

T.C.
İstanbul
YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI



Biyolojik Yayılımların Matematiksel Modelleme ve Simülasyonları

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Esranur ŞEN

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Diyadin CAN

İSTANBUL

Ocak 2024

T.C.
İstanbul
YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kabul Onay

Biyomedikal Mühendisliği Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 25.01.2024

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Diyadin CAN
İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Dr. Öğr. Üyesi Diyadin CAN
İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi

Prof. Dr. Ertan GÜDEKLİ
İstanbul Üniversitesi

Doç. Dr. Sezen CANIM ATEŞ
İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi

Etik Beyan

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

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

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

25 / 01 / 2024

Esranur ŞEN

Teşekkür

Yüksek lisans eğitimim ve bu çalışmam sürecinde bana yol gösterip, araştırmanın yürütülmesi sürecinde beni aydınlatan, desteğini ve tecrübelerini benimle paylaşan sayın hocam Dr.Öğr.Üyesi Diyadin CAN teşekkürlerimi sunarım ve her zaman yanımda olan başta sevgili babam ve annem olmak üzere tüm aileme destek ve yardımları için teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

Kabul Onay.....	i
Etik Beyan.....	ii
Teşekkür	iii
İÇİNDEKİLER	iv
Sembol ve Kısaltma Listesi	vi
Şekil ve Grafik Listesi.....	vii
Tablo Listesi	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Bulaşıcı hastalıkların matematiksel modellemesi	4
2.2 Epidemiyolojide modelleme	7
2.2.1 Tarihçe	8
2.3 Matematiksel Modelleme Çeşitleri	9
2.3.1 Veriye Dayalı Modeller	10
2.3.2 Mekanizma odaklı modeller	11
2.3.3 Diferansiyel Denklem Modelleri	12
2.3.4 Aracı Tabanlı Modeller.....	12
2.4 Matematiksel Modellerin Avantaj ve Dezavantajları.....	13
2.4.1 Veriye Dayalı Modeller	13
2.4.2 Diferansiyel Denklem Modelleri	13
2.4.3 Aracı Tabanlı Modeller.....	13
2.5 Deterministik ve Stokastik Modeller	14
2.5.1 Deterministik modeller	15
2.5.2 Dinamik ve Statik modellemeler	16
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	18
3.1 Diferansiyel Denklemler	18
3.1.1 Diferansiyel Denklem Sistemleri.....	19
3.2 Wolfram Mathematica.....	21
3.2.1 Notebook arayüzü	22
4. BULGULAR.....	23
4.1 SI Modeli.....	24
4.2 SIS Modeli.....	29
4.3 SIR Modeli	33
4.4 SVIR Modeli	37
4.5 SIQR Modeli	42
4.6 SPIR Modeli.....	45

5. TARTIŞMA VE SONUÇ	55
5.1 Sonuç.....	55
5.2 Öneriler.....	56
KAYNAKÇA.....	58
ÖZGEÇMİŞ.....	61



Sembol ve Kısaltma Listesi

S	Susceptible (Hassas, Duyarlı)
I	Infected (Hasta, Enfekte)
E	Exposed (Kuluçkada olan)
R	Recovery (İyileşen)
M	Pasif bağışıklık sahibi
V	Vaccinated (aşılanan)
N, n	Toplam popülasyon sayısı



Şekil ve Grafik Listesi

Şekil 2-1: (a) Üstel büyüme (b) Yarı-log grafiği	6
Şekil 2-2: Matematiksel modelleme şeması [20].....	10
Şekil 3-1: Örnekte verilen denklem sisteminin bazı özel çözüm eğrileri	21
Şekil 4-1: SI modelinin şematik gösterimi.....	25
Şekil 4-2: $(n, \beta)=(100\ 000, 0.2)$ için birey sayıları	28
Şekil 4-3: $(n, \beta)=(100\ 000, 0.4)$ için birey sayıları	28
Şekil 4-4: SIS modelinin şematik gösterimi	29
Şekil 4-5: $(n, \beta, \gamma)=(100\ 000, 0.3, 0.16)$ için birey sayıları	30
Şekil 4-6: $(n, \beta, \gamma)=(100\ 000, 0.4, 0.16)$ için birey sayıları	30
Şekil 4-7: $(n, \beta, \gamma)=(100\ 000, 0.6, 0.16)$ için birey sayıları	31
Şekil 4-8: $(n, \beta, \gamma)=(100\ 000, 0.8, 0.16)$ için birey sayıları	31
Şekil 4-9: $(n, \beta, \gamma)=(100\ 000, 0.4, 0.1)$ için birey sayıları	32
Şekil 4-10: $(n, \beta, \gamma)=(100\ 000, 0.4, 0.2)$ için birey sayıları	32
Şekil 4-11: $(n, \beta, \gamma)=(100\ 000, 0.4, 0.25)$ için birey sayıları	33
Şekil 4-12: SIR modelinin şematik gösterimi.....	34
Şekil 4-13: SIR modelinde $(n, \beta, \gamma)=(100\ 000, 0.5, 0.16)$ için birey sayıları	35
Şekil 4-14: SIR modelinde $(n, \beta, \gamma)=(100\ 000, 0.5, 0.2)$ için birey sayıları	36
Şekil 4-15: SIR modelinde $(n, \beta, \gamma)=(100\ 000, 0.5, 0.3)$ için birey sayıları	36
Şekil 4-16: SIR modelinde $(n, \beta, \gamma)=(100\ 000, 0.5, 0.1)$ için birey sayıları	37
Şekil 4-17: SIR modelinde $(n, \beta, \gamma)=(100\ 000, 0.5, 0.016)$ için birey sayıları	37
Şekil 4-18: SVIR modelinin şematik gösterimi	38
Şekil 4-19: SVIR modelinde $(n, \beta, \gamma, \nu)=(100\ 000, 0.5, 0.16, 0.15)$ için birey sayıları.....	39
Şekil 4-20: SVIR modelinde $(n, \beta, \gamma, \nu)=(100\ 000, 0.5, 0.16, 0.2)$ için birey sayıları.....	40
Şekil 4-21: SVIR modelinde $(n, \beta, \gamma, \nu)=(100\ 000, 0.5, 0.16, 0.25)$ için birey sayıları.....	40
Şekil 4-22: SVIR modelinde $(n, \beta, \gamma, \nu)=(100\ 000, 0.5, 0.16, 0.3)$ için birey sayıları	41

Şekil 4-23: SVIR modelinde $(n, \beta, \gamma, v)=(100\ 000, 0.5, 0.16, 0.35)$ için birey sayıları	41
Şekil 4-24: SVIR modelinde $(n, \beta, \gamma, v)=(100\ 000, 0.5, 0.16, 0.40)$ için birey sayıları	41
Şekil 4-25: SIQR modelinin şematik gösterimi	42
Şekil 4-26: SIQR modelinde $(n, \beta, \gamma_1, \gamma_2, qr)=(100\ 000, 0.5, 0.16, 0.1, 0.16)$ için birey sayıları	43
Şekil 4-27: SIQR modelinde $(n, \beta, \gamma_1, \gamma_2, qr)=(100\ 000, 0.5, 0.16, 0.1, 0.5)$ için birey sayıları	44
Şekil 4-28: SIQR modelinde $(n, \beta, \gamma_1, \gamma_2, qr)=(100\ 000, 0.5, 0.16, 0.1, 0.8)$ için birey sayıları	44
Şekil 4-29: SPIR modelinin şematik gösterimi.....	45
Şekil 4-30: SPIR modelinde $(n, \beta, p, \gamma_1, \gamma_2)=(100\ 000, 0.5, 0.4, 0.16, 0.1)$ için birey sayılarının değişimi.....	46
Şekil 4-31: SPIR modelinde $(n, \beta, p, \gamma_1, \gamma_2)=(100\ 000, 0.5, 0.1, 0.16, 0.1)$ için birey sayılarının değişimi.....	46
Şekil 4-32: SEIR modelinin şematik gösterimi	47
Şekil 4-33: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma)=(100\ 000, 0.5, 3, 0.16)$ için birey sayılarının değişimi	48
Şekil 4-34: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma)=(100\ 000, 0.5, 1, 0.16)$ için birey sayılarının değişimi	49
Şekil 4-35: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma)=(100\ 000, 0.6, 3, 0.16)$ için birey sayılarının değişimi	49
Şekil 4-36: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma)=(100\ 000, 0.8, 3, 0.16)$ için birey sayılarının değişimi	50
Şekil 4-37: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma)=(100\ 000, 5, 3, 0.16)$ için birey sayılarının değişimi..	50
Şekil 4-38: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma)=(100\ 000, 0.5, 0.16, 3)$ için birey sayılarının değişimi	51
Şekil 4-39: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma)=(100\ 000, 0.5, 0.2, 3)$ için birey sayılarının değişimi ..	51

Şekil 4-40: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma)=(100\ 000, 0.5, 0.25, 3)$ için birey sayılarının değişimi	52
Şekil 4-41: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma)=(100\ 000, 0.5, 0.3, 3)$ için birey sayılarının değişimi	52
Şekil 4-42: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma)=(100\ 000, 0.5, 0.35, 3)$ için birey sayılarının değişimi	53
Şekil 4-43: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma)=(100\ 000, 0.5, 0.16, 3)$ için birey sayılarının değişimi	53
Şekil 4-44: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma)=(100\ 000, 0.5, 0.16, 5)$ için birey sayılarının değişimi	54
Şekil 4-45: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma)=(100\ 000, 0.5, 0.16, 10)$ için birey sayılarının değişimi	54

Tablo Listesi

Tablo 2-1: Sağlık ekonomisi değerlendirmesinde kullanılan matematiksel model türlerinin sınıflandırılması	14
Tablo 4-1: Popülasyon sınıfları ve anlamları.....	23
Tablo 4-2: Parametrelerin anlamları	23



ÖZET

Biyolojik Yayılımların Matematiksel Modelleme ve Simülasyonları

Esranur ŞEN

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Diyadin CAN

Ocak 2024, 61 sayfa

Bulaşıcı hastalıklar tarih boyunca insanları korkutmuş ve sosyal hayatı etkilemiştir. Bu bağlamda, tedavi teknikleri dışında koruyucu hekimlik de ön plana çıkmıştır. Bulaşıcı hastalıkların yayılım şekilleri ve hızları bilindiği takdirde pek çok sosyal problemin önüne geçilebileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada, öncelikli olarak, bulaşıcı hastalıkların yayılımları ile ilgili varsayılmış matematiksel modeller incelenecektir. Literatürde bu tür modellerin birer diferansiyel denklem sistemi olduğu görülmektedir. Mevcut modellerin incelemelerinin ardından bu teorik modellerin (analitik veya nümerik) çözümleri ve çözümlerin simülasyonları incelenecektir. Bu çözümler yorumlanarak literatüre katkıda bulunulma hedeflenmektedir. Öte yandan bu çalışmanın sağlık ve mühendislik bilimlerine katkısı da ayrıca incelenecektir.

Yapmayı planladığımız çalışmanın benzerleri, özellikle Covid-19 pandemisinin de etkisi ile, son zamanlarda yoğun olarak çalışılmaya başlanmıştır. Yapılmış olan çalışmaların bir kısmının teorik çalışma olmayıp durum analizinden öteye geçmemekte olduğu, bir kısmının bizim de yaptığımıza benzer şekilde model geliştirme veya mevcut modelleri analiz etme, bir kısmının ise yapılmış modelleri bulaşıcı hastalıkların yayılma hızı ile ilişkilendirerek bir tür fenomenolojik çalışma şeklinde olduğu görülmektedir. Çalışmamızın özgün amacı, aşı faktörünü içeren modellere yoğunlaşmak ve aşı durumunda genel bir inceleme yapmaktır.

Anahtar Kelimeler: *Biyolojik Yayılım, Epidemik Modeller, Matematiksel Yayılım.*

ABSTRACT

Mathematical Modelling and Simulations of Biological Propagations

Esranur ŞEN

Istanbul Yeni Yuzyil University, Science and Engineering Institute

Master Thesis, Biomedical Engineering Department

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Diyadin CAN

January 2024, 61 pages

Infectious diseases have frightened people and affected social life throughout history. In this context, preventive medicine has also come to the fore in addition to treatment techniques. It is thought that many social problems can be prevented if the spread patterns and speeds of infectious diseases are known.

In this study, primarily hypothesized mathematical models regarding the spread of infectious diseases will be examined. In the literature, it is seen that such models are systems of differential equations. Following the examination of existing models, the (analytical or numerical) solutions of these theoretical models and simulations of the solutions will be examined. It is aimed to contribute to the literature by interpreting these solutions. On the other hand, the contribution of this study to health and engineering sciences will also be examined.

Studies similar to the work we plan to do have begun to be intensively studied recently, especially with the impact of the Covid-19 pandemic. It is seen that some of the studies done are not theoretical studies and do not go beyond situation analysis, some of them are in the form of developing models or analyzing existing models similar to what we do, and some of them are in the form of a kind of phenomenological study by associating the models made with the spread rate of infectious diseases. The specific purpose of our study is to focus on models that include the vaccine factor and to make a general review of the vaccine situation.

Keywords: *Biological Propagation, Epidemic Models, Mathematical Propagation.*

1. GİRİŞ

1666 yılında "pandemi" terimi ilk kez bir ülkede sürekli yayılan bir hastalığı tanımlamak için kullanılmıştır. Salgın ve pandemik kelimeleri 17. ve 18. yüzyıllarda birçok sosyal ve tıbbi bağlamda geniş çapta ve sıklıkla alternatif olarak kullanıldı. Ancak zamanla terminoloji geliştikçe yeni kavramlar ortaya çıktı. Endemik, salgın ve pandemik terimleri, bir hastalığın artık öncekiyle karşılaştırıldığında ne kadar sık ve coğrafi olarak yaygın olduğunu ifade etmekte kullanılmaktadır. Bunlar yalnızca enfeksiyonları tanımlamak için kullanılmaz; aynı zamanda kanser ve hipertansiyon gibi bulaşıcı olmayan durumları tanımlamak için de kullanılırlar. Bu terimleri birbirinden ayırmak için, endemik bir hastalığın aynı bölgedeki bir popülasyonu etkilediğini söyleyebiliriz; bu bir kasaba, bir ülke, hatta bir kıta olabilir. Salgın, sağlık sorunuyla başvuran kişilerin sayısında beklenmedik bir artış olması veya yeni bir yerde vakaların ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır. Salgın, beklenen endemisitesinden daha geniş bir coğrafi alana yayılan bir hastalık salgınıdır. Pandemi birden fazla kıtaya yayılan bir salgındır [1] [2].

Pandemilerin ortaya çıkmasının ve ortaya çıkma olasılığının artmasının birçok nedeni vardır. İklim değişikliği, vektörlerinin ortamını etkileyerek zoonotik enfeksiyonların bulaşması üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Artan insan nüfusuna bağlı olarak artan arazi kullanımı da bu vektörlerin dağılımını değiştirmektedir. Yıllar geçtikçe artan hayvan-insan teması, zoonotik enfeksiyonların insanlara bulaşma riskini artırmıştır. Üstelik antimikrobiyal direnç, gelecekteki bir pandeminin potansiyelini artıran başlıca nedenlerden biridir. Mikroorganizmaların biyolojik silah olarak kullanılma potansiyeli aynı zamanda gelecekte bir pandeminin ortaya çıkma olasılığını da artırmaktadır. Ayrıca sağlık çalışanlarının yetersizliği ve hazırlıksız sağlık sistemleri, bir pandeminin ortaya çıkması durumunda durumu kontrol altına alma yeteneğini etkilemektedir [3].

Bulaşıcı hastalıklar, geniş bir coğrafi alanda hastalık ve ölüm oranlarını büyük ölçüde artırabilen ve önemli ekonomik, sosyal ve politik bozulmalara neden olabilen büyük ölçekli bulaşıcı hastalık salgınlarıdır. Artan seyahat seçenekleri, entegrasyon, kentleşme, arazi kullanımındaki değişiklikler ve doğal çevrenin daha fazla sömürülmesi nedeniyle pandemi olasılığının geçtiğimiz yüzyılda arttığını göstermektedir. Bu eğilimler gelecekte de muhtemelen devam edecek ve yoğunlaşacaktır [4].

Uluslararası toplum, pandeminin etkilerine hazırlanmak ve etkilerini hafifletmek konusunda son zamanlarda ilerleme kaydetmiştir. 2003'teki ciddi akut solunum yolu sendromu (SARS) salgını ve kuş gribinin oluşturduğu tehditle ilgili artan endişeler, birçok ülkenin pandemik planlar yapmasına yol açtı. Güncellenen Uluslararası Sağlık Düzenlemelerini tarafından uygulamaya konulan çerçeve, 2009 grip salgını sırasında daha koordineli bir küresel müdahaleye katkıda bulunmuştur [5].

