &\leq \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_9 \|R_h(t) - R_{h1}(t)\| + \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_9 \|R_h(t) - R_{h1}(t)\|, \end{aligned} \quad (4.42)$$

eşitsizlikleri bulunur. (4.42) denklemi aşağıdaki şekilde düzenenabilir:

$$\begin{aligned} \|S(t) - S_1(t)\| &\left(1 - \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_1 - \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_1\right) \leq 0, \\ \|V(t) - V_1(t)\| &\left(1 - \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_2 - \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_2\right) \leq 0, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& \|E(t) - E_1(t)\| \left(1 - \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_3 - \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_3 \right) \leq 0, \\
& \|I(t) - I_1(t)\| \left(1 - \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_4 - \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_4 \right) \leq 0, \\
& \|B(t) - B_1(t)\| \left(1 - \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_5 - \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_5 \right) \leq 0, \\
& \|S_h(t) - S_{h1}(t)\| \left(1 - \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_6 - \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_6 \right) \leq 0, \\
& \|I_{ah}(t) - I_{ah1}(t)\| \left(1 - \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_7 - \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_7 \right) \leq 0, \\
& \|I_{ch}(t) - I_{ch1}(t)\| \left(1 - \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_8 - \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_8 \right) \leq 0, \\
& \|R_h(t) - R_{h1}(t)\| \left(1 - \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_9 - \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_9 \right) \leq 0.
\end{aligned} \tag{4.43}$$

Eğer, $i = 1, 2, \dots, 9$ için $\left(1 - \frac{(1-\alpha)\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)} \varpi_i - \frac{t\theta^{1-\alpha}}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \varpi_i \right) \geq 0$ eşitsizliği mevcutsa,

$$\begin{aligned}
(4.43) \quad & \text{eşitsizliğinden} \quad \|S(t) - S_1(t)\| = 0, \quad \|V(t) - V_1(t)\| = 0, \quad \|E(t) - E_1(t)\| = 0, \\
& \|I(t) - I_1(t)\| = 0, \quad \|B(t) - B_1(t)\| = 0, \quad \|S_h(t) - S_{h1}(t)\| = 0, \quad \|I_{ah}(t) - I_{ah1}(t)\| = 0, \\
& \|I_{ch}(t) - I_{ch1}(t)\| = 0, \quad \|R_h(t) - R_{h1}(t)\| = 0 \text{ eşitlikleri elde edilir. Böylece (3.2) modelinin tek} \\
& \text{çözümüne sahip olduğu sonucuna ulaşılır.}
\end{aligned}$$

4.3 Kesirli Bruselloz Modelinin Bakterisiz ve Bakteriyel Denge Noktaları

(3.2) modelinin temel üreme sayısının hesaplanabilmesi ve kararlılık analizinin yapılabilmesi için öncelikle denge noktalarının açığa çıkarılması gerekir. (3.2) modelinin denge noktaları bakterisiz ve bakteriyel olmak üzere iki farklı şekilde bulunur. Elde edilen bakterisiz denge noktası epidemiyolojik modellerde önemli bir eşik değeri olarak kabul edilen temel üreme sayısının hesaplanmasında kullanılmaktadır. Bu eşik parametresine göre modelin denge noktalarında yerel asimptotik kararlı olup olmadığı analiz edilmektedir. Dolayısıyla tezin bu kısmında denge noktaları ortaya koyulacaktır. (3.2) modeli kolaylık olması bakımından aşağıdaki biçimde verilir:

$$\left\{ \begin{array}{l} \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha S = G_1(S, V, I, E, B, S_h, I_{ah}, I_{ch}, R_h), \\ \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha V = G_2(S, V, I, E, B, S_h, I_{ah}, I_{ch}, R_h), \\ \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha E = G_3(S, V, I, E, B, S_h, I_{ah}, I_{ch}, R_h), \\ \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha I = G_4(S, V, I, E, B, S_h, I_{ah}, I_{ch}, R_h), \\ \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha B = G_5(S, V, I, E, B, S_h, I_{ah}, I_{ch}, R_h), \\ \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha S_h = G_6(S, V, I, E, B, S_h, I_{ah}, I_{ch}, R_h), \\ \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha I_{ah} = G_7(S, V, I, E, B, S_h, I_{ah}, I_{ch}, R_h), \\ \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha I_{ch} = G_8(S, V, I, E, B, S_h, I_{ah}, I_{ch}, R_h), \\ \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha R_h = G_9(S, V, I, E, B, S_h, I_{ah}, I_{ch}, R_h), \end{array} \right. \quad (4.44)$$

burada

$$\begin{aligned} G_1 &= \Lambda_s - \beta S(E + I) - \phi \frac{SB}{\rho + B} - (\mu + \nu)S + \delta V, \\ G_2 &= \nu S - (\mu + \delta)V - \varepsilon \beta V(E + I) - \varepsilon \phi \frac{VB}{\rho + B}, \\ G_3 &= \beta(S + \varepsilon V)(E + I) + \phi \frac{(S + \varepsilon V)B}{\rho + B} - (\sigma + \mu)E, \\ G_4 &= \sigma E - (\mu + c)I, \\ G_5 &= k(E + I) - (d + n\tau)B, \\ G_6 &= \Lambda_h - \beta_h S_h(E + I) - \phi_h \frac{S_h B}{\rho + B} - \mu_h S_h, \\ G_7 &= \beta_h S_h(E + I) + \phi_h \frac{S_h B}{\rho + B} - (\sigma_h + \mu_h)I_{ah}, \\ G_8 &= \sigma_h p I_{ah} - (\gamma_{ch} + \mu_h)I_{ch}, \\ G_9 &= \sigma_h(1 - p)I_{ah} + \gamma_{ch}I_{ch} - \mu_h R_h, \end{aligned} \quad (4.45)$$

olarak tanımlanır. (3.2) modelinin denge noktaları

$$G_1 = 0, \quad (4.46)$$

$$G_2 = 0, \quad (4.47)$$

$$G_3 = 0, \quad (4.48)$$

$$G_4 = 0, \quad (4.49)$$

$$G_5 = 0, \quad (4.50)$$

$$G_6 = 0, \quad (4.51)$$

$$G_7 = 0, \quad (4.52)$$

$$G_8 = 0, \quad (4.53)$$

$$G_9 = 0, \quad (4.54)$$

denklemlerinin çözülmesiyle bulunur. (4.49), (4.50) ve (4.47) denklemlerinden sırasıyla

$$E = \frac{(\mu + c)}{\sigma} I, \quad (4.55)$$

$$B = \frac{k}{(d + n\tau)} (E + I) = \frac{k(\mu + c + \sigma)}{\sigma(d + n\tau)} I, \quad (4.56)$$

$$S = \left(\frac{(\mu + \delta)}{\nu} + \frac{\varepsilon\beta}{\nu} (E + I) + \frac{\varepsilon\phi}{\nu} \frac{B}{\rho + B} \right) V, \quad (4.57)$$

bulunur. Ayrıca (4.52), (4.53), (4.51) ve (4.54) denklemlerinden sırasıyla

$$I_{ah} = \left(\frac{\beta_h (E + I) + \phi_h \frac{B}{\rho + B}}{\sigma_h + \mu_h} \right) S_h, \quad (4.58)$$

$$I_{ch} = \frac{\sigma_h p}{\gamma_{ch} + \mu_h} I_{ah}, \quad (4.59)$$

$$S_h = \frac{\Lambda_h}{\beta_h (E + I) + \mu_h + \phi_h \frac{B}{\rho + B}}, \quad (4.60)$$

$$R_h = \frac{\sigma_h (1 - p) I_{ah} + \gamma_{ch} I_{ch}}{\mu_h} \quad (4.61)$$

elde edilir. Şimdi (3.2) modelin bakterisiz ve bakteriyel denge noktaları açığa çıkarılacaktır.

Bakterisiz denge noktası popülasyonlar için enfeksiyonun olmadığı durumu temsil etmektedir. O yüzden popülasyonlarda enfekte koyunların, brusella bakterilerinin ve enfekte insanların olmadığı varsayılmaktadır. Yani $I = 0$, $B = 0$ ve $I_{ch} = I_{ah} = 0$ olarak kabul edilir. (4.46) ve (4.47) denklemlerinde yerine yazılırsa

$$S^0 = \frac{\Lambda_s(\mu + \delta)}{\mu(\mu + \nu + \delta)}, \quad (4.62)$$

$$V^0 = \frac{\Lambda_s \nu}{\mu(\mu + \nu + \delta)}, \quad (4.63)$$

$$R_h^0 = 0, \quad (4.64)$$

$$S_h^0 = \frac{\Lambda_h}{\mu_h} \quad (4.65)$$

olarak bulunur. Sonuç olarak (3.2) modelinin bakterisiz denge noktası

$$E^0 = \left(\frac{\Lambda_s(\mu + \delta)}{\mu(\mu + \nu + \delta)}, \frac{\Lambda_s \nu}{\mu(\mu + \nu + \delta)}, 0, 0, 0, \frac{\Lambda_h}{\mu_h}, 0, 0, 0 \right) \quad (4.66)$$

şeklindedir.

Eğer bakteriler bireyler arasında yayılıyorsa popülasyonda maruz kalan ve enfekte koyunlar ile akut ve kronik enfekte insanlar mevcuttur. Yani $I \neq 0$, $B \neq 0$, $I_{ch} \neq 0$ ve $I_{ah} \neq 0$ olarak kabul edilir. $E + I = \theta_1$ ve $S + \varepsilon V = \theta_2$ olmak üzere, (4.50) denkleminde

$$B_* = \frac{k\theta_1}{(d + n\tau)} \quad (4.67)$$

elde edilir ve (4.48) denkleminde yerine yazılırsa,

$$E_* = \frac{\beta\theta_1\theta_2(\rho(d + n\tau) + k\theta_1) + \phi k\theta_1\theta_2}{(\mu + \sigma)(\rho(d + n\tau) + k\theta_1)} \quad (4.68)$$

bulunur. (4.55) denkleminde de anlaşılacağı üzere (4.68) denkleminde bağılı olarak

$$I_* = \frac{\sigma(\beta\theta_1\theta_2(\rho(d+n\tau)+k\theta_1)+\phi k\theta_1\theta_2)}{(\mu+\sigma)(\rho(d+n\tau)+k\theta_1)(\mu+c)} \quad (4.69)$$

elde edilir. (4.67) denklemi (4.46) ve (4.47) denklemlerinde yazılırsa (4.57) denkleminde de görüldüğü gibi S_* noktası V_* noktasına bağlı olarak bulunur. Yani, V_* ve S_* bakteriyel denge noktasının bileşenleri sırasıyla aşağıdaki gibi elde edilir:

$$S_* = \frac{\Lambda_s \Phi_1 ((\mu + \delta + \varepsilon\beta\theta_1)\Phi_1 + \varepsilon\phi k\theta_1)}{((\mu + \delta + \varepsilon\beta\theta_1)\Phi_1 + \varepsilon\phi k\theta_1)((\mu + \nu + \beta\theta_1)\Phi_1 + \phi k\theta_1) - \delta\Phi_1^2\nu} \quad (4.70)$$

$$V_* = \frac{\Lambda_s \Phi_1^2 \nu}{((\mu + \delta + \varepsilon\beta\theta_1)\Phi_1 + \varepsilon\phi k\theta_1)((\mu + \nu + \beta\theta_1)\Phi_1 + \phi k\theta_1) - \delta\Phi_1^2\nu} \quad (4.71)$$

burada $\Phi_1 = (\rho(d+n\tau)+k\theta_1)$ şeklindedir. Benzer adımlarla yukarıda verilen denklemlerden yararlanarak bakteriyel denge noktasının diğer bileşenleri aşağıdaki gibi bulunur:

$$S_{h*} = \frac{\Lambda_h \Phi_1}{(\beta_h\theta_1 + \mu_h)\Phi_1 + \phi_h k\theta_1} \quad (4.72)$$

$$I_{ah*} = \frac{\Lambda_h (\beta_h\theta_1\Phi_1 + \phi_h k\theta_1)}{((\beta_h\theta_1 + \mu_h)\Phi_1 + \phi_h k\theta_1)(\sigma_h + \mu_h)} \quad (4.73)$$

$$I_{ch*} = \frac{\sigma_h p \Lambda_h (\beta_h\theta_1\Phi_1 + \phi_h k\theta_1)}{(\gamma_{ch} + \mu_h)((\beta_h\theta_1 + \mu_h)\Phi_1 + \phi_h k\theta_1)(\sigma_h + \mu_h)} \quad (4.74)$$

$$R_{h*} = \frac{\sigma_h (\gamma_{ch} + (1-p)\mu_h) \Lambda_h (\beta_h\theta_1\Phi_1 + \phi_h k\theta_1)}{((\beta_h\theta_1 + \mu_h)\Phi_1 + \phi_h k\theta_1)(\sigma_h + \mu_h)(\gamma_{ch} + \mu_h)\mu_h} \quad (4.75)$$

olarak ifade edilir. Sonuç olarak (3.2) modelinin bakteriyel denge noktası

$$E_* = (S_*, V_*, E_*, I_*, B_*, S_{h*}, I_{ah*}, I_{ch*}, R_{h*}) \quad (4.76)$$

şeklinde bulunur.

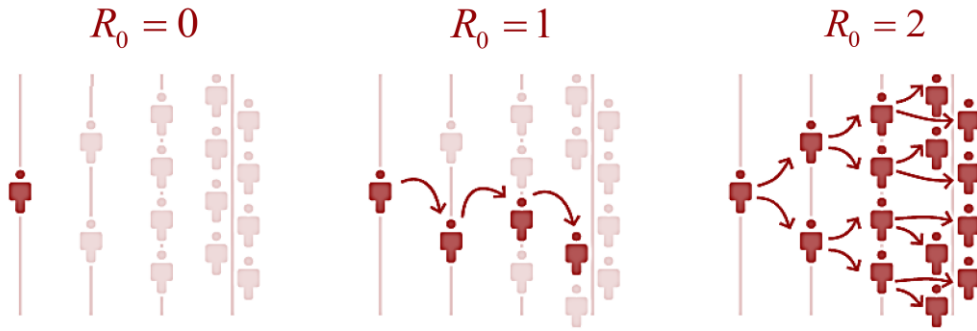
4.4 Kesirli Bruselloz Modelinin Temel Üreme Sayısı ve Duyarlılık Analizi

Son yıllarda dünya nüfusunun artması ve insanların ulaşım araçlarına daha kolay erişebilir hale gelmesi, domuz gribi (H1N1) ve COVID-19 gibi salgınların hızlı bir biçimde pandemiye dönüşmesine neden olmuştur. Bu yüzden bulaşıcı hastalıkların yayılma yollarının bir an önce anlaşılması sağlık ve ekonomi bakımından büyük önem taşımaktadır. Uzun yıllar önce, bu yayılım yolları deneme–yanılma yöntemiyle belirlendiğinde, yayılımın hızı katlanarak artabiliyordu.

Driessche ve Watmough, 21. yüzyılın başında, epidemiyolojik modeller için temel üreme sayısının yeni nesil matris yöntemiyle hesaplanmasını önermiştir [74]. Temel üreme sayısı, enfekte bir bireyin neden olduğu ikincil enfeksiyon sayısını ifade eder ve hesaplanması matris cebirine dayanır. Bu matrislerde, hastalığın hangi bireylerden hangi bireylere bulaştığı göz önünde bulundurulur. Bunun için, enfekte bireylerin yeni enfeksiyon oluşturma oranı ile enfekte olmayan bireylerin, hastalıksız denge noktası civarında, yeniden enfeksiyonu engelledikleri varsayılarak, bölmelerde geçirdikleri ortalama süreler çarpılır. Elde edilen kare matrisin spektral yarıçapı, yani özdeğerlerinin maksimum değeri, beklenen yeni enfeksiyonların sayısını verir [62]. Temel üreme sayısının hesaplanması sayesinde yayılımın hangi parametrelere bağlı olduğu daha erken dönemde belirlenerek salgının başlangıçta kontrol altına alınması mümkün hale gelmiştir. Bu sayının genellikle enfekte kişilerle temas oranı, hastalığın kuluçka ve enfekte dönemi ile hastalığa bağlı ya da doğal ölüm oranı gibi parametrelere bağlı olduğu gözlemlenmektedir. Ayrıca, temel üreme sayısı, hastalığın yapısına özgü oluşturulan epidemiyolojik modelin dinamiklerine bağlı hesaplandığından her hastalığın karakterine göre belirlenmektedir. Bu nedenle, hastalıkların R_0 değerleri de değişiklik göstermektedir. Örneğin, suçiçeği hastalığı için R_0 değeri 3.5 ile 6 arasında değişirken, domuz gribi için 1.2 ile 1.4 arasında değişmektedir [101,102]. Çünkü suçiçeği hastalığının kuluçka süresi 10–14 gün iken, domuz gribinin kuluçka süresi 1–7 gün arasındadır ve bu hastalıkların iyileşme süreleri ve hastalığa bağlı ölüm oranı gibi parametreler de birbirinden farklıdır. Bununla birlikte, bu parametrelerin değeri zaman içinde varyantlara, toplumun yapısına ve popülasyonun yoğunluğuna bağlı olarak değiştiğinde R_0 değeri de değişmektedir. Böylelikle salgının gidişatına dair tahminlerde bulunmak mümkün hale gelmektedir. Bu eşik değerine göre üç farklı durum söz konusudur:

- $R_0 < 1$ ise enfekte kişi ortalama olarak birden daha az kişiye hastalığı bulaştırır. Böylece popülasyondaki hastalık zamanla sönümlenerek yok olur.
- $R_0 = 1$ ise hasta olan kişi ortalama olarak bir kişiye hastalığı bulaştırır. Böylece hastalık salgın haline gelmeden ya da sönümlenmeden popülasyonda sürekli olarak mevcuttur. Bu durum endemi olarak adlandırılır.
- $R_0 > 1$ ise hasta olan kişi ortalama olarak birden daha fazla kişiye hastalığı bulaştırır. Böylece hastalık kontrolden çıkarak yerel salgın (epidemi) ve daha sonrasında da farklı bölgelere yayılarak küresel salgın (pandemi) haline gelebilir.

Şekil 4.1’de görüldüğü gibi hastalığın epidemi ya da pandemi haline gelmesi için $R_0 > 1$ olmalıdır. Salgının dinamiği başka faktörlere de bağlı olduğundan bu koşul yeterli olmasa da salgın haline gelebileceğini gösteren hayati bir eşik parametresidir.



Şekil 4.1: Temel üreme sayısına göre hastalığın yayılımını gösterir.

4.4.1 Temel Üreme Sayısı

Brusella bakterisinin var olduğu bir popülasyonda, brusella bakterisinin yok edilmesi ve enfeksiyonun kontrol altına alınabilmesi için yayılımının hangi parametrelere bağlı olduğunun tespit edilebilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, bruselloz yayılım modelinin temel üreme sayısı hesaplanmalıdır. Bu kısımda, geliştirilen (3.2) modelinin temel üreme sayısı yeni nesil matris yöntemi kullanılarak aşağıdaki lemma ile verilir.

4.4.1.1 Lemma: (3.2) modelinin temel üreme sayısı aşağıdaki şekildedir:

$$\begin{aligned}
 R_0 &= \underbrace{\frac{\Lambda_s(\mu + \delta + \varepsilon\nu)\beta}{\mu(\mu + \nu + \delta)(\mu + \sigma)}}_{R_{0,E}} + \underbrace{\frac{\Lambda_s(\mu + \delta + \varepsilon\nu)\sigma\beta}{\mu(\mu + \nu + \delta)(\mu + c)(\mu + \sigma)}}_{R_{0,I}} \\
 &+ \underbrace{\frac{\Lambda_s(\mu + \delta + \varepsilon\nu)k\phi}{\mu(\mu + \nu + \delta)(\mu + \sigma)(d + n\tau)\rho}}_{R_{0,EB}} + \underbrace{\frac{\Lambda_s(\mu + \delta + \varepsilon\nu)k\phi\sigma}{\mu(\mu + \nu + \delta)(\mu + c)(\mu + \sigma)(d + n\tau)\rho}}_{R_{0,IB}} \\
 &= \frac{\Lambda_s(\mu + \delta + \varepsilon\nu)(\mu + c + \sigma)(\beta(d + n\tau)\rho + k\phi)}{\mu(\mu + \nu + \delta)(\mu + c)(\mu + \sigma)(d + n\tau)\rho}
 \end{aligned} \tag{4.77}$$

şeklindedir.

İspat: Yeni nesil matris yönteminde öncelikle bölmelerde oluşan yeni enfeksiyon oranı $\mathcal{F}$ matrisiyle, bölmeler arasındaki giriş ve çıkış durumlarına göre geçiş oranları da $\mathcal{V}$ matrisiyle gösterilir. Daha sonra, $\mathcal{F}$ ve $\mathcal{V}^{-1}$ matrislerinin çarpılmasıyla bir kare matris elde edilir. Bu matris yeni nesil matrisi olarak adlandırılır ve matrisin spektral yarıçapı modelin temel üreme sayısını vermektedir [74].

(3.2) modeli için $\mathcal{F}(t)$, bölmelerde yeni enfeksiyon oluşum oranıdır. $\mathcal{V}(t)$ bölmeler arasındaki giriş ve çıkış durumlarına göre $\mathcal{V}(t) = \mathcal{V}^-(t) - \mathcal{V}^+(t)$ olarak ifade edilir. (3.2) modelinin $\mathcal{F}(t)$ ve $\mathcal{V}(t)$ matrisleri

$$\mathcal{F}(t) = \theta^{1-\alpha} \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \beta(S + \varepsilon V)(E + I) + \phi(S + \varepsilon V) \frac{B}{\rho + B} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \beta_h S_h (E + I) + \phi_h S_h \frac{B}{\rho + B} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (4.78)$$

$$\begin{aligned} \mathcal{V}(t) &= \mathcal{V}^-(t) - \mathcal{V}^+(t) \\ &= \theta^{1-\alpha} \begin{bmatrix} -\Lambda_s + \beta S(E + I) + \phi S \frac{B}{\rho + B} + (\mu + \nu)S - \delta V \\ -\nu S + (\mu + \delta)V + \varepsilon \beta V(E + I) + \varepsilon \phi V \frac{B}{\rho + B} \\ (\sigma + \mu)E \\ -\sigma E + (\mu + c)I \\ -k(E + I) + (d + n\tau)B \\ -\Lambda_h + \beta_h S_h(E + I) + \phi_h S_h \frac{B}{\rho + B} + \mu_h S_h \\ (\sigma_h + \mu_h + \delta_h)I_{ah} \\ -\sigma_h p I_{ah} + (\gamma_{ch} + \mu_h + \delta_h)I_{ch} \\ -\sigma_h(1 - p)I_{ah} - \gamma_{ch}I_{ch} + \mu_h R_h \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (4.79)$$

şeklindedir. Daha sonra, $F(t)$ ve $\mathcal{V}(t)$ matrislerinin Jakobiye matrisleri bulunup (4.66) denklemindeki E_0 bakterisiz denge noktası Jakobiye matrislerde yazılırsa sırasıyla aşağıdaki gibi elde edilir:

$$F_0 = \theta^{1-\alpha} \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta(S^0 + \varepsilon V^0) & \beta(S^0 + \varepsilon V^0) & \frac{\phi(S^0 + \varepsilon V^0)}{\rho} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_h S_h^0 & \beta_h S_h^0 & \frac{\phi_h S_h^0}{\rho} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (4.80)$$

$$V_0 = \theta^{1-\alpha} \begin{bmatrix} \mu + \nu & -\delta & \beta S_0 & \beta S_0 & \frac{\phi S_0}{\rho} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\nu & \mu + \delta & \beta \varepsilon V^0 & \beta \varepsilon V^0 & \frac{\varepsilon \phi V^0}{\rho} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma + \mu & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\sigma & \mu + c & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -k & -k & d + n\tau & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_h S_h^0 & \beta_h S_h^0 & \frac{\phi_h S_h^0}{\rho} & \mu_h & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \xi_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \xi_2 & \xi_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \xi_4 & -\gamma_{ch} & \mu_h \end{bmatrix} \quad (4.81)$$

burada $\xi_1 = \sigma_h + \mu_h$, $\xi_2 = -\sigma_h p$, $\xi_3 = \gamma_{ch} + \mu_h$ ve $\xi_4 = -\sigma_h(1-p)$ olarak ifade edilir.

Ardından F_0 ve V_0^{-1} matrislerinin çarpımının spektral yarıçapı hesaplanır. Böylece (3.2) modelinin temel üreme sayısı

$$R_0 = \rho(F_0 V_0^{-1}) \\ = \underbrace{\frac{(S^0 + \varepsilon V^0)\beta}{(\mu + \sigma)}}_{R_{0,E}} + \underbrace{\frac{(S^0 + \varepsilon V^0)\sigma\beta}{(\mu + c)(\mu + \sigma)}}_{R_{0,I}} + \underbrace{\frac{(S^0 + \varepsilon V^0)k\phi}{(\mu + \sigma)(d + n\tau)\rho}}_{R_{0,EB}} + \underbrace{\frac{(S^0 + \varepsilon V^0)k\phi\sigma}{(\mu + c)(\mu + \sigma)(d + n\tau)\rho}}_{R_{0,IB}} \quad (4.82)$$

$$\begin{aligned}
R_0 &= \underbrace{\frac{\Lambda_s (\mu + \delta + \varepsilon \nu) \beta}{\mu (\mu + \nu + \delta) (\mu + \sigma)}}_{R_{0,E}} + \underbrace{\frac{\Lambda_s (\mu + \delta + \varepsilon \nu) \sigma \beta}{\mu (\mu + \nu + \delta) (\mu + c) (\mu + \sigma)}}_{R_{0,I}} \\
&+ \underbrace{\frac{\Lambda_s (\mu + \delta + \varepsilon \nu) k \phi}{\mu (\mu + \nu + \delta) (\mu + \sigma) (d + n \tau) \rho}}_{R_{0,EB}} + \underbrace{\frac{\Lambda_s (\mu + \delta + \varepsilon \nu) k \phi \sigma}{\mu (\mu + \nu + \delta) (\mu + c) (\mu + \sigma) (d + n \tau) \rho}}_{R_{0,IB}} \\
&= \frac{\Lambda_s (\mu + \delta + \varepsilon \nu) (\mu + c + \sigma) (\beta (d + n \tau) \rho + k \phi)}{\mu (\mu + \nu + \delta) (\mu + c) (\mu + \sigma) (d + n \tau) \rho}
\end{aligned} \tag{4.83}$$

olarak hesaplanır. Hastalığa duyarlı bir popülasyonda maruz kalan ve enfekte koyun tarafından ortalama olarak ortaya çıkan enfekte koyun sayısı sırasıyla $R_{0,E}$ ve $R_{0,I}$ ile ifade edilir. Ayrıca, maruz kalan ve enfekte koyunun çevreye saçtığı brusella bakterilerinden ortalama olarak enfekte olan koyun sayısı da sırasıyla $R_{0,EB}$ ve $R_{0,IB}$ gösterilir. Yani, $R_{0,E}$ ve $R_{0,I}$ doğrudan bruselloz yayılımını, $R_{0,EB}$ ve $R_{0,IB}$ ise dolaylı bruselloz yayılımını temsil etmektedir. Böylece toplam enfeksiyon sayısı $R_0 = R_{0,E} + R_{0,I} + R_{0,EB} + R_{0,IB}$ olarak bulunur. $\square$

Bruselloz yayılımını kontrol altına alma mücadelesinde koyunlar arasındaki yayılımın göz önünde bulundurulması önemlidir. Çünkü R_0 dikkatle incelendiğinde, bruselloz yayılımının sadece koyun bölmelerindeki terimlere bağlı olduğu görülmektedir. Bu nedenle, insanlar için yapılacak ilaç tedavisi, önlem, farkındalık, davranış değişikliği, eğitim kampanyaları, hijyen gibi müdahaleler insanları hastalığa karşı korusa da, brusellozun tüm popülasyonlardan yok olması için yeterli değildir. Bunun için koyunların aşılması ve bakterilerin kontamine ortamdan arındırılması daha etkili olabilir. Hangi faktörlerin bulaşı azaltmada etkili olduğunu net bir şekilde inceleyebilmek adına, R_0 için duyarlılık analizi yapılacaktır.

4.4.2 Duyarlılık Analizi

Duyarlılık analizi epidemiyolojik modeldeki her bir parametrenin hastalığın yayılımı için ne kadar önemli olduğu hakkında bilgi vermektedir. Epidemiyolojik modellerde, veri toplanırken veya parametre değerleri tahmin edilirken sıklıkla hatalar ortaya çıkmaktadır. Duyarlılık analizi bu değerlerin sağlamlığının belirlenmesinde büyük öneme sahiptir. Eğer

parametre oldukça duyarlı bir parametre ise dikkatli bir şekilde tahmin edilmelidir, çünkü bu parametredeki zayıf bir değişim salgının seyrinde büyük değişimlere yol açabilir. Ancak duyarsız bir parametre ise, tahmin etmek için çok fazla çaba gerektirmez, çünkü bu parametredeki zayıf bir değişim salgının seyrinde dikkat çekici değişimler meydana getirmeyecektir [103].

Duyarlılık analizi, temel üreme sayısı üzerinde güçlü etkiye sahip olup müdahale stratejileri için hedeflenmesi gereken parametrelerin keşfedilmesinde yaygın olarak kullanılır. Duyarlılık indeksleri, bir parametre değiştiğinde bir değişkendeki bağıl değişimin ölçülmesini sağlar. Bir değişkenin bir parametreye göre normalleştirilmiş ileri duyarlılık indeksi, değişkendeki bağıl değişimin parametredeki bağıl değişime oranıdır. Değişken, parametrenin türevlenebilir bir fonksiyonu olduğunda, duyarlılık indeksi alternatif olarak kısmi türevler kullanılarak tanımlanabilir.

4.4.2.1 Tanım (Duyarlılık indeksi [104]): p parametresine göre türevlenebilen temel üreme sayısının normalleştirilmiş ileri duyarlılık indeksi,

$$\Upsilon_p^{R_0} = \frac{\partial R_0}{\partial p} \times \frac{p}{R_0} \quad (4.84)$$

ile tanımlanır.