Bu gelişmelere rağmen, küresel salgına hazırlık konusunda önemli boşluklar ve zorluklar mevcuttur. Başta 2014 Batı Afrika Ebola salgını olmak üzere çok sayıda salgın, hastalığın zamanında tespiti, temel bakımın mevcudiyeti, temaslıların takibi, karantina ve izolasyon prosedürleri ve küresel koordinasyon ve müdahale seferberliği de dahil olmak üzere sağlık sektörü dışındaki hazırlıklarla ilgili boşlukları ortaya çıkarmıştır. Bu boşluklar özellikle kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda belirgindir ve nispeten yerel salgınlar sırasında zorluklara yol açmış, tam teşekküllü bir küresel salgın sırasında neler olabileceğine dair korkunç sonuçlar doğurmuştur [6].

Pandeminin tanımı öncelikle coğrafi olduğundan, her biri kendi ciddiyetine, sıklığına ve diğer hastalık özelliklerine sahip olan birden fazla, farklı olay türünü ve halk sağlığı tehditlerini bir arada gruplandırır. Pandemik tehditlerin çeşitliliği, patojenlerin büyük çeşitliliği ve bunların insanlarla etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Patojenler, hastalık bulaşma mekanizması ve dinamikleri, şiddeti ve ilişkili hastalıkların ayırt edilebilirliği dahil olmak üzere birçok boyutta farklılık gösterir. Bunlar ve diğer faktörler, vakaların hızlı bir şekilde tanımlanıp kontrol altına alınacağını veya bir salgının yayılıp yayılmayacağını belirler. Sonuç olarak, pandemik potansiyeli olan patojenler, potansiyel sağlık, ekonomik ve sosyopolitik etkilerinin yanı sıra hafifletme için gerekli kaynaklar, kapasiteler ve stratejiler açısından da büyük farklılıklar göstermektedir [7].

Enfekte olan ve olmayan popülasyonlar arasındaki etkileşimi azaltmaya yönelik yöntemler arasında hasta izolasyonu, karantina, sosyal mesafe uygulamaları, okulların kapatılması, kişisel koruyucu ekipman kullanımı ve seyahat kısıtlamaları yer almaktadır [8].

Karantina uygulaması on dördüncü yüzyılda Kara Ölüm'e yanıt olarak başladı ve bugün de devam ediyor. 1918 grip salgını sırasında karantina ve sosyal mesafe, özellikle salgının erken aşamalarında uygulandığında yayılma ve ölüm oranlarını azaltmıştır. SARS ve Ebola salgınları sırasında sağlık kurumları ve hastaneler, semptomatik hastaları izole ederek, hasta temaslarını karantinaya alarak ve hastane enfeksiyon kontrol uygulamalarını iyileştirerek hastalığın yayılmasını sınırlamıştır [9].

Aşılar, antibiyotikler ve antiviral ilaçlar, semptomatik hastaların bulaşıcılığını ve enfekte olmayan bireylerin duyarlılığını azaltarak pandemiyi hafifletmede kritik bir rol oynayabilir. Antiviraller grip bulaşmasını azaltabilir, ancak etkinliklerinin kapsamı belirsizdir.

Bir salgın veya pandemi sırasında destekleyici bakımın sürdürülmesi, hastalığın semptomlarını hafifleterek ölüm oranlarını iyileştirebilir. Örneğin, 2014 Batı Afrika Ebola salgını sırasında, kanıtlar erken vaka tespitin, destekleyici bakımın ve rehidrasyon tedavisinin ölüm oranlarını bir miktar azalttığını göstermektedir. Pandemi sırasında destekleyici bakım için gerekli olabilecek tıbbi malzemeler arasında hastane yatakları, dezenfektanlar, yoğun bakım malzemeleri (solunum cihazları gibi) ve kişisel koruyucu ekipmanlar yer almaktadır [10].

Birçok doğal afetler arasında benzersiz olan çok sayıda faktör nedeniyle bir pandemiye hazırlanmak zordur. Pandemiler nadir görülen olaylardır ve ortaya çıkma riski, doğal çevredeki antropojenik değişikliklerden etkilenir. Buna ek olarak, hazırlıklı olma konusundaki sorumluluk yaygındır ve en büyük risk altındaki ülkelerin çoğu, pandemi riskini yönetme ve hafifletme konusunda en sınırlı kapasiteye sahiptir [11].

Pandemi riskinin karakterize edilmesi ve pandemiye hazırlık konusundaki boşlukların belirlenmesi, kapasite geliştirme çabalarının önceliklendirilmesi ve hedeflenmesi açısından önemlidir. Özellikle olasılıksal modelleme ve eğriler kullanarak riskleri sıklık ve ciddiyet açısından düşünmek, her ülkenin karşı karşıya olduğu potansiyel pandemik riskleri ölçebilir ve pandemiye hazırlığa yatırım yapmanın fayda/maliyet durumunu açıklığa kavuşturabilir [12].

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Bulaşıcı hastalıkların matematiksel modellemesi

Matematiksel modeller, bir salgının olası sonucunu gösterecek şekilde bulaşıcı hastalıkların nasıl ilerlediğini öngörebilir ve halk sağlığı müdahalelerine bilgi sağlamaya yardımcı olabilir. Modeller, çeşitli bulaşıcı hastalıklara ilişkin parametreleri bulmak için temel varsayımları veya toplanan istatistikleri matematikle birlikte kullanır ve bu parametreleri, toplu aşılama programları gibi farklı müdahalelerin etkilerini hesaplamak için kullanır. Modelleme, hangi müdahalelerden kaçınılacağına ve hangilerinin deneneceğine karar verilmesine yardımcı olabilir veya gelecekteki büyüme modellerini tahmin edebilir [13].

Bulaşıcı hastalıkların modellenmesi, hastalıkların yayılma mekanizmalarını incelemek, bir salgının gelecekteki seyrini tahmin etmek ve bir salgını kontrol etmeye yönelik stratejileri değerlendirmek için kullanılan bir araçtır [12]. Örneğin, salgın hastalıklara yönelik çok basit modeller, bir salgının bir süre sonra yok olacağını ve nüfusun bir kısmının hastalıktan etkilenmeyeceğini öngörmekte ve bu durum aynı zamanda kontrol önlemlerini içeren modeller için de geçerli olmaktadır. Bu niteliksel ilke, belirli bir durumda hangi kontrol önlemlerinin en etkili olacağını önermede tek başına çok yararlı değildir, ancak durumu mümkün olduğunca doğru bir şekilde tanımlayan ayrıntılı bir modelin halk sağlığı uzmanları için yararlı olabileceği anlamına gelir [14].

Salgın bir hastalığın yayılması hem bireyler arasındaki temas miktarına hem de enfekte bir kişinin hastalığı başka bir kişiye bulaştırma ihtimaline bağlıdır. Enfekte olan her kişi iyileşmeden önce diğer iki kişiyle temas ederse, hastalık kısa sürede hızla yayılmaya başlayacaktır. İyileşmenin bir gün süreceğini varsayarsak hasta sayısı her gün ikiye katlanacaktır. Ardışık iki terimin oranının sabit r olduğu bir sayısal seri (bu durumda $r=2$) geometrik seri olarak adlandırılır.

$$A(n) = A(0)r^n \quad (2.1)$$

başlangıç değeri $A(0)$ olarak ayarlandığında; eğer r , 1'den büyükse seri artar ve hızla pozitif sonsuza yaklaşır. Eğer r , 1'den küçükse seri azalır ve sıfıra yaklaşır. $r = 1$ sınırında, seri sabit kalır.

n yi bir gerçel sayıya genişleterek üstel fonksiyonu tanıtıyoruz;

$$x = r^t \quad (2.2)$$

Üstel fonksiyonun türevi şu şekilde hesaplanabilir:

$$\frac{dx}{dt} = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{r^{t+h} - r^t}{h} = r^t \lim_{h \rightarrow 0} \frac{r^h - 1}{h} \quad (2.3)$$

Sınırlama denklemine karşılık gelen özel sabit r ;

$$\frac{r^h - 1}{h} = 1 \quad (2.4)$$

Napier sabitine e denir. e nin bu tanımıyla üstel fonksiyonun farklılaşması şu hale gelir:

$$\frac{d}{dt} e^t = e^t \quad (2.5)$$

Bundan sonra üstel fonksiyonun biçimini şu şekilde ele alacağız:

$$x(t) = Ce^{at} \quad (2.6)$$

Üstel fonksiyon $a > 0$ için artar ve $a < 0$ için azalır. $a = 0$ olduğunda, fonksiyon sabit hale gelir. Tabii ki burada sabit olan C için $C > 0$ olduğunu varsaydık. x 'in ters fonksiyonu, $t = t(x)$, şu şekilde yazılan logaritmik bir fonksiyondur;

$$t = \log_r x \quad (2.7)$$

burada r tabandır. e tabanına sahip logaritmik fonksiyona doğal logaritmik fonksiyon denir ve şu şekilde gösterilir:

$$t = \ln x \quad (2.8)$$

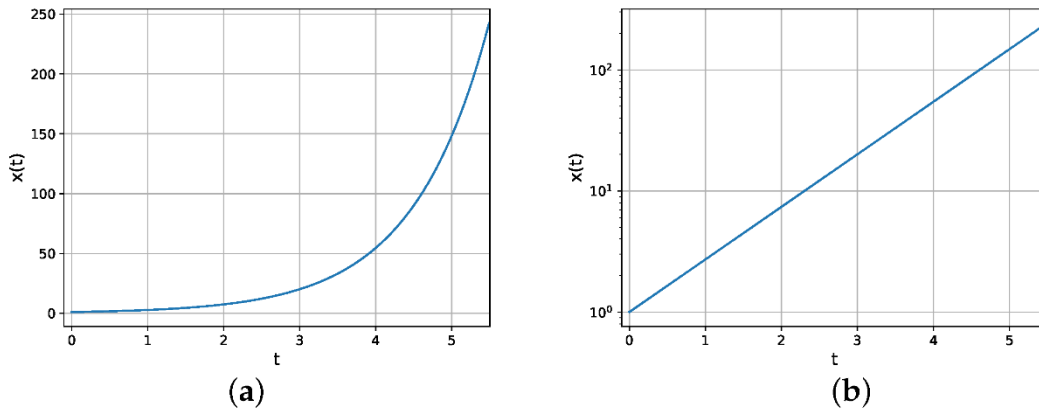
Üstel fonksiyon her zaman $a > 0$ olduğunda, hızlı mı yoksa yavaş mı büyüdüğünü doğrulamak için iki katına çıkma süresini dikkate alabiliriz;

$$\frac{x(t_2)}{x(t_1)} = \frac{e^{at_2}}{e^{at_1}} = e^{a(t_2-t_1)} = 2 \quad (2.9)$$

iki katına çıkma süresinin aşağıdaki koşulları karşılayan bir zaman farkı olduğunu elde ederiz:

$$a(t_2 - t_1) = \ln 2 \quad (2.10)$$

Büyüme davranışını gözlemlemek için grafik grafiklerini kullanmak kolaylık sağlar. Hem doğrusal hem de yarı log grafikleri Şekil 2.1'de gösterilmektedir. Yarı kütük grafiğinin doğrusal ölçekte bir ekseni (t), diğeri logaritmik ölçekte bulunur. Fonksiyon üstel olarak büyüdüğünde, yarı-log grafiğinde doğrusal bir artış gözlenir [15].



Şekil 2-1: (a) Üstel büyüme (b) Yarı-log grafiği

Diferansiyel denklem; $x(t)$ değişkenindeki artışın $x(t)$ ile orantılı olduğu durumu ele alalım.

$$\Delta x(t) = x(t + \Delta t) - x(t) = ax(t)\Delta t \quad (2.11)$$

Zaman farkı Δt uzadıkça sol taraftaki fark daha da büyür; dolayısıyla Δt sağ tarafla çarpılır. Her iki tarafı da Δt 'ye bölüp $\Delta t \rightarrow 0$ limitini alırsak aşağıdaki türev tanımı elde edilir:

$$\frac{x(t + \Delta t) - x(t)}{\Delta t} \Rightarrow \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{x(t + \Delta t) - x(t)}{\Delta t} = \frac{dx(t)}{dt} = ax(t) \quad (2.12)$$

Diferansiyel denklem olarak bilinen bir $dx(t)/dt$ denklemi haline gelir. Denklem (2.6) diferansiyel denklemi sağladığı için Denklem (2.12)'te gösterilen diferansiyel denklemin genel çözümü olarak kabul edilir. Burada C keyfi bir sabittir ve integral sabiti olarak bilinir. Daha sonra salgın hastalıkların yayılmasının matematiksel modelini benzer şekilde tartışacağız [15].

2.2 Epidemiyolojide modelleme

"Epidemik modelleme", bulaşıcı patojenlerin konakçı popülasyonlarındaki yayılmasını incelemek için matematiksel, istatistiksel ve hesaplamalı araçların kullanıldığı bir dizi yaklaşımı tanımlar. Demografik süreçleri, çevresel özellikleri, bulaşma fırsatlarını ve hastalıkların sağlık sonuçlarını açıklayan verileri ve hipotezleri kullanır. Evrim için uygun denklemlerle donatılmış olup, kavramsal "ya şöyle olursa..." deneyleri, nicelik belirleme ve tahminlerin ve senaryoların oluşturulmasına dayalı varsayımlarla mantıksal doğrulama için kullanılabilir. Diğer bilimsel alanlarda olduğu gibi, bu modeller, temel itici güçler olarak kabul edilen özellik ve süreçlerin alt kümesine odaklanarak gerçek bir olgunun basitleştirilmiş bir temsilini sağlamayı amaçlamaktadır. Dolayısıyla bu modellerin oluşturulması, önceki bilgi, veri ve gözlemlerin motive ettiği yapısal seçimlerin ve incelenen olguya ilişkin anlayışımıza dayanan bir dizi varsayımın sonucudur [16].

Salgınları modellemenin çeşitli nedenleri vardır. Öncelikle müdahalelerin etkisinin doğrudan gözlem yoluyla ölçülmesi nadiren mümkündür. Hasta düzeyinde değerlendirilebilen ve hasta grupları arasında karşılaştırılabilen ilaçların aksine, salgınlara yönelik müdahaleler yalnızca toplum düzeyinde değerlendirilebilir. Nüfus düzeyinde görülme sıklığını ölçmenin zorluğunu bir kenara bırakırsak, bu aynı nüfusun farklı rejimler altında tekrar tekrar gözlemlenmesinin mümkün olmadığı anlamına gelir. Bu bağlamda modelleme, evrime ilişkin potansiyel senaryoları karşılaştırmanın tek yoludur. İkinci zorluk ise salgın dinamiğinin doğrusal olmayan doğası ve bunların stokastik bileşenlerinin önemidir. Bir salgının gidişatı basit orantı

kurallarıyla tahmin edilemez ve modellerde yapıldığı gibi daha karmaşık hesaplamalar gerekir. Üçüncü zorluk ise, bir salgının tarafsız tanımlayıcılarının, gözlemin en iyi ihtimalle kısmi olduğu durumlarda, her zaman tüm nüfus hakkında tam bilgi gerektirmesidir. Örneğin bir PCR testinin pozitif öngörü değerini ele alalım: Bu miktarın popülasyondaki enfeksiyonun yaygınlığına ve testin özelliklerine bağlı olduğu iyi bilinmektedir. Ancak hastalığın yaygınlığı gerçek zamanlı olarak ölçülemediğinden genel olarak bilinmemektedir. Daha kolay bulunabilen insidans verilerini ve hastalığın kuluçka süresine ilişkin bilgileri kullanarak prevalansı yeniden oluşturmak için istatistiksel bir model kullanılabilir [17].

Modelleme, bir salgının geçmiş seyrini geriye dönük olarak anlamak, mevcut durumu ölçmek veya farklı senaryolar altında gelecekteki seyri tahmin etmek için kullanılabilir. Her ne kadar aynı model bu ilgili soruların birçoğuna cevap verebilse de genellikle farklı zaman ve mekân ölçeklerine ve ayrıca çevre ve davranışlardaki değişikliklere uyum sağlamak için önemli uyarlamalar gerektirecektir [13].

2.2.1 Tarihçe

Ölüm nedenlerini sistematik olarak ölçmeye çalışan ilk bilim insanı, 1662'de *Natural and Political Observations made on the Bills of Mortality* adlı kitabında John Graunt'du. İncelediği yasa tasarıları, haftalık olarak yayınlanan ölümlerin sayısı ve nedenlerinin listeleriydi. Graunt'un ölüm nedenlerine ilişkin analizi, bazı çevrelere göre "modern epidemiyologlar arasında artık iyice yerleşmiş bir teori" olan "rekabet eden riskler teorisinin" başlangıcı olarak kabul edilmektedir [18].

Hastalığın yayılmasının matematiksel modellemesinin ilk açıklaması 1760 yılında Daniel Bernoulli tarafından gerçekleştirildi. Bir doktor olarak eğitim gören Bernoulli, çiçek hastalığına karşı aşılama uygulamasını savunmak için matematiksel bir model oluşturdu. Bu modelden yapılan hesaplamalar, çiçek hastalığına karşı evrensel aşılamanın beklenen yaşam süresini 26 yıl 7 aydan 29 yıl 9 aya çıkaracağını gösterdi. Daniel Bernoulli'nin çalışması, mikrop teorisinin modern anlayışından önce geldi. 20. yüzyılın başlarında, William Hamer ve Ronald Ross salgın davranışını açıklamak için kitlesel eylem yasasını uyguladılar.

Bir salgının yayılmasındaki en önemli süreçlerden biri enfeksiyonun gücüdür (duyarlı bir konağın enfekte olma hızı). Kermack ve McKendrick tarafından SIR adı verilen en basit modelde, konakçı popülasyonu üç bölüme ayrılır: enfekte olması muhtemel sağlıklı bireyler S, bulaşıcı enfekte bireyler I ve uzaklaştırılanlar R (bağışıklığı iyileşmiş veya ölmüş). Vektör kaynaklı hastalıklar dışında, enfeksiyonun S grubundaki sağlıklı bireyler ile I grubundaki enfekte kişiler arasında doğrudan temas yoluyla yayıldığı varsayılmaktadır ve ortaya çıkan olay iki yoğunluğun çarpımı ile orantılıdır. Bu, kitle hareketi yasasıdır. Yalnızca iki parametre gerektiren bu yaklaşım, 1905 ile 1906 yılları arasında Bombay'daki veba vakası gibi vaka verilerine başarılı bir şekilde uyum sağlamayı başarmıştır [2].

1920'ler bölmeli modellerin ortaya çıkış zamanı olmuştur. Kermack-McKendrick salgın modeli (1927) ve Reed-Frost salgın modelinin (1928) her ikisi de bir popülasyondaki duyarlı, enfekte ve bağışık bireyler arasındaki ilişkiyi tanımladılar. Kermack-McKendrick salgın modeli, kaydedilen birçok salgında gözlemlenene çok benzeyen salgınların davranışını tahmin etmede başarılı olmuştur [2].

Son zamanlarda, daha basit bölmeli modeller yerine etmen tabanlı modeller (ABM'ler) kullanılmıştır. Örneğin epidemiyolojik ABM'ler, SARS-CoV-2'nin yayılmasına karşı halk sağlığı müdahaleleri bilgilendirmek için kullanılmıştır [2].

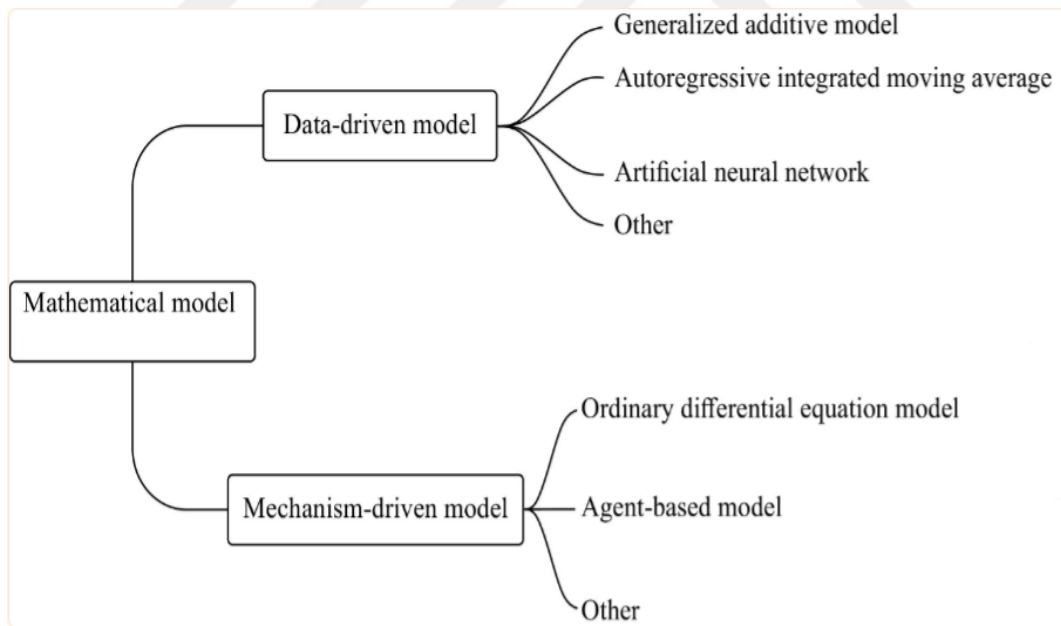
Salgın dinamiklerinin incelenmesi bir veya daha fazla yapısal değişkenin kullanılmasını gerektirir: mutlak zaman, konakçıların yaşı, enfeksiyonların yaşı, bağışıklık durumları vb. Zaman esastır, çünkü dinamik adı verilen bu sistemlerin sürekli değişimlerinin tanımının temelini oluşturduğundan, esas olarak âdî (sıradan) diferansiyel denklemler şeklinde biçimlendirilmiştir.

2.3 Matematiksel Modelleme Çeşitleri

Bulaşıcı hastalıkların bulaşma mekanizmalarının araştırılmasında matematiksel modeller önemli bir rol oynamaktadır. Bulaşıcı hastalıkların yayılmasını uygulamak ve araştırmak için birtakım yaklaşımlar kullanabiliriz: deterministik, stokastik, ajan bazlı veya bunların bir karışımı. Bu alternatif bakış açıları, araştırmacıların bulaşıcı hastalıklar hakkında tamamlayıcı bilgiler edinmelerine ve bunlarla mücadele stratejilerini araştırmalarına olanak tanır. Bunların

çoğu bölme modellerine dayanmaktadır; bu, birey popülasyonlarının, her bölmenin hastalığın belirli bir aşamasını temsil ettiği farklı bölmelere bölündüğü anlamına gelir. Stokastik bir çerçevede, bir bölümden diğerine geçiş olasılıkları sürekli zamanlı Markov süreci ile modellenebilir. Bununla birlikte, deterministik yaklaşımda bu olasılıklara diferansiyel bir formla yaklaşılabılır. Bu durumda, sıradan diferansiyel denklemler kümesi sistemin zaman içinde nasıl geliştiğini açıklar. Bunun yanı sıra, istatistiksel yaklaşımlar, özellikle hastalığın mekânsal-zamansal davranışıyla ilgili endişeleri içerdiğinde, salgın dinamiklerini modellemek için de kullanılabilir. Genel olarak bu modellerin tümü, hareketlilik kalıpları, sosyal temaslar, yaş tabakalaşması ve nüfusun mekânsal dağılımı gibi gerçek dünyanın karmaşıklığını yakalamaya çalışır [19].

Matematiksel modelleri veriye dayalı veya mekanizmaya dayalı olarak sınıflandırmak mümkündür. Veriye dayalı modeller, diğerlerinin yanı sıra zaman serisi modellerini, geliştirilmiş toplamsal modelleri ve yapay sinir ağı (ANN) modellerini içerir. Mekanizma odaklı modeller, sıradan diferansiyel denklem ve etmen tabanlı modelleri içerir [20].



Şekil 2-2: Matematiksel modelleme şeması [20].

2.3.1 Veriye Dayalı Modeller

“Veriye dayalı model”, hastalık örnekleri ile zaman arasındaki ilişkiyi araştıran bir dizi model için genel bir terimdir. Bu modeller, enfeksiyon sayısı ile zaman arasındaki ilişkiye ve hastalık

eğilimlerini tahmin etmek için diğer faktörlere odaklanır. Büyüme eğrisi modellerini, geliştirilmiş lojistik büyüme modellerini (GLM) ve diğer gerçek zamanlı tahmin modellerini içerir. Bu modeller hastalık gelişim süreçlerini tanımlamak, hastalık görülme sıklığındaki belirsizliği değerlendirmek ve eğilim tahminlerinin doğruluğunu artırmak için kullanılabilir [20].

Otoregresif entegre hareketli ortalama (ARIMA) modelleri, zaman serisi verilerine dayanan otoregresif kayan ortalama modelleridir. ARIMA modelinin temel fikri, hedef değişken ile zaman arasındaki temel modeli ortaya çıkararak gelecekteki bir zamanda bir olgunun durumunu tahmin etmek ve çıkarım yapmak için zaman serisi örneklenmiş verileri sistematik olarak düzeltmektir. ARIMA modelleri uyarlanabilir ve eğilimleri tahmin etmede doğrudur [21].

Yapay sinir ağı modelleri, zaman serisi verilerindeki belirsizliği yakalar ve doğrusal olmayan verileri işlemek için güçlü bir tekniktir, dolayısıyla geleneksel doğrusal modelleri tamamlar ve diğer bazı modellerden daha üstün sonuçlar verir [22].

Veriye dayalı modeller, pandemide önlenen kümülatif ölümlerin tahmin edilmesi ve değerlendirilmesi, sağlık hizmetleri kaynaklarının tahsisinin optimize edilmesi ve tedavi sırasında klinik riskin tahmin edilmesi dahil olmak üzere başka senaryolarda da kullanılmıştır [23].

2.3.2 Mekanizma odaklı modeller

Mekanizma odaklı modeller, sıradan diferansiyel denklem ve aracı tabanlı modelleri içerir. Diferansiyel denklem modelleri bulaşıcılığı tahmin etmek ve müdahalelerin etkisini değerlendirmek için kullanılır. Diferansiyel denklem modelleri patojen bulaşma özelliklerini belirlemede iyi olsa da erken salgın aşamalarının simülasyonu için daha az uygundur ve büyük ölçüde ilk elden saha verilerine dayanır. Aracı temelli modeller, bireysel farklılıkların etkilerini dikkate alır, ancak büyük miktarlarda veri gerektirirler ve tam anlamıyla gelişmek uzun zaman alabilir.

2.3.3 Diferansiyel Denklem Modelleri

Diferansiyel Denklem Modelleri aynı zamanda bölmeli modeller olarak da bilinmektedir. Bulaşıcı hastalıkların oluşum ve bulaşma yollarına dayalı dinamiklerini yansıtır. Diferansiyel Denklem modelleri epidemiyolojik rotaları ortaya çıkarır, gelişim eğilimlerini tahmin eder, hastalık salgınlarının temel faktörlerini analiz eder ve önleme ve kontrol için en uygun stratejileri arar. En yaygın Diferansiyel Denklem modeli, duyarlı-bulaşıcı-çıkarılmış (SIR) ve duyarlı-maruz kalmış-bulaşıcı-çıkarılmış (SEIR) bölmelerine dayanan bir diferansiyel denklem sistemidir. Diferansiyel Denklem modelleri popülasyon dinamikleri, aşılama dinamikleri, izolasyon ve popülasyon maruziyetleri birleştirilerek geliştirilebilir. Temel üreme sayısı (R_0), diferansiyel denklem modellerinde bulaşıcı hastalıkların yayılmasıyla ilgili önemli bir değişken olarak kabul edilir. SIR modelleri, müdahaleleri değerlendirmek ve bulaşıcılığı hesaplamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. SEIR modeli salgınları tahmin etmek ve analiz etmek için kullanılmıştır. Aynı zamanda farklı salgın senaryolarında bulaşma mekanizmalarını analiz etmek ve bir salgının gelişimini tahmin etmek için de kullanılmıştır.

Etkili bulaşıcı hastalık önleme stratejileri geliştirmek, hastalığın özelliklerinin, müdahale mekanizmalarının ve kaynak kullanılabilirliğinin dikkate alınmasını gerektirir. Pandemi önleme ve kontrol önlemleri arasında farmasötik olmayan müdahaleler (NPI'ler) ve farmasötik müdahaleler (PI'ler) yer almaktadır. NPI'lar çok sayıdadır ve izolasyonu, sosyal mesafeyi, maske takmayı ve faaliyet yerlerinin kapatılmasını içerir. NPI'ların etkilerinin değerlendirilmesi, iletim hızının tek bir temasın bulaşma olasılığına ve maruz kalma derecesine ayrıştırılmasıyla gerçekleştirilir. Örneğin maske takmak tek temasla bulaşma olasılığını azaltırken, sosyal mesafenin arttırılması maruz kalma derecesini azaltıyor.

2.3.4 Aracı Tabanlı Modeller

Veriye dayalı ve Diferansiyel Denklem modelleri popülasyon özelliklerini kullanır ve bireylerin heterojenliğini dikkate almaz. Ajan bazlı modelleme, çalışma alanının coğrafi ortamına ilişkin mekânsal bir veri tabanını kullanır ve genellikle önleme ve kontrol önlemlerinin değerlendirilmesinde uygulanır. Bu modeller, örneğin test ve yakın takip kombinasyonunun toplu test veya tek başına izolasyondan daha etkili olduğunu göstererek müdahale çalışmalarını geliştirebilir. Bireylerin enfeksiyon riskindeki eğilimleri tahmin etmek ve önleme ve kontrol stratejileri önermek için bireysel profilleri ve demografik verileri

modelde birleştirmek gerekir. Ancak veri sınırlamaları, bir şehir veya ülkedeki salgının gidişatının tahmin edilmesi veya müdahalelerin değerlendirilmesi için ajan bazlı model sonuçlarının genelleştirilmesini zorlaştırmaktadır.

2.4 Matematiksel Modellerin Avantaj ve Dezavantajları

2.4.1 Veriye Dayalı Modeller

Veriye dayalı modeller, bulaşıcı hastalıkların önlenmesi ve kontrolünde modellemede benzersiz avantajlara sahiptir. Birçoğu bir salgının erken aşamalarında hızlı teşhis için kullanım kolaylığı ve hızlı performans özelliklerine sahip, geniş bir veri odaklı model yelpazesi mevcuttur. Bu modeller geçmiş veriler ve istatistiklere dayalıdır ve parametre değişikliklerinden daha az etkilenir. Ancak çoğu veriye dayalı model, hastalığın doğal bulaşma özelliklerini ve klinik özelliklerini dikkate almamaktadır. Ek olarak, bazı önemli hastalık parametreleri, iletim mekanizması veya hastalık etiyolojisi açısından kesin bir yorumdan yoksundur ve modeller, bazı müdahalelerin etkinliğinin değerlendirilmesinde zorluk yaratabilecek yüksek kaliteli geçmiş verilere ihtiyaç duymaktadır [24].

2.4.2 Diferansiyel Denklem Modelleri

Aracı tabanlı modellerle karşılaştırıldığında Diferansiyel Denklem modelleri daha esnektir, daha güvenilir tahminler sağlar ve daha az hesaplama gerektirir. Parametreler ve başlangıç değerleri ayarlandıktan sonra Diferansiyel Denklem modelleri hızla çalışır ve yeni bir bulaşıcı hastalığa erken ve hızlı yanıt verme ihtiyaçlarına uyarlanabilir. Gerçek durumlara göre, örneğin farklı hastalık durumları, gecikmeler, yaş yapıları, doğum ve ölüm oranları dikkate alınarak eklemeler ve çıkarmalar yapılabilir. Bu tür uyarlamalar modelin gerçekliğe daha iyi uymasını sağlayabilir. Müdahalelerin etkileri, parametre değerleri değiştirilirken model bölmelerinin grafiği çizilerek görsel olarak da değerlendirilebilir. Diferansiyel Denklem modellerinin bazı dezavantajları bulunmaktadır. Hastalık özelliklerinde bireysel düzeydeki heterojenliği ve rastlantısallığı göz ardı ederler; bazı parametrelerin subjektif ve ampirik olduğu salgınların veya erken vakaların simülasyonları için uygun değildirler; model sonuçları yalnızca raporlama bölgesi için gerçekçi ve güvenilir olabilir ve bölgesel değişkenlik nedeniyle genelleştirilemeyebilir.

2.4.3 Aracı Tabanlı Modeller

Popülasyon özelliklerini ve vaka verilerini kullanarak ve bulaşmayı simüle etmek için matematiksel simülasyon teknolojisini uygulayan ajan bazlı modeller, salgın özellikleri ile önleme ve kontrol önlemlerinin epidemiyolojik değerlendirmesini tamamlar. Ajan bazlı modellerin bir özelliği, veriye dayalı ve Diferansiyel Denklem modellerinin yaptığı gibi, sonuçların bölgedeki bir hastalığın mekânsal ve zamansal özelliklerini yansıtabilmesidir. Önemli bir avantaj, ajan bazlı modellerin bulaşıcı hastalıkların iletim mekanizmalarını analiz etmek ve enfeksiyon oranlarını tahmin etmek için daha kullanışlı olmasıdır. Eksiklikler arasında, etmen tabanlı bireysel rastgele modellerin büyük miktarda iyi ölçülmüş veri gerektirmesi ve araştırmacıların coğrafi ortam modelleme deneyimine ve programlamada güçlü bir temele sahip olmasını gerektirmesi yer almaktadır [25].