Geliştirilen (3.2) kesirli bruselloz modelinin sadece koyunlar arasındaki bulaşa bağlı olarak elde edilen temel üreme sayısının duyarlılık analizi incelenecektir. Λ_s ve μ parametreleri belirli bir popülasyonun sabit olan doğum ve ölüm oranları olduğundan yayılımı önlemeye yönelik parametrelerin belirlenmesinde dikkate alınmaz. Temel üreme sayısındaki geriye kalan parametrelerin brusellozun yayılımını nasıl etkilediğini anlamak adına duyarlılık aşağıdaki şekilde analiz edilir:

$$\begin{aligned} \Upsilon_\delta^{R_0} &= \frac{\partial R_0}{\partial p} \times \frac{\delta}{R_0} = \frac{(1-\varepsilon)\Lambda_s \nu (\mu+c+\sigma)(\beta(d+n\tau)\rho+k\phi)}{\mu(\mu+\nu+\delta)^2(\mu+c)(\mu+\sigma)(d+n\tau)\rho} \times \frac{\delta}{R_0} \\ &= -\frac{\delta}{\mu+\nu+\delta} + \frac{\delta}{\mu+\delta+\varepsilon\nu}, \end{aligned} \quad (4.85)$$

$$\Upsilon_{\varepsilon}^{R_0} = \frac{\partial R_0}{\partial \varepsilon} \times \frac{\varepsilon}{R_0} = \frac{\Lambda_s \nu (\mu + c + \sigma) (\beta (d + n\tau) \rho + k\phi)}{\mu (\mu + \nu + \delta) (\mu + c) (\mu + \sigma) (d + n\tau) \rho} \times \frac{\varepsilon}{R_0} = \frac{\varepsilon \nu}{\mu + \delta + \varepsilon \nu}, \quad (4.86)$$

$$\begin{aligned} \Upsilon_c^{R_0} &= \frac{\partial R_0}{\partial c} \times \frac{c}{R_0} = - \frac{\Lambda_s (\mu + \delta + \varepsilon \nu) \sigma (\beta (d + n\tau) \rho + k\phi)}{\mu (\mu + \nu + \delta) (\mu + c)^2 (\mu + \sigma) (d + n\tau) \rho} \times \frac{c}{R_0} \\ &= - \frac{c\sigma}{(\mu + c)(c + \mu + \sigma)}, \end{aligned} \quad (4.87)$$

$$\begin{aligned} \Upsilon_{\sigma}^{R_0} &= \frac{\partial R_0}{\partial \sigma} \times \frac{\sigma}{R_0} = - \frac{c\Lambda_s (\mu + \delta + \varepsilon \nu) (\beta (d + n\tau) \rho + k\phi)}{\mu (\mu + \nu + \delta) (\mu + c) (\mu + \sigma)^2 (d + n\tau) \rho} \times \frac{\sigma}{R_0} \\ &= - \frac{c\sigma}{(\mu + \sigma)(c + \mu + \sigma)}, \end{aligned} \quad (4.88)$$

$$\Upsilon_{\beta}^{R_0} = \frac{\partial R_0}{\partial \beta} \times \frac{\beta}{R_0} = \frac{\Lambda_s (\mu + \delta + \varepsilon \nu) (\mu + c + \sigma)}{\mu (\mu + \nu + \delta) (\mu + c) (\mu + \sigma)} \times \frac{\beta}{R_0} = \frac{\beta (d + n\tau) \rho}{\beta (d + n\tau) \rho + k\phi}, \quad (4.89)$$

$$\begin{aligned} \Upsilon_d^{R_0} &= \frac{\partial R_0}{\partial d} \times \frac{d}{R_0} = - \frac{\Lambda_s (\mu + \delta + \varepsilon \nu) (\mu + c + \sigma) k\phi}{\mu (\mu + \nu + \delta) (\mu + c) (\mu + \sigma) (d + n\tau)^2 \rho} \times \frac{d}{R_0} \\ &= - \frac{dk\phi}{(d + n\tau) (\beta (d + n\tau) \rho + k\phi)} \end{aligned} \quad (4.90)$$

$$\begin{aligned} \Upsilon_n^{R_0} &= \frac{\partial R_0}{\partial n} \times \frac{n}{R_0} = - \frac{\Lambda_s (\mu + \delta + \varepsilon \nu) (\mu + c + \sigma) k\phi \tau}{\mu (\mu + \nu + \delta) (\mu + c) (\mu + \sigma) (d + n\tau)^2 \rho} \times \frac{n}{R_0} \\ &= - \frac{n\tau k\phi}{(d + n\tau) (\beta (d + n\tau) \rho + k\phi)}, \end{aligned} \quad (4.91)$$

$$\begin{aligned} \Upsilon_{\tau}^{R_0} &= \frac{\partial R_0}{\partial \tau} \times \frac{\tau}{R_0} = - \frac{\Lambda_s (\mu + \delta + \varepsilon \nu) (\mu + c + \sigma) k\phi n}{\mu (\mu + \nu + \delta) (\mu + c) (\mu + \sigma) (d + n\tau)^2 \rho} \times \frac{\tau}{R_0} \\ &= - \frac{n\tau k\phi}{(d + n\tau) (\beta (d + n\tau) \rho + k\phi)}, \end{aligned} \quad (4.92)$$

$$\begin{aligned} \Upsilon_{\rho}^{R_0} &= \frac{\partial R_0}{\partial \rho} \times \frac{\rho}{R_0} = - \frac{\Lambda_s (\mu + \delta + \varepsilon \nu) (\mu + c + \sigma) k \phi}{\mu (\mu + \nu + \delta) (\mu + c) (\mu + \sigma) (d + n\tau) \rho^2} \times \frac{\rho}{R_0} \\ &= - \frac{k \phi}{\beta (d + n\tau) \rho + k \phi}, \end{aligned} \quad (4.93)$$

$$\Upsilon_k^{R_0} = \frac{\partial R_0}{\partial k} \times \frac{k}{R_0} = \frac{\Lambda_s (\mu + \delta + \varepsilon \nu) (\mu + c + \sigma) \phi}{\mu (\mu + \nu + \delta) (\mu + c) (\mu + \sigma) (d + n\tau) \rho} \times \frac{k}{R_0} = \frac{k \phi}{\beta (d + n\tau) \rho + k \phi}, \quad (4.94)$$

$$\Upsilon_{\phi}^{R_0} = \frac{\partial R_0}{\partial \phi} \times \frac{\phi}{R_0} = \frac{\Lambda_s (\mu + \delta + \varepsilon \nu) (\mu + c + \sigma) k}{\mu (\mu + \nu + \delta) (\mu + c) (\mu + \sigma) (d + n\tau) \rho} \times \frac{\phi}{R_0} = \frac{k \phi}{\beta (d + n\tau) \rho + k \phi}, \quad (4.95)$$

$$\begin{aligned} \Upsilon_{\nu}^{R_0} &= \frac{\partial R_0}{\partial \nu} \times \frac{\nu}{R_0} = - \frac{(1 - \varepsilon) \Lambda_s (\delta + \mu) (\mu + c + \sigma) (\beta (d + n\tau) \rho + k \phi)}{\mu (\mu + \nu + \delta)^2 (\mu + c) (\mu + \sigma) (d + n\tau) \rho} \times \frac{\nu}{R_0} \\ &= - \frac{(1 - \varepsilon) (\delta + \mu) \nu}{(\mu + \nu + \delta) (\mu + \delta + \varepsilon \nu)}. \end{aligned} \quad (4.96)$$

Burada temel üreme sayısının yukarıda kısmi türevleri alınan parametrelere duyarlı olduğu açıkça görülmektedir. Salgını kontrol altına almak amacıyla kısmi türevleri pozitif değerli olan parametreler minimize edilirken, negatif değerli olan parametreler maksimize edilmektedir. Yani δ , ε , β , k ve ϕ parametreleri artarsa salgın hızlanarak yayılmaya devam eder. Yayılımı kontrol altına almak için etkili aşılama, hijyen, enfekte ve maruz kalan koyunların ayrılması gibi çeşitli önlemler alınmalıdır. Diğer yandan, c , σ , d , n , τ , ρ ve ν parametre değerleri yükseldikçe bruselloz yayılımı azalmaktadır. Bu da enfekte koyunların itlaf edilmesi ve duyarlı koyunların aşılınmasıyla enfeksiyonun yayılımının büyük ölçüde yavaşlayacağı anlamına gelmektedir. Ayrıca brusella bakterilerinin çevrede çürüme, arınma süresi, etkili arınma oranı ve yarı-doymuş sabiti ne kadar artarsa bulaşın yayılması o kadar azalmaktadır. Dikkat edilirse dolaylı bruselloz yayılımı için önerilen doymuş insidans oranı içerisindeki ρ yarı-doymuş sabiti bruselloz yayılımını azaltmaktadır. Buradan açıkça görülür ki temas oranının oluşmasını azaltmak için (3.2) modelinde bilineer insidans oranı yerine ele alınan doymuş insidans oranı gerçekten de bruselloz yayılımını önlemektedir [37].

Sonuç olarak, enfekte koyunların itlaf edilmesi, duyarlı koyunların aşılınması ve ayrıca brusella bakterilerinin çevreden temizlenmesi gerekmektedir. Burada elde edilen sonuçlar

5. bölümde salgının kontrol altına alınmasına yönelik çeşitli optimal stratejiler olarak önerilecektir. Ayrıca, farklı kombinasyonlardaki kontrol stratejilerinin yayılım üzerindeki etkilerini gözlemlemek için 7. bölümde sayısal simülasyonlar verilecektir.

4.5 Kesirli Bruselloz Modelinin Kararlılık Analizi

Bu kısımda, (3.2) modelinin bakterisiz E^0 ve bakteriyel E_* denge noktalarındaki yerel asimptotik kararlılığı analiz edilecektir.

4.5.1 Teorem: $R_0 < 1$ ise (3.2) modeli E^0 bakterisiz denge noktasında yerel asimptotik kararlıdır.

İspat: (3.2) modelinin E^0 bakterisiz denge noktasındaki Jakobiye matrisi

$$J_{E^0} = \theta^{1-\alpha} \begin{bmatrix} -(\mu + \nu) & \delta & -\beta S^0 & -\beta S^0 & -\frac{\phi S^0}{\rho} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \nu & -(\delta + \mu) & -\beta \varepsilon V^0 & -\beta \varepsilon V^0 & -\frac{\varepsilon \phi V^0}{\rho} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \xi_1 & \beta \xi_2 & \phi \xi_2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma & -(c + \mu) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & k & k & -(d + n\tau) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\beta_h S_h^0 & -\beta_h S_h^0 & -\frac{\phi_h S_h^0}{\rho} & -\mu_h & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_h S_h^0 & \beta_h S_h^0 & \frac{\phi_h S_h^0}{\rho} & 0 & -\xi_3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \xi_4 & -\xi_5 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \xi_6 & \gamma_{ch} & -\mu_h \end{bmatrix} \quad (4.97)$$

şeklinde bulunur. Burada $\xi_1 = \beta(S^0 + \varepsilon V^0) - (\mu + \sigma)$, $\xi_2 = (S^0 + \varepsilon V^0)$, $\xi_3 = \sigma_h + \mu_h$, $\xi_4 = \sigma_h p$, $\xi_5 = \gamma_{ch} + \mu_h$, ve $\xi_6 = \sigma_h(1 - p)$ olarak ifade edilir. Routh–Hurwitz kriterine göre [63], J_{E_0} matrisinin tüm κ_i ($i=1,2,\dots,9$) özdeğerleri

$$\left| \arg \left(\text{eig} \left(J_{E_0} \right) \right) \right| = \left| \arg \left(\kappa_i \right) \right| > \frac{\alpha \pi}{2}, i=1,2,\dots,9 \quad (4.98)$$

koşulunu sağlıyorsa, (3.2) modeli E^0 bakterisiz denge noktasında yerel asimptotik kararlıdır. I birim matris olmak üzere, J_{E_0} matrisinin özdeğerleri

$$\theta^{1-\alpha} |J_{E_0} - \kappa I| = 0 \quad (4.99)$$

karakteristik polinomu çözülerek hesaplanır. (4.97) lineerleştirilmiş sisteminin karakteristik polinomu

$$\begin{aligned} P(\kappa) = & (\kappa + \mu + \nu)(\kappa + \delta + \mu) \left(\kappa + (\mu + \sigma)(1 - R_{0,E}) \right) (\kappa + c + \mu)(\kappa + d + n\tau) \\ & \times (\kappa + \mu_h)^2 (\kappa + \sigma_h + \mu_h)(\kappa + \gamma_{ch} + \mu_h) \end{aligned} \quad (4.100)$$

formundadır. (4.98) koşulunun sağlanabilmesi için (4.100) denkleminin tüm özdeğerleri negatif olması gerekir. $R_{0,E} \leq R_0 < 1$ ise tüm özdeğerler negatiftir ve böylece (3.2) modeli E^0 bakterisiz denge noktasında yerel asimptotik kararlıdır $\square$.

4.5.2 Teorem: (3.2) modelinin E^0 bakterisiz denge noktası var ve $R_0 > 1$ ise tek bir E_* bakteriyel denge noktası vardır.

4.5.3 Teorem: $R_0 > 1$ ise, (3.2) modeli E_* bakteriyel denge noktasında yerel asimptotik kararlıdır.

İspat: (3.2) modelinin E_* bakteriyel denge noktasındaki Jakobiyen matrisi

$$J_{E_*} = \theta^{1-\alpha} \begin{bmatrix} -\zeta_1 & \delta & -\beta S_* & -\beta S_* & -\zeta_2 S_* & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \nu & -\zeta_3 & -\beta \varepsilon V_* & -\beta \varepsilon V_* & -\zeta_2 V_* & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \zeta_4 & \zeta_5 & \zeta_6 & \beta \zeta_7 & \zeta_2 \zeta_7 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma & -(c + \mu) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & k & k & -(d + n\tau) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\beta_h S_{h*} & -\beta_h S_{h*} & -\zeta_8 S_{h*} & -\zeta_9 & 0 & 0 & \varphi \\ 0 & 0 & \beta_h S_{h*} & \beta_h S_{h*} & \zeta_8 S_{h*} & \zeta_{10} & -\zeta_{11} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \zeta_{12} & -\zeta_{13} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \zeta_{14} & \gamma_{ch} & -\mu_h \end{bmatrix} \quad (4.101)$$

olarak bulunur. Burada $\zeta_1 = \beta(E_* + I_*) + \frac{\phi B_*}{\rho + B_*} + (\mu + \nu)$, $\zeta_2 = \frac{\phi \rho}{(\rho + B_*)^2}$,

$$\zeta_3 = (\delta + \mu) + \varepsilon \beta(E_* + I_*) + \varepsilon \frac{\phi B_*}{\rho + B_*}, \zeta_4 = \beta(E_* + I_*) + \frac{\phi B_*}{\rho + B_*}, \zeta_5 = \varepsilon \beta(E_* + I_*) + \varepsilon \frac{\phi B_*}{\rho + B_*}$$

$$\zeta_6 = \beta(S_* + \varepsilon V_*) - (\mu + \sigma), \zeta_7 = S_* + \varepsilon V_*, \zeta_8 = \frac{\phi_h \rho}{(\rho + B_*)^2}, \zeta_9 = \beta_h(E_* + I_*) + \frac{\phi_h B_*}{\rho + B_*} + \mu_h,$$

$$\zeta_{10} = \beta_h(E_* + I_*) + \frac{\phi_h B_*}{\rho + B_*}, \zeta_{11} = \sigma_h + \mu_h, \zeta_{12} = \sigma_h p, \zeta_{13} = \gamma_{ch} + \mu_h \text{ ve } \zeta_{14} = \sigma_h(1 - p) \text{ ile}$$

ifade edilir. 2.2.3 Tanım ile verilen Routh–Hurwitz kriterine göre [63], J_{E_*} matrisinin karakteristik polinomunun tüm özdeğerleri negatif reel değere sahipse kısma sahipse (3.2) modeli E_* bakteriyel denge noktasında yerel asimptotik kararlıdır $\left(\left| \arg(\chi_i) \right| > \frac{\alpha \pi}{2} \right)$.

Buradan hareketle, (4.101) matrisinin bazı özdeğerleri

$$\begin{cases} \chi_1 = -\left(\beta(E_* + I_*) + \frac{\phi B_*}{\rho + B_*} + (\mu + \nu) \right), \\ \chi_2 = -\left((\delta + \mu) + \varepsilon \beta(E_* + I_*) + \varepsilon \frac{\phi B_*}{\rho + B_*} \right), \\ \chi_3 = -(d + n\tau), \\ \chi_4 = -\left(\beta_h(E_* + I_*) + \frac{\phi_h B_*}{\rho + B_*} + \mu_h \right), \\ \chi_5 = -(\sigma_h + \mu_h) \\ \chi_6 = -(\gamma_{ch} + \mu_h) \\ \chi_7 = -\mu_h \end{cases} \quad (4.102)$$

olarak hesaplanır. Dikkatle incelenirse $\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_7$ özdeğerleri negatiftir. Geriye kalan özdeğerler kuadratik formdaki polinomla aşağıdaki şekilde verilir:

$$\chi^2 + A\chi + B = 0, \quad (4.103)$$

burada

$$\begin{aligned} A &= c + 2\mu - \beta(S_* + \varepsilon V_*) + \sigma, \\ B &= -(c + \mu)\beta(S_* + \varepsilon V_*) + (c + \mu)(\mu + \sigma), \end{aligned} \quad (4.104)$$

katsayılarıdır. A ve B katsayıları

$$A, B > 0 \quad (4.105)$$

veya

$$A < 0, \quad 4B > A^2, \quad \left| \arg(\chi_i) \right| = \left| \tan^{-1} \left(\frac{\sqrt{4B - A^2}}{A} \right) \right| > \frac{\alpha\pi}{2}, \quad (i = 8, 9 \text{ için}) \quad (4.106)$$

koşullarından herhangi birini sağlıyorsa, o halde karakteristik polinomunun negatif iki özdeğer vardır [63]. Böylece (3.2) modeli E_* bakteriyel denge noktası yerel asimptotik kararlıdır $\square$.

Bu bağlamda geliştirilen kesirli bruselloz modelinin sistem analizi tamamlanmıştır. Bir sonraki bölümde yayılmayı önlemeyi amaçlayan kesirli optimal kontrol problemi tartışılacaktır.

5. NORMALLEŞTİRİLMİŞ KESİRLİ BRUSELLOZ MODELİNİN OPTİMAL KONTROLÜ

Bu bölümde, Çin'in İç Moğolistan bölgesinde türler arasında yayılan brusellozu önleyemeye yönelik çeşitli optimal kontrol stratejileri önerilmiştir. Öncelikle önerilen optimal kontrol probleminin sayısal olarak çözümünde daha gerçekçi sonuçların elde edilebilmesi adına, (3.2) kesirli bruselloz modeli normalleştirilmiştir. Ardından, normalleştirilmiş kesirli bruselloz modeline adapte edilen optimal kontrollerin varlığı gösterilerek, kesirli optimal kontrol probleminin çözümü için kesirli mertebeden optimallik sistemi elde edilmiştir.

Bulaşıcı hastalıklar için önerilen optimal kontrol problemlerinin objektif fonksiyonelerinde genellikle enfekte (ve/veya maruz kalan) bireyler ve bu bireyleri azaltmak için gerekli olan optimal kontrol fonksiyonları tanımlanmaktadır. Amaç, hem enfekte bireylerin azaltılması hem de bunun için gerekli olan maliyetin minimize edilmesidir. Ancak, fazla nüfusa sahip olan bulaşıcı hastalık modelleri için önerilen optimal kontrol problemlerinde çoğu zaman doğru veya istenilen çıktılar alınamamaktadır. Bunun sebebi, optimal kontrol fonksiyonunun son zamana kadar objektif fonksiyoneli minimize etmeye çalışmasıdır. Yani, nüfus yoğunluğu fazla olan bir toplum için ele alınan optimal kontrol probleminin objektif fonksiyonelerinde minimize edilmek istenen enfekte birey sayısı sayısal olarak ne kadar fazlaysa, bu değeri minimize etmek isteyen optimal kontrol fonksiyonu o kadar fazla çaba harcayacaktır. Bu durum, doğal olarak elde edilen sonuç gibi görünse de, aslında sayısal olarak doğru çıktılar alınamamaktadır. Çünkü optimal kontrol fonksiyonunun ya başlangıçtan itibaren etki ederek zaman içerisinde sönümlenmesi ya da başlangıçta etki etmese bile zaman içerisinde etkisini göstermesi beklenmektedir. Fakat nüfus yoğunluğu fazla olan bir durumda kontrol fonksiyonları tüm süreç boyunca üst sınır değerinde uygulanmaktadır. Bu ise maliyet bakımından istenilmeyen bir duruma karşılık gelmektedir. Objektif fonksiyonelin tanımından da anlaşılacağı üzere, enfekte bireylerin yanı sıra maliyetin de minimize edilmesi amaçlandığından, az çabayla (maliyetle) etkili sonuçların alınması hedeflenmektedir.

Son yıllarda yüksek popülasyonlara sahip epidemiyolojik modeller için önerilen optimal kontrol problemlerinin sayısal olarak çözülmesinde karşılaşılan hesaplama zorlukların üstesinden gelmek için normalizasyon tekniği kullanılmaktadır [105,106].

Normalleştirilmiş ve normalleştirilmemiş modellere uygulanan optimal kontrol fonksiyonunun sayısal sonuçları karşılaştırıldığında kontrol fonksiyonunun farklı davranış sergilediği ortaya konulmuştur [105]. Fazla nüfusa sahip olduğu için normalleştirilmesi tercih edilen epidemiyolojik modellere uygulanan optimal kontrol fonksiyonlarının daha gerçekçi grafiksel sonuçlar ortaya koyduğu gözlemlenmiştir. Çünkü epidemiyolojik modeller için önerilen optimal kontrol fonksiyonları genellikle normalleştirilmiş formda tanımlanmaktadır; yani, her t anında 0 ile 1 arasında sınırlandırılmaktadır. Bu, optimal kontrol fonksiyonunun 0 olması durumunda kontrol stratejisinin popülasyondaki hiç kimseye uygulanmayacağını, 1 olması durumunda ise tüm popülasyona uygulanacağını ifade etmektedir. Epidemiyolojik modellerde normalleştirme prosedürü, her bir bölmenin (duyarlı, enfekte vb.) toplam popülasyona bölünmesiyle gerçekleştirilir ve her t anında toplam popülasyonun 1'e eşit olması gerekmektedir. Dikkat edilirse, modelin normalleştirilmesi sonucunda popülasyon, birimsel anlamda optimal kontrol fonksiyonuyla aynı tanım aralığına sahip olmaktadır. Böylece normalleştirme sayesinde, fazla nüfusa sahip olan modeller için önerilen optimal kontrol problemlerinde daha gerçekçi sonuçlar elde edilebilmektedir.

Çin'in İç Moğolistan bölgesindeki koyun, bakteri ve insan popülasyonu dikkate alındığında fazla nüfusa sahip olduğu görülmektedir [33]. Bununla birlikte, kesirli bruselloz modelindeki parametreler ve popülasyonlar (koyun, brusella bakterisi ve insan) farklı birimlere sahiptir. Hem önerilen kesirli optimal kontrol problemindeki optimal kontrol fonksiyonlarının sayısal olarak daha iyi hesaplanarak gerçekçi biçimde gözlenebilmesi hem de birimsel farklılığın ortadan kaldırılması adına kesirli bruselloz modeli normalleştirilmektedir. Her t anında toplam popülasyonun 1 olması dikkate alınarak normalleştirilme prosedürü aşağıdaki şekilde gerçekleştirilir [107,108]:

$$\begin{aligned}
 s_s &= \frac{S}{N}, \quad v_s = \frac{V}{N}, \quad i_s = \frac{I}{N}, \quad e_s = \frac{E}{N}, \\
 b &= \frac{(d + n\tau)B}{kN}, \\
 s_h &= \frac{S}{N_h}, \quad i_{ah} = \frac{I_{ah}}{N_h}, \quad i_{ch} = \frac{I_{ch}}{N_h}, \quad r_h = \frac{R_h}{N_h}.
 \end{aligned} \tag{5.1}$$

$0 \leq \alpha \leq 1$ ve $t \geq 0$ için kesirli bruselloz yayılım modeli aşağıdaki gibi normalleştirilir:

$$\begin{cases}
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha s_s = \Lambda_s - \beta s_s (e_s + i_s) - \phi \frac{s_s b}{\rho + b} - (\mu + \nu) s_s + \delta v_s, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha v_s = \nu s_s - (\mu + \delta) v_s - \varepsilon \beta v_s (e_s + i_s) - \varepsilon \phi \frac{v_s b}{\rho + b}, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha e_s = \beta (s_s + \varepsilon v_s) (e_s + i_s) + \phi \frac{(s_s + \varepsilon v_s) b}{\rho + b} - (\sigma + \mu) e_s, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha i_s = \sigma e_s - (\mu + c) i_s, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha b = k (e_s + i_s) - (d + n\tau) b, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha s_h = \Lambda_h - \beta_h s_h (e_s + i_s) - \phi_h \frac{s_h b}{\rho + b} - \mu_h s_h, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha i_{ah} = \beta_h s_h (e_s + i_s) + \phi_h \frac{s_h b}{\rho + b} - (\sigma_h + \mu_h) i_{ah}, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha i_{ch} = \sigma_h p i_{ah} - (\gamma_{ch} + \mu_h) i_{ch}, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha r_h = \sigma_h (1 - p) i_{ah} + \gamma_{ch} i_{ch} - \mu_h r_h.
\end{cases} \quad (5.2)$$

Normalleştirilmiş (5.2) kesirli bruselloz modelinin negatif olmayan başlangıç koşulları

$$\begin{cases}
s_s(0) = s_{s0}, \quad v_s(0) = v_{s0}, \quad i_s(0) = i_{s0}, \quad e_s(0) = e_{s0}, \quad b(0) = b_0, \\
s_h(0) = s_{h0}, \quad i_{ah}(0) = i_{ah0}, \quad i_{ch}(0) = i_{ch0}, \quad r_h(0) = r_{h0}.
\end{cases} \quad (5.3)$$

şeklindedir.

5.1 Optimal Kontrol Stratejilerinin Modele Adapte Edilmesi

Bulaşıcı hastalıklarda tartışılan kontrol stratejileri, enfeksiyonun yayılımının hızlandığı ve salgına dönüştüğü dönemde önem kazanmaktadır. 4.4 alt bölümünde de bahsedildiği gibi, bu durum epidemiyolojik olarak $R_0 > 1$ durumuna karşılık gelmektedir. Üstelik R_0 terimi, bulaşın hangi parametrelere bağlı olduğunu göstererek, hastalığın pik yapmasını engellemeye yardımcı olmaktadır. Bulaşıcı hastalıklarda vaka sayıları uzun süre boyunca plato yaparak pik durumunda seyrederse, hastanelerdeki yatak kapasiteleri mevcut durumu karşılayamayacağından insanlar yeterli sağlık hizmetine erişemeyebilir (Örneğin: İspanyol gribi ve COVID-19 salgını). Bundan dolayı hastalığın hangi parametrelere bağlı olarak artış göstereceği kritik önem taşır. Bu parametrelere göre de çeşitli kontrol yöntemleri uygulanmalıdır. 4.4 alt bölümünde kesirli bruselloz modelinin temel üreme sayısı

hesaplanmış ve duyarlılık analizi yardımıyla bulaşın hangi parametrelere bağlı olduğu gösterilmiştir. (4.77) denklemiyle verilen kesirli bruselloz modelinin temel üreme sayısı en küçük kareler yöntemi kullanılarak tahmin edilen parametre değerleriyle hesaplandığında, $R_0 = 2.8506$ olarak bulunur. Salgın başlamış durumda olduğundan, bu kısımda duyarlılık analiziyle elde edilen sonuçlar göz önünde bulundurularak çeşitli önleyici kontrol stratejileri önerilmektedir. Bu optimal kontrol stratejileri, normalleştirilmiş (5.2) modeline adapte edilmekte ve amaca uygun olarak belirlenen objektif fonksiyonel yardımıyla kesirli optimal kontrol problemi formüle edilmektedir.

Duyarlılık analizinden, enfekte koyunların itlafının ve bakterilerinin etkili biçimde ortamdan arındırılmasının temel üreme sayısını azalttığı görülmüştür. Kesirli bruselloz modelinin temel üreme sayısı (4.77), insanlar arasındaki bulaşa bağlı olmayıp sadece koyunlar arasındaki bulaşa bağlı olduğundan koyunlardan insanlara doğrudan ya da dolaylı olarak yayılımı azaltma hakkında fikir vermemektedir. Ancak, zoonoz hastalıklarda enfeksiyonun yayılımını kontrol altına almak için aşı, eğitim kampanyaları, tedavi, önlem gibi pek çok etkili yöntem kullanılmaktadır [109-111]. İnsanların brusellozla mücadelesindeki etkili yöntemlerden biri duyarlı insanlara eğitim kampanyalarıyla farkındalık kazandırılarak hastalığa karşı korunmasıdır. Bu müdahalede, farkındalığı oluşturmak için hastalık hakkındaki bilgiler ve hastalıktan korunma yöntemleri duyarlı insanlarla paylaşılır. Bu önleyici ve koruyucu tedbirlerin duyarlı insanlarda davranış değişikliklerine yol açması ve insanların sorumlu hale gelmesi beklenmektedir. Eğer insanlar enfekte olmuş ise en etkili yöntemlerden biri antibiyotik tedavisidir. Tüm bunlar dikkate alınarak, (5.2) modeline koyunlar için itlaf, brusella bakterileri için etkili arınma, duyarlı insanlar için eğitim kampanyaları, enfekte insanlar için de tedavi adapte edilmiştir [37,41,112-114]. Dikkat edilirse, bu kontrollerden itlaf, etkili arınma ve tedavi hali hazırda (5.2) modelinde parametre olarak mevcuttur. Ancak, temel üreme sayısının değerinden de anlaşılacağı üzere bu sabit parametreler yayılımın hızını düşürmek için yeterli gelmemektedir. Brusellozun eridike edilmesi amacıyla bu parametreler gerekli olan maliyetleri de dikkate alınarak yayılım dinamiğine göre optimal çabayı sarf eden zamana bağlı kontrol fonksiyonları olarak düşünülmektedir. Bu bağlamda, $u_1(t)$ kontrol fonksiyonu, enfekte koyunlar için optimal itlaf oranını temsil etmektedir. $u_2(t)$ kontrol fonksiyonu, çevresel hijyen ve sanitasyonla brusella bakterilerinin kontemine ortamdan

temizlenmesini sağlamaktadır. $u_3(t)$ kontrol fonksiyonu duyarlı insanların bruselloz hakkında eğitim kampanyalarıyla farkındalık kazanmasını gösterirken, $u_4(t)$ kontrol fonksiyonu akut enfekte insanlar için tedavi gücünün artırılması anlamına gelmektedir. Türler arası bruselloz yayılımı için önerilen dinamik kontrol sistemi şu şekilde verilmektedir:

$$\left\{ \begin{array}{l} \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha s_s = \Lambda_s - \beta s_s (e_s + i_s) - \phi \frac{s_s b}{\rho + b} - (\mu + \nu) s_s + \delta v_s, \\ \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha v_s = \nu s_s - (\mu + \delta) v_s - \varepsilon \beta v_s (e_s + i_s) - \varepsilon \phi \frac{v_s b}{\rho + b}, \\ \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha e_s = \beta (s_s + \varepsilon v_s) (e_s + i_s) + \phi \frac{(s_s + \varepsilon v_s) b}{\rho + b} - (\sigma + \mu) e_s, \\ \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha i_s = \sigma e_s - (\mu + u_1) i_s, \\ \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha b = k (e_s + i_s) - (d + n\tau + u_2) b, \\ \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha s_h = \Lambda_h - (1 - u_3) \left(\beta_h s_h (e_s + i_s) - \phi_h \frac{s_h b}{\rho + b} \right) - \mu_h s_h, \\ \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha i_{ah} = (1 - u_3) \left(\beta_h s_h (e_s + i_s) + \phi_h \frac{s_h b}{\rho + b} \right) - (\sigma_h + \mu_h + u_4) i_{ah}, \\ \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha i_{ch} = \sigma_h p i_{ah} - (\gamma_{ch} + \mu_h) i_{ch}, \\ \theta^{\alpha-1} {}^{ABC}D_t^\alpha r_h = (\sigma_h (1 - p) + u_4) i_{ah} + \gamma_{ch} i_{ch} - \mu_h r_h. \end{array} \right. \quad (5.4)$$

Ayrıca kontrol stratejileri $[0, t_f]$ aralığında normalleştirilmiş formda uygulanır ve U kabul edilebilir kümesi tarafından

$$U = \left\{ (u_1, u_2, u_3, u_4) \mid 0 \leq u_1(t), u_2(t), u_3(t), u_4(t) \leq 1, 0 \leq t \leq t_f \right\} \quad (5.5)$$

şeklinde verilir. (5.4) dinamik sistemine bağlı olan objektif fonksiyonel

$$J(i_s, b, i_{ah}, u_1, u_2, u_3, u_4) = \int_0^{t_f} \left(\omega_1 i_s + \omega_2 b + \omega_3 i_{ah} + \frac{1}{2} (\omega_4 u_1^2 + \omega_5 u_2^2 + \omega_6 u_3^2 + \omega_7 u_4^2) \right) dt \quad (5.6)$$

ile verilmektedir. ω_1 , ω_2 ve ω_3 sırasıyla enfekte koyunlar, brusella bakterileri ve akut enfekte insanların pozitif ağırlık katsayılarını temsil ederken; ω_4 , ω_5 , ω_6 ve ω_7 sırasıyla

itlaf, çevre hijyeni, eğitim kampanyası ve tedavi için pozitif ağırlık katsayılarıdır ve ilgili müdahalelerle ilişkili maliyetleri tanımlar. Amaç, (5.6) tarafından verilen objektif fonksiyoneli minimize etmektir. Yani, optimal kontrol fonksiyonlarının uygulanmasına bağlı olan maliyetin yanı sıra, enfekte koyunların, brusella bakterilerinin ve akut enfekte insanların sayısı da minimize edilir.

Kesirli optimal kontrol problemi, objektif fonksiyoneli $[0, t_f]$ zaman aralığında minimize eden $u^* = (u_1^*, u_2^*, u_3^*, u_4^*) \in U$ kabul edilebilir kontrol değişkenleriyle ilişkili $X^* = (s_s^*, v_s^*, i_s^*, e_s^*, b^*, s_h^*, i_{ah}^*, i_{ch}^*, r_h^*)$ durum değişkeninin belirlenmesinden oluşmaktadır. Diğer bir deyişle,

$$J(X^*, u^*) = \min_{(X, u) \in X \times U} J(X, u) \quad (5.7)$$

ifadesini sağlayan optimal kontrol ve durum değişkenlerini bulmak amaçlanır. Pontryagin'in Maksimum Prensipleri, (5.4)–(5.6) ile verilen kesirli optimal kontrol probleminin çözülmesi ve gerekli optimallik koşullarının elde edilmesi için kullanılacaktır. Önerilen kesirli optimal kontrol probleminin çözümü için (5.6) objektif fonksiyoneli minimize eden $(u_1^*, u_2^*, u_3^*, u_4^*)$ optimal kontrol fonksiyonlarının varlığının garanti altına alınması gerekir. Bunun için öncelikle (5.4) dinamik sistemindeki optimal kontrollerin varlığı ispatlanacaktır. Daha sonra kesirli mertebeden optimallik sistemi ortaya çıkarılacaktır.

5.2 Optimal Kontrolün Varlığı

5.2.1 Teorem: U kabul edilebilir kontrol kümesinin (5.3) başlangıç koşullarıyla verilen (5.4) dinamik sisteminin (5.6) objektif fonksiyoneli göz önüne alındığında objektif fonksiyoneli minimize eden en az bir $u^* = (u_1^*, u_2^*, u_3^*, u_4^*)$ optimal kontrol değişkenlerinin var olabilmesi için, yani (5.7) eşitliğinin yazılabilmesi için, aşağıdaki koşullar sağlanmalıdır:

- i.* Kontroller ve kontrollere karşılık gelen durum değişkenlerinin kümesi boş değildir.
- ii.* U kabul edilebilir kontrol kümesi konveks ve sınırlıdır.
- iii.* (5.4) dinamik sisteminin sağ tarafı sürekli. Bununla birlikte, durum ve kontrol değişkenleri lineer formdaki bir fonksiyon ile üstten sınırlıdır.

- iv. Objektif fonksiyonelin integrantı olan $L(t, X, u)$ Lagrange fonksiyonu U kabul edilebilir kontrol kümesi üzerinde üstten sınırlı ve konvektir.
- v. Objektif fonksiyonelin integrantı için $m_1, m_2 > 0$ ve $\varsigma > 1$ pozitif sabitleri vardır ve

$$L(t, X, u) \geq m_1 \left(|u_1|^2 + |u_2|^2 + |u_3|^2 + |u_4|^2 \right)^{\varsigma/2} - m_2 \quad (5.8)$$

eşitsizliği sağlanır.