2.5 Deterministik ve Stokastik Modeller

Tablo 2-1: Sağlık ekonomisi değerlendirmesinde kullanılan matematiksel model türlerinin sınıflandırılması

	Statik	Dinamik
Deterministik		
Toplam düzey (bölümsel/grup)	- Deterministik toplam düzeyli statik model - Karar ağaçları - Durum geçiş modelleri (örneğin Markov modeli) - Hibrit modeller (örneğin, Markov modellerine gömülü bir karar ağacı)	- Deterministik toplam düzeyli (bölmeli) dinamik model - Ayrık fark denklemleri modeli (ayrık zaman) - Adi diferansiyel denklem (ODE) modeli (sürekli zaman) - Kısmi diferansiyel denklem (PDE) modeli (sürekli zaman) - Etkileşime izin veren diğer model türleri
Bireysel seviye	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan

Stokastik (olasılıksal)

Toplam düzey (bölümsel/grup)	3. Stokastik toplam düzeyli statik model, örneğin bir karar ağacının veya durum geçiş modelinin Monte Carlo simülasyonu (sonuçların örnekleme)	4. Stokastik toplam düzeyinde dinamik model, örneğin bölümsel dinamik modelin bireysel örnekleme
Bireysel seviye	5. Statik mikrosimülasyon modeli (örneğin, bir karar ağacının veya durum geçiş modelinin Monte Carlo mikrosimülasyonu)	6. Dinamik mikrosimülasyon modeli 6.1 Etkileşimli bir Markov modelinin Monte Carlo simülasyonu 6.2 Ayırık olay simülasyon modeli 6.3 Aracı tabanlı model

2.5.1 Deterministik modeller

Bir hastalık durumundan diğerine geçiş, modelin türüne bağlı olarak oranlar veya olasılıklar tarafından yönetilir. Deterministik bir model, hastalığın popülasyondaki davranışında rastgelelik olmadığını ve sistemin bir dizi matematiksel denklem ve parametreyle tam olarak tanımlanabileceğini varsayar. Basit Duyarlı-Enfekte-İyileşmiş-Aşılanmış (SIRV) sistemi için deterministik bir model, sıradan diferansiyel denklemler sistemi ile temsil edilebilir;

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta SI - \rho S \\ \frac{dI}{dt} = -\beta SI - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I \\ \frac{dV}{dt} = \rho S \end{cases} \quad (2.13)$$

Duyarlıdan enfekteye geçiş, hastalığın bulaşma hızı β ve popülasyondaki enfekte kişilerin sayısı veya oranı, I tarafından belirlenir. Bireyler ayrıca, aşılama kapsamı ve aşı etkinliği tarafından yönetilen ρ oranında aşılama yoluyla duyarlı popülasyonu terk edebilir. Bir kişi enfekte olduğunda, genellikle hastalığın bulaşıcı periyodunun süresine bağlı olarak γ oranında

iyileşir. Deterministik bir modelde β , ρ ve γ oranları matematiksel terimlerle açıkça tanımlanabilen sabitler veya fonksiyonel formlardır.

Deterministik bir model, sistemin tanımlanmış bir dizi denklem ve parametre ile tamamen tanımlanabileceğini varsayar ve bu nedenle, deterministik model her çalıştırıldığında her zaman aynı sonucu üretecektir. Buna karşılık stokastik model, sistem içindeki tek bir parametreyi veya birden fazla bileşeni etkileyebilecek rastgeleliğin varlığını varsayar. Hastalık durumları arasındaki geçişleri çevreleyen belirsizliğin varlığı, sabit bir değer veya pürüzsüz matematiksel fonksiyonun aksine, hız parametrelerinin rastgele değerler veya bir ortalama etrafındaki olasılık dağılımları olarak tanımlanmasıyla temsil edilebilir. Bu stokastisite, göçmen akını, enfeksiyon kapmış bir turistin gelişi, soğuk zincirin bozulması nedeniyle aşı etkinliğinin beklenmeyen kaybı ve hatta virüsteki bir mutasyon gibi rastgele olayları temsil edebilir.

Bu rastgelelik nedeniyle, stokastik bir model, model her çalıştırıldığında farklı bir sonuç üretecektir. Bu nedenle, kullanıldığında, olası sonuçların aralığını keşfetmek için stokastik modellerin birçok yineleme için (yüzlerce veya binlerce sırada) çalıştırılması gerekir. Bu, model sonuçlarının kümelenmesiyle sonuçlanacak ve vakalar ve ölümler gibi epidemiyolojik çıktılar için merkezi tahminler ve aralıklar, maliyetlerin ve sağlık hizmetlerinin ortaya çıkan yayılmasını belirlemek için ekonomik hesaplamalara dahil edilebilecektir.

Bazı deterministik modeller çözülebilir olsa da çoğu durumda iletim modellerinin arkasındaki matematik, açık bir çözüm için denklemleri çözme imkânsız kılacak kadar karmaşıktır.

2.5.2 Dinamik ve Statik modellemeler

Bulaşıcı hastalıkların morbidite ve mortalite üzerindeki etkisini modellemek için iki yaklaşım vardır: statik ve dinamik. Statik bir model, enfeksiyonun gücünün sabit olduğunu veya yalnızca yaş ve diğer bireysel özelliklerin bir fonksiyonu olarak değiştiğini varsayar. Statik modeller, aşılamanın aşılanmış kişiler üzerindeki doğrudan etkisini (yani hastalık ve ölüm oranlarındaki azalmayı) tahmin eder ve hastalığın görülme sıklığı ve yaygınlığından ve aşının etkinliğinden etkilenir. Statik modellerde yer alan matematik nispeten basit olma eğilimindedir. Kısa bir süre

içinde beklenen hastalık vakası sayısını hesaplamak için bir popölasyona enfeksiyon oranı uygulamak gibi. Bununla birlikte, bu tür modeller, aşılannış popölasyonların coğrafi heterojenliği veya bir salgını yok olmaya yönlendirmek için gereken sürü bağışıklığı eşığı gibi önemli epidemiyolojik etkileşimleri gizleyebilir.

Öte yandan dinamik bir model, aşılamanın sürü bağışıklığı da dahil olmak üzere aşılannış ve aşılannmamış bireyler üzerindeki hem doğrudan hem de dolaylı etkilerini yakalayabilmektedir.

Statik modellerin aksine, dinamik hastalık iletim modeli, enfeksiyonun gücünün zaman içinde ve popölasyon etkileşimlerinin bir fonksiyonu olarak, genellikle doğrusal olmayan şekillerde değışebileceğini varsayar. Bulaşmayı simüle etmek için dinamik modeller, bireylerin temas kalıpları, enfeksiyonun popölasyondaki dağılımı ve enfeksiyonun bulaşıcılığı hakkındaki verileri dikkate alır [26].

Sürü bağışıklığının önemli olduğu durumlarda aşının etkisini modellemek için dinamik modeller tercih edilir. Dolaylı etkilerin etkili olmasının beklenmediğı, hastalığın bulaşıcı olmadığı (örneğin kanser) ve insandan insana bulaşmanın olmadığı (örneğin kuduz, tetanoz) durumlarda statik modeller ihtiyatlı bir tahmin olarak kullanılabilir.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1 Diferansiyel Denklemler

Diferansiyel denklemler; modern matematiğin büyük ve önemli bir alt dalını oluşturmakta olup fizik, mühendislik ve sosyal bilimlerde (salınım problemleri; roket, uydu ve gezegen hareketleri; akışkanların hareketi; katılarda ısı transferi; radyoaktif bozunma; kimyasal reaksiyonlar; popülasyon artış/azalış hızı belirlenmesi; elektrik devre problemleri; sismik dalga problemleri; ekonomik analizler; finans piyasasında kaos gibi) çok çeşitli problemlerin matematiksel lisanla ifade edilmesi ve çözülmesinde kullanılan oldukça faydalı matematiksel bir araçtır. Cebir, birçok statik problemini çözmek için yeterlidir; ancak, en ilginç doğal olaylar zamana göre değişim içerir ve dolayısıyla zamana bağlı değişken nicelikleri birbirine bağlayan (diferansiyel) denklemler ile tanımlanır. Fiziğin temel kuramlarından hepsi birer diferansiyel denklemler takımıyla özdeşleştirilmiş bulunuyor: klasik mekanik, Newton hareket denklemleriyle; elektromanyetizma, Maxwell alan denklemleriyle; kuantum mekaniği, Schrödinger dalga denklemleriyle; genel rölativite, Einstein alan denklemleriyle. Bu diferansiyel denklemler takımlarının her birisi önemli bilimsel ve teknik uygulamalarının yanında pek çok çağdaş matematiksel yapının da geliştirilmesine ve incelenmesine öncül olmuşlardır. Bu kapsamda çağdaş fizikte paradigmatik iki denklemler takımı daha öne çıkmış bulunuyor: Dirac denklemi (1928) ile Yang-Mills ayar alan denklemleri (1954). Standard elektrozayıf alanlar kuramı ile kuantum kromodinamiğinin (QCD) temelini bu iki denklemler takımı oluşturmaktadır.

n -inci mertebeden bir diferansiyel denklem

$$f\left(x, y, \frac{dy}{dx}, \frac{d^2y}{dx^2}, \dots, \frac{d^ny}{dx^n}\right) = 0 \quad (3.1)$$

ya da

$$f[x, y(x), y'(x), y''(x), \dots, y^{(n)}(x)] = 0 \quad (3.2)$$

şeklinde yazılabilir.

3.1.1 Diferansiyel Denklem Sistemleri

Bir diferansiyel denklem sistemi; iki veya daha fazla diferansiyel denklemden oluşur ve iki veya daha fazla sayıdaki bağımlı değişkenin bir tek bağımsız değişkene göre türevlerini içerir. Genel olarak n adet bilinmeyen içeren n adet diferansiyel denklemden oluşan bir sistem göz önünde bulundurulur.

x ve y bilinmeyen fonksiyonlar olmak üzere birinci mertebeden değişken katsayılı lineer diferansiyel denklem sistemi, t bağımsız değişken olmak üzere;

$$\begin{cases} a_1(t)x' + a_2(t)y' + a_3(t)x + a_4(t)y = F_1(t) \\ b_1(t)x' + b_2(t)y' + b_3(t)x + b_4(t)y = F_2(t) \end{cases} \quad (3.3)$$

şeklindedir.

Bu denklem sistemi özel olarak

$$\begin{cases} x' = a_{11}(t)x + a_{12}(t)y + F_1(t) \\ y' = a_{21}(t)x + a_{22}(t)y + F_2(t) \end{cases} \quad (3.4)$$

Şeklinde yazılır ve buna normal form denir.

n adet diferansiyel denklemden oluşan sistem ise, genel olarak,

$$\begin{aligned} x_1' &= a_{11}(t)x_1 + a_{12}(t)x_2 + \cdots + a_{1n}(t)x_n + F_1(t) \\ x_2' &= a_{21}(t)x_1 + a_{22}(t)x_2 + \cdots + a_{2n}(t)x_n + F_2(t) \\ &\vdots \\ x_n' &= a_{n1}(t)x_1 + a_{n2}(t)x_2 + \cdots + a_{nn}(t)x_n + F_n(t) \end{aligned} \quad (3.5)$$

şeklinde yazılır. Bu sistem vektör notasyonu ile şu şekilde de kısaltılabilir:

$$x = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{pmatrix} \quad ve \quad f(t, x) = \begin{pmatrix} f_1(t, x_1, \dots, x_n) \\ f_2(t, x_1, \dots, x_n) \\ \dots \\ f_n(t, x_1, \dots, x_n) \end{pmatrix} \quad (3.6)$$

Denklem (3.6)'da yer alan $f_1, \dots, f_n$ fonksiyonları bağımsız değişken olan t ye bağlı ise sisteme otonom olmayan sistem denir. Eğer f_i ($i = 1, \dots, n$) lerin hiçbirisi bağımsız değişkene bağlı değilse sisteme otonom sistem denir. Yani otonom bir sistem için (3.6) denklem sistemi (3.7) şeklinde yeniden yazılabilir:

$$x = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{pmatrix} \quad ve \quad f(x) = \begin{pmatrix} f_1(x_1, \dots, x_n) \\ f_2(x_1, \dots, x_n) \\ \dots \\ f_n(x_1, \dots, x_n) \end{pmatrix} \quad (3.7)$$

Ayrıca,

$$\dot{x} = f(x) \quad (3.8)$$

yazılabilir.

$f(u) = 0$ denklemini sağlayan bir u vektörü sistemin bir denge noktasıdır.

Bir x değişkeninin birinci ve n -inci mertebeden türevleri için

$$\frac{dx}{dt} = x' = Dx \quad , \quad \frac{d^n x}{dt^n} = x^{(n)} = D^n x \quad (3.7)$$

diferansiyel notasyonu kullanılabilir.

Birbirlerinden farklı f ve g fonksiyonları için, c_1 ve c_2 keyfi sabitler olmak üzere, L bir lineer operatör olmak üzere $L[c_1 f + c_2 g] = c_1 L[f] + c_2 L[g]$ yazılabilir.

Örneğin; $\begin{cases} x' = 4y \\ y' = -x \end{cases}$ denklem sistemini çözelim.

Birinci denklemin t ye göre türevini alıp ikinci denklem yerine yazalım:

$$\frac{d^2 x}{dt^2} = 4 \frac{dy}{dt} \Rightarrow \frac{d^2 x}{dt^2} = -4x \Rightarrow x'' + 4x = 0$$

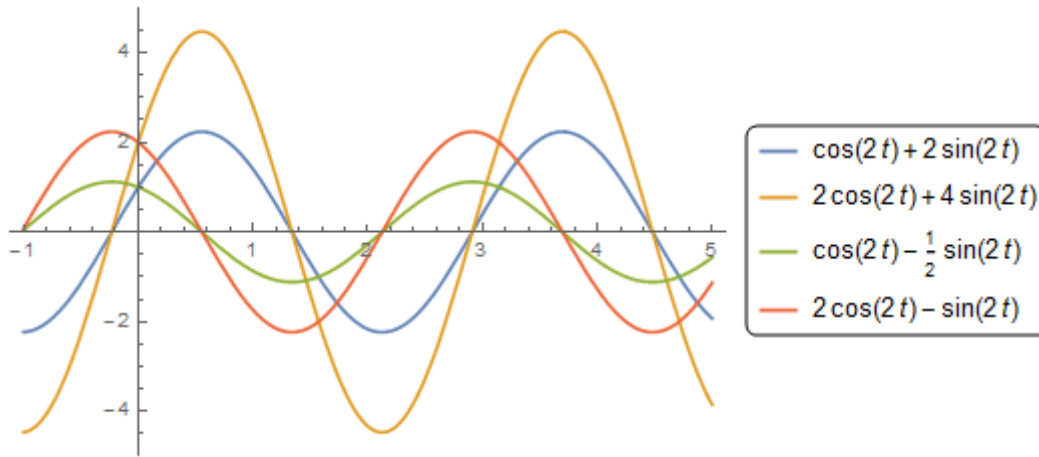
Buradan, $x(t) = c_1 \cos 2t + c_2 \sin 2t$ bulunur. Bu değerler sistemin ikinci denkleminde yerine yazılırsa

$$y' = -c_1 \cos 2t - c_2 \sin 2t \Rightarrow y(t) = -\frac{c_1}{2} \sin 2t + \frac{c_2}{2} \cos 2t$$

bulunur. Böylece verişen sistemin çözümü

$$\begin{cases} x(t) = c_1 \cos 2t + c_2 \sin 2t \\ y(t) = -\frac{c_1}{2} \sin 2t + \frac{c_2}{2} \cos 2t \end{cases}$$

Bu genel çözümde, keyfi sabitler için birtakım değerler verirse o zaman aşağıdaki gibi çözüm eğrileri elde edilir:



Şekil 3-1: Örnekte verilen denklem sisteminin bazı özel çözüm eğrileri

3.2 Wolfram Mathematica

Wolfram Mathematica, makine öğrenimi, istatistik, sembolik hesaplama, veri manipülasyonu, ağ analizi, zaman serisi analizine, NLP, optimizasyon, fonksiyonlar ve çeşitli veri türlerinin çizimi, algoritmaların uygulanması, kullanıcı arayüzlerinin oluşturulması ve diğer programlama dilinde yazılmış programlarla arayüz oluşturmaya izin veren çeşitli teknik hesaplama alanları için yerleşik kütüphanelere sahip bir yazılım sistemidir. Stephen Wolfram tarafından

tasarlanmış ve Champaign, Illinois'deki Wolfram Research tarafından geliştirilmiştir. Wolfram Language, Mathematica'da kullanılan programlama dilidir. "Contact Wolfram Research" Mathematica 1.0, 23 Haziran 1988'de Champaign, Illinois ve Santa Clara, Kaliforniya'da yayınlandı. Mathematica, "Kernel-front end" mantığında çalışır. Çizgeysel arayüzlüdür ve denklem girmesi kolaydır. Matematiksel her türlü hesaplamalar yapan genel bir sistem olan Mathematica sayısal işlemler yapan bir hesap makinesi gibi de algılanabilir. Bunun yanında sembolik hesaplamalar ve grafik nesneler ile de çalışır. Basic, Fortran, Pascal ve C programlama dilleriyle de temelde benzerlik taşımaktadır.

3.2.1 Notebook arayüzü

Mathematica, iki bölüme ayrılmıştır: çekirdek ve ön yüz. Çekirdek, ifadeleri (Wolfram Language kodu) yorumlar ve sonuç ifadelerini döndürür, bunlar daha sonra ön yüz tarafından görüntülenebilir. 1988'de Theodore Gray tarafından tasarlanan orijinal ön yüz, bir notebook arayüzü'nden oluşur ve kod, düz metin, resim ve grafik içerebilen notebook belgelerinin oluşturulmasına ve düzenlenmesine izin verir. "Mathematica plugin for IntelliJ IDEA". Mathematica ön yüzüne alternatifler arasında 2006 yılında tanıtılan Eclipse-tabanlı tümleşik geliştirme ortamı (IDE) Wolfram Workbench bulunmaktadır. Mathematica için revizyon yönetimi, hata ayıklama, profil oluşturma ve test etme dahil olmak üzere proje tabanlı kod geliştirme araçları sağlar. Using a Text-Based Interface Archived 2013-10-29 at the Wayback Machine documentation at wolfram.com Ayrıca IntelliJ IDEA tabanlı IDE'ler için Wolfram Language koduyla çalışmak üzere sözdizimi vurgulama'ya ek olarak yerel değişkenleri ve tanımlı işlevleri analiz edip otomatik olarak tamamlayabilen bir eklenti de bulunmaktadır. Mathematica Kernel, ayrıca bir komut satırı ön yüzü içerir. Diğer arayüzler arasında GNU Readline tabanlı JMath ve UNIX komut satırından bağımsız Mathematica programlarını (argümanlarla birlikte) çalıştıran WolframScript bulunmaktadır. Mathematica dosyaları için dosya uzantısı “.nb” ve yapılandırma dosyaları için “.m”dir. Mathematica tamamen kararlı ve önceki sürümlerle geriye dönük olarak uyumlu olacak şekilde tasarlanmıştır.

4. BULGULAR

Literatürde salgın hastalıkların birçok farklı matematiksel model ile temsil edildiği görülmektedir. Bunlardan bazıları SI, SIS SIR, SIRS, SEIR, MSEIR, ... kısaltmaları ile gösterilirler. Bu isimlendirmeler belli bir kurala göre yapılır, her bir harfin temsil ettiği farklı bir popülasyon sınıfı vardır.

Tablo 4-1: Popülasyon sınıfları ve anlamları

Simge	Anlamı
S (Susceptible)	Hassas popülasyon. Her an salgın hastalığı kapma riski bulunanları temsil eder.
E (Exposed) & L (Latent)	Kuluçka döneminde olan popülasyon. Hastalık mevcut ama belirtileri henüz ortaya çıkmamış olan popülasyonu temsil eder.
I (Infected)	Hasta popülasyon. Hastalık belirtilerini gösteren ve bulaştırma ihtimali bulunan popülasyonu temsil eder.
R (Recovery)	Bağışıklığa sahip (iyileşen) popülasyon. Hastalığı geçirerek bağışıklık kazanan popülasyonu temsil eder.
M	Pasif bağışıklığa sahip popülasyon. Pasif bağışıklığa sahip olan bebek popülasyonu temsil eder.
V (Vaccinated) & B (BCG vaccinated)	Aşılanan popülasyon. Aşı olup bağışıklık kazanan popülasyonu temsil eder.
N	Toplam popülasyon. Analize konu olan bölgenin tüm bireylerinin dahil olduğu nüfusu temsil eder.

Tablo 4-2: Parametrelerin anlamları

Parametre	Anlamı
β	Temas oranı
$1/\varepsilon$	Hastalığın kuluçka periyodu
p	Başarılı bir şekilde aşılama oranı
k	Aşının etkisini kaybetme oranı
γ	İyileşme oranı
b	Doğum oranı
$1/\delta$	Geçici bağışıklık periyodu
μ	Ölüm oranı
d	Hastalık yüzünden ölenlerin oranı
f	İyileşen bireylerin bağışıklığı kaybetme oranı
Λ	Yeni doğan birey sayısı ($b \times N$)

Bugün bulaşıcı hastalık epidemiyolojisinde modelleme, demografi, tıp ve biyolojinin kesiştiği noktada onlarca yıllık gelişmelere dayanan çeşitli yöntemlere dayanmaktadır. Modellerin büyük çoğunluğu, enfeksiyondan tedavi veya ölüme kadar karşılaşılan farklı aşamaların bir dizisi olarak hastalığın "bölümlü" bir tanımını benimser.

Bölmeli modeller çok genel bir modelleme tekniğidir. Genellikle bulaşıcı hastalıkların matematiksel modellenmesine uygulanırlar. Popülasyon, etiketli bölmelere atanır; İnsanlar bölmeler arasında ilerleyebilirler. Etiketlerin sırası genellikle bölmeler arasındaki akış düzenini gösterir; örneğin SEIS duyarlı, maruz kalan, bulaşıcı, sonra tekrar duyarlı anlamına gelir.

Modeller çoğunlukla sıradan diferansiyel denklemlerle (deterministik) çalıştırılır, ancak aynı zamanda daha gerçekçi ancak analizi çok daha karmaşık olan stokastik (rastgele) bir çerçeveye de kullanılabilir. Modeller, bir hastalığın nasıl yayıldığı, enfekte olan toplam kişi sayısı veya bir salgının süresi gibi şeyleri tahmin etmeye ve üreme sayısı gibi çeşitli epidemiyolojik parametreleri tahmin etmeye çalışır. Bu tür modeller, farklı halk sağlığı müdahalelerinin salgının sonucunu nasıl etkileyebileceğini gösterebilir; örneğin, belirli bir nüfusta sınırlı sayıda aşı yapmak için en etkili tekniğin ne olduğu gibi.

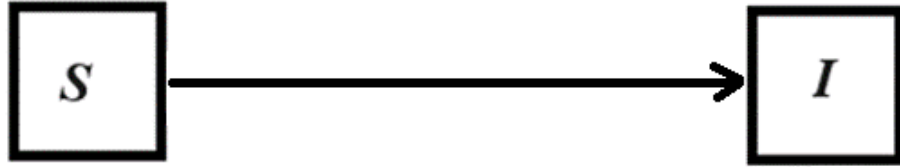
4.1 SI Modeli

SI matematiksel modeli, bir popülasyonu Sağlıklılar (S, Susceptible / Duyarlılar / Hassaslar) ve Hastalar (I, Infected / Enfekteler) olmak üzere iki kategoriye ayırır. Hassas popülasyondaki bireyler birim zamanda belli bir oranda hastalanırlar ve ölene dek hasta olarak kalırlar. Bu modelde bağışıklık kazanma veya hastalığın kuluçka dönemi gibi durumlar yer almamaktadır. Son yüzyılda birçok can kaybına sebep olan HIV/AIDS hastalığı bu model ile modellenenmektedir.

Nüfusu n kişiden oluşan bir yerleşim bölgesi göz önüne alalım ve bu insanlardan yalnızca 1 kişinin enfekte olmuş olduğunu kabul edelim. Bu modeldeki sınırlamalar şunlar olsun:

- (1) Nüfus izole (dışarıya yönelik veya içeriye yönelik seyahat var olmuyor) olsun,
- (2) Nüfus sabit (doğum veya ölüm gerçekleşmemekte) olsun,

- (3) Popülasyonun bireyleri homojen bir şekilde bağlantılı olsun. Bu, duyarlı-enfekte (S-I) çiftlerden herhangi biri arasında bir enfeksiyon olayının meydana gelebileceği anlamına gelir.
- (4) Sistem geneldir, yani tüm bireylerin birbiriyle temasa geçme olasılığı eşittir.



Şekil 4-1: SI modelinin şematik gösterimi

Burada sadece tek yönlü bir akış söz konusu olup o da; $S \rightarrow I$ yönüdür ve akış hızı ise βSI olur. Bu model için en önemli not, elbette, $S \rightarrow I$ geçişinin var fakat tersi olan $I \rightarrow S$ geçişinin varsayılmamış olmasıdır.

Bu modelin varsayımı şudur. Duyarlı (S) kategorisindeki bir bireyin enfeksiyona yakalanması hastalığın kendisine bulaştığı anlamına gelecektir. Duyarlı popülasyonundaki değişim; duyarlı bireylerin sayısının popülasyonun toplam sayısına oranına yani $S(t) / n$ oranına bağlıdır. Dolayısıyla

$$S'(t) \equiv \frac{dS(t)}{dt} \propto \frac{S(t)}{n} \cdot I(t) \quad (4.1)$$

Başlangıçta (yani $t = 0$ için) popülasyon büyüklüğünün n bireyde sabitlendiğini varsaydığımız için

$$S(t) + I(t) = n \quad (4.2)$$

olduğunu biliyoruz. Bu eşitliğin her iki yanının zamana göre değişimi;

$$S'(t) + I'(t) = 0 \Rightarrow S'(t) = -I'(t) \quad (4.3)$$

Dolayısıyla,

$$I'(t) \propto \frac{S(t)}{n} \cdot I(t) \quad (4.4)$$

Nihayetinde $S'(t)$ ve $I'(t)$ arasındaki orantı katsayısını belirlemek gerekmektedir. S kümesinden I kümesine iletim hızı (enfeksiyon oranı) β ile gösterilirse β parametresi $S'(t)$ için orantı sabiti demektir. Duyarlı (S) bireylerin sayısı zamanla azalacağından S kümesindeki bireylerin sayısının zamanla değişimi olan $S'(t)$ negatif olacak ve I kümesinin eleman sayısı artacağından $I'(t)$ pozitif olacaktır. Bu durum matematiksel olarak şöyle ifade edilebilir:

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\beta \frac{S(t)I(t)}{n} \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta \frac{S(t)I(t)}{n} \end{cases} \quad (4.5)$$

Denklem (4.5) ifadeleri toplandığında $\frac{d}{dt}(S(t) + I(t)) = 0$ olduğu ve buradan da $S(t) + I(t) = \text{sabit} = n$ olduğu görülür. Yani topluluktaki birey sayısı korunmaktadır (zamanla değişmemektedir çünkü modelde ölüm senaryosu yer almamaktadır).

Biri enfekte olan, örneğin, 100.001 kişiden oluşan bir nüfusa bir göz atalım. Popülasyonu iki bölüme ayırıyoruz: Duyarlı (S) ve Enfekte (I). Popülasyon büyüklüğünün sabit olduğunu varsayacağız. Ayrıca seyahatin olmadığını da varsayabiliriz. Ayrıca popülasyonun homojen bir şekilde bağlantılı olduğunu varsayıyoruz. Bu, duyarlı enfekte çiftlerden herhangi biri arasında bir enfeksiyon olayının meydana gelebileceği anlamına gelir. Sistem geneldir. Başka bir deyişle, tüm bireylerin birbiriyle temasa geçme olasılığı eşittir. Yalnızca duyarlı bir kişiyle temas yeni enfeksiyonlara yol açabileceğinden, duyarlı popülasyondaki değişimin popülasyondaki duyarlı bireylerin $S(t)/n$ oranına bağlı olacağını varsayıyoruz. Bu nedenle $S'(t) \propto \frac{S(t)}{n} I(t)$. Bir başka ifade ile şöyle de söylenebilir: $\frac{I}{N} S$ enfekte bir kişiyle karşılaşacak duyarlı kişi sayısıdır. Popülasyon büyüklüğünün n bireyde sabitlendiğini varsaydığımız için $S(t) + I(t) = n$ olduğunu biliyoruz. Her iki tarafın türevini alarak $S'(t) + I'(t) = 0$ veya $S'(t) = -I'(t)$ olduğunu görüyoruz. Dolayısıyla, $I'(t) \propto \frac{S(t)}{n} I(t)$. Son olarak $S'(t)$ ve $I'(t)$ için orantı sabitini belirlememiz gerekiyor. β iletim hızını temsil edecektir ve $S'(t)$ için orantı sabitidir. Duyarlı bireylerin sayısı zamanla azalacağından $S'(t)$ negatif, $I'(t)$ ise pozitif olacaktır. Bu bizi diferansiyel denklemlere götürür:

$$\begin{cases} S'(t) = -\beta \frac{S(t)}{n} I(t) \\ I'(t) = \beta \frac{S(t)}{n} I(t) \end{cases}$$

$I(0) = 1$ şeklindeki başlangıç koşulu ve (4.2) denkleminde $S(t) = n - I(t)$ eşitliği (4.5) denkleminde yazılır ve $I(t)$ çözülürse;

$$I(t) = \frac{100\,001\,e^{\beta t}}{100\,000 + e^{\beta t}} \quad (4.6)$$

çözüm fonksiyonu elde edilir.

Denklem (4.5) de $S = n - I$ olduğu göz önüne alınırsa, $I(0) = I_0$ şeklinde bir başlangıç koşulu ile birlikte,

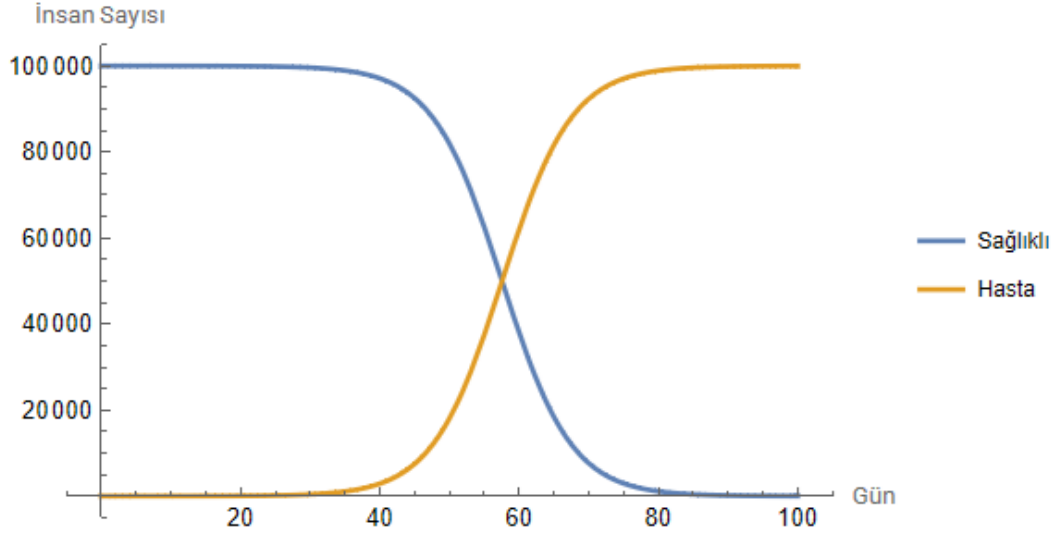
$$\frac{dI}{dt} - \beta I + \frac{\beta}{n} I^2 = 0 \quad (4.6b)$$

Denklemini ve çözümünü olarak da

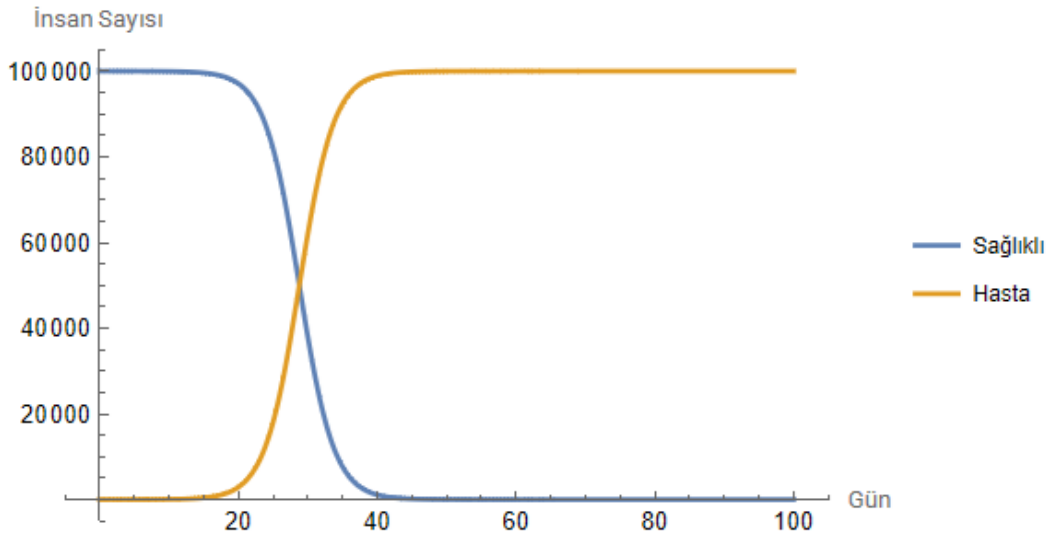
$$I(t) = \frac{nI_0}{I_0 + S_0 e^{-\beta t}} \quad (4.6c)$$

Standart lojistik fonksiyonu elde edilebilir.

(4.5) denklem sisteminin farklı β değerleri için grafiği çizilebilir. $\beta = (0.2, 0.4)$ değerleri için çizmemiz fikir edinmemiz için yeterlidir:



Şekil 4-2: $(n, \beta)=(100\ 000, 0.2)$ için birey sayıları



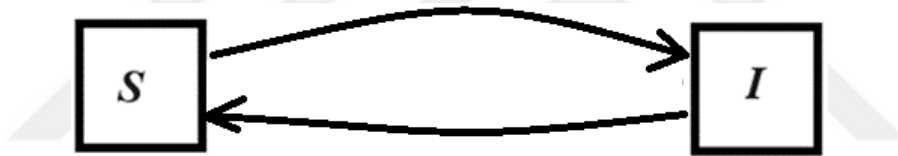
Şekil 4-3: $(n, \beta)=(100\ 000, 0.4)$ için birey sayıları

Bu modelde, β , enfeksiyon oranı arttıkça herkesin daha çabuk enfekte olduğunu görebiliyoruz ancak bu modelde eninde sonunda herkes enfekte olacaktır. Bu nedenle SI modelinde her zaman bir salgınla karşı karşıyayız demektir.