İspat: *i.* hem (5.4) dinamik sisteminin sahip olduğu parametreler hem de çözümler $[0, T]$ aralığında sınırlı olduğundan (5.4) dinamik sisteminin çözümü vardır [115].

ii. U kabul edilebilir kontrol kümesinin tanımından kapalı ve sınırlı olduğu açıktır.

iii. (5.4) dinamik sistemi pozitif ve sınırlı katsayılarla matris formunda

$$\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_0 D_t^\alpha X = G(X) = AX + F(X), \quad (5.9)$$

yeniden yazılabilir. Burada

$$X = (s_s, v_s, i_s, e_s, v, s_h, i_{ah}, i_{ch}, r_h)^T, \quad (5.10)$$

olmak üzere A ve F matrisleri sırasıyla aşağıdaki şekilde verilir:

$$A = \begin{bmatrix} -\eta_1 & \delta & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \nu & -\eta_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\eta_3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma & -(\mu + u_1) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & k & k & -(d + n\tau + u_2) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_h & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -(\sigma_h + \mu_h + u_4) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \sigma_h p & -\eta_4 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & (\sigma_h(1-p) + u_4) & \gamma_{ch} & -\mu_h \end{bmatrix},$$

$$F(X) = \begin{bmatrix} \Lambda_s - \beta s_s (e_s + i_s) - \phi \frac{s_s b}{\rho + b} \\ -\varepsilon \beta v_s (e_s + i_s) - \varepsilon \phi \frac{v_s b}{\rho + b} \\ \beta (s_s + \varepsilon v_s) (e_s + i_s) + \phi \frac{(s_s + \varepsilon v_s) b}{\rho + b} \\ 0 \\ 0 \\ \Lambda_h - (1 - u_3) \left(\beta_h s_h (e_s + i_s) + \phi_h \frac{s_h b}{\rho + b} \right) \\ (1 - u_3) \left(\beta_h s_h (e_s + i_s) + \phi_h \frac{s_h b}{\rho + b} \right) \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix},$$

burada $\eta_1 = (\mu + \nu)$, $\eta_2 = (\mu + \delta)$, $\eta_3 = (\sigma + \mu)$ ve $\eta_4 = (\gamma_{ch} + \mu_h)$ terimleri kolaylık olması açısından ifade edilmiştir. (5.10) denkleminde

$$F(X_1) - F(X_2) = \begin{bmatrix} -\beta s_{s1} (e_{s1} + i_{s1}) - \phi \frac{s_{s1} b_1}{\rho + b_1} + \beta s_{s2} (e_{s2} + i_{s2}) + \phi \frac{s_{s2} b_2}{\rho + b_2} \\ -\varepsilon \beta v_{s1} (e_{s1} + i_{s1}) - \varepsilon \phi \frac{v_{s1} b_1}{\rho + b_1} + \varepsilon \beta v_{s2} (e_{s2} + i_{s2}) + \varepsilon \phi \frac{v_{s2} b_2}{\rho + b_2} \\ (s_{s1} + \varepsilon v_{s1}) \left(\beta (e_{s1} + i_{s1}) + \phi \frac{b_1}{\rho + b_1} \right) - (s_{s2} + \varepsilon v_{s2}) \left(\beta (e_{s2} + i_{s2}) - \phi \frac{b_2}{\rho + b_2} \right) \\ 0 \\ 0 \\ -(1 - u_3) s_{h1} \left(\beta_h (e_{s1} + i_{s1}) + \frac{\phi_h b_1}{\rho + b_1} \right) + (1 - u_3) s_{h2} \left(\beta_h (e_{s2} + i_{s2}) + \frac{\phi_h b_2}{\rho + b_2} \right) \\ (1 - u_3) s_{h1} \left(\beta_h (e_{s1} + i_{s1}) + \frac{\phi_h b_1}{\rho + b_1} \right) - (1 - u_3) s_{h2} \left(\beta_h (e_{s2} + i_{s2}) + \frac{\phi_h b_2}{\rho + b_2} \right) \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (5.11)$$

elde edilir. Buradan

$$\begin{aligned} |F(X_1) - F(X_2)| &= \left| \beta (s_{s2} (e_{s2} + i_{s2}) - s_{s1} (e_{s1} + i_{s1})) + \phi \left(\frac{s_{s2} b_2}{\rho + b_2} - \frac{s_{s1} b_1}{\rho + b_1} \right) \right| \\ &\quad + \left| \varepsilon \beta (v_{s2} (e_{s2} + i_{s2}) - v_{s1} (e_{s1} + i_{s1})) + \varepsilon \phi \left(\frac{v_{s2} b_2}{\rho + b_2} - \frac{v_{s1} b_1}{\rho + b_1} \right) \right| \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + \left| \beta \left((s_{s_1} + \varepsilon v_{s_1})(e_{s_1} + i_{s_1}) - (s_{s_2} + \varepsilon v_{s_2})(e_{s_2} + i_{s_2}) \right) + \phi \left(\frac{(s_{s_1} + \varepsilon v_{s_1})b_1}{\rho + b_1} - \frac{(s_{s_2} + \varepsilon v_{s_2})b_2}{\rho + b_2} \right) \right| \\
& + \left| \beta_h (1 - u_3) \left(s_{h_2}(e_{s_2} + i_{s_2}) - s_{h_1}(e_{s_1} + i_{s_1}) \right) + \phi_h (1 - u_3) \left(\frac{s_{h_2}b_2}{\rho + b_2} - \frac{s_{h_1}b_1}{\rho + b_1} \right) \right| \\
& + \left| \beta_h (1 - u_3) \left(s_{h_1}(e_{s_1} + i_{s_1}) - s_{h_2}(e_{s_2} + i_{s_2}) \right) + \phi_h (1 - u_3) \left(\frac{s_{h_1}b_1}{\rho + b_1} - \frac{s_{h_2}b_2}{\rho + b_2} \right) \right| \\
& \leq \beta \left| (s_{s_2}(e_{s_2} + i_{s_2}) - s_{s_1}(e_{s_1} + i_{s_1})) \right| + \phi \left| \frac{s_{s_2}b_2}{\rho + b_2} - \frac{s_{s_1}b_1}{\rho + b_1} \right| \\
& + \varepsilon \beta \left| v_{s_2}(e_{s_2} + i_{s_2}) - v_{s_1}(e_{s_1} + i_{s_1}) \right| + \varepsilon \phi \left| \frac{v_{s_2}b_2}{\rho + b_2} - \frac{v_{s_1}b_1}{\rho + b_1} \right| \\
& + \beta \left| s_{s_1}(e_{s_1} + i_{s_1}) - s_{s_2}(e_{s_2} + i_{s_2}) \right| + \phi \left| \frac{s_{s_1}b_1}{\rho + b_1} - \frac{s_{s_2}b_2}{\rho + b_2} \right| \\
& + \varepsilon \beta \left| v_{s_1}(e_{s_1} + i_{s_1}) - v_{s_2}(e_{s_2} + i_{s_2}) \right| + \varepsilon \phi \left| \frac{v_{s_1}b_1}{\rho + b_1} - \frac{v_{s_2}b_2}{\rho + b_2} \right| \\
& + \beta_h (1 - u_3) \left| s_{h_2}(e_{s_2} + i_{s_2}) - s_{h_1}(e_{s_1} + i_{s_1}) \right| + \phi_h (1 - u_3) \left| \frac{s_{h_2}b_2}{\rho + b_2} - \frac{s_{h_1}b_1}{\rho + b_1} \right| \\
& + \beta_h (1 - u_3) \left| s_{h_1}(e_{s_1} + i_{s_1}) - s_{h_2}(e_{s_2} + i_{s_2}) \right| + \phi_h (1 - u_3) \left| \frac{s_{h_1}b_1}{\rho + b_1} - \frac{s_{h_2}b_2}{\rho + b_2} \right| \\
& = 2\beta \left| s_{s_1}e_{s_1} - s_{s_2}e_{s_2} + s_{s_1}i_{s_1} - s_{s_2}i_{s_2} \right| + 2\phi \left| \frac{s_{s_1}b_1}{\rho + b_1} - \frac{s_{s_2}b_2}{\rho + b_2} \right| \\
& + 2\varepsilon\beta \left| v_{s_1}e_{s_1} - v_{s_2}e_{s_2} + v_{s_1}i_{s_1} - v_{s_2}i_{s_2} \right| + 2\varepsilon\phi \left| \frac{v_{s_1}b_1}{\rho + b_1} - \frac{v_{s_2}b_2}{\rho + b_2} \right| \\
& + 2\beta_h (1 - u_3) \left| s_{h_1}e_{s_1} - s_{h_2}e_{s_2} + s_{h_1}i_{s_1} - s_{h_2}i_{s_2} \right| + 2\phi_h (1 - u_3) \left| \frac{s_{h_1}b_1}{\rho + b_1} - \frac{s_{h_2}b_2}{\rho + b_2} \right| \\
& = 2\beta \left| s_{s_1}e_{s_1} - s_{s_2}e_{s_2} + s_{s_1}i_{s_1} - s_{s_2}i_{s_2} \right| + 2\phi \left| \frac{s_{s_1}b_1(\rho + b_2) - s_{s_2}b_2(\rho + b_1)}{(\rho + b_1)(\rho + b_2)} \right| \tag{5.12} \\
& + 2\varepsilon\beta \left| v_{s_1}e_{s_1} - v_{s_2}e_{s_2} + v_{s_1}i_{s_1} - v_{s_2}i_{s_2} \right| + 2\varepsilon\phi \left| \frac{v_{s_1}b_1(\rho + b_2) - v_{s_2}b_2(\rho + b_1)}{(\rho + b_1)(\rho + b_2)} \right| \\
& + 2\beta_h (1 - u_3) \left| s_{h_1}e_{s_1} - s_{h_2}e_{s_2} + s_{h_1}i_{s_1} - s_{h_2}i_{s_2} \right| + 2\phi_h (1 - u_3) \left| \frac{s_{h_1}b_1(\rho + b_2) - s_{h_2}b_2(\rho + b_1)}{(\rho + b_1)(\rho + b_2)} \right| \\
& \leq 2\beta \left| s_{s_1}e_{s_1} - s_{s_2}e_{s_2} + s_{s_1}i_{s_1} - s_{s_2}i_{s_2} \right| + 2\phi \left| \rho(s_{s_1}b_1 - s_{s_2}b_2) + b_1b_2(s_{s_1} - s_{s_2}) \right| \\
& + 2\varepsilon\beta \left| v_{s_1}e_{s_1} - v_{s_2}e_{s_2} + v_{s_1}i_{s_1} - v_{s_2}i_{s_2} \right| + 2\varepsilon\phi \left| \rho(v_{s_1}b_1 - v_{s_2}b_2) + b_1b_2(v_{s_1} - v_{s_2}) \right| \\
& + 2\beta_h (1 - u_3) \left| s_{h_1}e_{s_1} - s_{h_2}e_{s_2} + s_{h_1}i_{s_1} - s_{h_2}i_{s_2} \right| + 2\phi_h (1 - u_3) \left| \rho(s_{h_1}b_1 - s_{h_2}b_2) + b_1b_2(s_{h_1} - s_{h_2}) \right|
\end{aligned}$$

elde edilir. (5.12) eşitliği düzenlenirse

$$\begin{aligned}
|F(X_1) - F(X_2)| &\leq 2\beta |s_{s1}e_{s1} - s_{s1}e_{s2} + s_{s1}e_{s2} - s_{s2}e_{s2} + s_{s1}i_{s1} - s_{s1}i_{s2} + s_{s1}i_{s2} - s_{s2}i_{s2}| \\
&\quad + 2\phi | \rho(s_{s1}b_1 - s_{s1}b_2 + s_{s1}b_2 - s_{s2}b_2) + b_1b_2(s_{s1} - s_{s2}) | \\
&\quad + 2\varepsilon\beta |v_{s1}e_{s1} - v_{s1}e_{s2} + v_{s1}e_{s2} - v_{s2}e_{s2} + v_{s1}i_{s1} - v_{s1}i_{s2} + v_{s1}i_{s2} - v_{s2}i_{s2}| \\
&\quad + 2\varepsilon\phi | \rho(v_{s1}b_1 - v_{s1}b_2 + v_{s1}b_2 - v_{s2}b_2) + b_1b_2(v_{s1} - v_{s2}) | \\
&\quad + 2\beta_h(1-u_3) |s_{h1}e_{s1} - s_{h1}e_{s2} + s_{h1}e_{s2} - s_{h2}e_{s2} + s_{h1}i_{s1} - s_{h1}i_{s2} + s_{h1}i_{s2} - s_{h2}i_{s2}| \\
&\quad + 2\phi_h(1-u_3) | \rho(s_{h1}b_1 - s_{h1}b_2 + s_{h1}b_2 - s_{h2}b_2) + b_1b_2(s_{h1} - s_{h2}) | \\
&= 2\beta |S_1(e_{s1} - e_{s2}) + e_{s2}(s_{s1} - s_{s2}) + s_{s1}(i_{s1} - i_{s2}) + i_{s2}(s_{s1} - s_{s2})| \\
&\quad + 2\phi | \rho(s_{s1}(b_1 - b_2) + b_2(s_{s1} - s_{s2})) + b_1b_2(s_{s1} - s_{s2}) | \\
&\quad + 2\varepsilon\beta |v_{s1}(e_{s1} - e_{s2}) + e_{s2}(v_{s1} - v_{s2}) + v_{s1}(i_{s1} - i_{s2}) + i_{s2}(v_{s1} - v_{s2})| \\
&\quad + 2\varepsilon\phi | \rho(v_{s1}(b_1 - b_2) + b_2(v_{s1} - v_{s2})) + b_1b_2(v_{s1} - v_{s2}) | \\
&\quad + 2\beta_h(1-u_3) |s_{h1}(e_{s1} - e_{s2}) + e_{s2}(s_{h1} - s_{h2}) + s_{h1}(i_{s1} - i_{s2}) + i_{s2}(s_{h1} - s_{h2})| \\
&\quad + 2\phi_h(1-u_3) | \rho(s_{h1}(b_1 - b_2) + b_2(s_{h1} - s_{h2})) + b_1b_2(s_{h1} - s_{h2}) | \\
&\leq 2\beta (s_{s1}|e_{s1} - e_{s2}| + e_{s2}|s_{s1} - s_{s2}| + s_{s1}|i_{s1} - i_{s2}| + i_{s2}|s_{s1} - s_{s2}|) \\
&\quad + 2\phi (\rho s_{s1}|b_1 - b_2| + (\rho b_2 + b_1b_2)|s_{s1} - s_{s2}|) \\
&\quad + 2\varepsilon\beta (v_{s1}|e_{s1} - e_{s2}| + e_{s2}|v_{s1} - v_{s2}| + v_{s1}|i_{s1} - i_{s2}| + i_{s2}|v_{s1} - v_{s2}|) \\
&\quad + 2\varepsilon\phi (\rho v_{s1}|b_1 - b_2| + (\rho b_2 + b_1b_2)|v_{s1} - v_{s2}|) \\
&\quad + 2\beta_h(1-u_3) (s_{h1}|e_{s1} - e_{s2}| + e_{s2}|s_{h1} - s_{h2}| + s_{h1}|i_{s1} - i_{s2}| + i_{s2}|s_{h1} - s_{h2}|) \\
&\quad + 2\phi_h(1-u_3) (\rho s_{h1}|b_1 - b_2| + (\rho b_2 + b_1b_2)|s_{h1} - s_{h2}|)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
|F(X_1) - F(X_2)| &= 2(\beta(e_{s2} + i_{s2}) + \phi b_2(\rho + b_1))|s_{s1} - s_{s2}| \\
&\quad + 2\varepsilon(\beta(e_{s2} + i_{s2}) + \phi b_2(\rho + b_1))|v_{s1} - v_{s2}| \\
&\quad + 2(\beta(s_{s1} + \varepsilon v_{s1}) + \beta_h(1-u_3)s_{h1})|e_{s2} - i_{s2}| \\
&\quad + 2(\beta s_{s1} + \beta_h(1-u_3)s_{h1})|i_{s1} - i_{s2}| \\
&\quad + 2\rho(\phi(s_{s1} + \varepsilon v_{s1}) + \phi_h(1-u_3)s_{h1})|b_1 - b_2| \\
&\quad + 2(1-u_3)(\beta_h(e_{s2} + i_{s2}) + \phi_h b_2(\rho + b_1))|s_{h1} - s_{h2}|
\end{aligned}$$

$$\text{elde edilir.} \quad n_1 = 2(\beta(e_{s2} + i_{s2}) + \phi b_2(\rho + b_1)), \quad n_2 = 2(\beta(s_{s1} + \varepsilon v_{s1}) + \beta_h(1-u_3)s_{h1}),$$

$$n_3 = 2(\beta s_{s1} + \beta_h(1-u_3)s_{h1}), \quad n_4 = 2\rho(\phi(s_{s1} + \varepsilon v_{s1}) + \phi_h(1-u_3)s_{h1}),$$

$n_5 = 2(1-u_3)(\beta_h(e_{s_2} + i_{s_2}) + \phi_h b_2(\rho + b_1))$ olmak üzere $M = \max\{n_1, n_2, n_3, n_4, n_5\}$ olsun. Hölder eşitsizliğinden,

$$|F(X_1) - F(X_2)| \leq M(|s_{s1} - s_{s2}| + |v_{s1} - v_{s2}| + |e_{s1} - e_{s2}| + |i_{s1} - i_{s2}| + |b_1 - b_2| + |s_{h1} - s_{h2}|) \quad (5.13)$$

biçiminde elde edilir. Burada pozitif M sabiti, X durum değişkenlerinden bağımsızdır.

Bu aşamada G fonksiyonunun Lipschitz koşulunu sağlayarak sürekli olduğu gösterilecektir. X_1 ve X_2 G fonksiyonunun iki durum değişkeni olsun. Böylece,

$$\begin{aligned} |G(X_1) - G(X_2)| &= |AX_1 - AX_2 + F(X_1) - F(X_2)| \\ &\leq \|A\| |X_1 - X_2| + |F(X_1) - F(X_2)| \\ &\leq \|A\| (|s_{s1} - s_{s2}| + |v_{s1} - v_{s2}| + |e_{s1} - e_{s2}| + |i_{s1} - i_{s2}| + |b_1 - b_2| + |s_{h1} - s_{h2}| \\ &\quad + |i_{ah1} - i_{ah2}| + |i_{ch1} - i_{ch2}| + |r_{h1} - r_{h2}|) \\ &\quad + M (|s_{s1} - s_{s2}| + |v_{s1} - v_{s2}| + |e_{s1} - e_{s2}| + |i_{s1} - i_{s2}| + |b_1 - b_2| + |s_{h1} - s_{h2}|) \\ &= (\|A\| + M) (|s_{s1} - s_{s2}| + |v_{s1} - v_{s2}| + |e_{s1} - e_{s2}| + |i_{s1} - i_{s2}| +) \\ &\quad + \|A\| (|i_{ah1} - i_{ah2}| + |i_{ch1} - i_{ch2}| + |r_{h1} - r_{h2}|) \\ &\leq (\|A\| + M) (|s_{s1} - s_{s2}| + |v_{s1} - v_{s2}| + |e_{s1} - e_{s2}| + |i_{s1} - i_{s2}| + |b_1 - b_2| + |s_{h1} - s_{h2}| \\ &\quad + |i_{ah1} - i_{ah2}| + |i_{ch1} - i_{ch2}| + |r_{h1} - r_{h2}|) \\ &= (\|A\| + M) |X_1 - X_2| \end{aligned}$$

elde edilir. Aşağıdaki şekilde yeniden ifade edilebilir:

$$|G(X_1) - G(X_2)| \leq \varpi |X_1 - X_2|,$$

burada $\varpi = \max\{\|A\|, M\} < \infty$ koşulunu sağlayan Lipschitz katsayısıdır. G fonksiyonu sınırlı olduğundan düzgün olarak Lipschitz sürekli olduğu sonucuna varılır. u_1 , u_2 , u_3 ve u_4 kontrollerinin tanımı ve $s_s(t)$, $v_s(t)$, $e_s(t)$, $i_s(t)$, $b(t)$, $s_h(t)$, $i_{ah}(t)$, $i_{ch}(t)$ ve $r_h(t)$ durum değişkenleri üzerindeki kısıtlamayla (5.4) dinamik sisteminin bir çözümünün var olduğu ispatlanmış olur [116].

iv. $L(t, X, u) = \omega_1 i_s + \omega_2 b + \omega_3 i_{ah} + \frac{1}{2}(\omega_4 u_1^2 + \omega_5 u_2^2 + \omega_6 u_3^2 + \omega_7 u_4^2)$ objektif fonksiyoneliinde integrantın konveksliğinin gösterilmesi için

$$L(t, X, u + qv) \leq (1 - q)L(t, X, u) + qL(t, X, v) \quad (5.14)$$

eşitsizliğinin ispatlanması gerekmektedir. O halde $u = (u_1, u_2, u_3, u_4)$ ve $v = (v_1, v_2, v_3, v_4)$ iki kontrol vektörü ve $q \in [0, 1]$ olmak üzere (5.14) eşitsizliğinin sol tarafı düzenlenirse

$$\begin{aligned} & \left\{ \omega_1 i_s + \omega_2 b + \omega_3 i_{ah} + \frac{1}{2} \left(\omega_4 ((1 - q)u_1 + qv_1)^2 + \omega_5 ((1 - q)u_2 + qv_2)^2 \right. \right. \\ & \left. \left. + \omega_6 ((1 - q)u_3 + qv_3)^2 + \omega_7 ((1 - q)u_4 + qv_4)^2 \right) \right\} \\ & - (1 - q) \left\{ \omega_1 i_s + \omega_2 b + \omega_3 i_{ah} + \frac{1}{2} (\omega_4 u_1^2 + \omega_5 u_2^2 + \omega_6 u_3^2 + \omega_7 u_4^2) \right\} \\ & + q \left\{ \omega_1 i_s + \omega_2 b + \omega_3 i_{ah} + \frac{1}{2} (\omega_4 v_1^2 + \omega_5 v_2^2 + \omega_6 v_3^2 + \omega_7 v_4^2) \right\} \\ & = -\frac{1}{2} (1 - q)^2 (\omega_4 u_1^2 + \omega_5 u_2^2 + \omega_6 u_3^2 + \omega_7 u_4^2) + \frac{1}{2} (1 - q)^2 (\omega_4 u_1^2 + \omega_5 u_2^2 + \omega_6 u_3^2 + \omega_7 u_4^2) \\ & - \frac{1}{2} q (\omega_4 v_1^2 + \omega_5 v_2^2 + \omega_6 v_3^2 + \omega_7 v_4^2) + \frac{1}{2} 2(1 - q) q (\omega_4 u_1 v_1 + \omega_5 u_2 v_2 + \omega_6 u_3 v_3 + \omega_7 u_4 v_4) \\ & + \frac{1}{2} q^2 (\omega_4 v_1^2 + \omega_5 v_2^2 + \omega_6 v_3^2 + \omega_7 v_4^2) \\ & = -\frac{1}{2} q (1 - q) (\omega_4 u_1^2 + \omega_5 u_2^2 + \omega_6 u_3^2 + \omega_7 u_4^2) - \frac{1}{2} q (1 - q) (\omega_4 v_1^2 + \omega_5 v_2^2 + \omega_6 v_3^2 + \omega_7 v_4^2) \\ & + \frac{1}{2} 2(1 - q) q (\omega_4 u_1 v_1 + \omega_5 u_2 v_2 + \omega_6 u_3 v_3 + \omega_7 u_4 v_4) \\ & = -\frac{1}{2} q (1 - q) (\omega_4 u_1^2 + \omega_5 u_2^2 + \omega_6 u_3^2 + \omega_7 u_4^2) - \frac{1}{2} q (1 - q) (\omega_4 v_1^2 + \omega_5 v_2^2 + \omega_6 v_3^2 + \omega_7 v_4^2) \\ & + \frac{1}{2} (1 - q) q (\omega_4 u_1 v_1 + \omega_5 u_2 v_2 + \omega_6 u_3 v_3 + \omega_7 u_4 v_4) \\ & + \frac{1}{2} (1 - q) q (\omega_4 u_1 v_1 + \omega_5 u_2 v_2 + \omega_6 u_3 v_3 + \omega_7 u_4 v_4) \\ & = -\frac{1}{2} q (1 - q) (\omega_4 u_1 (u_1 - v_1) + \omega_5 u_2 (u_2 - v_2) + \omega_6 u_3 (u_3 - v_3) + \omega_7 u_4 (u_4 - v_4)) \\ & - \frac{1}{2} q (1 - q) (\omega_4 v_1 (v_1 - u_1) + \omega_5 v_2 (v_2 - u_2) + \omega_6 v_3 (v_3 - u_3) + \omega_7 v_4 (v_4 - u_4)) \\ & = -\frac{1}{2} q (1 - q) (\omega_4 (u_1 - v_1)^2 + \omega_5 (u_2 - v_2)^2 + \omega_6 (u_3 - v_3)^2 + \omega_7 (u_4 - v_4)^2) \end{aligned} \quad (5.15)$$

şeklinde bulunur. $q \in [0,1]$ ve $\omega_4, \omega_5, \omega_6$ ve ω_7 ağırlık katsayıları pozitif olduğundan

$$-\frac{1}{2}q(1-q)\left(\omega_4(u_1-v_1)^2 + \omega_5(u_2-v_2)^2 + \omega_6(u_3-v_3)^2 + \omega_7(u_4-v_4)^2\right) \leq 0 \quad (5.16)$$

elde edilir. Böylece $L(t, X, u) = \omega_1 i_s + \omega_2 b + \omega_3 i_{ah} + \frac{1}{2}(\omega_4 u_1^2 + \omega_5 u_2^2 + \omega_6 u_3^2 + \omega_7 u_4^2)$

fonksiyonunun U kabul edilebilir kontrol kümesi üzerinde üstten sınırlı ve konveks olduğu gösterilmiş olur.

v. Son olarak, (5.8) eşitsizliğinin sağlandığı gösterilecektir. $\varsigma > 1$, $m_1, m_2 > 0$ ve $\omega_1, \omega_2, \omega_3, \omega_4, \omega_5, \omega_6, \omega_7 > 0$ olmak üzere

$$\omega_1 i_s + \omega_2 b + \omega_3 i_{ah} + \frac{1}{2}(\omega_4 u_1^2 + \omega_5 u_2^2 + \omega_6 u_3^2 + \omega_7 u_4^2) \geq m_1 \left(|u_1|^2 + |u_2|^2 + |u_3|^2 + |u_4|^2 \right)^{\varsigma/2} - m_2$$

eşitsizliği yazılabilir. Çünkü durum değişkenleri sınırlıdır. Dolayısıyla, objektif fonksiyoneli minimize eden en az bir $u^* = (u_1^*, u_2^*, u_3^*, u_4^*)$ optimal kontrolün var olduğu sonucuna varılır.

5.3 Optimallik Sistemi

Bu kısımda kesirli optimal kontrol probleminin optimal çözümünü bulmak için Pontryagin'in Maksimum Prensibi [83] uygulanacaktır.

(5.4)–(5.6) ile verilen kesirli optimal kontrol probleminin çözümü için gerekli olan optimallik koşulları aşağıdaki teorem ile verilecektir.

5.3.1 Teorem: $(u_1^*, u_2^*, u_3^*, u_4^*) \in U$, (5.6) objektif fonksiyoneli minimize eden optimal kontroller ve $(s_s^*, v_s^*, i_s^*, e_s^*, b^*, s_h^*, i_{ah}^*, i_{ch}^*, r_h^*)$, (5.4) sistemi için optimal çözüm olsun. O halde, $i = 1, 2, \dots, 9$ olmak üzere $\lambda_i \quad t_f = 0$ karşılıklı koşullarıyla

$$\begin{aligned}
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_t D_{t_f}^\alpha \lambda_1 &= -\lambda_1(\beta(e_s^* + i_s^*) + \phi \frac{b^*}{\rho + b^*} + \mu + \nu) + \lambda_2 \nu + \lambda_3(\beta(e_s^* + i_s^*) + \phi \frac{b^*}{\rho + b^*}), \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_t D_{t_f}^\alpha \lambda_2 &= \lambda_1 \delta - \lambda_2(\mu + \delta + \varepsilon \beta(e_s^* + i_s^*) + \varepsilon \phi \frac{b^*}{\rho + b^*}) + \lambda_3(\varepsilon \beta(e_s^* + i_s^*) + \varepsilon \phi \frac{b^*}{\rho + b^*}), \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_t D_{t_f}^\alpha \lambda_3 &= \omega_1 - \lambda_1 \beta s_s^* - \lambda_2 \varepsilon \beta v_s^* + \lambda_3((\beta s_s^* + \varepsilon v_s^*) - (\sigma + \mu)) + \lambda_4 \sigma + \lambda_5 k \\
&\quad - \lambda_6(1 - u_3^*) \beta_h s_h^* + \lambda_7(1 - u_3^*) \beta_h s_h^*, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_t D_{t_f}^\alpha \lambda_4 &= \omega_2 - \lambda_1 \beta s_s^* - \lambda_2 \varepsilon \beta v_s^* + \lambda_3(\beta(s_s^* + \varepsilon v_s^*) - \lambda_4(\mu + u_1^*) + \lambda_5 k \\
&\quad - \lambda_6(1 - u_3^*) \beta_h s_h^* + \lambda_7(1 - u_3^*) \beta_h s_h^*), \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_t D_{t_f}^\alpha \lambda_5 &= \omega_3 - \lambda_1 \phi \rho \frac{s_s^*}{(\rho + b^*)^2} + \lambda_2 \varepsilon \phi \rho \frac{v_s^*}{(\rho + b^*)^2} + \lambda_3 \phi \rho \frac{(s_s^* + \varepsilon v_s^*)}{(\rho + b^*)^2} \\
&\quad - \lambda_5(d + n\tau + u_2^*) - \lambda_6(1 - u_3^*) \phi_h \rho \frac{s_h^*}{(\rho + b^*)^2} + \lambda_7(1 - u_3^*) \phi_h \rho \frac{s_h^*}{(\rho + b^*)^2}, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_t D_{t_f}^\alpha \lambda_6 &= -(\lambda_6 - \lambda_7)((1 - u_3^*) \beta_h^*(e_s^* + i_s^*) + \phi_h \frac{b^*}{\rho + b^*}) - \lambda_6 \mu_h, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_t D_{t_f}^\alpha \lambda_7 &= \omega_4 - \lambda_7(\sigma_h + \mu_h + u_4^*) + \lambda_8 \sigma_h p + \lambda_9(\sigma_h(1 - p) + u_4^*), \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_t D_{t_f}^\alpha \lambda_8 &= -\lambda_8(\gamma_{ch} + \mu_h) + \lambda_9 \gamma_{ch}, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC}_t D_{t_f}^\alpha \lambda_9 &= -\lambda_9 \mu_h,
\end{aligned} \tag{5.17}$$

eşitliklerini sağlayan $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5, \lambda_6, \lambda_7, \lambda_8, \lambda_9)$ yardımcı durum değişkenleri vardır.

Bununla birlikte, $(u_1^*, u_2^*, u_3^*, u_4^*)$ optimal kontrol fonksiyonları

$$\begin{aligned}
u_1^* &= \text{maks} \left\{ \min \left\{ \frac{\lambda_4 i_s^*}{\omega_4}, 1 \right\}, 0 \right\}, \\
u_2^* &= \text{maks} \left\{ \min \left\{ \frac{\lambda_5 b^*}{\omega_5}, 1 \right\}, 0 \right\}, \\
u_3^* &= \text{maks} \left\{ \min \left\{ \frac{\lambda_7 - \lambda_6}{\omega_6} \left[\beta_h s_h^* e_s^* + i_s^* + \phi_h s_h^* \frac{b^*}{\rho + b^*} \right], 1 \right\}, 0 \right\}, \\
u_4^* &= \text{maks} \left\{ \min \left\{ \frac{\lambda_7 - \lambda_9}{\omega_7} i_{ah}^*, 1 \right\}, 0 \right\}.
\end{aligned} \tag{5.18}$$

olarak elde edilir.

İspat: Formüle edilen kesirli optimal kontrol probleminin çözümü için gerekli optimallik koşulları Pontryagin'in Maksimum Prensipleri tarafından verilmektedir (bkz: 2.4.2 Teorem.).