Yukarıdaki denklemler üzerinde boyut analizi yapabiliriz. (4.1) ve (4.4) denklemlerinin sol yanı sayı/zaman=1/zaman boyutunda iken sağ yan (sayı/sayı) sayı = sayı boyutundadır. Bu durumda (4.5) denklemlerindeki katsayıların boyutlu nicelikler olması gerektiği aşıkardır. Böylece (4.5) denkleminde bulunan β enfeksiyon oranının boyutu 1/zaman olmalıdır. Yani, β , birim zamanda hastalığa yakalanan insan sayısı anlamına gelmektedir.

4.2 SIS Modeli

Duyarlı-Enfekte-Duyarlı (Susceptible-Infected-Susceptible / SIS) modeli, enfekte olanların iyileşip S bölmesine geri dönebilme olasılığını ekleyerek SI modelini temel alır. Bu şekilde, SIS modeli herhangi bir yeni bölme sunmaz, ancak kurtarma olasılığını sunar. İyileşme oranı, model grafiğinde γ parametresi ile temsil edilir. Geri kazanımın tanıtılması, bu model için diferansiyel denklemleri yalnızca S den değil, aynı zamanda I den γI oranında uzaklaştırarak da değiştirir.



Şekil 4-4: SIS modelinin şematik gösterimi

Burada geçiş oranları için şöyle söylenebilir:

$$S \rightarrow I \Rightarrow \beta SI$$

$$I \rightarrow S \Rightarrow \gamma I$$

Böylece SIS modeline münhasır diferansiyel denklemleri yazalım:

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = \gamma I(t) - \beta \frac{I(t)S(t)}{n} \\ \frac{dI(t)}{dt} = -\gamma I(t) + \beta \frac{I(t)S(t)}{n} \end{cases} \quad (4.7)$$

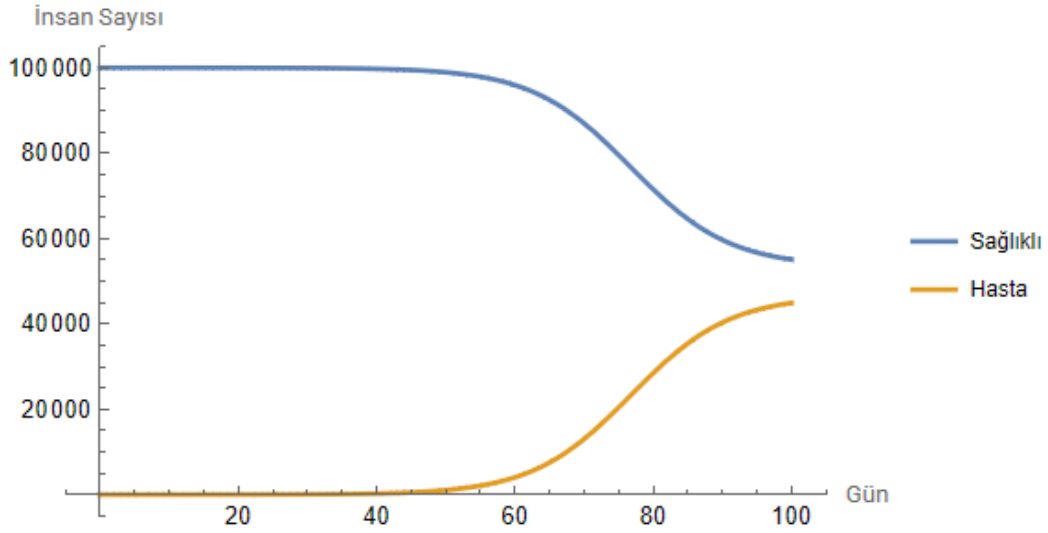
Bu denklemlere refakat eden başlangıç koşulları ise;

$$\begin{cases} S(0) = s_0 \\ I(0) = i_0 \end{cases} \quad (4.8)$$

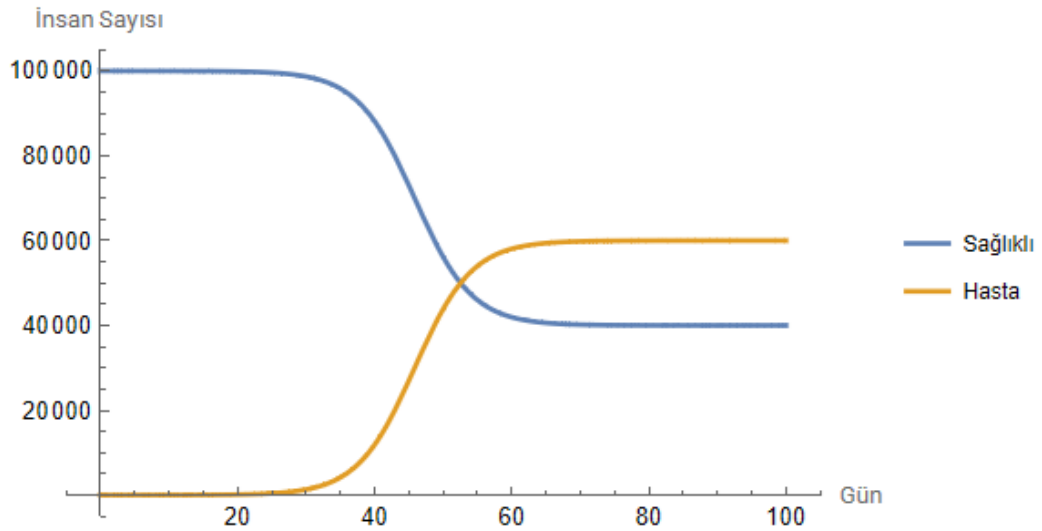
Elbette ki sınır koşulu olarak;

$$I(t) + S(t) = n \quad (4.9)$$

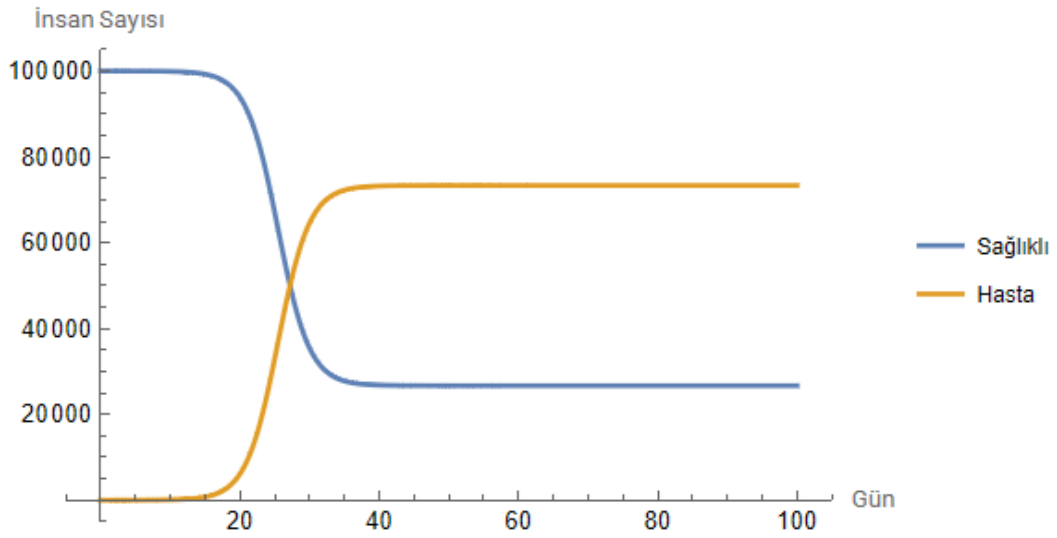
Kullanılır. Parametrelerin farklı değerleri için çözüm grafikleri çizilirse aşağıdaki şekiller elde edilir:



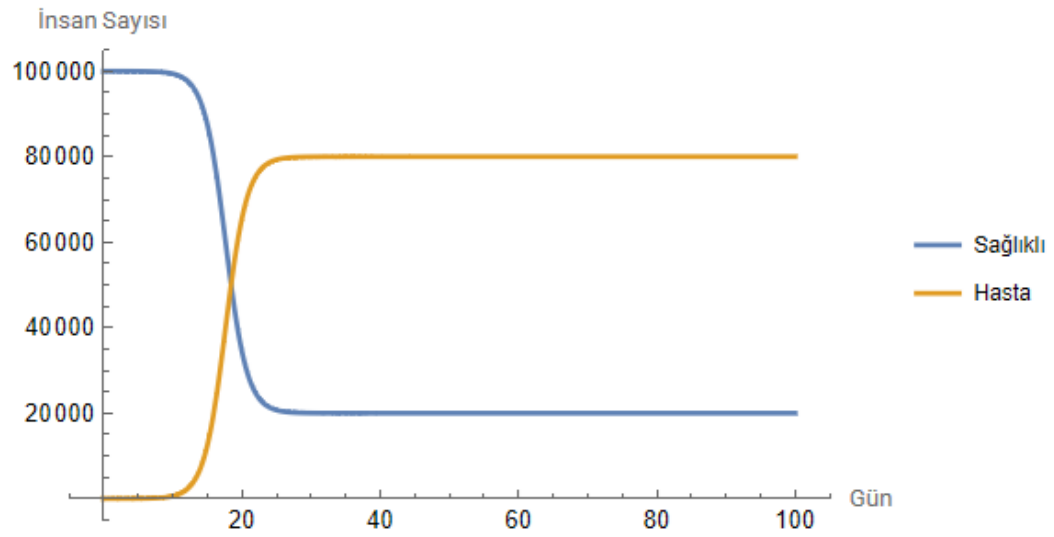
Şekil 4-5: $(n, \beta, \gamma) = (100\,000, 0.3, 0.16)$ için birey sayıları



Şekil 4-6: $(n, \beta, \gamma) = (100\,000, 0.4, 0.16)$ için birey sayıları

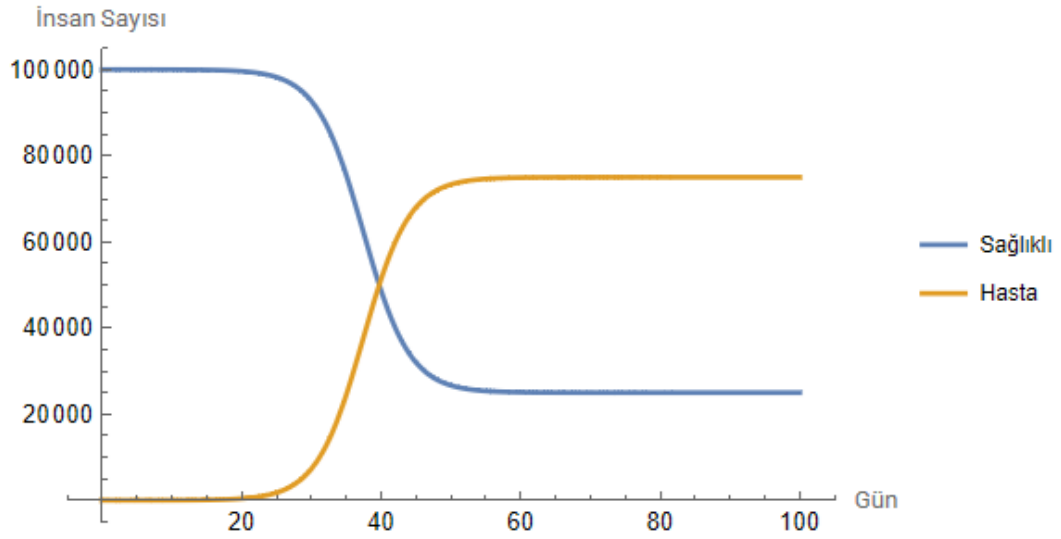


Şekil 4-7: $(n, \beta, \gamma) = (100\ 000, 0.6, 0.16)$ için birey sayıları

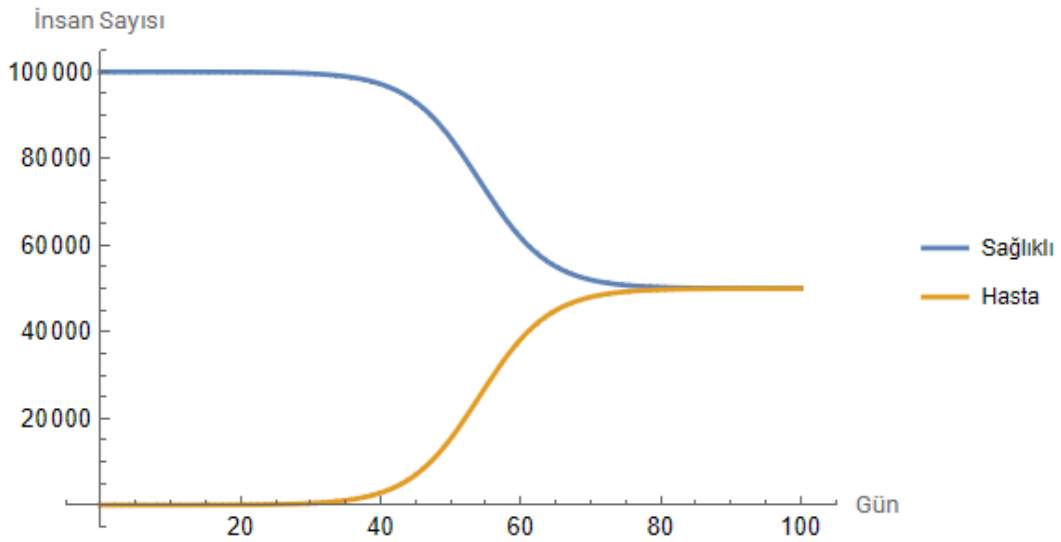


Şekil 4-8: $(n, \beta, \gamma) = (100\ 000, 0.8, 0.16)$ için birey sayıları

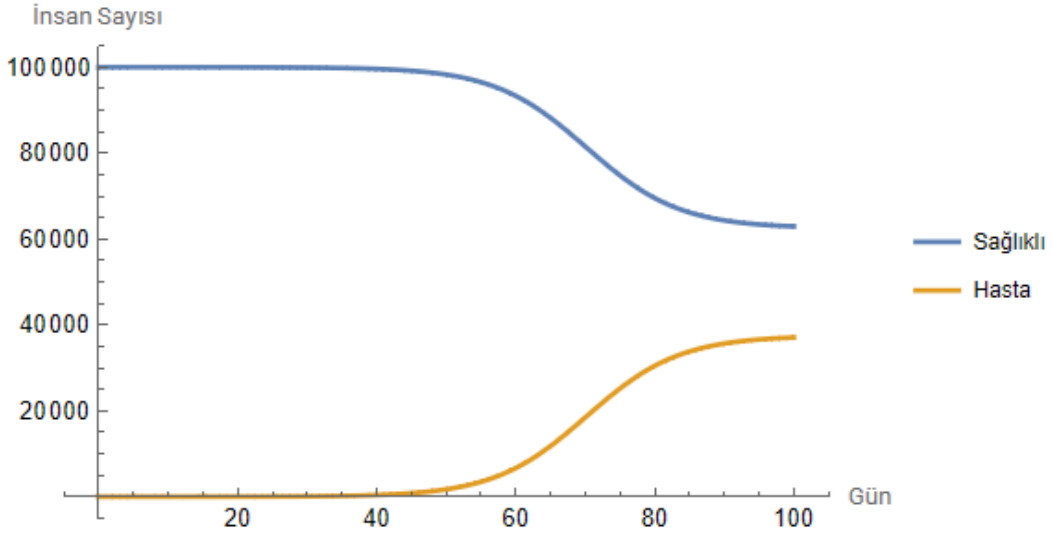
Şimdi de γ parametresinin farklı değerleri için çizimleri inceleyebiliriz:



Şekil 4-9: $(n, \beta, \gamma) = (100\ 000, 0.4, 0.1)$ için birey sayıları



Şekil 4-10: $(n, \beta, \gamma) = (100\ 000, 0.4, 0.2)$ için birey sayıları



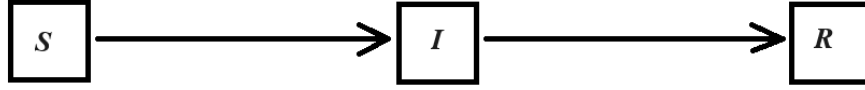
Şekil 4-11: $(n, \beta, \gamma)=(100\ 000, 0.4, 0.25)$ için birey sayıları

Yukarıdaki örnekte görüldüğü gibi, iyileşme olasılığı, SI modelinde olduğu gibi herkesin enfekte olması yerine, sistemin bir denge durumuna ulaşabileceği anlamına gelir. Bu denge, iyileşenlerle aynı sayıda insan enfekte olduğunda meydana gelir, böylece S ve I bölmeleri arasında bir denge olur. Enfeksiyon oranının ve iyileşme oranının değiştirilmesi, enfeksiyon oranının iyileşme hızından daha yüksek olması koşuluyla, hem bu dengeye ne kadar çabuk ulaşıldığını hem de nihai denge durumunun ne olduğunu etkiler.

SI modelinden farklı olarak, SIS modelinde, enfeksiyon ve iyileşme oranları değiştikçe “eşik” etiketli değer değişir. Bu eşik, her model için farklı şekillerde hesaplanır, ancak enfeksiyonun başlayıp salgın haline gelip gelmediğinin bir ölçüsüdür. Bu durumda, enfekte olmuş bir bireyin başlangıç durumunu varsayarak eşiği hesapladık.

4.3 SIR Modeli

Bu model Duyarlı-Enfekte-Kurtarılan (Susceptible-Infected-Recovered / SIR) model olarak da isimlendirilebilir. Önceki modellerden farkı; yeni bir bölme olan Kurtarıldı (R) ekleyerek iyileşme olasılığını açıklar. Şematik olarak şöyle gösterilebilir:



Şekil 4-12: SIR modelinin şematik gösterimi

Burada S bölmesinden I bölmesine βSI ile ve I bölmesinden R bölmesine γI ile geçiş olduğu varsayılabilir.

γ parametresi için bir zihin egzersizi olarak şöyle düşünelim: Bir bireyin toplam iyileşme süresinin 6 gün olması durumunda, günde ortalama $1/6$ iyileşme olayı bekleriz. Bunu, $1/(\text{bulaşıcı dönemi})$ temsil edecek parametre olan γ ile göstermek mümkündür. Böylece yeni bir denklem sistemimiz vardır:

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\beta \frac{I(t)S(t)}{n} \\ \frac{dI(t)}{dt} = -\gamma I(t) + \beta \frac{I(t)S(t)}{n} \\ \frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) \end{cases} \quad (4.10)$$

Başlangıç koşulları;

$$\begin{cases} S(0) = s_0 \\ I(0) = i_0 \\ R(0) = r_0 \end{cases} \quad (4.11)$$

Sınır koşulu:

$$S(t) + I(t) + R(t) = n \quad (4.12)$$

Burada, I bölmesinde değişim;

$$I'(t) = I(t) \left(\beta \frac{S(t)}{n} - \gamma \right) \quad (4.13)$$

şeklinde de yazılabilir. $I'(t) > 0$ olduğunda salgın çıkar. $I(t) > 0$ ve $S(t) \leq S_0$ olduğundan

$$\left(\beta \frac{S(0)}{n} - \gamma \right) > 0 \quad (4.14)$$

olması bir salgın koşuludur. Burada $S(0) \cong n$ olduğundan

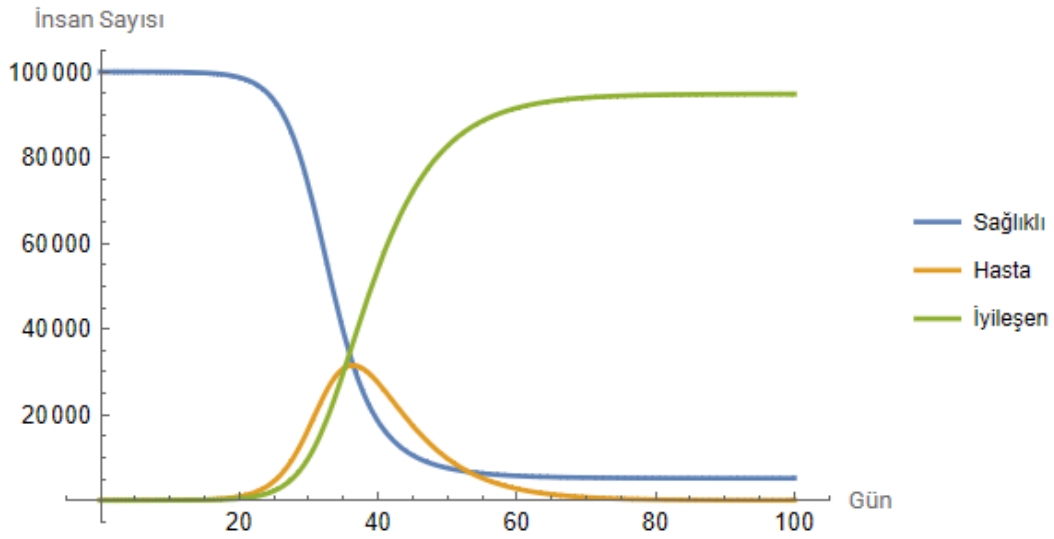
$$\beta - \gamma > 0. \quad (4.15)$$

β/γ oranına R_0 , yani; $R_0 = \beta/\gamma$ diyelim.

Eğer $R_0 > 1$ ise, yani $\beta - \gamma > 0$ ise, salgın patlak verir.

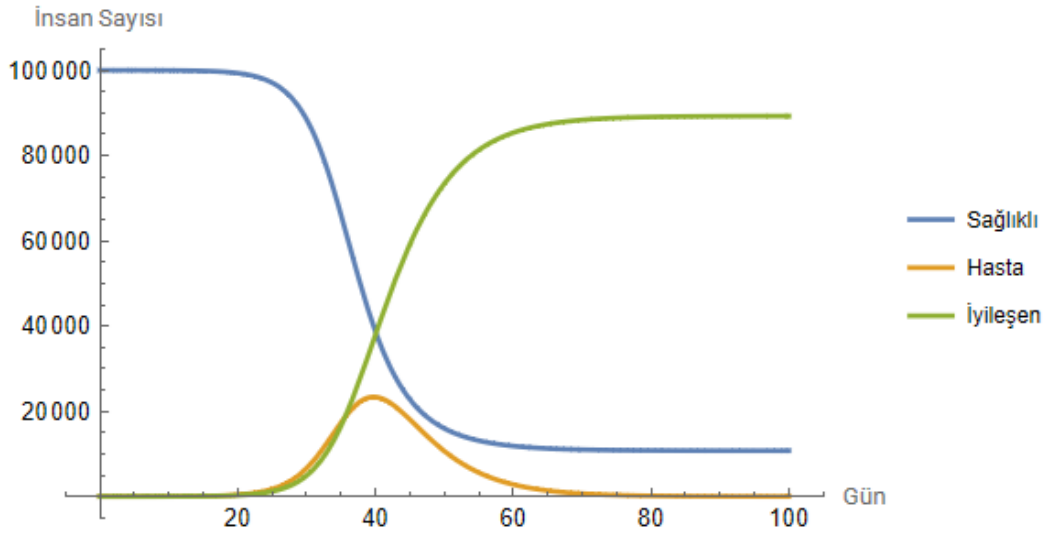
Eğer $R_0 < 1$ ise, yani $\beta - \gamma < 0$ ise, salgın çıkmaz.

Bu R_0 eşik değerine temel üreme sayısı denir.

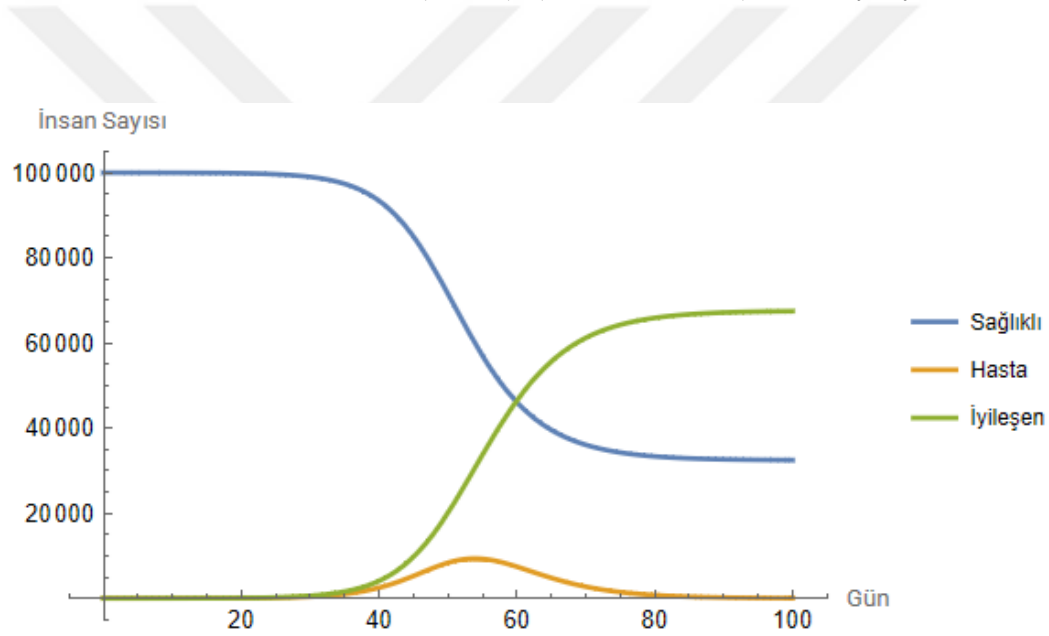


Şekil 4-13: SIR modelinde $(n, \beta, \gamma) = (100\,000, 0.5, 0.16)$ için birey sayıları

Enfeksiyon oranı sabit iken iyileşme oranında değişiklikler gerçekleştirilirse;

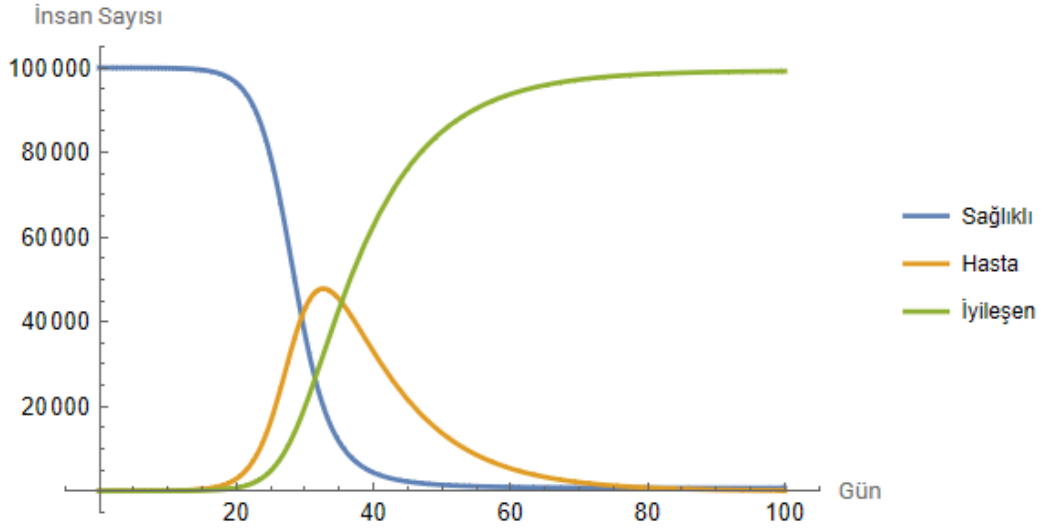


Şekil 4-14: SIR modelinde $(n, \beta, \gamma)=(100\ 000, 0.5, 0.2)$ için birey sayıları

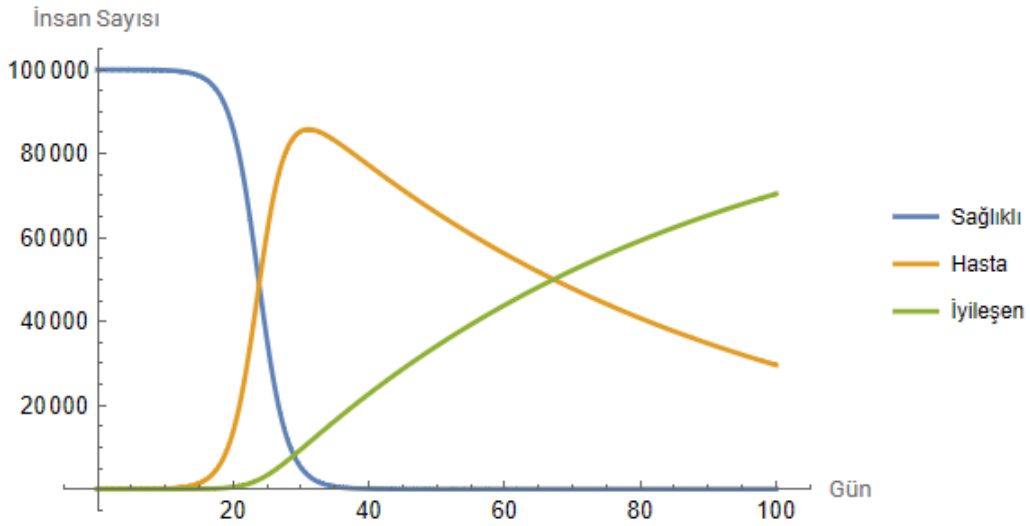


Şekil 4-15: SIR modelinde $(n, \beta, \gamma)=(100\ 000, 0.5, 0.3)$ için birey sayıları

Öte yandan, iyileşme oranı azalması durumunda inceleme yapılırca Şekil 4.16 daki gibi bir değişiklik ile karşılaşılır:



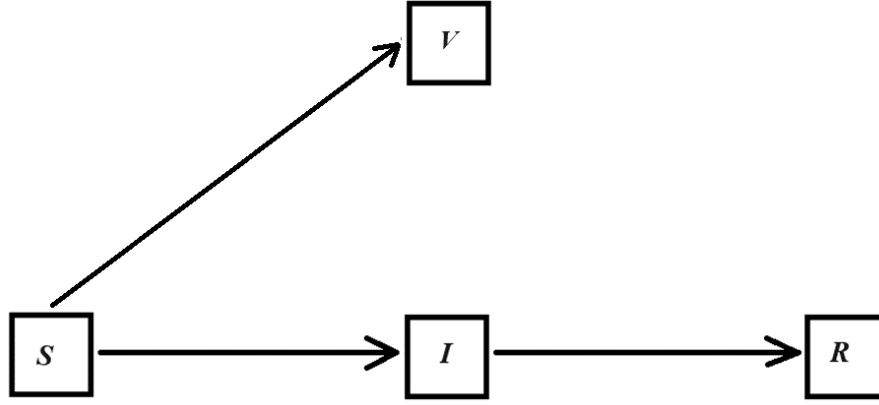
Şekil 4-16: SIR modelinde $(n, \beta, \gamma)=(100\ 000, 0.5, 0.1)$ için birey sayıları



Şekil 4-17: SIR modelinde $(n, \beta, \gamma)=(100\ 000, 0.5, 0.016)$ için birey sayıları

4.4 SVIR Modeli

Duyarlı-Aşılanmış-Enfekte-İyileştirilmiş (SVIR) modelimiz, başlangıçta duyarlı popülasyonun belirli bir yüzdesini aşılıyarak ve böylece onları aşılanmış bir bölüme, V ye taşıyarak SIR modelini temel alır [27] [28] [29] [30]. Şematik olarak şöyle gösterilebilir:



Şekil 4-18: SVIR modelinin şematik gösterimi

Burada geçiş oranları;

$$\begin{cases} S \rightarrow V \Rightarrow v \\ S \rightarrow I \Rightarrow \beta SI \\ I \rightarrow R \Rightarrow \gamma I \end{cases}$$

olsun.