Hamilton fonksiyonu

$$\begin{aligned}
H(t, X, u, \lambda) = & \omega_1 i_s + \omega_2 b + \omega_3 i_{ah} + \frac{1}{2}(\omega_4 u_1^2 + \omega_5 u_2^2 + \omega_6 u_3^2 + \omega_7 u_4^2) \\
& + \lambda_1 \left(\Lambda_s - \beta s_s (e_s + i_s) - \phi \frac{s_s b}{\rho + b} - (\mu + \nu) s_s + \delta v_s \right) \\
& + \lambda_2 \left(\nu s_s - (\mu + \delta) v_s - \varepsilon \beta v_s (e_s + i_s) - \varepsilon \phi \frac{v_s b}{\rho + b} \right) \\
& + \lambda_3 \left(\beta (s_s + \varepsilon v_s) (e_s + i_s) + \phi \frac{(s_s + \varepsilon v_s) b}{\rho + b} - (\sigma + \mu) e_s \right) \\
& + \lambda_4 (\sigma e_s - (\mu + u_1) i_s) + \lambda_5 (t) (k (e_s + i_s) - (d + n\tau + u_2) b) \\
& + \lambda_6 \left(\Lambda_h - (1 - u_3) \left(\beta_h s_h (e_s + i_s) - \phi_h \frac{s_h b}{\rho + b} \right) - \mu_h s_h \right) \\
& + \lambda_7 \left((1 - u_3) \left(\beta_h s_h (e_s + i_s) + \phi_h \frac{s_h b}{\rho + b} \right) - (\sigma_h + \mu_h + u_4) i_{ah} \right) \\
& + \lambda_8 (\sigma_h p i_{ah} - (\gamma_{ch} + \mu_h) i_{ch}) + \lambda_9 (t) ((\sigma_h (1 - p) + u_4) i_{ah} + \gamma_{ch} i_{ch} - \mu_h r_h)
\end{aligned} \tag{5.19}$$

olarak tanımlanır. ABC türevi bakımından önerilen kesirli mertebeden Euler–Lagrange denklemleri Hamilton fonksiyonu cinsinden aşağıdaki gibi verilir [91]:

Durum sistemi:

$$\begin{aligned}
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_t^\alpha s_s &= \frac{\partial H}{\partial \lambda_1}, \theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_t^\alpha v_s = \frac{\partial H}{\partial \lambda_2}, \theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_t^\alpha e_s = \frac{\partial H}{\partial \lambda_3}, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_t^\alpha i_s &= \frac{\partial H}{\partial \lambda_4}, \theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_t^\alpha b = \frac{\partial H}{\partial \lambda_5}, \theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_t^\alpha s_h = \frac{\partial H}{\partial \lambda_6}, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_t^\alpha i_{ah} &= \frac{\partial H}{\partial \lambda_7}, \theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_t^\alpha i_{ch} = \frac{\partial H}{\partial \lambda_8}, \theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_t^\alpha r_h = \frac{\partial H}{\partial \lambda_9},
\end{aligned} \tag{5.20}$$

Yardımcı durum sistemi:

$$\begin{aligned}
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_{t_f}^\alpha \lambda_1 &= \frac{\partial H}{\partial s_s}, \theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_{t_f}^\alpha \lambda_2 = \frac{\partial H}{\partial v_s}, \theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_{t_f}^\alpha \lambda_3 = \frac{\partial H}{\partial e_s}, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_{t_f}^\alpha \lambda_4 &= \frac{\partial H}{\partial i_s}, \theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_{t_f}^\alpha \lambda_5 = \frac{\partial H}{\partial b}, \theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_{t_f}^\alpha \lambda_6 = \frac{\partial H}{\partial s_h}, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_{t_f}^\alpha \lambda_7 &= \frac{\partial H}{\partial i_{ah}}, \theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_{t_f}^\alpha \lambda_8 = \frac{\partial H}{\partial i_{ch}}, \theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_{t_f}^\alpha \lambda_9 = \frac{\partial H}{\partial r_h},
\end{aligned}$$

Kontrol fonksiyonları:

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

Durum, yardımcı durum ve kontrol denklemlerini bulmak için (5.20) denklemindeki kesirli mertebeden Euler–Lagrange denklemleri Hamilton fonksiyonuna uygulandığında, durum denklemlerinin (5.4) dinamik sisteme karşılık geldiği açıkça görülmektedir. Ardından, yardımcı durum denklemleri $\lambda_i \quad t_f = 0, \quad i = 1, 2, \dots, 9$ karşılıklı koşullarıyla

$$\begin{aligned}
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_{t_f}^{\alpha} \lambda_1 &= -\lambda_1(\beta(e_s^* + i_s^*) + \phi \frac{b^*}{\rho + b^*} + \mu + \nu) + \lambda_2 \nu + \lambda_3(\beta(e_s^* + i_s^*) + \phi \frac{b^*}{\rho + b^*}), \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_{t_f}^{\alpha} \lambda_2 &= \lambda_1 \delta - \lambda_2(\mu + \delta + \varepsilon \beta(e_s^* + i_s^*) + \varepsilon \phi \frac{b^*}{\rho + b^*}) + \lambda_3(\varepsilon \beta(e_s^* + i_s^*) + \varepsilon \phi \frac{b^*}{\rho + b^*}), \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_{t_f}^{\alpha} \lambda_3 &= \omega_1 - \lambda_1 \beta s_s^* - \lambda_2 \varepsilon \beta v_s^* + \lambda_3((\beta s_s^* + \varepsilon v_s^*) - (\sigma + \mu)) + \lambda_4 \sigma + \lambda_5 k \\
&\quad - \lambda_6(1 - u_3^*) \beta_h s_h^* + \lambda_7(1 - u_3^*) \beta_h s_h^*, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_{t_f}^{\alpha} \lambda_4 &= \omega_2 - \lambda_1 \beta s_s^* - \lambda_2 \varepsilon \beta v_s^* + \lambda_3 \beta(s_s^* + \varepsilon v_s^*) - \lambda_4(\mu + u_1^*) + \lambda_5 k \\
&\quad - \lambda_6(1 - u_3^*) \beta_h s_h^* + \lambda_7(1 - u_3^*) \beta_h s_h^*, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_{t_f}^{\alpha} \lambda_5 &= \omega_3 - \lambda_1 \phi \rho \frac{s_s^*}{(\rho + b^*)^2} + \lambda_2 \varepsilon \phi \rho \frac{v_s^*}{(\rho + b^*)^2} + \lambda_3 \phi \rho \frac{(s_s^* + \varepsilon v_s^*)}{(\rho + b^*)^2} \\
&\quad - \lambda_5(d + n\tau + u_2^*) - \lambda_6(1 - u_3^*) \phi_h \rho \frac{s_h^*}{(\rho + b^*)^2} + \lambda_7(1 - u_3^*) \phi_h \rho \frac{s_h^*}{(\rho + b^*)^2}, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_{t_f}^{\alpha} \lambda_6 &= -(\lambda_6 - \lambda_7)((1 - u_3^*) \beta_h^*(e_s^* + i_s^*) + \phi_h \frac{b^*}{\rho + b^*}) - \lambda_6 \mu_h, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_{t_f}^{\alpha} \lambda_7 &= \omega_4 - \lambda_7(\sigma_h + \mu_h + u_4^*) + \lambda_8 \sigma_h p + \lambda_9(\sigma_h(1 - p) + u_4^*), \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_{t_f}^{\alpha} \lambda_8 &= -\lambda_8(\gamma_{ch} + \mu_h) + \lambda_9 \gamma_{ch}, \\
\theta^{\alpha-1} {}^{ABC} D_{t_f}^{\alpha} \lambda_9 &= -\lambda_9 \mu_h,
\end{aligned} \tag{5.21}$$

biçimde elde edilir. Benzer şekilde kontrol denklemleri de

$$\begin{aligned}
\left. \frac{\partial H}{\partial u_1} \right|_{u_1=u_1^*} &= \omega_4 u_1^* - \lambda_4 i_s^* = 0, \\
\left. \frac{\partial H}{\partial u_2} \right|_{u_2=u_2^*} &= \omega_5 u_2^* - \lambda_5 b^* = 0, \\
\left. \frac{\partial H}{\partial u_3} \right|_{u_3=u_3^*} &= \omega_6 u_3^* + (\lambda_6 - \lambda_7)(\beta_h s_h^* (e_s^* + i_s^*) + \phi_h s_h^* \frac{b^*}{\rho + b^*}) = 0, \\
\left. \frac{\partial H}{\partial u_4} \right|_{u_4=u_4^*} &= \omega_7 u_4^* - \lambda_7 i_{ah}^* + \lambda_9 i_{ah}^* = 0.
\end{aligned} \tag{5.22}$$

olarak bulunur. Pontryagin'in Maksimum Prensibi kullanılarak kabul edilebilir kontrol kümesinin üst ve alt sınırları göz önüne alınarak optimal kontrol değerleri kompakt bir şekilde aşağıdaki gibi temsil edilir:

$$\begin{aligned}
u_1^* &= \max \left\{ \min \left\{ \frac{\lambda_4 i_s^*}{\omega_4}, 1 \right\}, 0 \right\}, \\
u_2^* &= \max \left\{ \min \left\{ \frac{\lambda_5 b^*}{\omega_5}, 1 \right\}, 0 \right\}, \\
u_3^* &= \max \left\{ \min \left\{ \frac{\lambda_7 - \lambda_6}{\omega_6} (\beta_h s_h^* e_s^* + i_s^* + \phi_h s_h^* \frac{b^*}{\rho + b^*}), 1 \right\}, 0 \right\}, \\
u_4^* &= \max \left\{ \min \left\{ \frac{\lambda_7 - \lambda_9 i_{ah}^*}{\omega_7}, 1 \right\}, 0 \right\}.
\end{aligned} \tag{5.23}$$

Durum, yardımcı durum ve kontrol denklemlerinin açığa çıkarılmasıyla ispat tamamlanmış olur. $\square$

Kesirli mertebeden optimallik sistemini çözmek için öncelikle normalleştirilen kesirli bruselloz modelinin parametreleri tahmin edilecektir. Daha sonra sayısal yöntem uygulanarak önerilen stratejiler grafiksel sonuçlarla ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

6. PARAMETRE TAHMİNİ

Bulaşıcı hastalıkların daha gerçekçi biçimde modellenebilmesi için modelin parametrelerinin tahmin edilmesi gerekir. Bu bölümde, dolaylı bruselloz yayılımı için önerilen doymuş insidans oranı, insanlar için Λ_h (doğum), μ_h (ölüm) ve γ_{ch} (iyileşme) oranlarının eklenmesinin yanı sıra $R_h(t)$ bölmesinin de dikkate alınmasıyla geliştirilen (3.2) kesirli bruselloz modelinin değişen dinamikleri için parametre tahmini yapılacaktır. Amaç, geliştirilen (3.2) kesirli bruselloz modelinin ABC türeviyle gerçek verilere daha yakın davranış sergilediğini göstermektir. Bu nedenle (3.2) modelinin parametrelerinin yanı sıra kesirli türevin mertebesi de en küçük kareler yöntemiyle tahmin edilecektir. Üstelik önerilen optimal kontrol problemindeki kontrol fonksiyonlarından daha gerçekçi sonuçlar elde edebilmek adına normalleştirilmiş (5.2) kesirli bruselloz modelinin parametreleri de tahmin edilecektir.

6.1 Geliştirilen Kesirli Bruselloz Modeli için Parametre Tahmini

Bu alt bölümde, geliştirilen (3.2) kesirli bruselloz modelinin parametreleri ve kesirli türevin mertebesi (3.2) kesirli bruselloz modelinin başlangıç koşulları ve 2005–2010 yılları arasında Çin'in İç Moğolistan bölgesindeki veri seti kullanılarak en küçük kareler yöntemiyle tahmin edilecektir [43,50,117].

Literatürde bulaşıcı hastalıkların daha gerçekçi modellenmesi için sıklıkla kullanılan en küçük kareler yöntemi, çözüm ile veriler arasındaki farkın karelerinin toplamını minimize ederek veri setine en iyi şekilde uyan eğriyi veya doğruyu belirlenmesini sağlamaktadır. Kesirli operatörler kalıtsal özelliği ve hafıza etkisine sahip olmalarıyla hastalığın geçmişteki davranışından yola çıkarak gelecekteki seyri hakkında gerçeğine oldukça yakın fikirler vermektedir. Sağladığı bu avantaj sayesinde kesirli türevli modellerin parametreleri güçlü biçimde tahmin edilebilmektedir. Araştırmacılar bunun için üç farklı yaklaşım kullanmaktadır:

- Bunlardan biri, tamsayı mertebeden model kullanılarak parametre değerlerinin tahmin edilmesinin ardından daha az hata elde etmek için türev mertebesinin farklı değerlerine göre uydurma eğrisinin değişimini incelemektir [118,119].

- Bir diğesinde ise sabit bir kesirli türev mertebesi belirlenerek modelin parametreleri tahmin edilir. Kesirli türevin mertebesi farklı değerlerde birkaç kez test edilip gerçek verilere en yakın sonucu veren kesirli türev mertebesi seçilmektedir [120,121].
- Sonuncusunda ise kesirli türevin mertebesi de tahmin edilmesi gereken bir parametre olarak kabul edilmektedir. Böylece en iyi uydurma eğrisi optimal parametre değerleri ve optimal kesirli türev mertebesiyle bulunmaktadır [122,123].

Bahsedilen ilk iki yaklaşımda genellikle denemenin birkaç kez tekrarlanması gerekir ve ister istemez optimal sonuçların alınamaması problemiyle karşılaşmaktadır. Sonuncu yöntem, en iyi uydurma eğrisinin deneme gerektirmeden elde edilmesini sağladığından ilk iki yoldan daha kullanışlıdır. Üstelik parametrelerin yanı sıra kesirli türevin mertebesi de tahmin edildiğinden hastalıkların yayılım davranışı daha iyi yakalanabilmektedir.

Bulaşıcı hastalıkları belirli bir veri seti yardımıyla modelleyebilmek için kullanılan doğrusal olmayan en küçük kareler yönteminde parametreler çözüm ile veriler arasındaki hataların karelerinin toplamını (HKT)

$$HKT \ xdata = \min_x \|F(x, xdata) - ydata\|_2^2 = \min_x \sum_{i=1}^k F(x, xdata_i) - ydata_i^2, \quad (6.1)$$

minimize ederek hesaplanmaktadır [117]. Burada $xdata$ girilen veri seti ve $ydata$ alınan çıktı değerleri olmak üzere $xdata$ ve $ydata$ matris veya vektördür. Ayrıca $F(x, xdata)$, $ydata$ ile aynı boyuta sahip matris veya vektör değerli bir fonksiyondur. İsteğe bağlı olarak x 'e ait bileşenler

$$lb \leq x \leq ub \quad (6.2)$$

biçiminde lb alt ve ub üst sınırlar ile kısıtlandırabilir.

Geliştirilen (3.2) kesirli bruselloz modelinin parametre değerlerini tahmin etmek için “lsqcurvefit” MATLAB komutu kullanılmıştır. “lsqcurvefit” komutu veri uydurma

problemlerinin kolaylıkla çözülebilmesi adına basit bir arayüz sağlamaktadır. Yani, veriler arasındaki hataların ayrı ayrı karelerinin toplamını hesaplamak yerine kullanıcı tanımlı lsqcurvefit komutu kullanılarak vektör değerli bir fonksiyon hesaplanmaktadır. Geliştirilen (3.2) kesirli bruselloz modelinin parametreleri ve kesirli türevin mertebesi 2005–2010 yılları arasında Çin’in İç Moğolistan bölgesindeki akut enfekte olmuş insanların verileri kullanılarak tahmin edilmiştir [43,50]. (3.2) modelinin gerçek verilere en yakın davranışı gösteren çözümü Hou ve diğ. [33] tarafından önerilen model ile karşılaştırmalı olarak Şekil 5.1’de çizdirilmektedir. Gerçek veri seti için optimal davranış sergileyen eğriyi oluşturan parametre değerleri ve başlangıç koşulları sırasıyla Tablo 6.1 ve Tablo 6.2’de listelenmektedir.

Tablo 6.1: (3.2) modelindeki parametrelerin tanım ve değerlerini gösterir.

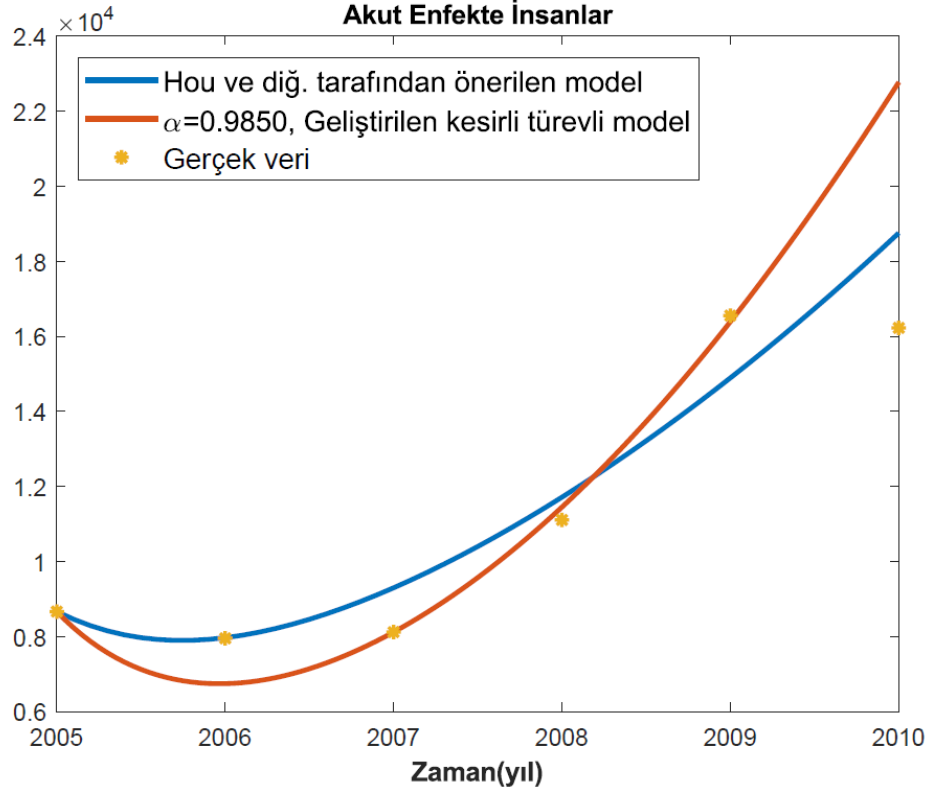
Parametre	Tanım	Referans	Değer	Birim
α	ABC kesirli türevinin mertebesi	tahmin edildi	0.9850	yıl ⁻¹
Λ_s	Yeni doğan koyun sayısı	[33]	11629200	koyun yıl ⁻¹
β	Duyarlıların koyunların maruz kalan ve enfekte koyunların etkileşim oranı	tahmin edildi	2.0e–08	koyun ⁻¹ yıl ⁻¹
ϕ	Brusella bakterisinin duyarlı koyuna bulaşma oranı	tahmin edildi	3.0e–10	bakteri ⁻¹ yıl ⁻¹
ρ	Bakteri popülasyonunun yarı–doymuş sabiti	varsayıldı	1.0e6	bakteri
μ	Koyunların doğal ölüm oranı	[33]	0.22	yıl ⁻¹
ν	Koyun aşılama oranı	[33]	0.316	yıl ⁻¹
δ	Aşı bağışıklığının kaybedilmesi	[33]	0.4	yıl ⁻¹
ε	Geçersiz aşılama oranı	[33]	0.18	yıl ⁻¹
σ	Maruz kalan koyunların enfekte olma oranı	[33]	1	yıl ⁻¹
c	Enfekte koyunların itlaf edilme oranı	tahmin edildi	0.14	yıl ⁻¹
k	Maruz kalan ve enfekte koyunlarda brucella saçılma oranı	tahmin edildi	4	bakteri koyun ⁻¹ yıl ⁻¹
d	Brusellanın çevrede çürüme oranı	[33]	3.6	yıl ⁻¹
n	Bruselladan arınma süreleri	[33]	0	yıl ⁻¹

Tablo 6.1: devam

Parametre	Tanımı	Referans	Değer	Birim
τ	Etkili arınma oranı	[33]	0	yıl ⁻¹
Λ_h	Yeni doğan insan oranı	[50]	0.0057	insan yıl ⁻¹
ϕ_h	Brusella bakterisiden duyarlı insanlara bulaşma hızı	tahmin edildi	2.0e-11	bakteri ⁻¹ yıl ⁻¹
β_h	Koyunlardan insanlara bulaşma oranı	tahmin edildi	1.3e-10	koyun ⁻¹ yıl ⁻¹
μ_h	İnsanlarda doğal ölüm oranı	[50]	0.0054	yıl ⁻¹
$\sigma_h p$	Akut enfektelerin kronik enfekte durumuna geçiş oranı	[33]	0.6	yıl ⁻¹
$\sigma_h (1-p)$	Akut enfektelerin iyileşme oranı	[33]	0.4	yıl ⁻¹
γ_{ch}	Kronik enfekte insanların iyileşme oranı	[5]	0.5	yıl ⁻¹

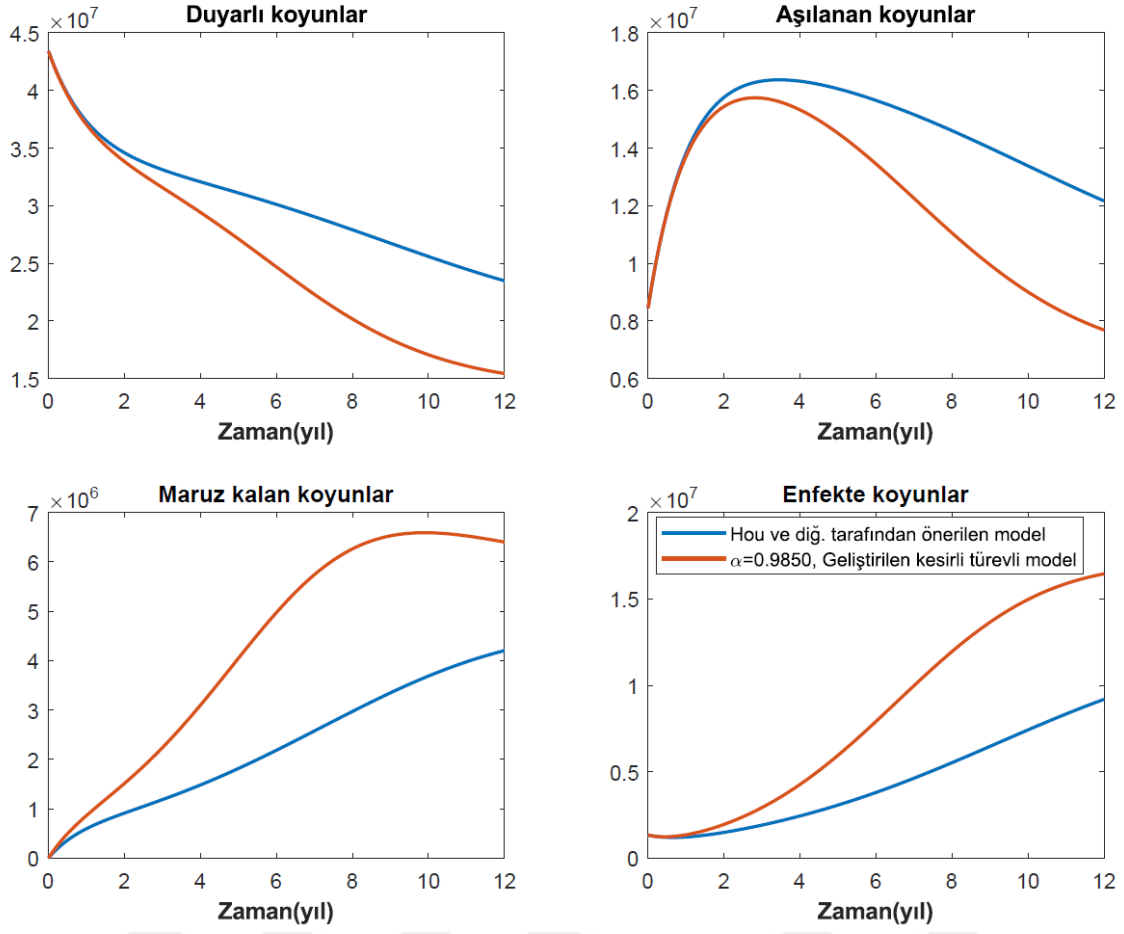
Tablo 6.2: (3.2) modelinin başlangıç koşullarını gösterir.

Parametre	Değer	Referans	Birim
$S(0)$	4.341×10^7	[33]	koyun
$V(0)$	8.44×10^6	[33]	koyun
$E(0)$	0	[33]	koyun
$I(0)$	1.33×10^6	[33]	koyun
$B(0)$	6×10^6	[33]	bakteri
$S_h(0)$	2.348×10^7	[33]	insan
$I_{ah}(0)$	8663	[50]	insan
$I_{ch}(0)$	0	[33]	insan
$R_h(0)$	0	varsayıldı	insan

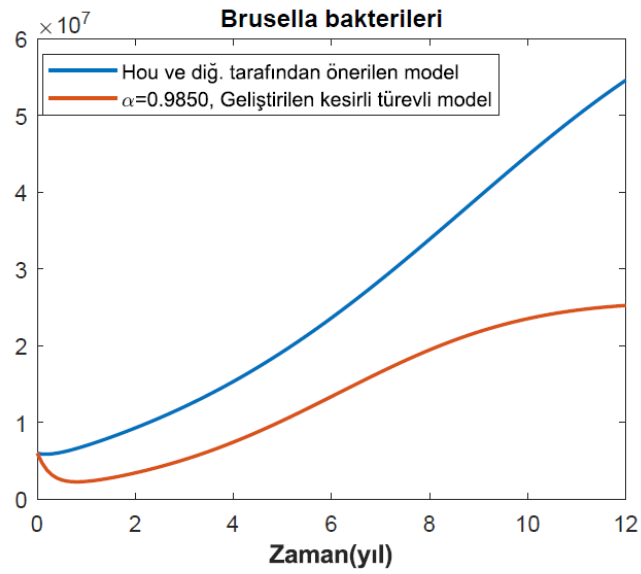


Şekil 6.1: Geliştirilen (3.2) modeli için elde edilen en iyi uydurma eğrisi.

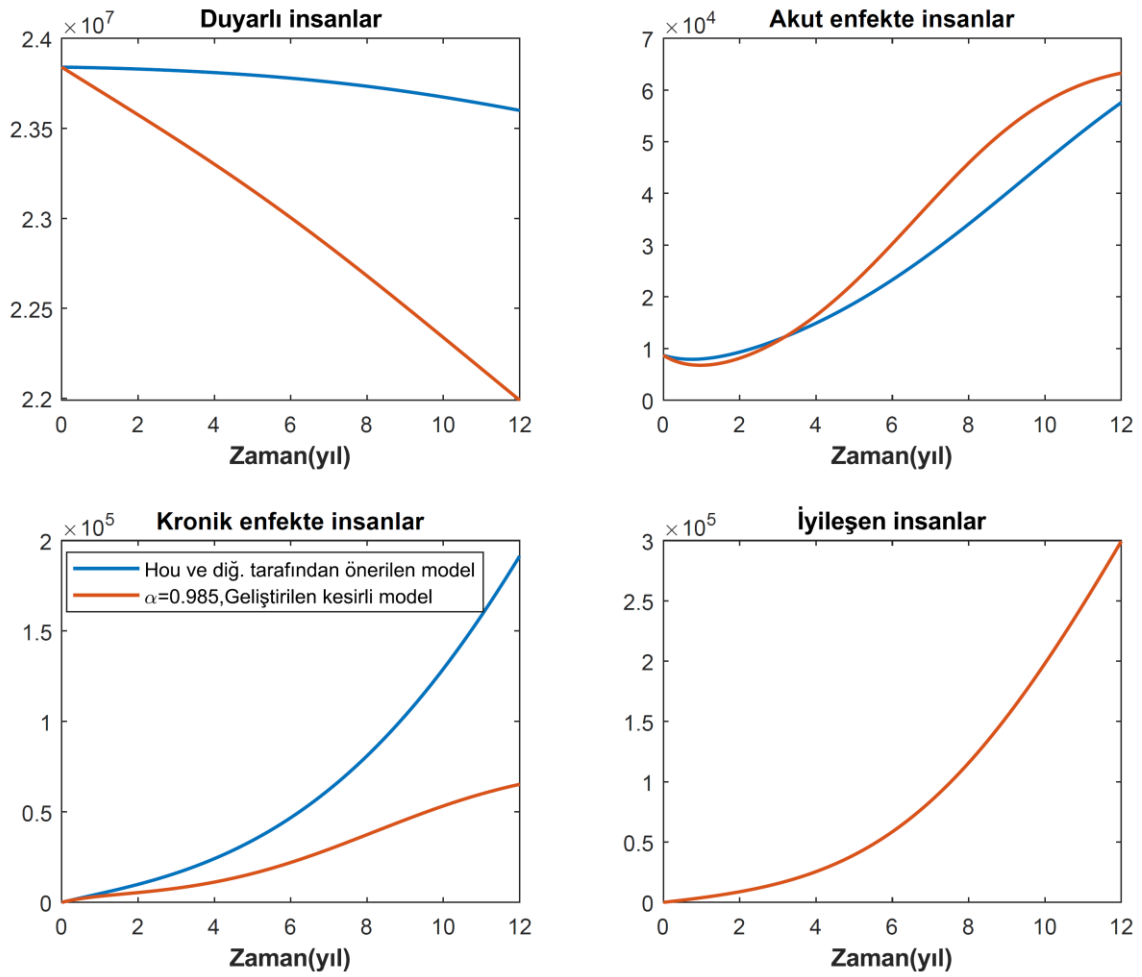
Şekil 6.1’den görüldüğü üzere, ABC türeviyle incelenen model, gerçekleştirilen parametre tahminiyle veri setindeki çoğu veriyi yakalamakta ve yayılıma oldukça yakın davranış sergilemektedir. Şimdi, yayılım süreci hakkındaki sonuçları daha belirgin şekilde gözlemleyebilmek adına modeldeki tüm bölmelerin sayısal simülasyonları elde edilmektedir. Aynı zamanda, Hou ve diğ. [33] tarafından önerilen model ile karşılaştırmalı olarak verilmektedir.



Şekil 6.2: Klasik ve kesirli türevli bruselloz modellerinde koyunlar için elde edilen çözümlerin karşılaştırılması.



Şekil 6.3: Klasik ve kesirli türevli bruselloz modellerinde brusella bakterileri için elde edilen çözümlerin karşılaştırılması.



Şekil 6.4: Klasik ve kesirli türevli bruselloz modellerinde insanlar için elde edilen çözümlerin karşılaştırılması.

Şekil 6.2, 6.3 ve 6.4’de Hou ve diğ. [33] tarafından önerilen model ile gerçek verilere dayalı geliştirilen kesirli bruselloz model 12 yıllık süreçte karşılaştırılmıştır. Şekil 6.1, Şekil 6.2, 6.3 ve 6.4’den görüldüğü üzere kesirli bruselloz modeli gerçek hayat problemine daha yakın bir model olarak geliştirilmiştir. Üstelik, yayılım davranışını oldukça yakın biçimde yakalayabilen kesirli türevli bruselloz modelinde koyunlar arasındaki yayılımının daha agresif olduğu gözlemlenmektedir (bkz. Şekil 6.2). Bu nedenle, koyunlarda bruselloz yayılımını azaltacak önlemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Şekil 6.3’de kesirli türevli bruselloz modelinde doymuş insidans oranının etkisiyle brusella bakterileri Hou ve diğ. [33] tarafından önerilen modele nazaran daha sönümlü davranış göstermektedir. Bakterilerin olağanüstü biçimde çoğalmasını engellemek amacıyla önerilen doymuş insidans oranıyla etkili sonuç alınmıştır. Gerçekten de yarı–doymuş sabiti

sayesinde doymuş insidans oranı bakterilerin çoğalmasını azalttığından bilineer insidans oranından daha gerçekçidir.

Şekil 6.4'den anlaşılacağı üzere, geliştirilen kesirli bruselloz modeline iyileşen insan bölmesinin eklenmesiyle duyarlı ve iyileşen insanların süreç içerisindeki davranışı açık bir şekilde incelenebilmektedir. Bu da yayılım süreci hakkında daha belirgin sonuçların elde edilmesine olanak sağlamaktadır.

Şekil 6.1'den yola çıkarak kesirli türevli bruselloz modelinin gerçek durumu iyi bir şekilde temsil ettiği göz önüne alınırsa, Şekil 6.2, 6.3 ve 6.4'deki her popülasyonda bruselloz ciddi şekilde yayılmaya devam etmektedir. Salgının kontrol altına alınması için önleyici kontrol stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tezde geliştirilen modelde olduğu gibi, bulaşıcı hastalık modelleri sayısal olarak fazla popülasyona sahip olduğunda sistem analizi için genellikle sorun teşkil etmese de, modele uygulanan optimal kontrol probleminden çoğu zaman doğru ya da istenilen çıktılar alınamamaktadır. Bu doğrultuda, tezde optimal kontrol stratejilerinin normalleştirilmiş kesirli bruselloz modeli için önerilmesi planlanmaktadır. Bundan dolayı, normalleştirilmiş kesirli bruselloz modelinin parametreleri de tahmin edilmektedir.

6.2 Normalleştirilen Kesirli Bruselloz Modeli için Parametre Tahmini

Bu alt bölümde, normaleştirilmiş (5.2) kesirli bruselloz modelinin β , β_h , c , k , ϕ ve ϕ_h parametreleri modelin başlangıç koşulları ve 2005–2010 yılları arasında Çin'in İç Moğolistan bölgesindeki normaleştirilmiş veri seti kullanılarak benzer yöntemle tahmin edilecektir.

Dikkat edilirse bu kısımda sadece parametrelerin tahmin edilmesine odaklanılmaktadır. (3.2) kesirli bruselloz modeli için kesirli türev mertebesinin değeri hâlihazırda tahmin edildiğinden, normaleştirilmiş (5.2) kesirli bruselloz modelinin parametreleri yukarıda bahsedilen ikinci yaklaşımla tahmin edilmektedir. Yani, kesirli türevin mertebesi $\alpha = 0.9850$ olarak belirlenerek modelin parametreleri tahmin edilmektedir.

β , β_h , c , k , ϕ ve ϕ_h parametre değerleri bu bölümde de en küçük kareler yöntemiyle “lsqcurvefit” MATLAB komutu kullanılarak tahmin edilmektedir [117]. (5.2)

Normalleştirilmiş kesirli bruselloz modelinin, normalleştirilmiş veri setine en yakın davranışı gösteren çözümü Şekil 6.5’de çizdirilmektedir. Normalleştirilmiş veri setiyle elde edilen en iyi uydurma eğrisinin normalleştirilmiş başlangıç koşulları ve parametreleri sırasıyla Tablo 6.3 ve Tablo 6.4’de listelenmektedir.

Tablo 6.3: (5.2) modelinin başlangıç koşullarını gösterir.

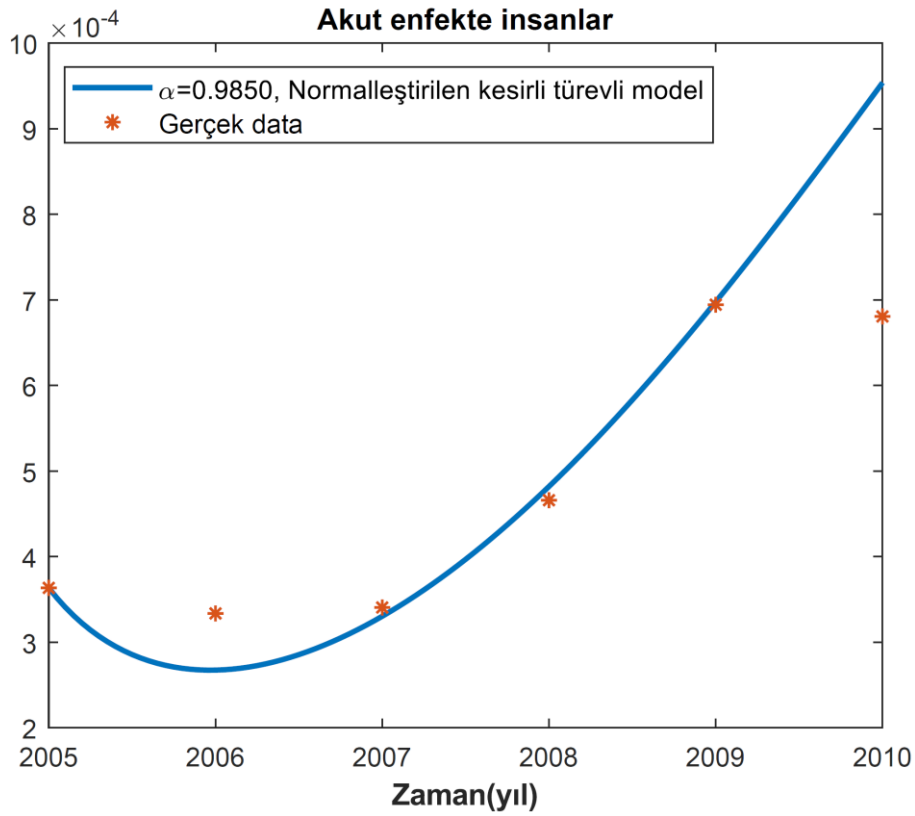
Parametre	Değer	Referans
$s_s(0)$	0.8163	[33]
$v_s(0)$	0.1587	[33]
$e_s(0)$	0	[33]
$i_s(0)$	0.0250	[33]
$b(0)$	0.1015	[33]
$s_h(0)$	0.9996	[33]
$i_{ah}(0)$	0.0004	[50]
$i_{ch}(0)$	0	[33]
$r_h(0)$	0	varsayıldı

Tablo 6.4: (5.2) modelindeki parametrelerin tanım ve değerlerini gösterir.

Parametre	Tanımı	Referans	Değer
Λ_s	Yeni doğan koyun oranı	[33]	0.2187
β	Duyarlıların koyunların maruz kalan ve enfekte koyunların etkileşim oranı	tahmin edildi	0.625
ϕ	Brusella bakterisinin duyarlı koyuna bulaşma oranı	tahmin edildi	0.59
ρ	Bakteri popülasyonunun yarı-doymuş sabiti	varsayıldı	1
μ	Koyunların doğal ölüm oranı	[33]	0.22
ν	Koyun aşılama oranı	[33]	0.316
δ	Aşı bağışıklığının kaybedilmesi	[33]	0.4
ε	Geçersiz aşılama oranı	[33]	0.18
σ	Maruz kalan koyunların enfekte olma oranı	[33]	1
c	Koyunların bruselloza bağlı ölüm oranı	tahmin edildi	0.14
k	Maruz kalan ve enfekte koyunlarda brucella saçılma oranı	tahmin edildi	4
d	Brucellanın çevrede çürüme oranı	[33]	3.6
n	Bruselladan arınma süreleri	[33]	0

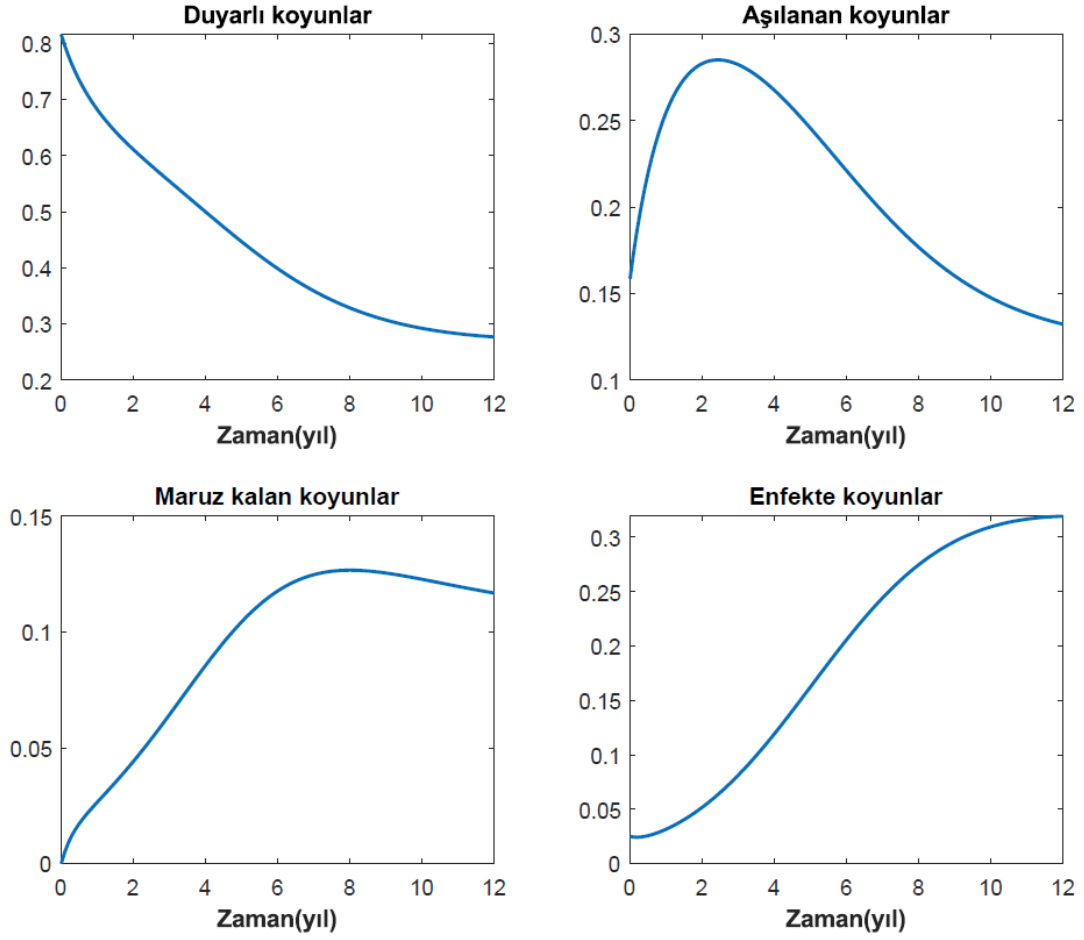
Tablo 6.4: devam

Parametre	Tanımı	Referans	Değer
τ	Etkili arınma oranı	[33]	0
Λ_h	Yeni doğan insan oranı	[50]	0.0057
β_h	Koyunlardan insanlara bulaşma oranı	tahmin edildi	0.0046
ϕ_h	Brusella bakterisiden duyarlı insanlara bulaşma hızı	tahmin edildi	2.5e-05
μ_h	İnsanlarda doğal ölüm oranı	[50]	0.0054
$\sigma_h p$	Akut enfektelerin kronik enfekte durumuna geçiş oranı	[33]	0.6
$\sigma_h (1-p)$	Akut enfektelerin iyileşme oranı	[33]	0.4
γ_{ch}	Kronik enfekte insanların iyileşme oranı	[5]	0.5

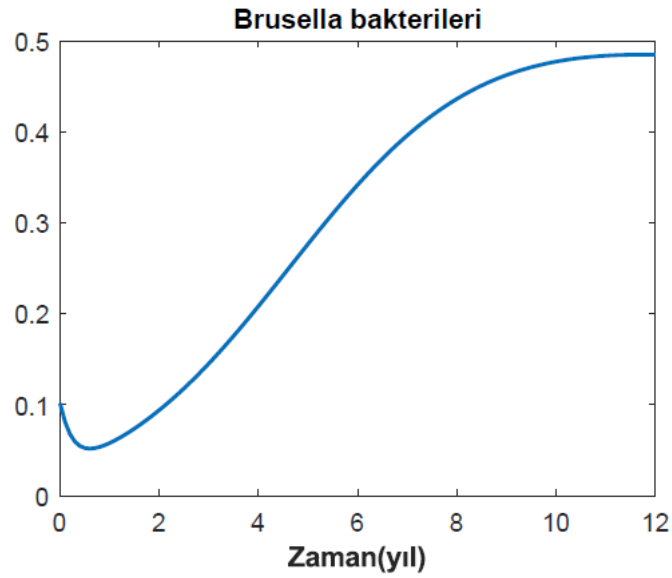
**Şekil 6.5:** Normalleştirilmiş (5.2) modeli için elde edilen en iyi uydurma eğrisi.

Şekil 6.5’de normalleştirilmiş kesirli bruselloz modeli, normalleştirilmiş veri seti değerlerine oldukça yakın davranış göstermektedir. ABC kesirli türevi, normalleştirilme sonucunda da bruselloz yayılım dinamiğini yakalayabilmektedir. Dikkat edilirse, Şekil 6.1

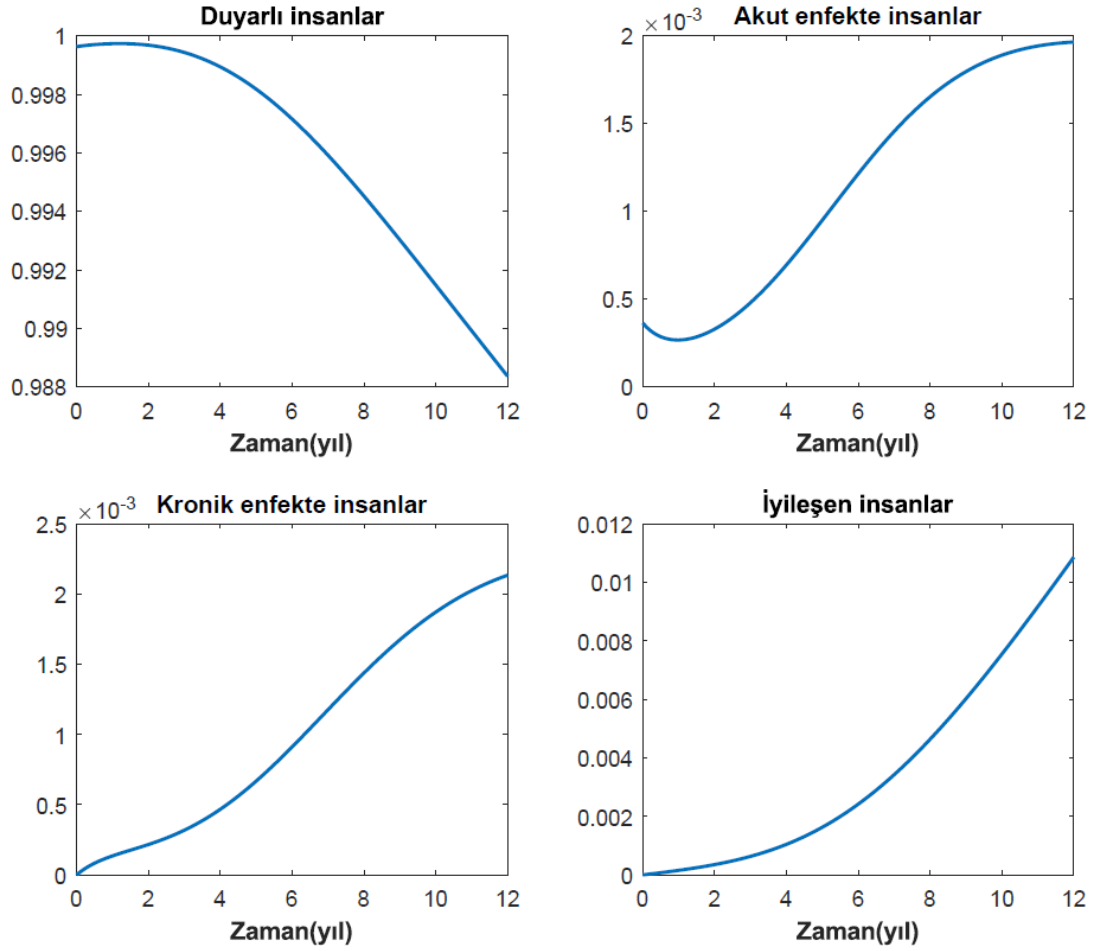
ile Şekil 6.5’de geliştirilen ve normalleştirilmiş kesirli bruselloz modellerinin yaklaşık çözümüyle gerçek veri setine en iyi uyan eğrileri benzer davranış göstermektedir.



Şekil 6.6: Normalleştirilmiş kesirli bruselloz modelinde koyunlar için elde edilen çözüm.



Şekil 6.7: Normalleştirilmiş kesirli bruselloz modelinde bakteriler için elde edilen çözüm.



Şekil 6.8: Normalleştirilmiş kesirli bruselloz modelinde insanlar için elde edilen çözüm.

Şekil 6.6, 6.7 ve 6.8’de normalleştirilen kesirli bruselloz modelinin 12 yıllık süreç içerisindeki çözümü verilmektedir. Elde edilen bu grafikler Şekil 6.2, 6.3 ve 6.4’deki grafikler ile davranışsal olarak benzerlik göstermektedir. Şekil 6.6, 6.7 ve 6.8’den de görüldüğü üzere bruselloz popülasyonlarda yayılmaktadır. Bu nedenle önleyici kontrol stratejilerine ihtiyaç vardır. Normalleştirilen kesirli bruselloz modeli için 5. bölümde önerilen kontrol stratejileri, bu bölümde tahmin edilen parametre değerleri sayesinde sayısal olarak çözülebilir hale gelmiştir.

7. NÜMERİK ÇÖZÜM VE TARTIŞMA

Bu bölümde, Çin'in İç Moğolistan bölgesindeki brusellozun türler arasındaki yayılımını en başarılı biçimde önleyen kontrol stratejisini belirlemek amacıyla kontrol stratejileri farklı kombinasyonlarla karşılaştırılarak sayısal olarak simüle edilmiştir. Bir önceki bölümde elde edilen kesirli mertebeden optimallik sisteminin çözümü için ileri-geri süpürme yöntemiyle birleştirilmiş Adams-tipi tahmin-düzeltilme algoritması ifade edilmiştir [124]. Tüm sayısal sonuçlar MATLAB yardımıyla grafiksel olarak gösterilmiştir.

7.1 Algoritma

(5.4), (5.21) ve (5.23) denklemleriyle elde edilen lineer olmayan ABC türevli durum, yardımcı durum ve kontrol denklemlerini çözmek için Baleanu ve diğ. tarafından ABC türevi bakımından önerilen Adams-tipi tahmin-düzeltilme algoritması kullanılmıştır [124]. Dikkat edilirse, durum denklemleri sol yönlü ABC türevli iken yardımcı durum denklemleri sağ yönlü ABC türevine sahiptir. Bu nedenle, durum denklemleri tahmin-düzeltilme algoritması uygulanırken yardımcı durum denklemlerine tahmin-düzeltilme algoritması ileri-geri süpürme yöntemiyle birleştirilerek uygulanmaktadır. Öncelikle $u = (u_1, u_2, u_3, u_4)$ kontrol fonksiyonu, $X = (s_s, v_s, i_s, e_s, v, s_h, i_{ah}, i_{ch}, r_h)$ durum değişkeni, başlangıç ve karşıtlık koşullarıyla (5.21) denklemleriyle verilen yardımcı durum denklemlerini ileriye doğru çözmek için aşağıdaki eşitlik kullanılır [125]:

$$\begin{aligned} {}^{ABC}_t D_t^\alpha \lambda \ t &= {}^{ABC}_0 D_t^\alpha \lambda \ t_f - t \ , \\ {}^{ABC}_0 D_t^\alpha \lambda \ t_f - t &= \frac{\partial H}{\partial X} \ t_f - t, X \ t_f - t, u \ t_f - t, \lambda \ t_f - t \ , \end{aligned} \quad (7.1)$$

burada $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5, \lambda_6, \lambda_7, \lambda_8, \lambda_9)$ yardımcı durum değişkenleridir. Böylelikle aynı yöndeki, yani sol ABC türevli durum ve yardımcı durum denklemleri denklemlerine tahmin-düzeltilme algoritması uygulanmaktadır. $[0, t_f]$ zaman aralığı eşit uzunluktaki $h = t_f / N$, $t_n = nh$, $n = 0, 1, \dots, N$ adım sayısına bölünür. Bu iteratif algoritmada, $[0, t_f]$ zaman aralığı içerisinde $u = (u_1, u_2, u_3, u_4)$ kontrol fonksiyonları için başlangıç tahmini yapılarak (5.3) başlangıç koşulu ve $\lambda_i \ t_f = 0 \quad i = 1, 2, \dots, 9$ karşıtlık koşuluyla durum ve yardımcı durum denklemleri hesaplanır. Ardından her iterasyonda da elde edilen durum ve

yardımcı durum denklemleri kullanılarak $u = (u_1, u_2, u_3, u_4)$ kontrol fonksiyonları güncellenir. Bu işlem, durum denklemleri, yardımcı durum denklemleri ve kontrol fonksiyonlarının ardışık iki iterasyon arasındaki farkının önceden tanımlanmış hata değerinin altına düşene kadar devam eder. Bu algoritmanın genel formülasyonu durum ve yardımcı durum denklemleri için sırasıyla aşağıdaki şekilde verilmiştir:

$$\left\{ \begin{array}{l} X(t_{n+1}) = X(0) + \frac{h^\alpha}{(\alpha+1)M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \left[g(t_{n+1}, X^p(t_{n+1}), u(t_{n+1})) \right. \\ \left. + \sum_{j=0}^n a_{j,n+1} g(t_n, X(t_n), u(t_n)) \right], \\ X^p(t_{n+1}) = X(0) + \frac{h^\alpha}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \left[\sum_{j=0}^n b_{j,n+1} g(t_n, X(t_n), u(t_n)) \right], \end{array} \right. \quad (7.2)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \lambda(t_{N-n-1}) = \frac{h^\alpha}{(\alpha+1)M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \left[\frac{\partial H}{\partial X}(t_{N-n-1}, X(t_{N-n-1}), u(t_{N-n-1}), \lambda^p(t_{N-n-1})) \right. \\ \left. + \sum_{j=0}^n a_{j,n+1} \frac{\partial H}{\partial X}(t_{N-j}, X(t_{N-j}), u(t_{N-j}), \lambda(t_{N-j})) \right], \\ \lambda^p(t_{N-n-1}) = \frac{h^\alpha}{M(\alpha)\Gamma(\alpha)} \left[\sum_{j=0}^n b_{j,n+1} \frac{\partial H}{\partial X}(t_{N-j}, X(t_{N-j}), u(t_{N-j}), \lambda(t_{N-j})) \right], \end{array} \right. \quad (7.3)$$

burada $n = 0, 1, \dots, N-1$ ve $j = 0, 1, \dots, n$ olmak üzere $a_{j,n+1}$ ve $b_{j,n+1}$ katsayıları

$$a_{j,n+1} = \begin{cases} n^{\alpha+1} - (n-\alpha)(n+1)^\alpha, & j = 0, \\ (n-j+2)^{\alpha+1} + (n-j)^{\alpha+1} - 2(n-j+1)^{\alpha+1}, & 1 \leq j \leq n, \\ 1, & j = n+1, \end{cases} \quad (7.4)$$

$$b_{j,n+1} = \begin{cases} 1 + \frac{(1-\alpha)\Gamma(\alpha)}{h^\alpha}, & j = n, \\ (n-j+1)^\alpha - (n-j)^\alpha, & j = 0, 1, \dots, n-1, \end{cases} \quad (7.5)$$

formundadır.

7.2 Kontrol Stratejilerinin Sayısal Sonuçları

Bu bölümde, Çin'in İç Moğolistan bölgesinde türler arasında yayılan brusellozu en güçlü biçimde önleyen stratejiyi belirlemek amacıyla kontrol stratejileri ayrıntılı olarak karşılaştırılacaktır.

Sayısal simülasyonlar, Tablo 6.3 ve Tablo 6.4'te verilen başlangıç koşulları ve parametre değerlerine kullanılarak elde edilmiştir. $t_f = 12$ yıl olarak alınır. Ek olarak, uygulanan kontrol yöntemlerini uygulamak için gereken maliyetin minimize edilmesi için dengeleme faktörü olarak da adlandırılan ağırlık katsayıları

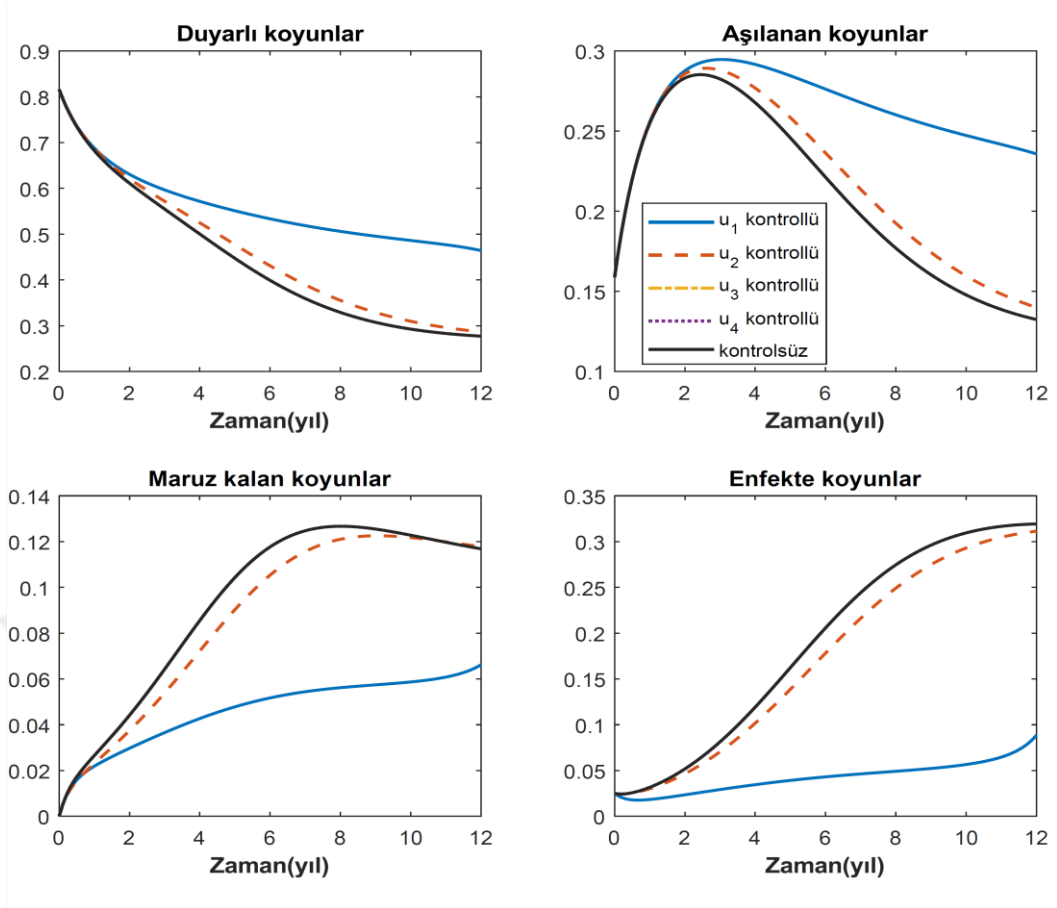
$$\begin{cases} \omega_1 = 0.15, \omega_2 = 0.008, \omega_3 = 0.08, \omega_4 = 0.015, \\ \omega_5 = 0.008, \omega_6 = 0.00015, \omega_7 = 0.00001 \end{cases} \quad (7.6)$$

olarak belirlenmiştir. Bu katsayılar birim çabaya karşılık gelen gerçek maliyetleri temsil eder. Örneğin ω_1 , enfekte olmuş tek bir koyunun bruselloza yakalanmasından kaynaklanan fırsat kaybını temsil eder. Başka bir deyişle, bruselloz nedeniyle koyunların düşük yapmasını ya da süt üretimindeki düşüşü göstermektedir. Dolayısıyla, $\omega_1 I(t)$, t zamanındaki tüm enfekte koyunların toplam maliyetidir. Salgının seyrinde itlaf için gerekli olan maliyetler de ω_4 katsayısıyla ele alınmaktadır. Diğer ağırlık katsayıları da benzer mantıkla bakteri ve insan popülasyonu için tanımlanmaktadır.

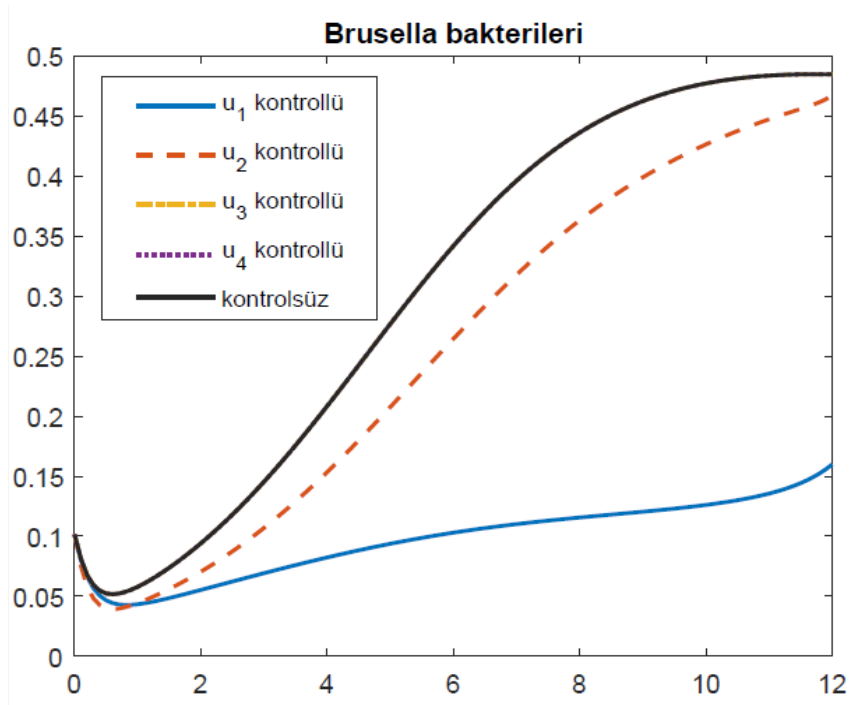
Şimdi Çin'in İç Moğolistan bölgesinde türler arasında yayılan brusellozu en iyi şekilde önleyen optimal kontrol stratejisini belirlemek için tek kontrol, ikili ve üçlü kontrol kombinasyonları ile dördü kontrol stratejilerinin tamamı ayrıntılı şekilde incelenecektir. Ayrıca, her bir strateji karakterine uygun olan objektif fonksiyonelin belirlenmesiyle ele alınacaktır. Tüm objektif fonksiyonellerde ortak olarak bruselloz yayılımının minimize edilmesi amaçlanırken kontrollerin uygulanması için ihtiyaç duyulan maliyetin de minimize edilmesi istenmektedir.

7.2.1 Tek Kontrol

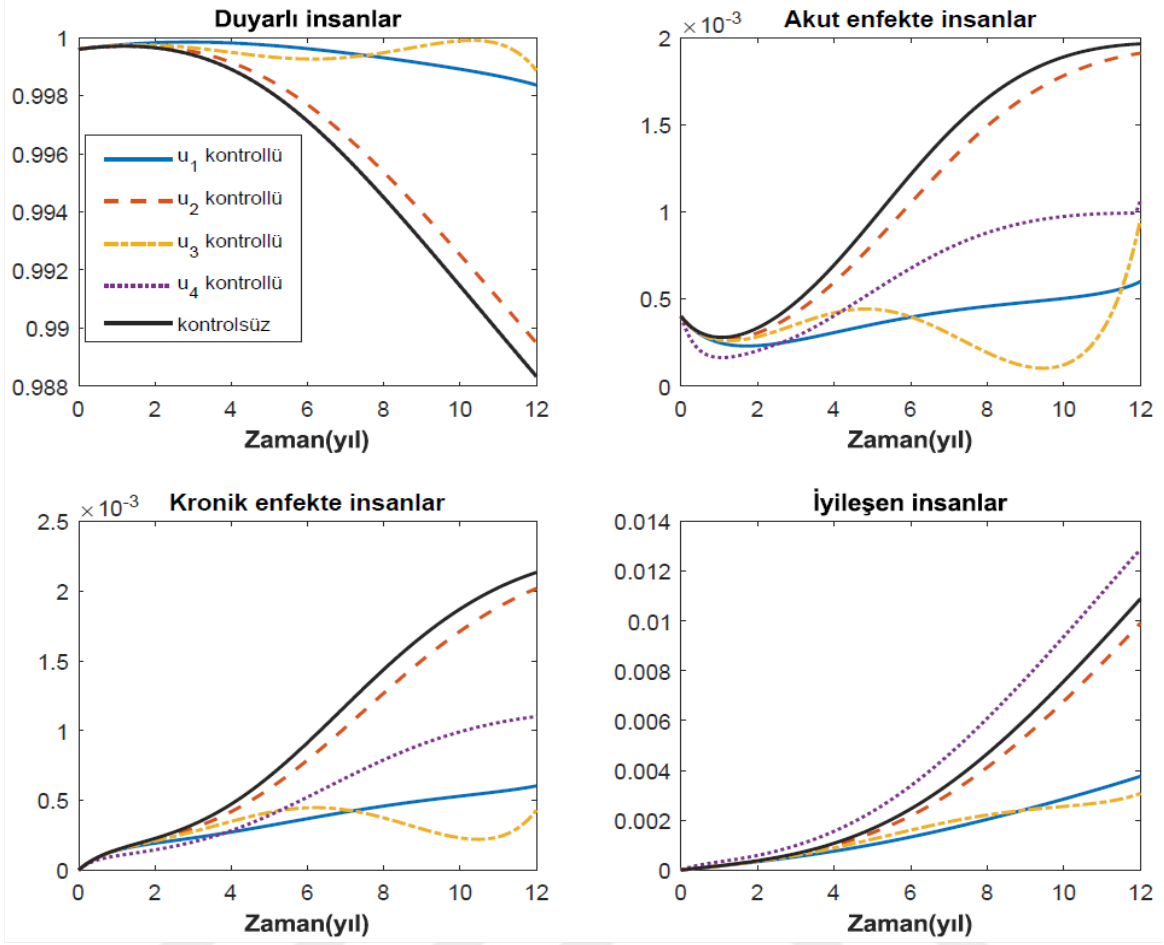
Bu kısımda önerilen itlaf, çevresel hijyen ve sanitasyon, eğitim kampanyası ve tedavi kontrollerinin tek olarak uygulayarak bruselloz yayılımı üzerine etkisi incelenmektedir.



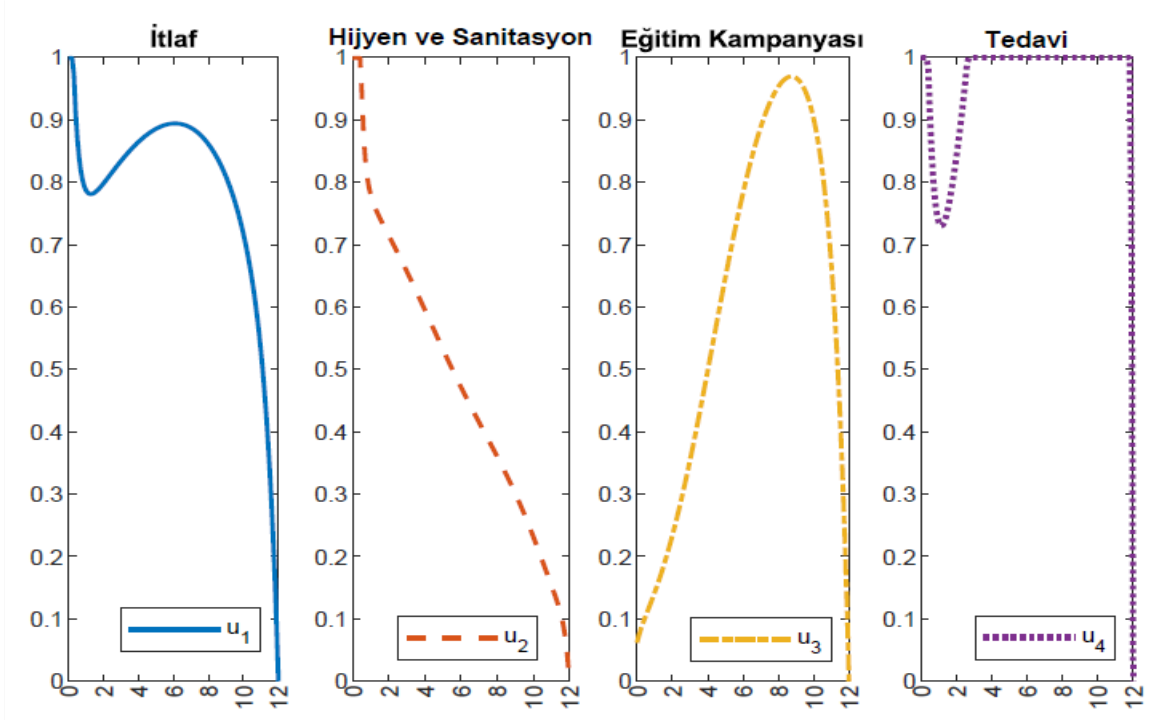
Şekil 7.1: Koyunlar için tek kontrol stratejisinin karşılaştırması.



Şekil 7.2: Brusella bakterileri için tek kontrol stratejisinin karşılaştırması.



Şekil 7.3: İnsanlar için tek kontrol stratejisinin karşılaştırması.



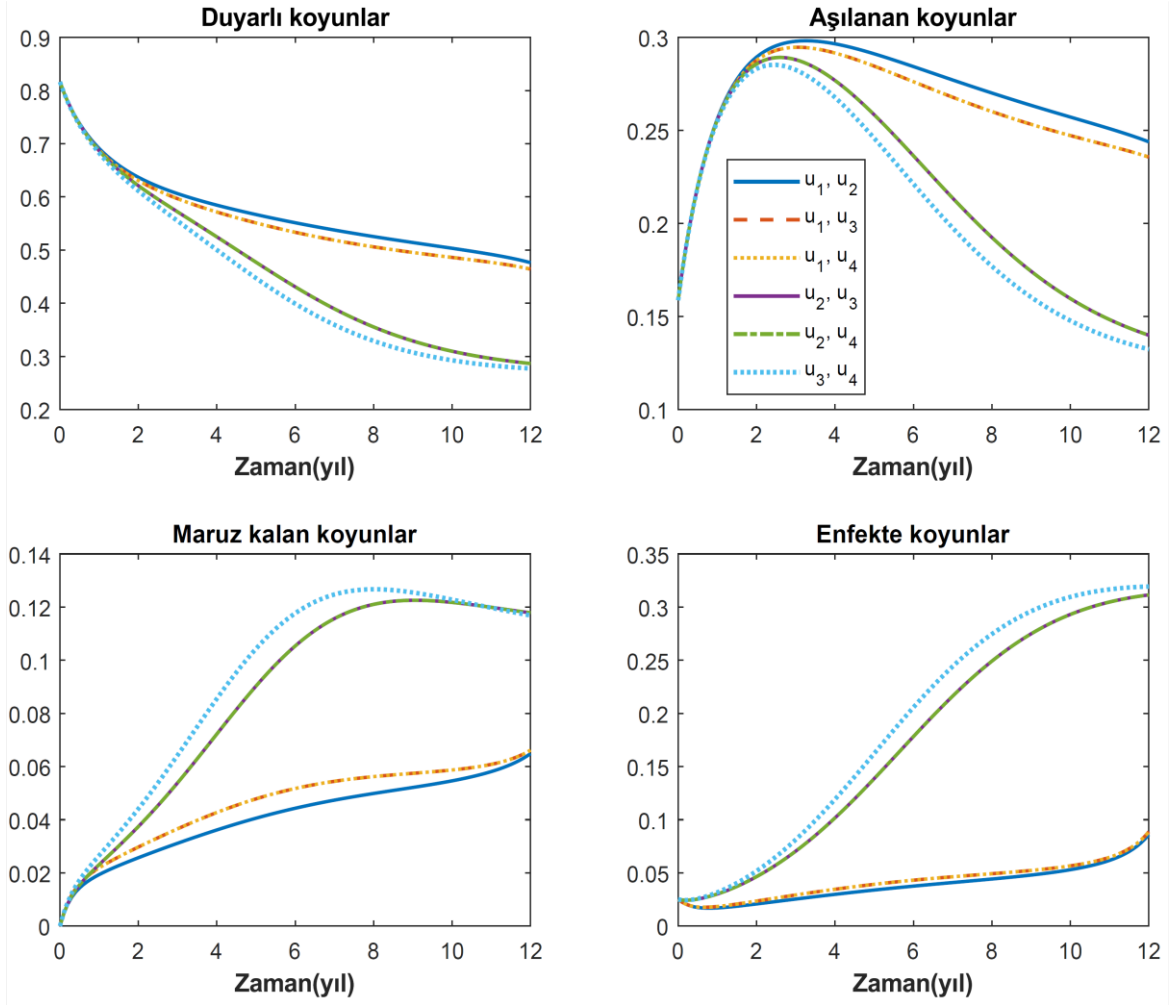
Şekil 7.4: Tek kontrol stratejisindeki kontrollerin davranışı.

Şekil 7.1, 7.2 ve 7.3 $\alpha = 0.9685$ için tek olarak uygulanan kontrollerin popülasyonlara olan etkisini gösterirken, Şekil 7.4 tek olarak uygulanan kontrollerin davranışlarını göstermektedir. Kontrol stratejilerinin tesiri sırayla yorumlanacak olursa, enfekte koyunlara uygulanan itlaf kontrolü sadece enfekte koyunların azalmasını sağlamamış aynı zamanda maruz kalan koyunların, brusella bakterilerinin, akut ve kronik enfekte insanların oranını da azaltmaktadır. Çünkü bruselloz, maruz kalan ve enfekte koyunların hem saçılan dışkıları hem de doğrudan etkileşimleri yoluyla yayılmaktadır. Bunun sonucunda maruz kalan ve enfekte koyunların yanı sıra brusella bakterilerinin ve akut ve kronik enfekte insanların da azaldığı görülmektedir. Ek olarak, koyunların itlafı kesirli bruselloz modelinde var olan bir parametredir. Ancak, Tablo 6.4'te ve Şekil 6.6'dan görüldüğü üzere, $c = 0.15$ olarak tahmin edildiği değer bruselloz yayılımını engellemek için yeterli gelmediğinden, itlaf gerekli maliyeti de dikkate alınarak zamana bağlı optimal kontrol fonksiyonu olarak ele alınmıştır. İtlaf kontrolü, yayılımı önlemek adına neredeyse tüm süreç boyunca tahmin edildiği değer oldukça üstünde uygulanarak optimal sonucu vermiştir (bkz. Şekil 7.4). Aynı tesir, kırmızı eğri ile belirtilen hijyen ve sanitasyon kontrolünden beklenmesine rağmen, kontrol fonksiyonu ikinci yıldan sonra nüfuzunu kaybettiğinden bu strateji itlaf kontrolü kadar başarılı olamamıştır. Çünkü dolaylı bruselloz yayılımı doğrudan bruselloz yayılımından daha azdır. Başka bir deyişle, brusella bakterileriyle temas edilmesi sonucunda yayılan bruselloz, maruz kalan ve enfekte koyunlarla etkilişime geçerek yayılan bruselloza göre daha az olduğundan çevresel hijyen ve sanitasyon kontrolü itlaf kontrolü kadar efektif olamamıştır.

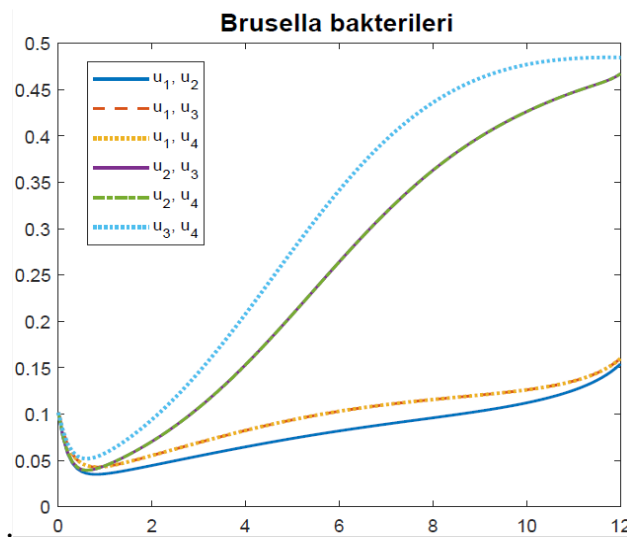
Öte yandan insanlar için uygulanan kontrollerden eğitim kampanyası incelendiğinde, bu stratejinin insanları enfeksiyona karşı korumada oldukça güçlü olduğu görülmüştür. Türler arası yayılan brusellozu önlemek için en iyi strateji itlaftır. Fakat enfekte koyunların azalmasıyla birlikte itlaf kontrolü tesirini zaman içerisinde kaybettiğinden, duyarlı insanlar bu süreçte azalarak enfekte duruma geçmektedir. Bununla birlikte, eğitim kampanyası, zaman içerisinde daha çok çaba sarfederek kronik enfekte ve iyileşen insanların daha az oranda kalmasını sağlamaktadır. Tedavi kontrolü ise istenilen yönde cevap vererek akut enfekte insanların iyileşmesini ve organ yetmezliğiyle ciddi hasarlara yol açan kronik enfekte durumuna geçmesini engellemiştir. Özellikle, en yüksek iyileşme oranı bu kontrol stratejisiyle elde edilmektedir. Tüm kontrollerde türler arası yayılan bruselloz için başarılı olsa da, salgın durumu hala devam etmektedir. Bu nedenle, tek kontrol stratejisi türler arası yayılan brusellozun hızını azaltmak için yeterli değildir.

7.2.2 İkili Kontrol Kombinasyonları

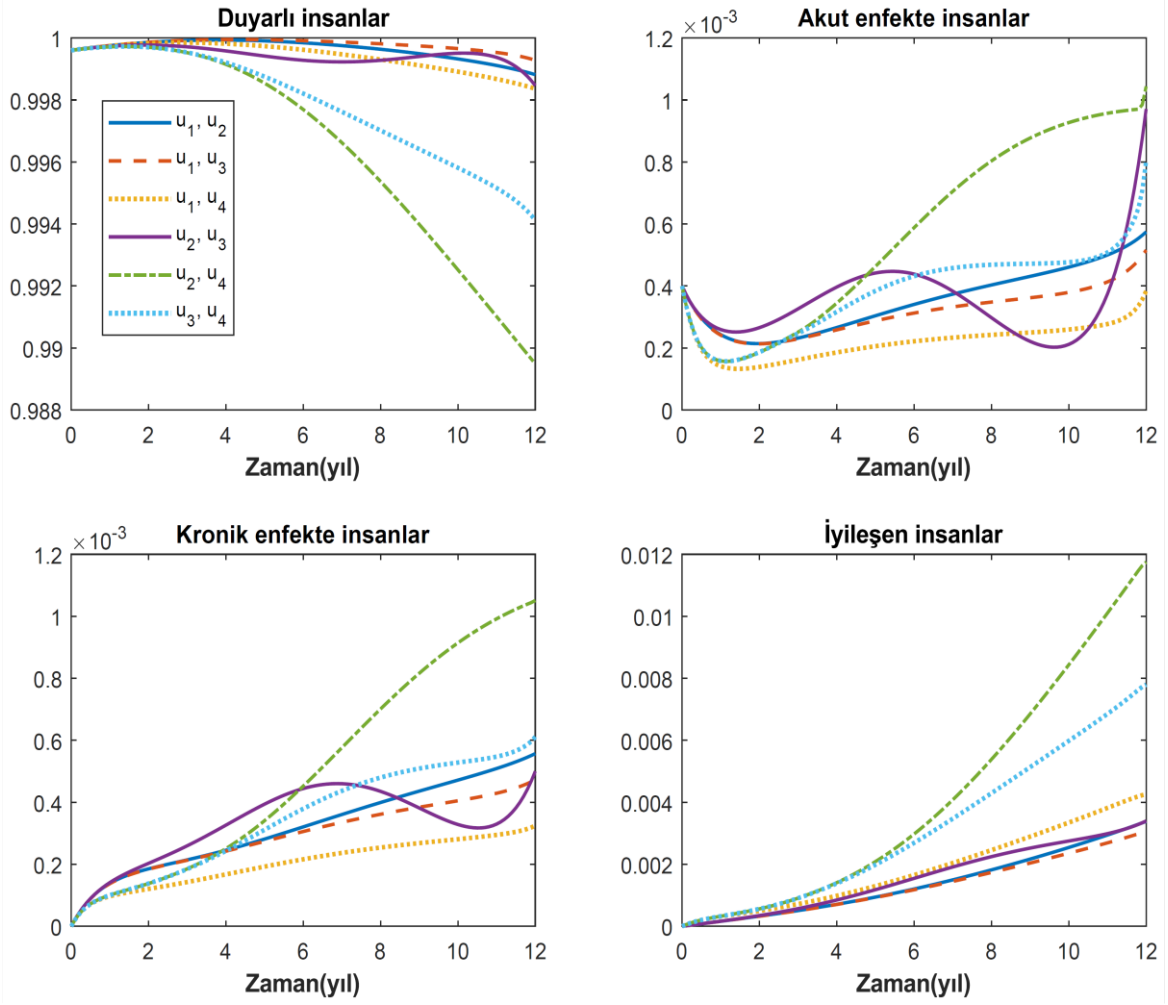
Bu kısımda farklı kombinasyonlar ile ele alınan ikili kontrol stratejileri incelenmektedir.



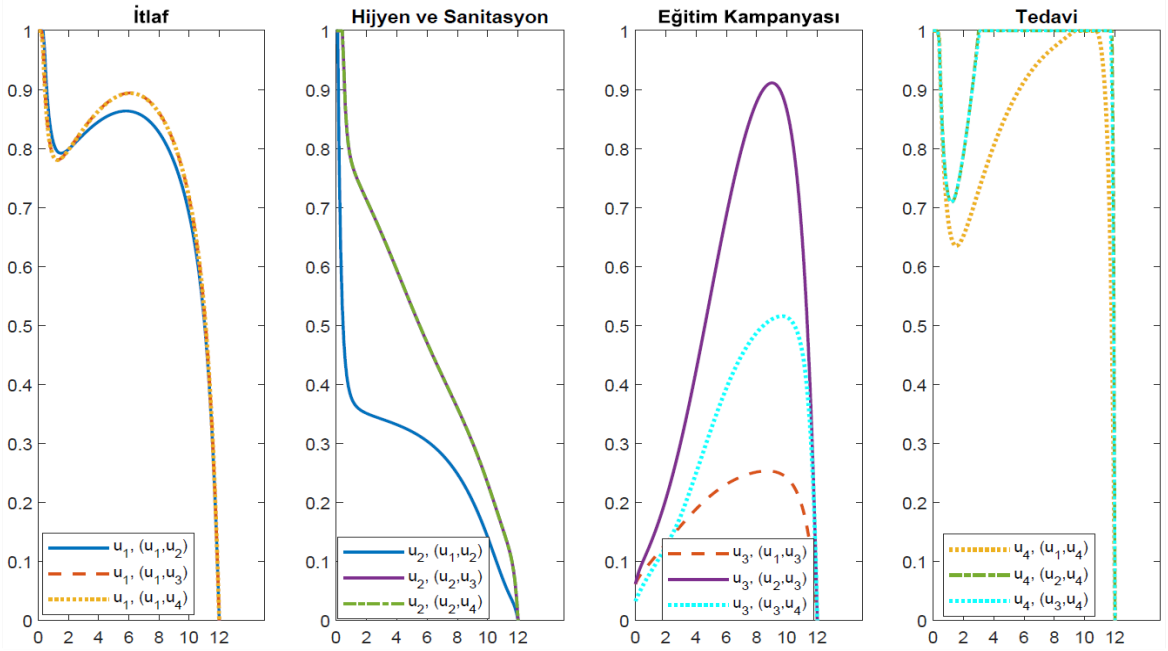
Şekil 7.5: Koyunlar için ikili kontrol kombinasyonlarının karşılaştırılması.



Şekil 7.6: Brusella bakterileri için ikili kontrol kombinasyonlarının karşılaştırılması.



Şekil 7.7: İnsanlar için ikili kontrol kombinasyonlarının karşılaştırılması.



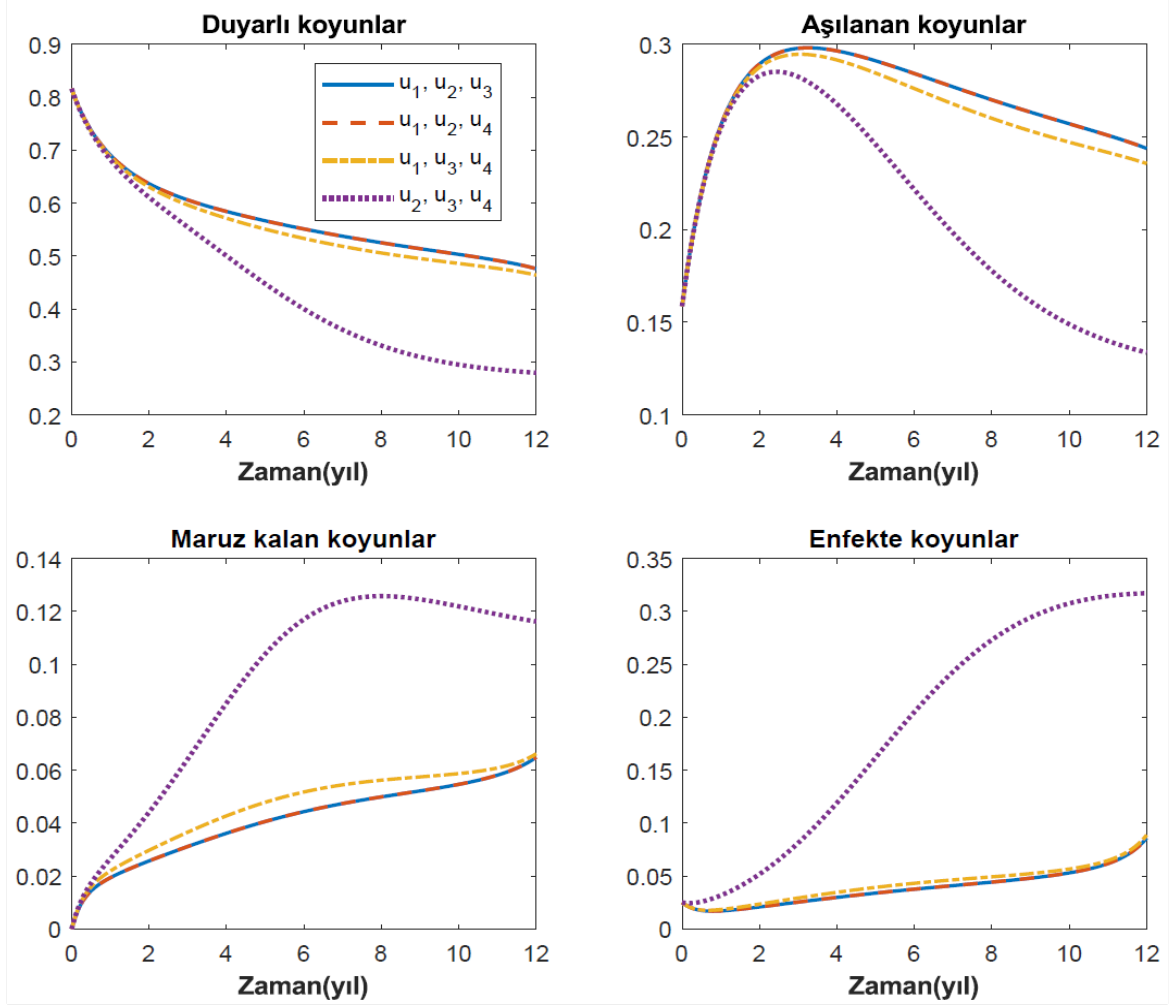
Şekil 7.8: İkili kontrol stratejilerindeki kontrollerin davranışı.

Şekil 7.5, 7.6 ve 7.7 ikili olarak uygulanan kontrol kombinasyonlarının popülasyonlara olan etkisini gösterirken, Şekil 7.8 ikili olarak uygulanan kontrollerin davranışlarını göstermektedir. Bruselloz insandan insana ve insandan koyunlara bulaşmadığından, insanlara uygulanan kontrol stratejileri sadece insanlardaki yayılımı azaltmaktadır. Fakat bruselloz doğrudan ve dolaylı olarak sırasıyla koyunlardan ve brusella bakterilerinden bulaştığından, bu popülasyonlara uygulanan kontroller sayesinde yayılım sönümlenerek brusellozun insanlara bulaşmasını önlemektedir. Bundan dolayı, mavi, kırmızı, sarı ve mor eğriler ile verilen stratejiler, duyarlı insanların maksimum seviyede kalmasını sağlayarak en iyi yanıtları vermektedir. Yani, itlaf, çevresel hijyen ve eğitim kampanyası kontrolleri ikili kombinasyonlar halinde incelendiğinde dikkat çekici sonuçlar alınmaktadır. Yine de akut ve kronik enfekte insanlar için bu stratejiler yeterli gelmemektedir. Enfekte insanlar hastalığa yakalanmış durumda olduklarından artık tedavi yardımıyla iyileşmeye ihtiyaçları vardır. Şekil 7.7’den de görüldüğü üzere enfekte insanları minimize eden strateji, tedavinin itlaf ile birlikte uygulandığı durumda elde edilmektedir. Diğer taraftan, koyun ve brusella bakterilerine uygulanan stratejiler incelendiğinde itlaf kontrollü kombinasyonların her iki popülasyon için de en etkili sonucu verdiği gözlemlenmektedir.

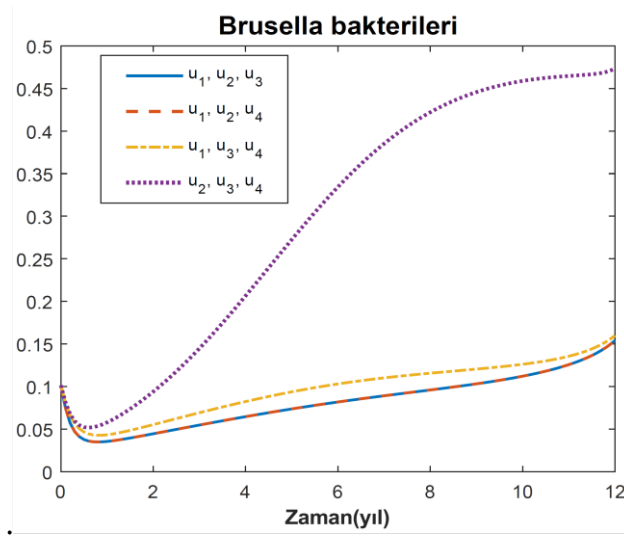
Şekil 7.8’de verilen optimal kontrol fonksiyonları aynı ağırlık katsayılarına, tanım aralığına ve aktivasyon sürelerine sahip olmalarına rağmen farklı kombinasyonlarda birbirinden farklı tepki vermektedir. Çünkü kontrollerden biri daha baskın biçimde yayılımı önlediğinden diğer kontrolün daha az çaba harcamasını sağlamaktadır. Daha açık biçimde ifade etmek için örnek verilecek olursa, itlaf kontrolüyle ele alınan stratejilerde bruselloz yayılımı büyük ölçüde azaldığı için birlikte alınan stratejinin çabası diğer stratejilere göre azalmaktadır. Yani, eğitim kampanyası (kırmızı eğri) en az çabayı itlaf stratejisiyle ele alındığında göstermektedir. Aynı durum çevresel hijyen ve sanitasyon (mavi eğri) ile tedavi (sarı eğri) stratejilerinde de geçerlidir. Daha önce de belirtildiği gibi, ikili kontrol stratejileri yayılımı önleyen en güçlü stratejinin belirlenmesi için yeterli gelmemektedir. Bu sebeple üçlü kontrol stratejileri değerlendirilecektir.

7.2.3 Üçlü Kontrol Kombinasyonları

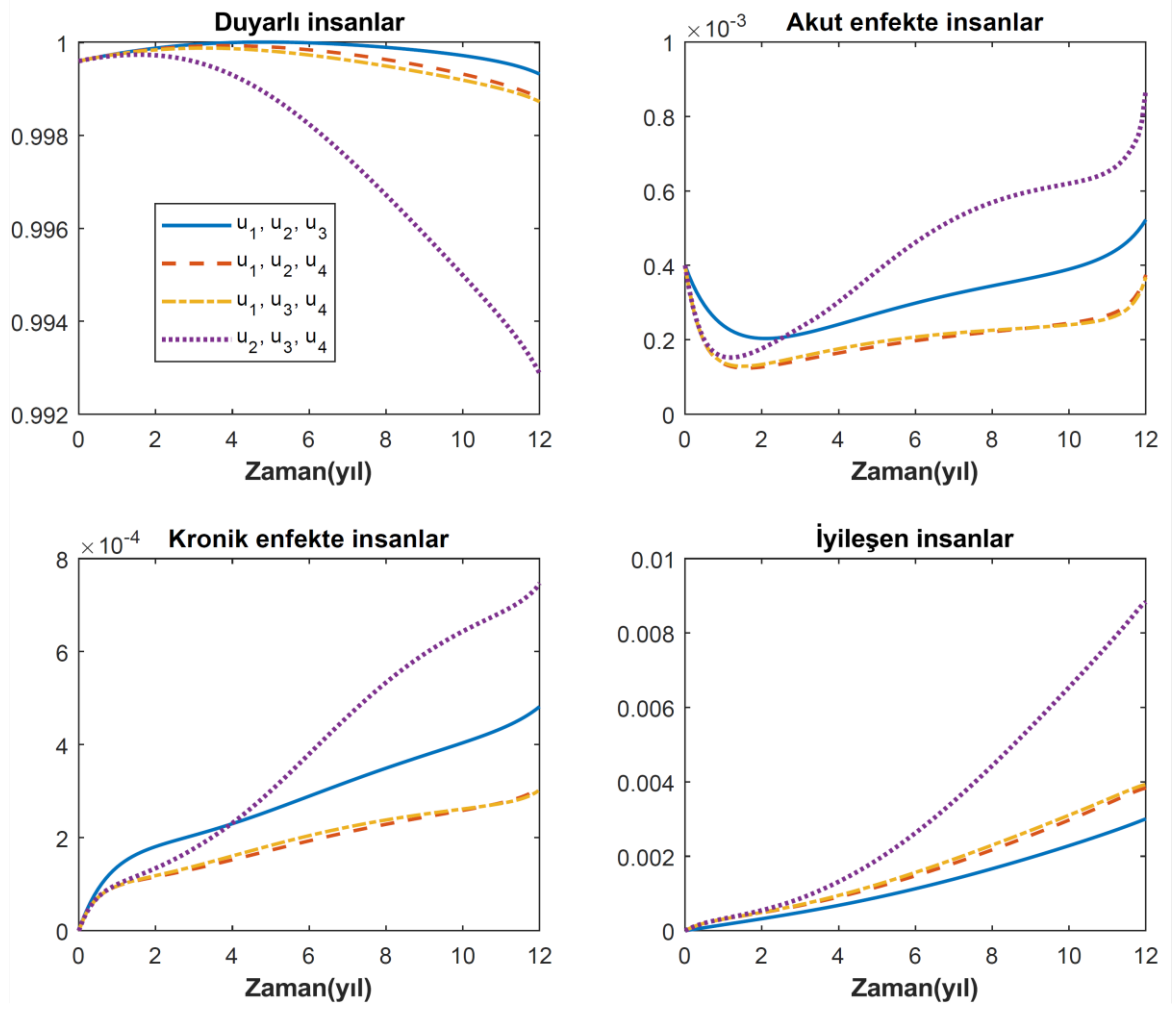
Bu kısımda üçlü kontrol stratejileri farklı kombinasyonlarda incelenmektedir.



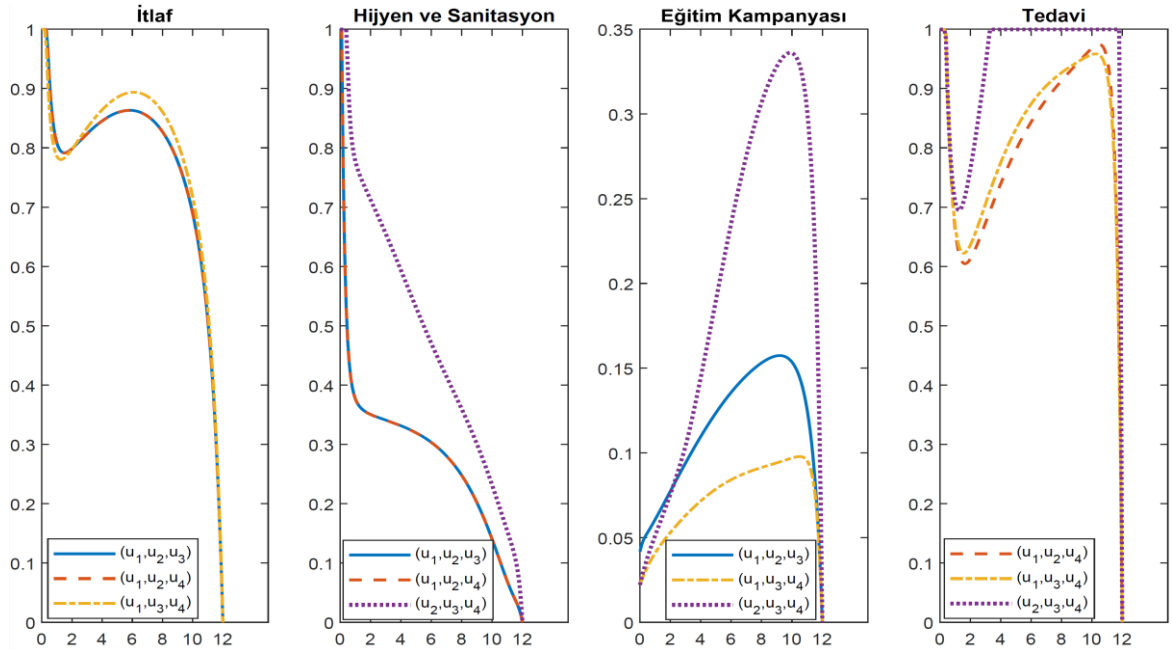
Şekil 7.9: Koyunlar için üçlü kontrol kombinasyonlarının karşılaştırılması.



Şekil 7.10: Brusella bakterileri için üçlü kontrol kombinasyonlarının karşılaştırılması.



Şekil 7.11: İnsanlar için üçlü kontrol kombinasyonlarının karşılaştırılması.



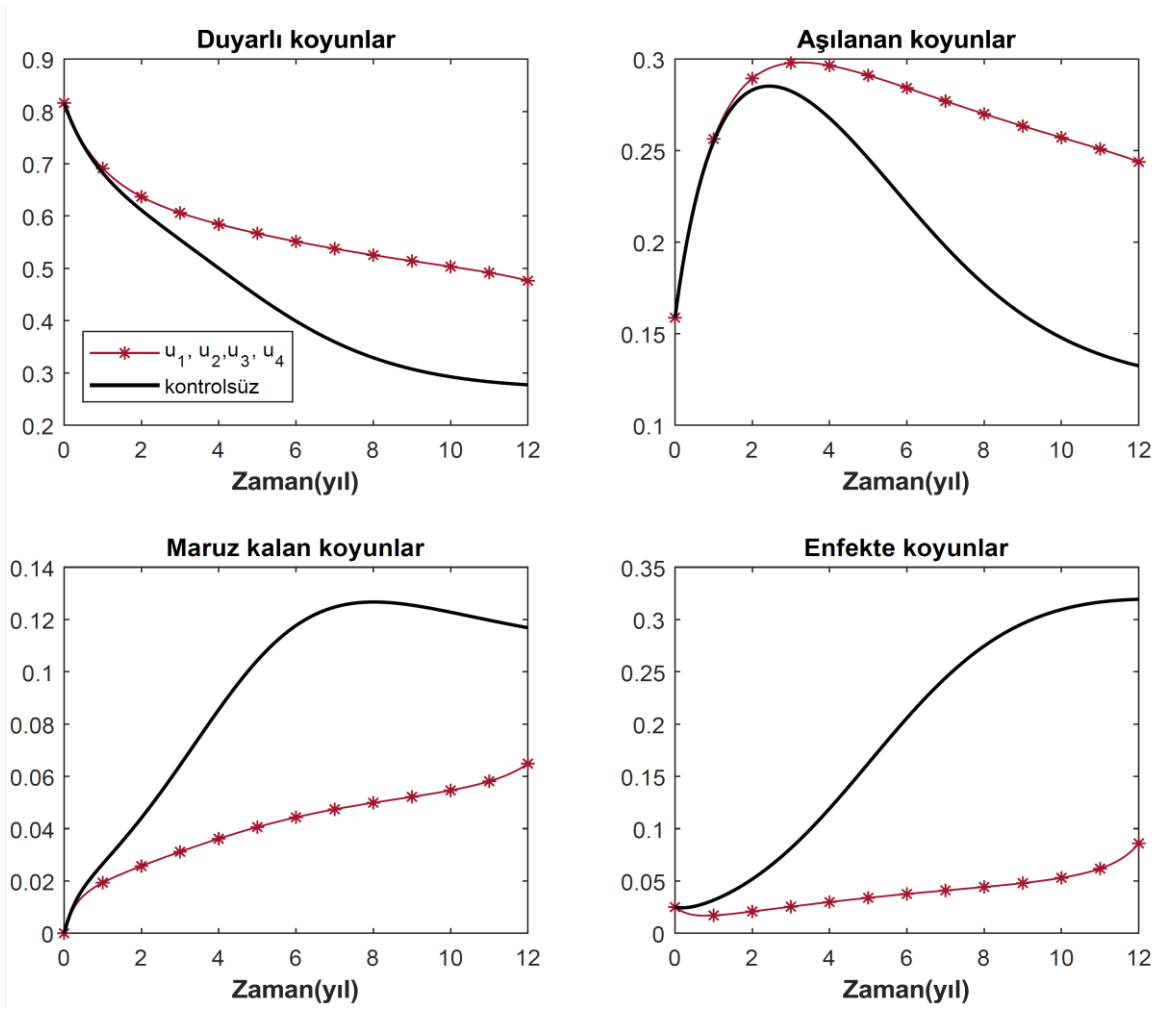
Şekil 7.12: Üçlü kontrol stratejilerindeki kontrollerin davranışı.

Şekil 7.9, 7.10 ve 7.11’de ele alınan üçlü kontrol stratejileri arasında en başarılı sonucu veren stratejinin belirlenmesi adına tüm üçlü kontrol stratejileri karşılaştırılmaktadır. Mavi renkli eğrideki stratejide itlaf, çevresel hijyen ve sanitasyon ve eğitim kampanyası birlikte uygulanmaktadır. Kırmızı renkli eğrideki stratejide itlaf, çevresel hijyen ve sanitasyon ve tedavi birlikte uygulanmaktadır. Sarı renkli eğrideki stratejide itlaf, eğitim kampanyası ve tedavi birlikte uygulanmaktadır. Son olarak, mor renkli eğrideki stratejide çevresel hijyen ve sanitasyon, eğitim kampanyası ve tedavi birlikte uygulanmaktadır. Mavi, kırmızı ve sarı eğrileriyle verilen stratejiler türler arasında yayılan brusellozu başarılı biçimde minimize edebilmektedir. Bununla birlikte, tedavi kontrolünün uygulanmaması durumunda (mavi eğri) akut ve enfekte insanlar için sonuçlar değişmektedir. Ayrıca, Şekil 7.12’de verilen kontrol fonksiyonları tüm süreç boyunca yayılımı maliyetini de hesaba katarak yayılımı azalttığından stratejilere göre farklı çaba harcamaktadır. Örneğin, eğitim kampanyası olarak önerilen kontrolün tüm stratejilerdeki aktivasyon süresi aynı olsa da davranış biçimi aynı değildir ve en çok çabayı mor eğri ile verilen stratejide göstermektedir. Mavi eğri ile verilen stratejide, yayılım hâlihazırda başka kontrol fonksiyonları sayesinde azaltıldığından, eğitim kampanyası minimum maliyet prensibi gereği fazla çaba harcamamaktadır.

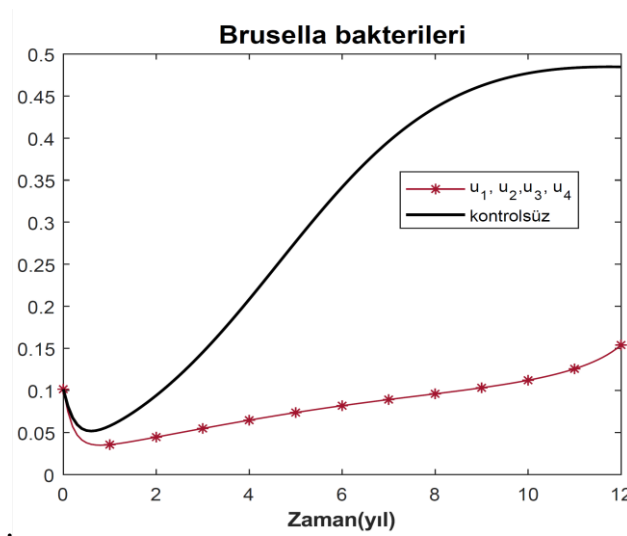
Koyunlar, bakteriler ve duyarlı insanlar için en etkili kontrol stratejisi mavi eğri iken, akut ve kronik insanlar için en etkili strateji kırmızı ve sarı eğrilerin olduğu görülmektedir. Sonuç olarak, türler arası bruselloz yayılımı üçlü kontrol kombinasyonlarıyla incelendiğinde en iyi stratejisi tam olarak belirlenemediğinden, dörtlü kontrol stratejisi ele alınacaktır.

7.2.4 Dörtlü Kontrol

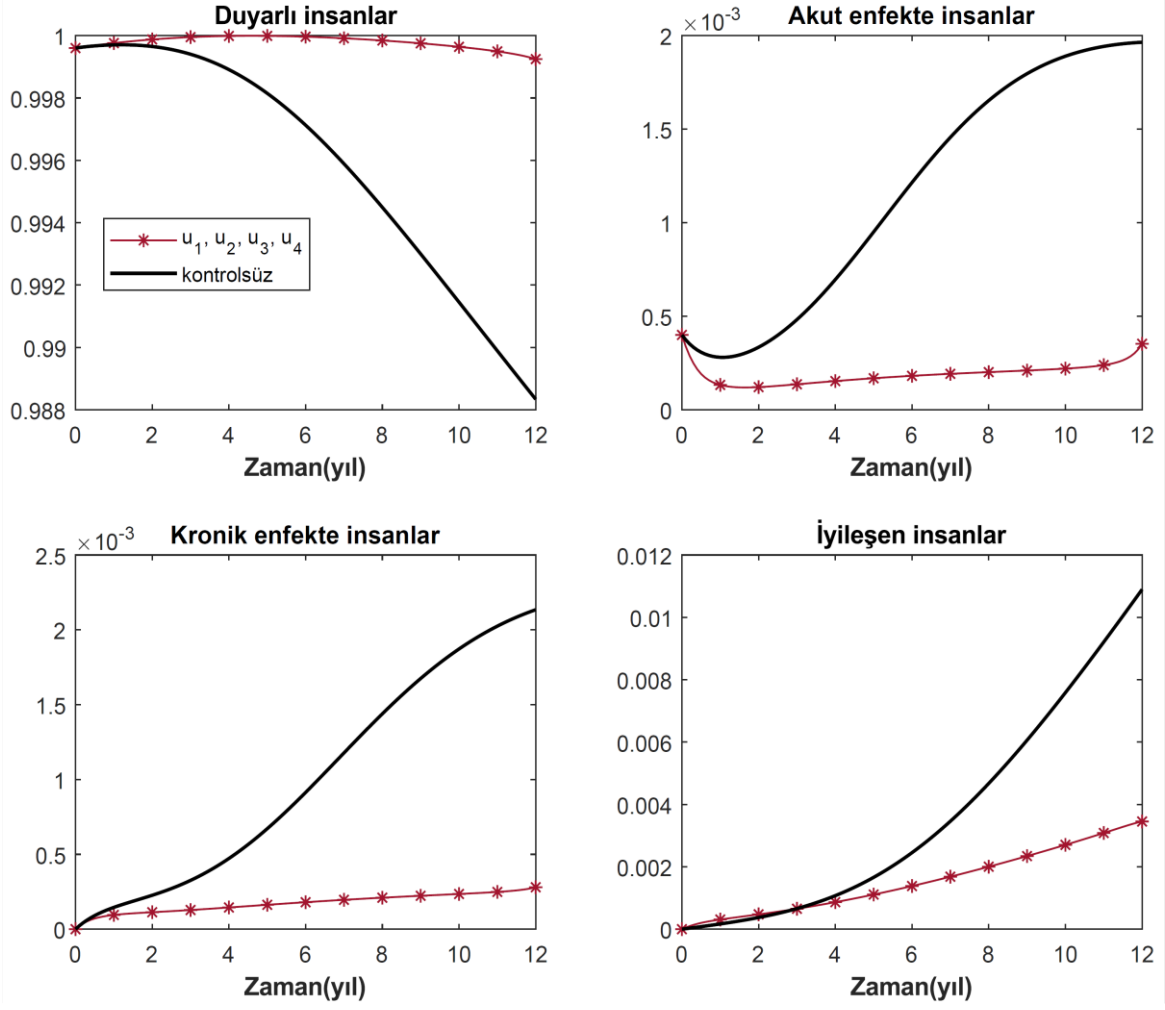
Bu kısımda itlaf, çevre hijyeni ve sanitasyon, eğitim kampanyası ve tedavi kontrollerinin hepsi uygulanarak türler arasındaki bruselloz yayılımı üzerindeki etkisi incelenmiştir. Ayrıca en iyi kontrol stratejisini belirlemek için en iyi üçlü kontrol stratejisiyle dörtlü kontrol stratejisi karşılaştırılmıştır.



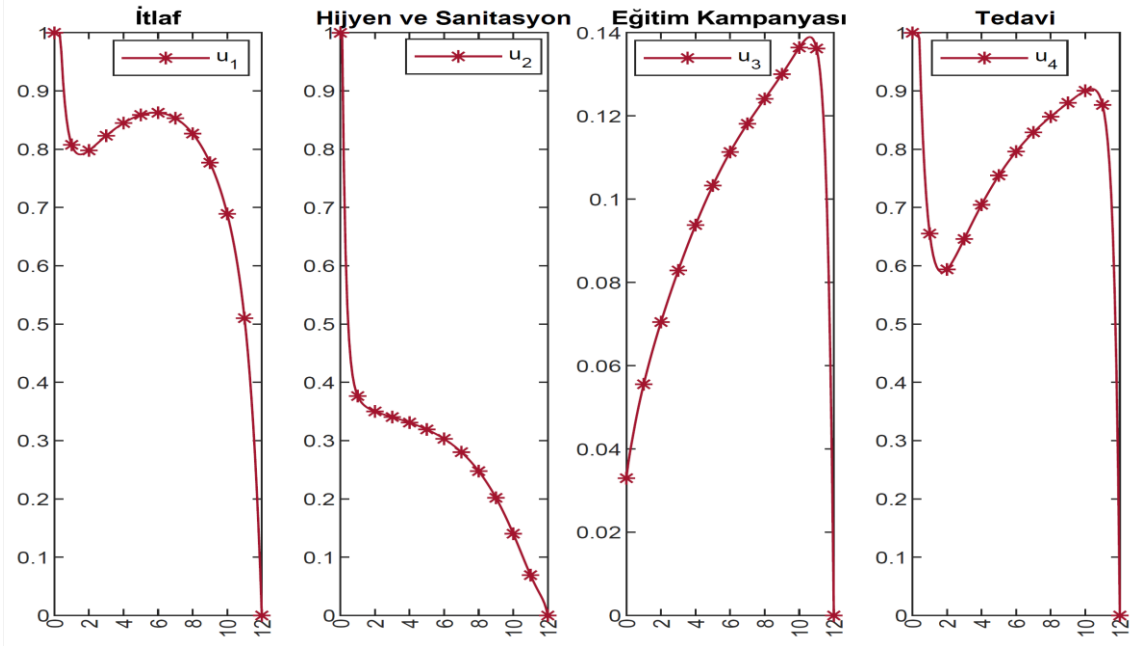
Şekil 7.13: Koyunlar için dörtlü kontrol stratejisi ile kontrolsüz modelin karşılaştırılması.



Şekil 7.14: Bakteriler için dörtlü kontrol stratejisi ile kontrolsüz modelin karşılaştırılması

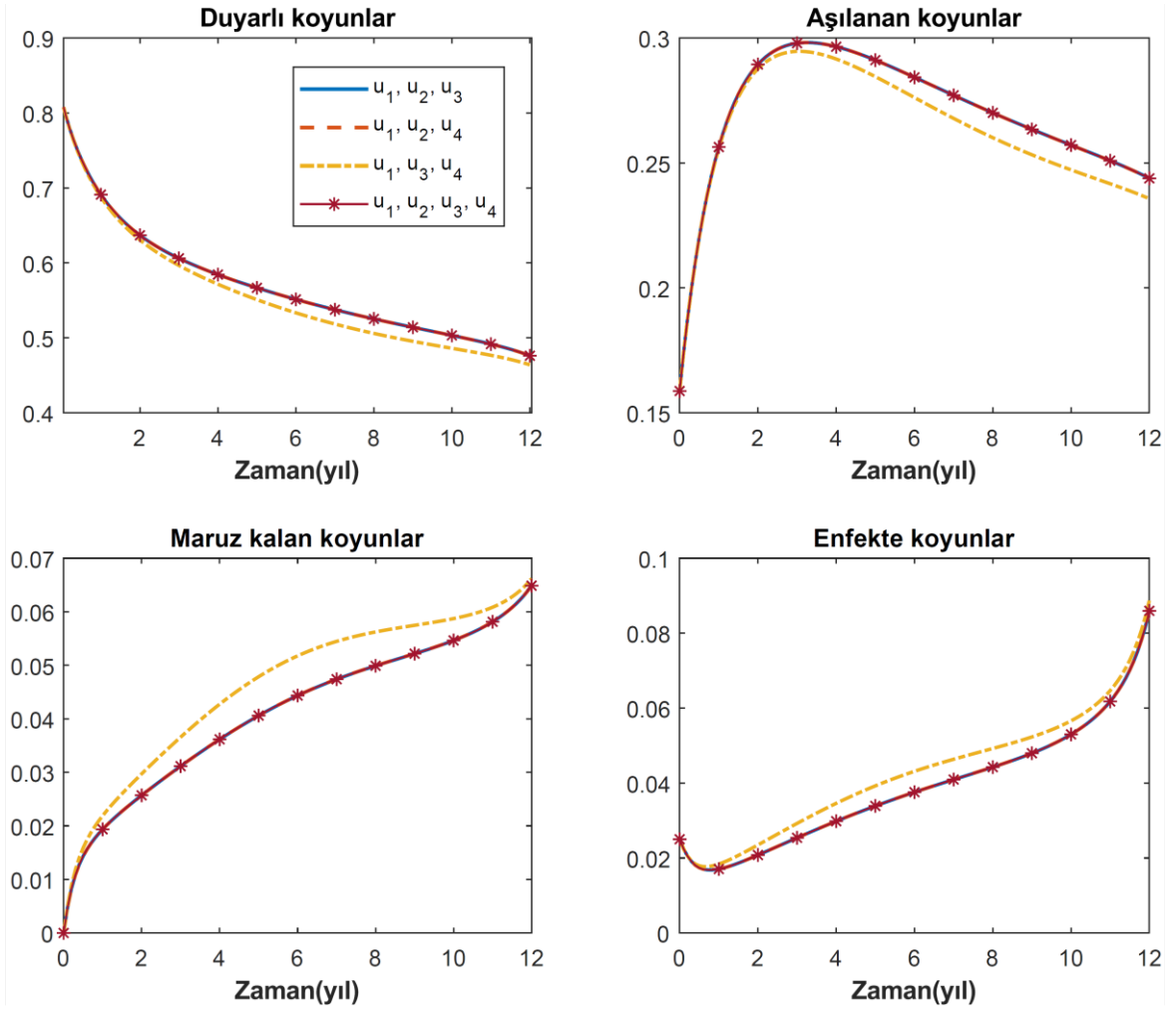


Şekil 7.15: İnsanlar için dörtlü kontrol stratejisi ile kontrolsüz modelin karşılaştırılması.

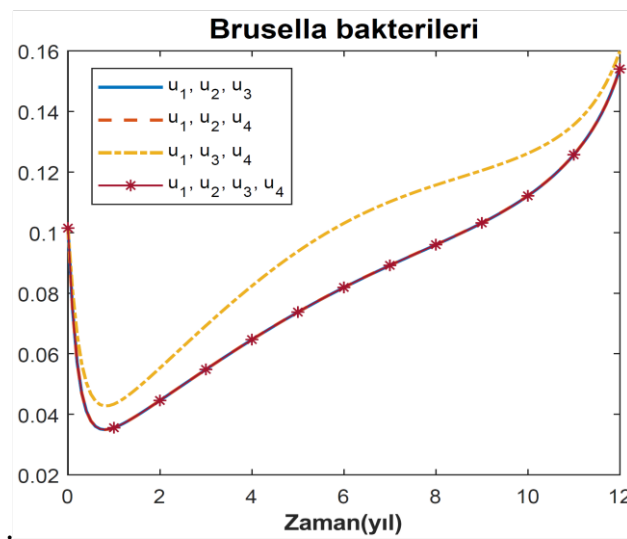


Şekil 7.16: Dörtlü kontrol stratejilerindeki kontrollerin davranışı.

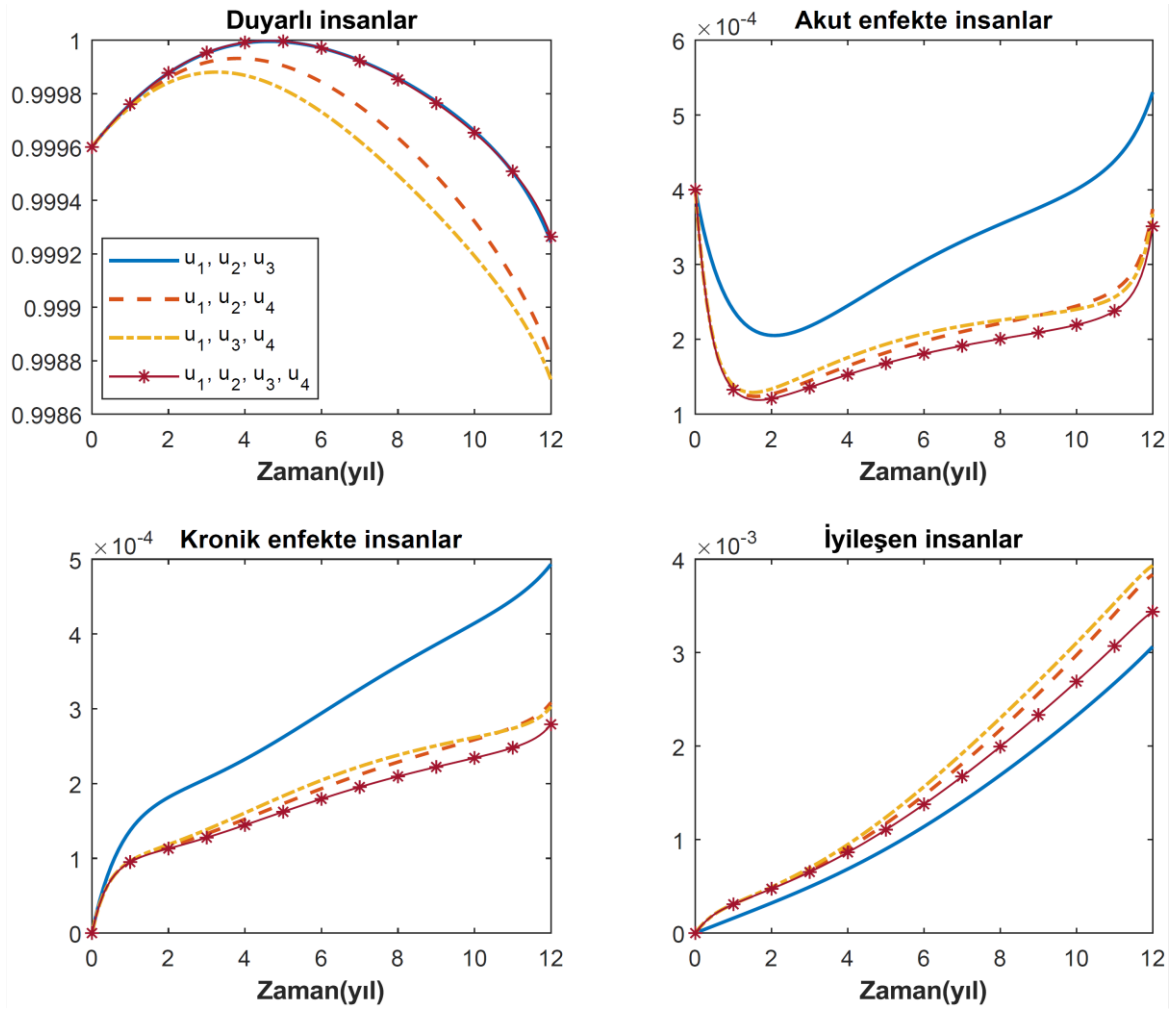
Şekil 7.13, 7.14 ve 7.15 normalleştirilen kesirli bruselloz modeli için önerilen kontrol stratejilerinin etkisini ortaya koymaktadır. Şekil 7.16 uygulanan optimal kontrol fonksiyonların davranışlarını göstermektedir. Önleyici kontrol stratejisi tüm popülasyonlardaki enfeksiyonu azaltmaktadır. Ayrıca, objektif fonksiyonelinin işlevini yerine getirmesiyle istenilen hedeflere ulaşıldığı açıkça görülmektedir. Çünkü objektif fonksiyoneli tanımlanması gereği türler arası bruselloz yayılımını minimize ederken bunun için gerekli olan maliyeti de minimum düzeyde tutması adına amaçlanmıştır. Dikkat edilirse, Şekil 7.4’de verilen tek kontrol stratejisindeki eğitim kampanyası ve tedavi kontrolleri Şekil 7.16’daki grafiklerinden farklıdır. Şekil 7.4’deki tek olarak uygulanan eğitim kampanyası ve tedavi kontrolü neredeyse üst sınıra yakın davranışla uygulanmaktadır. Bu yayılımı kontrol altına almak için doğal bir davranış gibi görünse de kontrollerin son zamana kadar süreç boyunca fazla efor sarfederek üst sınırdaki uygulanması maliyet bakımından istendik bir durum değildir. Çünkü bu kontrollerin popülasyonun tamamına tüm süreç boyunca uygulanması anlamına gelmektedir. Ancak kontroller uygulandıktan bir süre sonra kontrolün davranışının sönümlenmesi ya da başlangıçta etkisiz olsa bile sonradan davranışının açığa çıkması beklenmektedir. Dikkat edilirse Şekil 7.16’daki dörtlü kontrolün birlikte uygulanmasıyla hem yayılım azalmakta hem de kontroller daha az çaba göstermektedir. Bu nedenle, dörtlü kontrol stratejisi hem türler arası bruselloz yayılımını başarılı şekilde kontrol altına aldığından hem de ekonomik bakımdan tek ve ikili kontrol stratejilerine göre daha mantıklıdır. Ancak üçlü kontrol kombinasyonları için elde edilen sayısal simülasyonlar ile dörtlü kontrol stratejisinin sayısal simülasyonları birbirine yakın davranış göstermektedir. Uygulanan dörtlü kontrolün türler arası bruselloz yayılımı için en güçlü strateji olduğunu net bir şekilde ortaya koymak adına en efektif sonuçları veren üçlü kontrol stratejileriyle karşılaştırmalı olarak verilecektir.



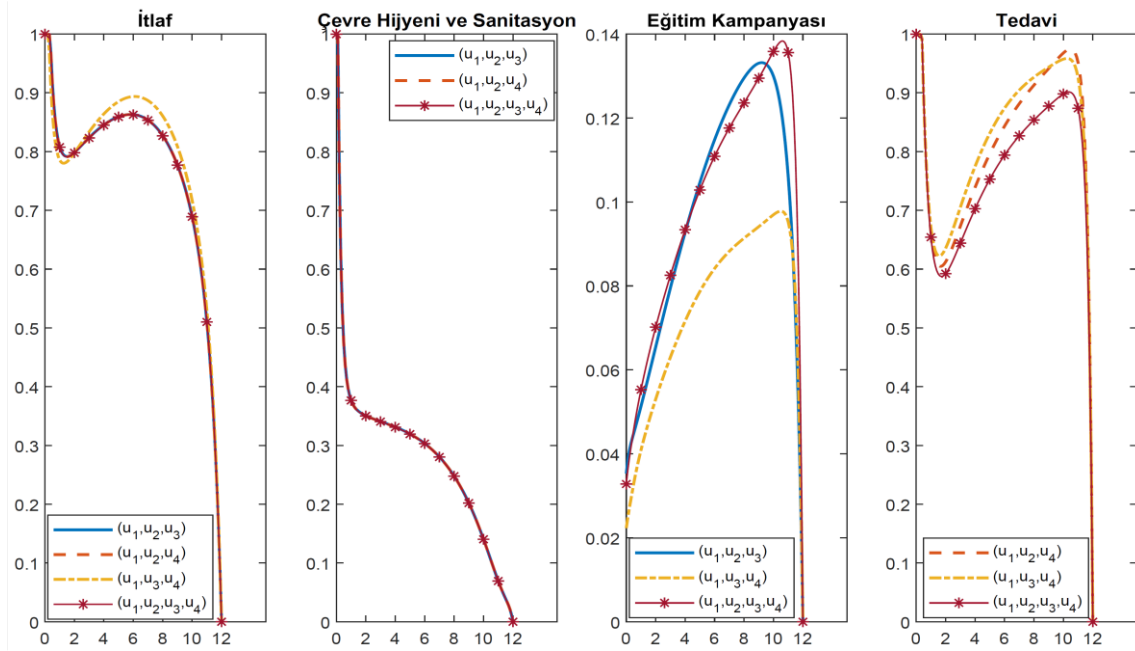
Şekil 7.17: Koyunlar için dördü ve bazı üçlü kontrol stratejilerinin karşılaştırılması.



Şekil 7.18: Bakteriler için dördü ve bazı üçlü kontrol stratejilerinin karşılaştırılması.



Şekil 7.19: İnsanlar için dördü ve bazı üçlü kontrol stratejilerinin karşılaştırılması.



Şekil 7.20: Kontrol stratejilerindeki kontrollerin davranışlarının karşılaştırılması.

Üçlü ve dörtlü kontrol stratejisi karşılaştırıldığında, koyun ve bakteri popülasyonları için sonuçlar sarı eğri ile verilen strateji hariç benzer şekilde gelmektedir. Ancak, insanlar için sonuçlar değişiklik göstermektedir. İtlaf eğitim kampanyası ve tedavi kontrollerinin farklı kombinasyonlardaki cevabı farklılık gösterdiğinden, bu stratejilerden elde edilen sonuçlar da doğal olarak farklıdır. İnsanlar için optimal çözüm mavi ve bordo ile verilen eğriler ile elde edilmektedir. Bu stratejiler dikkatle incelendiğinde bordo ile verilen çözümde enfekte insanlar tedavi sayesinde iyileşmekte ve kronik durumuna geçmemektedir. Böylece, akut ve kronik enfekte insanlar da göz önünde bulundurulduğunda en güçlü stratejinin dört kontrolün birlikte uygulandığı durumda elde edildiği sonucuna varılmaktadır.

Sonuç olarak, Çin'in İç Moğolistan bölgesinde türler arasındaki bruselloz yayılımı için önerilen önleyici kontrol stratejilerinin yayılımı kayda değer ölçüde kontrol altına alabileceği görülmektedir. Bruselloz, insandan insana bulaşmadığı ve gelişmiş ülkelerde görülmediği için COVID-19 salgını kadar yaygın olmasa da, birçok az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkede yayılmaya devam etmektedir. Ciddi anlamda sağlık ve ekonomik yük oluşturmamasının yanı sıra toplumda büyük tahribatlara yol açmaktadır. Bundan dolayı, bruselloz yayılımıyla mücadele hala gündemde olan önemli bir sorundur. Bu tezde kontrol stratejileri Çin'in İç Moğolistan bölgesindeki bruselloz yayılımı için önerilse de, bruselloz karakteristik olarak benzer yolla yayıldığından bu önleyici stratejiler bruselloz yayılımının halen devam ettiği ülkelerde yayılımın önlenmesine yönelik kullanılabilir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tezde, Çin'in İç Moğolistan bölgesindeki veriler kullanılarak ABC türeviyle modellenen türler arası bruselloz yayılımının sistem analizi ve optimal kontrolü ele alınmıştır. Öncelikle, bruselloz yayılım dinamiklerini epidemiyolojik bakış açısıyla gerçekçi bir biçimde gözlemleyebilmek adına literatürdeki mevcut bir matematiksel modelin eksikleri giderilmiştir. Ardından, brusellozun gösterdiği üstel davranışa uygun olarak incelenmesi için birim uygunluğu da dikkate alınarak ABC türeviyle ortaya konmuştur. Geliştirilen kesirli bruselloz modelinin matematiksel analizi yapılmıştır. Bruselloz yayılımını kontrol altına almak amacıyla önerilen kontrol stratejilerinden sayısal anlamda daha gerçekçi sonuçlar elde edilebilmesi için geliştirilen kesirli model normalleştirilmiştir. Optimal kontrol fonksiyonları normalleştirilmiş modele adapte edilerek kesirli optimal kontrol problemi çözülmüştür. Ardından, Çin'in İç Moğolistan bölgesindeki veriler yardımıyla, geliştirilen ve normalleştirilen modellerin parametre değerleri tahmin edilmiştir. Bu parametreler kullanılarak geliştirilen ve normalleştirilen modeller Adams-tipi tahmin-düzeltilme algoritmasıyla çözülmektedir. Ayrıca kesirli mertebeden optimallik sistemi ileri-geri süpürme yöntemiyle birleştirilmiş Adams-tipi tahmin-düzeltilme algoritmasıyla çözülmektedir. Daha sonra farklı kombinasyonlardaki kontrol stratejileri ayrıntılı ve sayısal olarak simüle edilmiştir. Tezin bu kısmında, süreç boyunca elde edilen sonuçlar ve öneriler sunulmaktadır.

- Geliştirilen kesirli bruselloz modeli insanların doğum oranı, ölüm oranı ve iyileşen bölmesine sahip olması gibi çeşitli faktörlerden yayılım dinamikleri hakkında daha belirgin sonuçların elde edilmesini sağlamıştır.
- Yarı-doymuş sabiti, bakterilerin bir dereceye kadar artarak doygunluk seviyesine ulaşması sağlayarak, aşırı çoğalmalarının önüne geçmektedir. Brusella bakterilerinin daha sönümlü davranışı, dolaylı bruselloz yayılımı için önerilen doymuş insidans oranının bilineer insidans oranından daha mantıklı olduğunu ortaya koymuştur.
- Geliştirilen kesirli bruselloz modelinin parametreleri ve kesirli türevin mertebesi tahmin edildiğinde akut enfekte insanlar süreç içerisinde gerçek verilere daha yakın davranış göstermiştir. Yayılım süreci hakkında daha belirgin sonuçlar elde edilmesini sağladığından ABC kesirli türevi bruselloz yayılım dinamiğini daha iyi temsil etmiştir.

- Bruselloz yayılımı için önerilen önleyici kontrol stratejilerinin her birinin yayılımı azaltmadaki başarısı sayısal simülasyonlar yardımıyla karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Bu simülasyonlar, dörtlü kontrol stratejisinin yayılımı güçlü biçimde minimize eden en güçlü strateji olduğunu açıkça ortaya koymuştur. Yani, dörtlü kontrol stratejisinin koyun ve insan sağlığını ve dolayısıyla hastalıktan etkilenen bölgelerdeki ekonomik kalkınmayı etkileyerek sosyal bir yüke neden olan brusellozla mücadelede etkili olabileceğini göstermektedir.
- Optimal kontrol fonksiyonları, normalleştirme sayesinde gerekli maliyeti hesaba katarak daha gerçekçi davranış sergilediğinden, sayısal olarak daha doğru sonuçların elde edilmesini sağlamıştır.

Tezde bruselloz yayılımı, geliştirilen kesirli matematiksel model ile analiz edilmiş ve kontrol stratejilerinin önerilmesiyle sınırlandırılmıştır. Benzer çalışmalara yeni fikirler vermesi bakımından aşağıdaki öneriler sunulmaktadır:

- Modelde bilineer insidans oranıyla temsil edilen doğrudan bruselloz yayılımı farklı bir insidans oranıyla incelenebilir.
- Modelde koyunlar için parametre olarak mevcut olan aşı, yayılımın kontrol altına alınması amacıyla optimal kontrol fonksiyonu olarak düşünülebilir.
- Belirlenen kontrol önlemlerinin uygunluğunu değerlendirmek için bir maliyet–etkinlik analizi yapılabilir.
- İnsanlarda ya da koyunlarda brusellozun başka bir patojenle koenfeksiyon oluşturması durumu incelenebilir.

9. KAYNAKLAR

- [1] M.L. Boschirolì, V. Foulongne ve D. O’Callaghan, “Brucellosis: a worldwide zoonosis”, *Current opinion in microbiology*, vol. 4, pp. 58–64, 2001
- [2] J. Godfroid, A. Cloeckaert, J.P. Liautard, S. Kohler, D. Fretin, K. Walravens, B. Garin–Bastuji ve J.J. Letesson, “From the discovery of the Malta fever's agent to the discovery of a marine mammal reservoir, brucellosis has continuously been a re–emerging zoonosis”, *Veterinary research*, vol. 36, no. 3, pp. 313–326, 2005.
- [3] Z. Yumuk ve D. O’Callaghan, “Brucellosis in Turkey—an overview”, *International Journal Infectious Diseases*, vol. 16 no. 4, pp. 228–35, 2012.
- [4] M.N. Seleem, S.M. Boyle ve N. Sriranganthan, “Brucellosis: A re–emerging zoonosis”, *Veterinary Microbiology*, vol. 140, no. 3–4, pp. 392–398, 2010.
- [5] M. Bosilkovski, F. Keramat ve J. Arapović, “The current therapeutical strategies in human brucellosis”, *Infection*, vol. 49, no. 5, pp. 823–832, 2021.
- [6] M. Gwida, H. Neubauer, Z. İlhan, G. Schmooch, F. Melzer, K. Nöckler, P. Janczyk, H. Tomaso, U. Rösler ve S. Al Dahouk, “Cross–border molecular tracing of brucellosis in Europe”, *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, vol. 35, no. 2, pp. 181–185, 2012.
- [7] M. Pérez–Sancho, T. García–Seco, L. Domínguez ve J. Álvarez, “Control of Animal Brucellosis — The Most Effective Tool To Prevent Human Brucellosis”, in *Updates on Brucellosis*, M. M. Baddour Eds., InTechOpen, 2015, pp. 201–246.
- [8] Ö. Gülaydın, C. Öztürk, İ.H. Ekin, Z. İlhan ve F. İlhan, “Investigation of selected bacterial agents causing sheep abortion in the Van Province by RT–PCR and histopathological methods”, *Acta Veterinaria Brno*, vol. 92, no. 1, pp. 69–77, 2023.
- [9] R. Bagheri Nejad, R.C. Krecek, O.H. Khalaf, N. Hailat, ve A.M. Arenas–Gamboa “Brucellosis in the Middle East: Current situation and a pathway forward”, *PLoS Neglected Tropical Diseases*, vol. 14 no.5:e0008071, 2020.
- [10] World Health Organization, (29 July 2020). Brucellosis [online]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/brucellosis> [Accessed May 23 2024].
- [11] L.L. Matthew ve S.R. Leland, “Brucellosis”, *Infectious Diseases in Clinical Practice*, vol 12, pp. 7–14, 2004.
- [12] D. Bernoulli, “Réflexions sur les avantages de l’inoculation”, *Mercure de Paris*, pp. 173–190, 1760.

- [13] D. Bernoulli, “Essai d’une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole”, *Histoire de l’académie royale des sciences. Avec les mémoires de mathématique & de physique Paris*, pp. 1–45, 1766.
- [14] W.O. Kermack ve A.G. McKendrick, “Contribution to the mathematical theory of epidemics. Proceedings of the royal society of london”, *Series A, Containing papers of a mathematical and physical character*, vol. 115, no. 772, 700–721, 1927.
- [15] W.O. Kermack ve A.G. McKendrick, “Contributions to the mathematical theory of epidemics. II”, *The problem of endemicity. Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences*, vol. 138, no. 834, pp.55–83, 1932.
- [16] W.O. Kermack ve A.G. McKendrick, “Contributions to the mathematical theory of epidemics, part. III”, *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences*, vol. 141, pp. 94–112, 1933.
- [17] F. Ndairou, I Area, J.J. Nieto, C.J. Silva ve D.F.M. Torres, “Mathematical modeling of Zika disease in pregnant women and newborns with microcephaly in Brazil” *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, vol. 41, no 18, pp. 8929–8941, 2018.
- [18] A. Dénes, ve A.B. Gumel, “Modeling the impact of quarantine during an outbreak of Ebola virus disease”, *Infectious Disease Modelling*, vol. 4, pp. 12–27, 2019.
- [19] M. Yavuz, M. Akman, F. Usta ve N. Özdemir, “Effect of the awareness parameter on a fractional-order tuberculosis model” In *AIP Conference Proceedings*, AIP Publishing, İstanbul, 2022, Vol. 2483, No. 1, pp. 1–6
- [20] M. Yavuz ve W.Y.A. Haydar, “A new mathematical modelling and parameter estimation of COVID–19: a case study in Iraq”, *AIMS Bioengineering*, vol. 9, no.4, 2022.
- [21] F. Evirgen, “Transmission of Nipah virus dynamics under Caputo fractional derivative”, *Journal of Computational and Applied Mathematics*, vol. 418, no. 114654, pp. 1–16, 2023.
- [22] N. Becker ve P. Yip, “Analysis of variations in an infection rate”, *Australian Journal of Statistics*, vol. 31, no. 1, pp. 42–52, 1989.
- [23] P.A. Naik, K.M. Owolabi, M. Yavuz ve J. Zu, “Chaotic dynamics of a fractional order HIV–1 model involving AIDS–related cancer cells” *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 140, no. 110272, 2020.
- [24] E.J. Moore, S. Sirisubtawee ve S.A. Koonprasert, “Caputo–Fabrizio fractional differential equation model for HIV/AIDS with treatment compartment”. *Advances in Difference Equations*, vol. 2019, no1, pp. 1–20, 2019.

- [25] B. Daşbaşı, “The Fractional–Order mathematical modeling of bacterial resistance against multiple antibiotics in case of local bacterial infection”, *Sakarya University Journal of Science*, vol. 21, no. 3, pp. 442–453, 2017.
- [26] F. Evirgen, E. Uçar, N. Özdemir, E. Altun ve T. Abdeljawad, “The impact of nonsingular memory on the mathematical model of Hepatitis C virüs”, *Fractals*, vol. 31, no. 04: 2340065, 2023.
- [27] R.R. Musafir, A. Suryanto ve I. Darti, “Optimal control of a fractional–order monkeypox epidemic model with vaccination and rodents culling”, *Results in Control and Optimization*, vol. 14, 100381, 2024.
- [28] D. Yapışkan ve B.B.İ. Eroğlu, “Optimal Strategies to Prevent COVID–19 from Becoming a Pandemic”, in *Mathematical Modeling and Intelligent Control for Combating Pandemics, Springer Optimization and Its Applications*, Z. Hammouch, M. Lahby, and D. Baleanu, Eds., Cham: Springer Nature Switzerland, 2023, pp. 39–55.
- [29] D. Baleanu, M. Hasanabadi, A.M. Vaziri ve A. Jajarmi, “A new intervention strategy for an HIV/AIDS transmission by a general fractional modeling and an optimal control approach”, *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 167:113078, 2023.
- [30] T.A. Yildiz, A. Jajarmi, B. Yildiz ve D. Baleanu, (2020). “New aspects of time fractional optimal control problems within operators with nonsingular kernel”, *Discrete & Continuous Dynamical Systems. Series S*, vol. 13, no. 3, pp. 407–428, 2020.
- [31] E.O. Alzahrani ve M.A. Khan, “Modeling the dynamics of Hepatitis E with optimal control” *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 116, pp. 287–301, 2018.
- [32] S. Rosa ve D.F.M. Torres, “Fractional–order modelling and optimal control of cholera transmission”, *Fractal and Fractional*, vol 5, no. 4:261, 2021.
- [33] Q. Hou, X. Sun, J. Zhang, Y. Liu, Y. Wang ve Z. Jin, “Modeling the transmission dynamics of sheep brucellosis in Inner Mongolia Autonomous Region China”, *Mathematical biosciences*, vol. 242, no. 1, pp. 51–58, 2013.
- [34] M.T. Li, G.Q. Sun, Y.F. Wu, J. Zhang ve Z. Jin, “Transmission dynamics of a multi–group brucellosis model with mixed cross infection in public farm”, *Applied Mathematics and Computation*, vol. 237, pp. 582–594, 2014.
- [35] M. Li, G. Sun, J. Zhang, Z. Jin, X. Sun, Y. Wang ve Y. Zheng, “Transmission dynamics and control for a brucellosis model in Hinggan League of Inner Mongolia, China”, *Mathematical Biosciences and Engineering*, vol. 11, no.5, pp. 1115–1137, 2014.
- [36] G.Q. Sun ve Z.K. Zhang, “Global stability for a sheep brucellosis model with immigration”, *Applied Mathematics and Computation*, vol. 246, 336–345, 2014.

- [37] J. Zhang, Z. Jin, L. Li ve X.D. Sun, “Cost assessment of control measure for brucellosis in Jilin province, China”, *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 104, pp. 798–805, 2017.
- [38] M.T. Li, G.Q. Sun, W.Y. Zhang ve Z. Jin, “Model-based evaluation of strategies to control brucellosis in China”, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 14, no. 3:295, pp.1–15, 2017.
- [39] P.O. Lolika, S. Mushayabasa, C.P. Bhunu, C. Modnak ve J. Wang, “Modeling and analyzing the effects of seasonality on brucellosis infection”, *Chaos, Solitons and Fractals*, vol. 104, pp. 338–349, 2017.
- [40] C. Yang, P.O. Lolika, S. Mushayabasa ve J. Wang, “Modeling the spatiotemporal variations in brucellosis transmission”, *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, vol. 38, pp. 49–67, 2017.
- [41] L. Zhou, M. Fan, Q. Hou, Z. Jin ve X. Sun, “Transmission dynamics and optimal control of brucellosis in Inner Mongolia of China”, *Mathematical Biosciences & Engineering*, vol. 15, no. 2:543, 2018.
- [42] N. Nyerere, L.S. Luboobi, S.C. Mpeshe ve G.M. Shirima, “Mathematical model for brucellosis transmission dynamics in livestock and human populations”, *Communications in Mathematical Biology and Neuroscience*, vol. 2020, no.3, pp. 1–29, 2020.
- [43] G. Q. Sun, M. T. Li, J. Zhang, W. Zhang, X. Pei ve Z. Jin, “Transmission dynamics of brucellosis: Mathematical modelling and applications in China”, *Computational and Structural Biotechnology Journal*, vol. 18, pp. 3843–3860, 2020.
- [44] V. Capasso ve G.Serio, “A generalization of the Kermack–McKendrick deterministic epidemic model”, *Mathematical Biosciences*, vol. 42, no.1–2, pp. 43–61, 1978.
- [45] S. Roy, T.F. McElwain ve Y. Wan, “A network control theory approach to modeling and optimal control of zoonoses: case study of brucellosis transmission in sub-Saharan Africa” *PLoS neglected tropical diseases*, vol. 5, no. 10: e1259, 2011.
- [46] P. Guan, P., W. Wu ve D. Huang", “Trends of reported human brucellosis cases in mainland China from 2007 to 2017: an exponential smoothing time series analysis”, *Environmental health and preventive medicine*, vol. 23, no. 1, pp.1–7, 2018.
- [47] O.J. Peter, “Transmission dynamics of fractional order Brucellosis model using caputo–fabrizio operator”, *International Journal of Differential Equations*, vol. 2020, pp. 1–11, 2020.

- [48] P.O. Lolika ve M. Helikumi, “Dynamics and Analysis of Chronic Brucellosis in Sheep”, *Journal of Advances in Mathematics and Computer Science*, vol.37, no.7, pp. 61–81, 2022.
- [49] S. Ullah, M. Altaf Khan ve M. Farooq, “Modeling and analysis of the fractional HBV model with Atangana–Baleanu derivative”, *The European Physical Journal Plus*, vol. 133, pp. 1–18, 2018.
- [50] M. Jiantang, Z. Weimin, L. Lan, X. Yifan, X. Hongguang, X. Xianchun, L. Qiang, Z. Jingping ve S. Laiyun, *National Bureau of Statistics of China, China Statistical Yearbook*. China: Statistics Press, 2013.
- [51] D. Yapışkan ve B.B.İ. Eroğlu, “Fractional–order brucellosis transmission model between interspecies with a saturated incidence rate”, *Bulletin of Biomathematics*, vol. 2 no.1, pp. 114–132, 2024.
- [52] S.G. Samko, A.A. Kilbas ve O.I. Marichev, *Fractional Integrals and Derivatives – Theory and Applications*, Longhorne Pennsylvania: Gordon and Breach. 1993.
- [53] I. Podlubny, *Fractional Differential Equations*, San Diego: Academic Press, 1999.
- [54] M. Caputo ve M. Fabrizio, “A new definition of fractional derivative without singular kernel”, *Progress in Fractional Differentiation & Applications*, vol. 1, no. 2, pp. 1–13, 2015.
- [55] A. Atangana ve D. Baleanu, “New fractional derivatives with nonlocal and non–singular kernel: theory and application to heat transfer model”, *Thermal Science*, vol. 20, no. 2, pp.763–769, 2020.
- [56] J. Hristov, “On the Atangana–Baleanu derivative and its relation to the fading memory concept: the diffusion equation formulation”, in *Fractional Derivatives with Mittag–Leffler Kernel: Trends and Applications in Science and Engineering*, J.F. Gómez, L. Torres and R.F. Escobar Eds., Switzerland: Springer Cham. 2019, pp. 175–193
- [57] S. Rashid, A.A. El–Deeb, M. Inc, A. Akgül, M Zakarya ve W. Weera, “Stochastic dynamical analysis of the co–infection of the fractional pneumonia and typhoid fever disease model with cost–effective techniques and crossover effects”, *Alexandria Engineering Journal*, vol. 69, pp. 35–55, 2023.
- [58] R. Zarin, E. Bonyah ve M.N. Alam, “Chaos and Multiple Attractors in the Fractional Financial Model”, in *Applications of Fractional Calculus to Modeling in Dynamics and Chaos*, J.F. Gómez–Aguilar and A. Atangana Eds., New York: Chapman and Hall/CRC, 2022, pp. 1–30.

- [59] B. Kanokrat ve S. Moonchai, “Analysis of stability and Hopf bifurcation in a fractional Gauss-type predator-prey model with Allee effect and Holling type-III functional response”, *Advances in Difference Equations*, vol. 2018, pp. 1–20, 2018.
- [60] B. Bandyopadhyay ve S. Kamal, “Stabilization and Control of Fractional Order Systems: A Sliding Mode Approach”, *Switzerland: Springer International Publishing*, vol. 317, pp. 55–68, 2015.
- [61] A.M.A. El-Sayed, “Fractional differential-difference Equations”, *Journal of fractional calculus*, vol. 10, pp. 101–106, 1996.
- [62] D. Matignon, 1996. “Stability results for fractional differential equations with applications to control processing”, *Computational engineering in systems applications*, vol. 2, pp. 963–968, 1996.
- [63] E. Ahmed, A.M.A. El-Sayed ve H.A.A. El Saka, “Equilibrium points, stability and numerical solutions of fractional-order predator-prey and rabies models”, *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, vol. 325, no. 1, pp. 542–553, 2007.
- [64] E. Ahmed, A.M.A. El-Sayed ve H.A. El-Saka, “On some Routh–Hurwitz conditions for fractional order differential equations and their applications in Lorenz, Rössler, Chua and Chen systems”, *Physics Letters A*, vol. 358, no. 1, pp. 1–4, 2006.
- [65] J.M. Last, *A Dictionary of Epidemiology*, 4th edn. New York: Oxford University Press, 2001.
- [66] J.L. Brooke, *Climate change and the course of global history: A rough journey*. Cambridge: Cambridge University Press, 2014.
- [67] F. Brauer ve C. Castillo-Chavez, *Mathematical models in population biology and epidemiology*, 2nd ed. *Texts in Applied Mathematics 40*, New York: Springer, 2012.
- [68] V.H. Badshah, P. Porwal, ve V. Tiwari, “Mathematical modelling and role of dynamics in epidemiology”, *International Journal of Computational Science and Mathematics*, vol. 5, no. 1, pp. 4–10, 2013.
- [69] F. Brauer, C. Castillo-Chavez ve Z. Feng, *Mathematical models in epidemiology*, *Texts in Applied Mathematics 32*, New York: Springer, 2019.
- [70] W.H. Hamer, “The Milroy Lectures on Epidemic disease in England The evidence of variability and of persistency of type”, *The Lancet (Bedford Press)*, vol. 167, no. 4307, pp. 733–739, 1906.
- [71] R. Ross, *Malaria–Prevention, Malaria*, New York: Dutton & company, 1910.

- [72] H.W. Hethcote, “Three basic epidemiological models”, in *Applied Mathematical Ecology*, S.A. Levin, T.G. Hallam and L.J. Gross, Eds., Springer–Verlag, Berlin–Heidelberg–New York, 1989, pp. 119–144.
- [73] G. MacDonald, *The Epidemiology and Control of Malaria*, London:Oxford University Press, 1957.
- [74] P. Van den Driessche, J. Watmough, “Reproduction numbers and sub–threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission”, *Mathematical biosciences*, vol. 180, no. 1–2, pp. 29–48, 2002.
- [75] G. Zaman, Y.H. Kang ve I.H. Jung, “Stability analysis and optimal vaccination of an SIR epidemic model”, *BioSystems*, vol. 93, no. 3, pp. 240–249, 2008.
- [76] D. Yapişkan ve B.B.İ. Eroğlu, “Fractional optimal control of a generalized SIR epidemic model with vaccination and treatment”, in *Fractional Dynamics in Natural Phenomena and Advanced Technologies*, D. Baleanu and J. Hristov Eds., Cambridge Scholars Publishing, 2024, pp. 131–150.
- [77] T. Khan, F.A. Rihan, M. Ibrahim, S. Li, A.M. Alamri ve S.A. AlQahtani, “Modeling different infectious phases of hepatitis B with generalized saturated incidence: An analysis and control”, *Mathematical Biosciences and Engineering*, vol. 21, no. 4, pp. 5207–5226, 2024.
- [78] D.L. DeAngelis, R.A. Goldstein ve R.V. O'Neill, “A model for tropic interaction”, *Ecology*, vol. 56, pp. 881–892, 1975.
- [79] P.H. Crowley ve E.K. Martin, “Functional responses and interference within and between year classes of a dragonfly population”, *Journal of the North American Benthological Society*, vol. 8, no. 3, pp. 211, 1989.
- [80] B. Li, S. Yuan ve W. Zhang, “Analysis on an epidemic model with a ratio–dependent nonlinear incidence rate”, *International Journal of Biomathematics*, vol.4, no. 2, pp. 227–239, 2011.
- [81] D. Avcı, ve M. Yurtoğlu, “An Optimal Vaccination Scenario for COVID–19 Transmission Between Children and Adults”, in *Mathematical Modeling and Intelligent Control for Combating Pandemics, Springer Optimization and Its Applications*, Z. Hammouch, M. Lahby, and D. Baleanu, Eds., Cham: Springer Nature Switzerland, 2023, pp. 93–108.

- [82] D. Yapişkan, M. Yurtoğlu, D. Avcı, B.B.İ. Eroğlu ve E. Bonyah, “A Novel Model for Monkeypox Disease: System Analysis and Optimal Preventive Strategies”, *Iranian Journal of Science*, vol. 47, pp. 1665–1677, 2023.
- [83] L. S. Pontryagin, *Mathematical theory of optimal processes*, London: CRC Press, 1987.
- [84] D.E. Kirk, *Optimal control theory: An Introduction*, Mineola, NY, USA: Dover, 2012.
- [85] A.P. Lemos–Paião, C.J. Silva ve D.F.M. Torres, “An epidemic model for cholera with optimal control treatment”, *Journal of Computational and Applied Mathematics*, vol. 318, pp. 168–180, 2017.
- [86] M.A. Khan, E. Bonyah, Z. Hammouch ve E.M. Shaiful, “A mathematical model of tuberculosis (TB) transmission with children and adults groups: A fractional model”, *AIMS Mathematics*, vol. 5, no. 4, pp. 2813–2842, 2020.
- [87] O.P. Agrawal, “A general formulation and solution scheme for fractional optimal control problems”, *Nonlinear Dynamics*, vol. 38, pp. 323–337, 2004.
- [88] O.P. Agrawal, “A formulation and numerical scheme for fractional optimal control problems”, *Journal of Vibration and Control*, vol. 14, no. 9–10, pp. 1291–1299, 2008.
- [89] R.K. Biswas ve S. Sen, “Fractional optimal control problems with specified final time,” *Journal of Computational and Nonlinear Dynamics*, vol. 6, no. 2, pp. 1–6, 2010.
- [90] D. Baleanu, A. Jajarmi ve M. Hajipour, “A new formulation of the fractional optimal control problems involving Mittag–Leffler nonsingular kernel”, *Journal of Optimization Theory and Applications*, vol. 175, pp. 718–737, 2017.
- [91] G. Bahaa ve A. Atangana, “Necessary and sufficient optimality conditions for fractional problems involving atangana–baleanu’s derivatives”, in *Fractional Derivatives with Mittag–Leffler Kernel: Trends and Applications in Science and Engineering*, J. F. Gomez, L. Torres, ve R. F. Escobar Eds., Springer, Cham, 2019, pp. 13–33,
- [92] B.B.İ. Eroğlu ve D. Yapişkan, “Local generalization of transversality conditions for optimal control problem”. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, vol. 14, no. 3, pp. 310, 2019.
- [93] B.B.İ. Eroğlu ve D. Yapişkan, “Generalized conformable variational calculus and optimal control problems with variable terminal conditions”. *AIMS Mathematics*, vol. 5, no. 2, pp. 1105–1126, 2020.

- [94] M. Farman, A. Akgül, T. Abdeljawad, P.A. Naik, N. Bukhari ve A. Ahmad, “Modeling and analysis of fractional order Ebola virus model with Mittag–Leffler kernel”, *Alexandria Engineering Journal*, vol.61, no.3, pp. 2062–2073, 2022.
- [95] B.B.İ. Eroğlu ve D. Yapişkan, “Comparative Analysis on Fractional Optimal Control of An SLBS Model”. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, vol. 421, no. 114840, pp. 1–17, 2023.
- [96] M. Yurtoğlu ve D. Avcı, “Optimal antivirus strategies for a virus propagation modelled with Mittag–Leffler Kernel”, in *Fractional Dynamics in Natural Phenomena and Advanced Technologies*, D. Baleanu and J. Hristov Eds., Cambridge Scholars Publishing, 2024, pp. 113–130.
- [97] P. Pedregal, *Introduction to Optimization*. USA: Springer Science & Business Media, 245, 2006.
- [98] J.F. Gómez–Aguilar, J.J. Rosales–García, J.J. Bernal–Alvarado, T. Córdova–Fraga ve R. Guzmán–Cabrera, “Fractional mechanical oscillators”, *Revista mexicana de física*, vol. 58, no 4, pp. 348–352, 2012.
- [99] A. Mwasu, A. ve J.M. Tchuente, “Mathematical analysis of a cholera model with public health interventions”, *Biosystems*, vol. 105, no. 3, pp. 190–200, 2011.
- [100] Z. Mukandavire, D.L. Smith ve J.G. Morris Jr., Cholera in Haiti: reproductive numbers and vaccination coverage estimates, *Scientific Reports*, vol. 3:997, 2013.
- [101] R. Gani ve S. Leach, “Transmission potential of smallpox in contemporary populations”, *Nature*, vol. 414, no. 6865, pp. 748–751. 2001.
- [102] C. Fraser ve diğ. “Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings”, *Science*, vol. 324, no. 5934, pp. 1557–1561, 2009.
- [103] H.S. Rodrigues, M.T.T. Monteiro ve D.F.M. Torres, “Sensitivity analysis in a dengue epidemiological model”. In *Conference Papers in Mathematics*, Hindawi Limited, Cape Verde, August, 2013, pp. 1–7.
- [104] N. Chitnis, J.M. Hyman ve J.M. Cushing, “Determining important parameters in the spread of malaria through the sensitivity analysis of a mathematical model,” *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 70, no.5, pp. 1272–1296, 2008.
- [105] M. D. R. De Pinho ve F.N. Nogueira, “On application of optimal control to SEIR normalized models: pros and cons”, *Mathematical Biosciences & Engineering*, vol. 14, no. 1, pp. 111–126, 2016.

- [106] M.D.R. De Pinho, H. Maurer ve H. Zidani, “Optimal control of normalized SIMR models with vaccination and treatment”. *Discrete and Continuous Dynamical Systems–Series B*, vol. 23, no 1 , pp. 79–99, 2018.
- [107] T. Chen, R.K.K. Leung, Z. Zhou, R. Liu, X. Zhang ve L. Zhang, “Investigation of key interventions for shigellosis outbreak control in China”, *PloS one*, vol. 9, no. 4: e95006, 2014.
- [108] T.M. Chen, J. Rui, Q.P. Wang, Z.Y. Zhao, J.A. Cui ve L. Yin, “A mathematical model for simulating the phase–based transmissibility of a novel coronavirus”, *Infectious diseases of poverty*, vol. 9, no. 1, pp. 1–8, 2020.
- [109] J.K.K. Asamoah, F.T. Oduro, E. Bonyah ve B Seidu, “Modelling of rabies transmission dynamics using optimal control analysis”, *Journal of Applied Mathematics*, vol. 2017: 2451237, 2017.
- [110] N. Sharma, R. Singh, J.Singh ve O. Castillo, “Modeling assumptions, optimal control strategies and mitigation through vaccination to zika virüs”, *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 150:111137, 2021.
- [111] M. Sinan, A. Ali, K. Shah, T.A. Assiri ve T.A. Nofal, “Stability analysis and optimal control of COVID–19 pandemic SEIQR fractional mathematical model with harmonic mean type incidence rate and treatment”, *Results in Physics*, vol.22: 103873, 2021.
- [112] P.O. Lolika, S. Mushayabasa, C.P. Bhunu, C. Modnak ve J. Wang, “Modeling and analyzing the effects of seasonality on brucellosis infection”, *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 104, pp. 338–349, 2017.
- [113] N. Nyerere, L. Luboobi, S. Mpeshe ve G. Shirima, Mathematical model for the infectiology of brucellosis with some control strategies. *New Trends in Mathematical Sciences*, vol. 7, no. 4, pp. 387–405, 2019.
- [114] N. Nyerere, L.S. Luboobi, S.C. Mpeshe ve G.M. Shirima, “Optimal control strategies for the infectiology of brucellosis”, *International Journal of Mathematics and Mathematical Sciences*, Vol. 2020:1214391, 2020.
- [115] D.L. Lukes, *Differential Equations: Classical to Controlled*, in: *Mathematics in Science and Engineering*, vol. 162, New York: Academic Press, 1982.
- [116] G. Birkhoff ve G.C.C. Rota, *Ordinary Differential Equations*, 4th ed., New York: John Wiley and Sons, 1989.
- [117] M. Martcheva, *An introduction to mathematical epidemiology*. Vol. 61. New York: Springer, 2015.

- [118] K.N. Nabi, H. Abboubakar ve P. Kumar, “Forecasting of COVID–19 pandemic: From integer derivatives to fractional derivatives” *Chaos, Solitons & Fractals*, vol 2020, no. 141: 110283, 2020.
- [119] A. Oname, M. Abbas ve C.P. Onyenegecha, “A fractional–order model for COVID–19 and tuberculosis co–infection using Atangana–Baleanu derivative”, *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 2021, no.153: 111486, 2021.
- [120] S. Rezapour, H. Mohammadi ve M.E. Samei, “SEIR epidemic model for COVID–19 transmission by Caputo derivative of fractional order”, *Advances in difference equations*, vol. 2020, pp. 1–19, 2020.
- [121] M. Vellappandi, P. Kumar ve V. Govindaraj, “Role of fractional derivatives in the mathematical modeling of the transmission of Chlamydia in the United States from 1989 to 2019”, *Nonlinear Dynamics*, vol. 111, no. 5, 4915–4929, 2023.
- [122] R. Almeida N.R. Bastos ve M.T.T. Monteiro, “A fractional Malthusian growth model with variable order using an optimization approach”, *Statistics, Optimization and Information Computin*, vol. 6, no. 1, pp. 4–11, 2018.
- [123] A.A. Hamou, E. Azroul, Z. Hammouch ve A.L. Alaoui, “Chapter 14 – Dynamical investigation and simulation of an incommensurate fractional–order model of COVID–19 outbreak with nonlinear saturated incidence rate”, in *Fractional Order Systems and Applications in Engineering, Advanced Studies in Complex Systems*, D. Baleanu, V.E. Balas, P. Agarwal, Eds., Academic Press, 2023, pp. 245–265.
- [124] D. Baleanu, A. Jajarmi, S.S. Sajjadi ve D. Mozyrska, “A new fractional model and optimal control of a tumor–immune surveillance with non–singular derivative operator”, *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, vol. 29, no. 8, 2019.
- [125] I. Ameen, D. Baleanu ve H.M. Ali, “An efficient algorithm for solving the fractional optimal control of SIRV epidemic model with a combination of vaccination and treatment”, *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 137:109892, 2020.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Dilara YAPIŞKAN

Öğrenim Bilgileri

Derece	Okul/Program	Yıl
Y. Lisans	Balıkesir Üniversitesi/Matematik	2016–2019
Lisans	Balıkesir Üniversitesi/Matematik	2010–2015
Lise	Muharrem Hasbi Anadolu Lisesi	2006–2010

Yayın Listesi:

B.B.İ. Eroğlu and D. Yapişkan, “Local generalization of transversality conditions for optimal control problem”. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, vol. 14, no.3, pp. 310, 2019.

B.B.İ. Eroğlu and D. Yapişkan, “Generalized conformable variational calculus and optimal control problems with variable terminal conditions”. *AIMS Mathematics*, vol. 5, no.2, pp. 1105–1126, 2020.

B.B.İ. Eroğlu and D. Yapişkan, “Comparative Analysis on Fractional Optimal Control of An SLBS Model”. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, vol. 421, no. 114840, pp. 1–17, 2023.

D. Yapişkan, M. Yurtoğlu, D. Avcı, B.B.İ. Eroğlu and E. Bonyah, “A Novel Model for Monkeypox Disease: System Analysis and Optimal Preventive Strategies”, *Iranian Journal of Science*, vol. 47, pp. 1665–1677, 2023.

D. Yapişkan and B.B.İ. Eroğlu, “Fractional–order brucellosis transmission model between interspecies with a saturated incidence rate”, *Bulletin of Biomathematics*, vol. 2 no.1, pp. 114–132, 2024. [Tezden türetilmiştir]

Uluslararası yayınevleri tarafından yayımlanmış kitap bölümleri:

B.B.İ. Eroğlu and D. Yapişkan, “Optimal Strategies to Prevent COVID–19 from Becoming a Pandemic”, in *Mathematical Modeling and Intelligent Control for Combating Pandemics, Springer Optimization and Its Applications*, Z. Hammouch, M. Lahby, and D. Baleanu, Eds., Cham: Springer Nature Switzerland, 2023, pp. 39–55.

D. Yapişkan and B.B.İ. Eroğlu, “Fractional optimal control of a generalized SIR epidemic model with vaccination and treatment”, in *Fractional Dynamics in Natural Phenomena and Advanced Technologies*, D. Baleanu and J. Hristov Eds., Cambridge Scholars Publishing, 2024, pp. 131–150.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler:

B.B.İ. Eroğlu and D. Yapişkan, “Conformable Fractional Optimal Control Problem with Transversality Condition,” *The First International Conference on Applied Mathematics in Engineering (ICAME’18)*, Balıkesir, Turkey, June 27–29, 2018 (Özet Bildiri/Sözlü Sunum).

B.B.İ. Eroğlu and D. Yapişkan, “Fractional Optimal Control Problem For A Delayed Computer Virus Propagation,” *The Second International Conference on Applied Mathematics in Engineering (ICAME’21)*, Balıkesir, Turkey, September 1–3, 2021. (Özet Bildiri/Sözlü Sunum).

B.B.İ. Eroğlu and D. Yapişkan, “An optimal control strategy to prevent the spread of COVID–19”, *The 5th International E–Conference on Mathematical Advances and Applications (ICOMAA–2022)*, Yıldız Technical University, Turkey, May, 11–14, 2022. (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum).

B.B.İ. Eroğlu and D. Yapişkan, “An optimal control strategy for an H1N1 model”, *The Sixth International Conference on Computational Mathematics and Engineering Sciences (CMES–2022)*, Ordu, Turkey, May, 20–22, 2022. (Özet Bildiri/Sözlü Sunum).

B.B.İ. Eroğlu and D. Yapişkan, “An Optimal Vaccination Strategy for the Smallpox Model”, *6th International Conference on Mathematics An Istanbul Meeting for World*

Mathematicians (ICOM–2022), İstanbul, Turkey, June, 21–24, 2022. (Özet Bildiri/Sözlü Sunum).

D. Yapışkan, D. Avcı, B.B.İ. Eroğlu, and D.F.M. Torres. “System Analysis of a New Model for Fear Propagation”, *The International Meeting on Applied Mathematics in Errachidia (IMAME’2024)*, Errachidia, Morocco, April 22–25, 2024. (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)

B.B.İ. Eroğlu and D. Yapışkan, “Türler Arası Bir Bruselloz Yayılım Modelinin Geliştirilmesi”, *VIII. Ulusal Biyomühendislik Kongresi (BEC2024)*, Manisa, Türkiye, Mayıs 16–18, 2024. (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) **[Tezden türetilmiştir]**

D. Yapışkan and B.B.İ. Eroğlu, “Optimal culling strategy for the fractional–order brucellosis transmission model”, *The Eighth International Conference on Computational Mathematics and Engineering Sciences (CMES–2024)*, Şanlıurfa, Turkey, May 17–19, 2024. (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) **[Tezden türetilmiştir]**

Projeler:

D. Yapışkan (B.B.İ. Eroğlu), Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen, 2018/022 proje numaralı, “Uyumlu Kesirli Sistemlerin Optimal Kontrolü (Yüksek Lisans Tez Projesi)”, (Bursiyer).

D. Yapışkan (B.B.İ. Eroğlu ve Z. İlhan), TÜBİTAK (ARDEB) tarafından desteklenen, 123F419 proje numaralı, “Atangana–Baleanu Kesirli Türeviyle Modellenen Türler Arası Bruselloz Yayılımının Sistem Analizi ve Optimal Kontrolü (1002–A Hızlı Destek Projesi)”, (Bursiyer).

Sertifikalar:

“Temel MATLAB Eğitimi” Balıkesir Üniversitesi Sürekli Eğitim Merkezi, 16–20 Ağustos, 2022.

“Uygulamalı MATLAB Eğitimi” Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, TÜBİTAK 2237–A Bilimsel Eğitim Etkinlikleri Desteği Programı, 4–7 Temmuz, 2022.

“Summer School Turkey” Kadir Has University, in the framework of the Erasmus+ Project 2019–1–TR01–KA203–077194, 25 Temmuz–05 Ağustos, 2022.

“The 1st Immersive Week 2023/2024”, University of Aveiro, November 6–10, 2023.

“The 3rd Annual Meeting of DMat–UA PhD Students” University of Aveiro, December 12, 2023.

Ödüller:

TÜBİTAK Uluslararası Bilimsel Yayın Teşvik Ödülü (2019)–Mathematical Modelling of Natural Phenomena

TÜBİTAK 2211–A Genel Yurt İçi Doktora Burs Programı Bursiyerliği

TÜBİTAK Uluslararası Bilimsel Yayın Teşvik Ödülü (2023)–Journal of Computational and Applied Mathematics

Balıkesir Üniversitesi ERASMUS+ Öğrenci Öğrenim Hareketliliği Hibesi

Uluslararası Deneyim:

Taking office in the organization of The International Conference on Applied Mathematics in Engineering (ICAME’18).

Taking office in the organization of The International Conference on Applied Mathematics in Engineering (ICAME’21).

ERASMUS+ Student Mobility for Studies–University of Aveiro/Department of Mathematics (September 2023–June 2024).

Member of Center for Research & Development in Mathematics and Applications (CIDMA)–University of Aveiro (2023–2024).