SVIR modeli için denklem sistemi;

$$\begin{cases} S'(t) = -\beta \frac{I(t)S(t)}{n} \\ V'(t) = 0 \\ I'(t) = -\gamma I(t) + \beta \frac{I(t)S(t)}{n} \\ R'(t) = \gamma I(t) \end{cases} \quad (4.16)$$

Başlangıç koşulları;

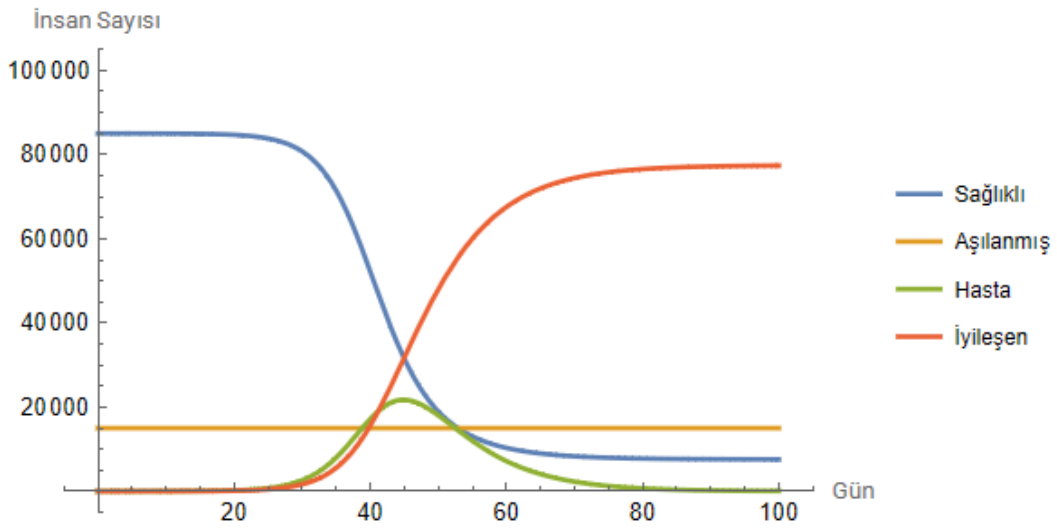
$$\begin{cases} S(0) = s_0(1 - v) \\ V(0) = s_0 v \\ I(0) = i_0 \\ R(0) = r_0 \end{cases} \quad (4.17)$$

Sınır koşulu;

$$I(t) + R(t) + S(t) + V(t) = n$$

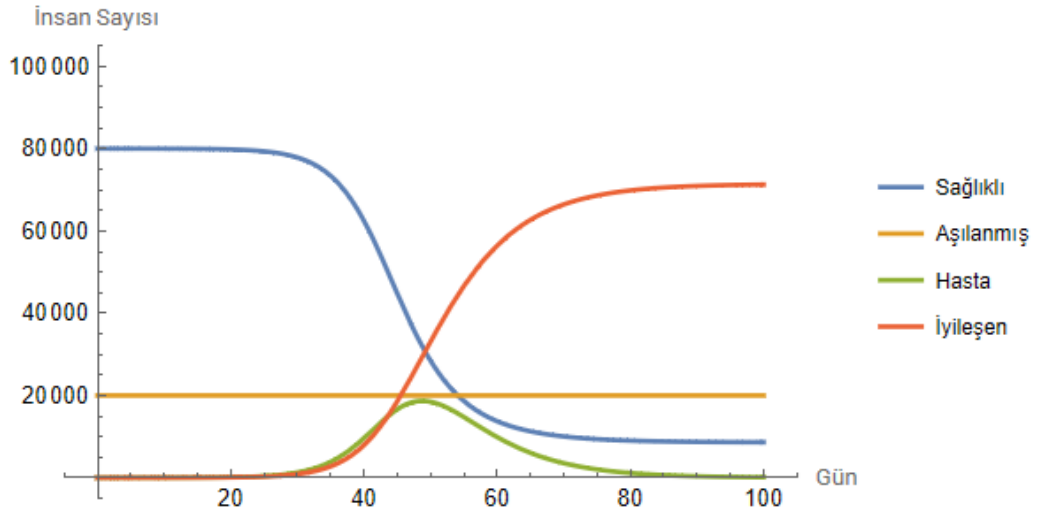
Burada toplu aşılama, başlangıçtaki duyarlı kişi sayısını $S(0)$ düşürerek salgının etkilerini hafifletir.

Simülasyon çerçevesinde SVIR modeli için değiştirebileceğimiz parametreler; (n, β, γ, ν) dir. Popülasyon sayısını, yine, $n = 100\ 000$ kişi alabiliriz.

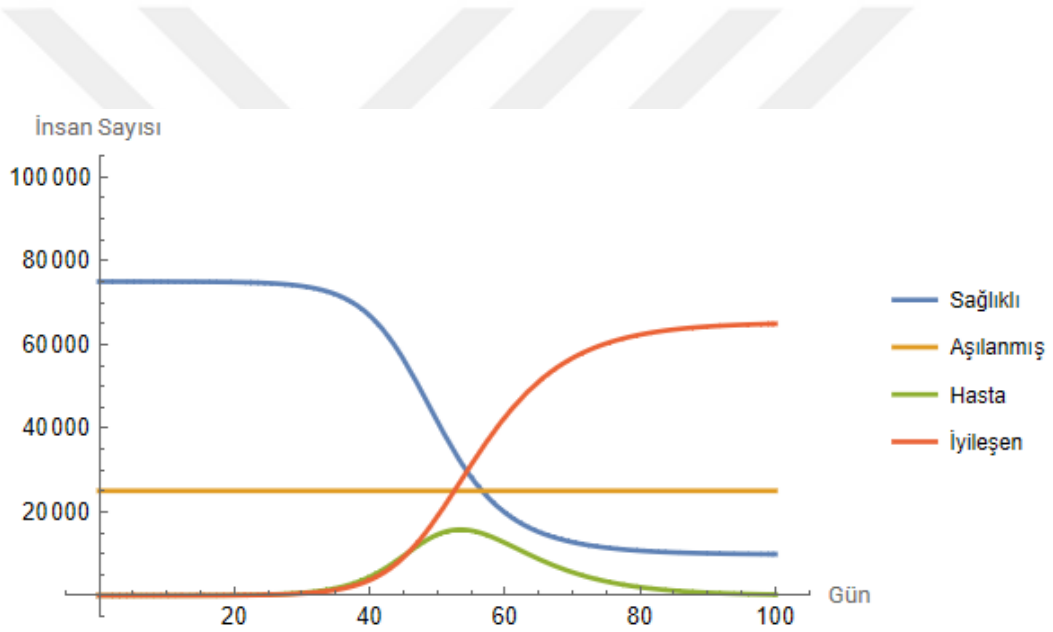


Şekil 4-19: SVIR modelinde $(n, \beta, \gamma, \nu) = (100\ 000, 0.5, 0.16, 0.15)$ için birey sayıları

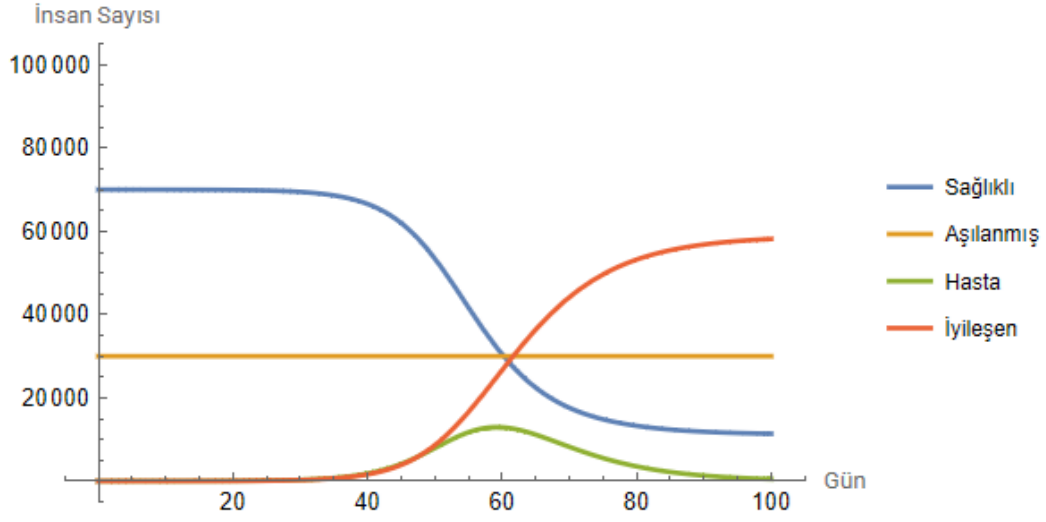
V değerinin artması S kümesinde bulunan insanların sayısını azaltır ve böylece hastalığa yakalanan insanların sayısında azalma gözlemlenir. Eğer aşılanan birey sayısı yeterince büyük olursa “sürü bağışıklığı” denilen olgu ortaya çıkar. Bu, yeterli sayıda insanın aşılanması sonucu, hastalığın salgına dönüşmemesini sağlayan durumdur.



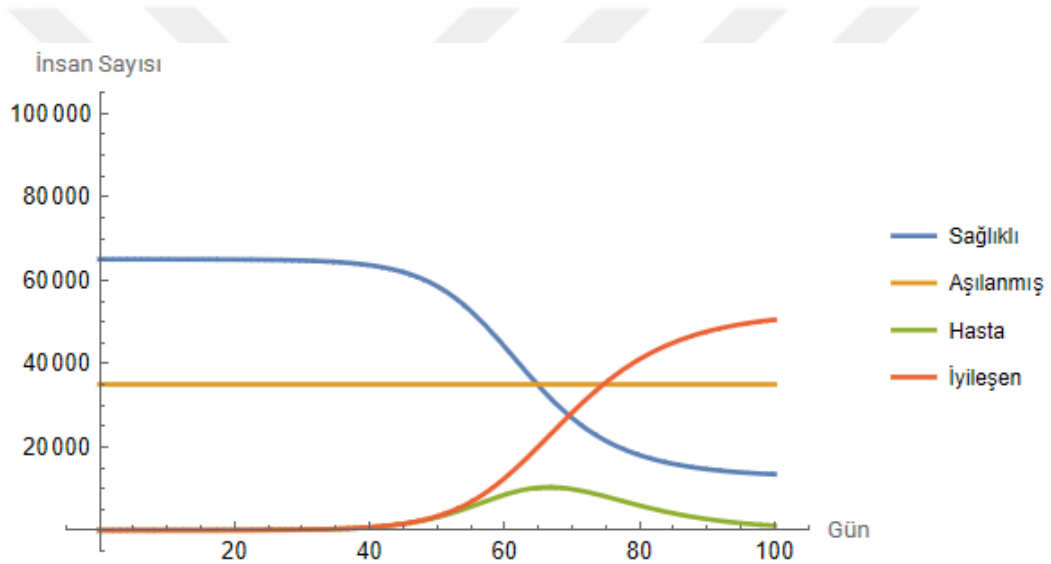
Şekil 4-20: SVIR modelinde $(n, \beta, \gamma, \nu) = (100\ 000, 0.5, 0.16, 0.2)$ için birey sayıları



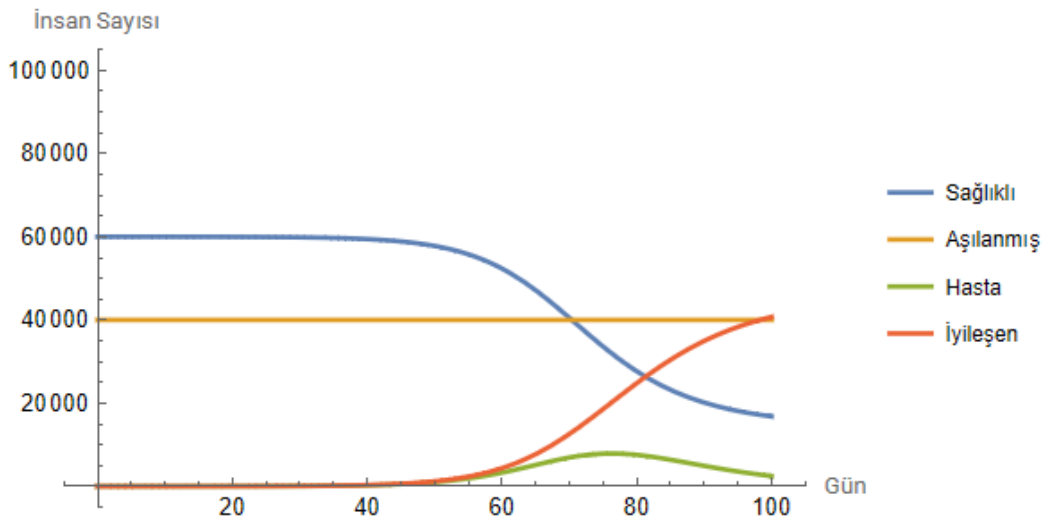
Şekil 4-21: SVIR modelinde $(n, \beta, \gamma, \nu) = (100\ 000, 0.5, 0.16, 0.25)$ için birey sayıları



Şekil 4-22: SVIR modelinde $(n, \beta, \gamma, v) = (100\ 000, 0.5, 0.16, 0.3)$ için birey sayıları



Şekil 4-23: SVIR modelinde $(n, \beta, \gamma, v) = (100\ 000, 0.5, 0.16, 0.35)$ için birey sayıları



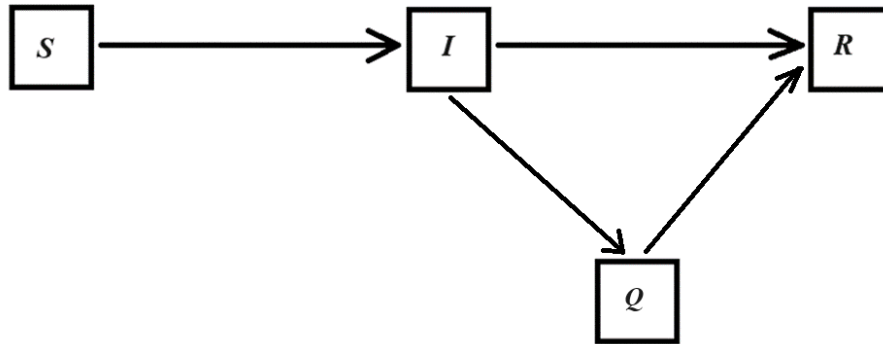
Şekil 4-24: SVIR modelinde $(n, \beta, \gamma, v) = (100\ 000, 0.5, 0.16, 0.40)$ için birey sayıları

Yukarıda gösterildiği gibi, aşılanan bireylerin sayısının artması, duyarlı kişilerin sayısını artırır. Sonuç olarak, daha az insan hastalığa yakalanabilir ve daha az insan onu yayabilir, bu nedenle daha yavaş ve sonuçta daha az sayıda insana yayılır. Daha da ileri giderek, aşılama popülasyonu yeterince yükselirse, sürü bağışıklığı adı verilen bir fenomen ortaya çıkar. Bu, salgının şiddetini hastalığın salgın haline gelmediği noktaya kadar azaltmak için nüfusun yeterli bir bölümünün aşılandığı zamandır.

Salgın boyunca aşılamanın kademeli olarak uygulanmasını açıklayan bazı SVIR modelleri mevcuttur. Bunlar, aşılama oranına göre zaman içinde S bölgesinden V bölgesine geçen bireyleri açıklar. Bununla birlikte, yukarıdaki görselleştirme yalnızca toplu aşılamayı göstermektedir.

4.5 SIQR Modeli

Duyarlı-Enfekte-Karantinaya Alındı-Kurtarıldı (SIQR) modeli. Bölmeler arası geçiş; S den I ye βSI , I den R ye $\gamma_1 I$, I den Q ya qr_1 ve Q dan R ye $\gamma_2 Q$ oranlarında olsun ve şematik olarak aşağıdaki gibi gösterilebilir.



Şekil 4-25: SIQR modelinin şematik gösterimi

Bu model aslında enfekte olanların karantinaya alınma olasılığını hesaba katarak SIR modelini temel alır. Bu onları I bölgesinden çıkarır, yani bulaşmanın daha fazla yayılmasına katkıda bulunmazlar. Enfeksiyon oranı β ve iyileşme oranı γ_1 e ek olarak, iki yeni parametre ortaya çıkar: karantina oranı (qr) ve karantina kurtarma oranı γ_2 . Karantina oranı, enfekte bir kişinin karantinaya girme olasılığının ne kadar olduğunu ifade eder ve karantina iyileşme oranı,

karantinaya alınan bir kişinin iyileşme olasılığının ne kadar olduğunu gösterir. Bazı bireyleri karantinaya alarak I 'in boyutunu küçültmek, enfeksiyonun yayılmasını azaltır.

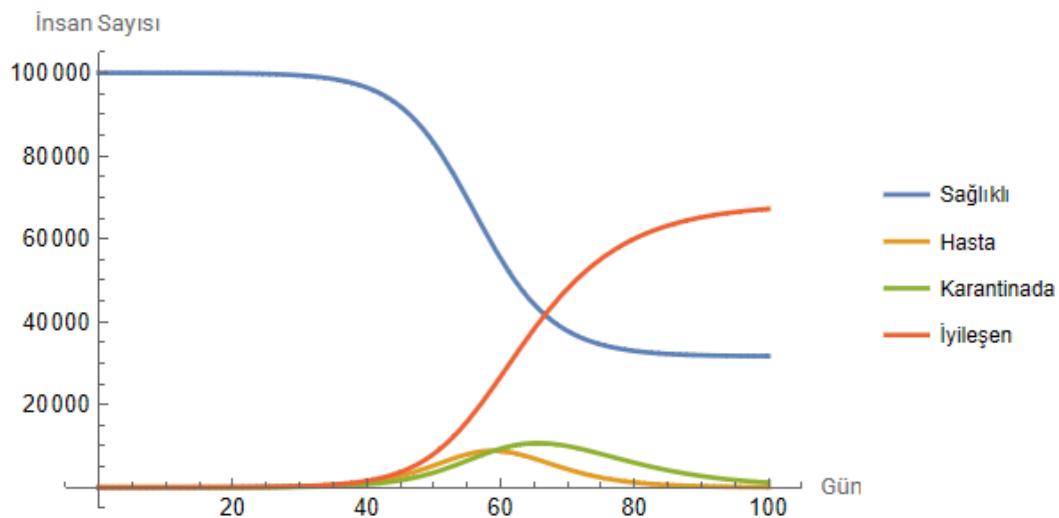
$$\begin{cases} S'(t) = -\beta \frac{I(t)S(t)}{n} \\ Q'(t) = qr I(t) - \gamma_2 Q(t) \\ I'(t) = -qr I(t) - \gamma_1 I(t) + \beta \frac{I(t)S(t)}{n - Q(t)} \\ R'(t) = \gamma_1 I(t) + \gamma_2 Q(t) \end{cases} \quad (4.18)$$

$$\begin{cases} S(0) = s_0 \\ I(0) = i_0 \\ R(0) = r_0 \\ Q(0) = q_0 \end{cases} \quad (4.19)$$

$$I(t) + Q(t) + R(t) + S(t) = n$$

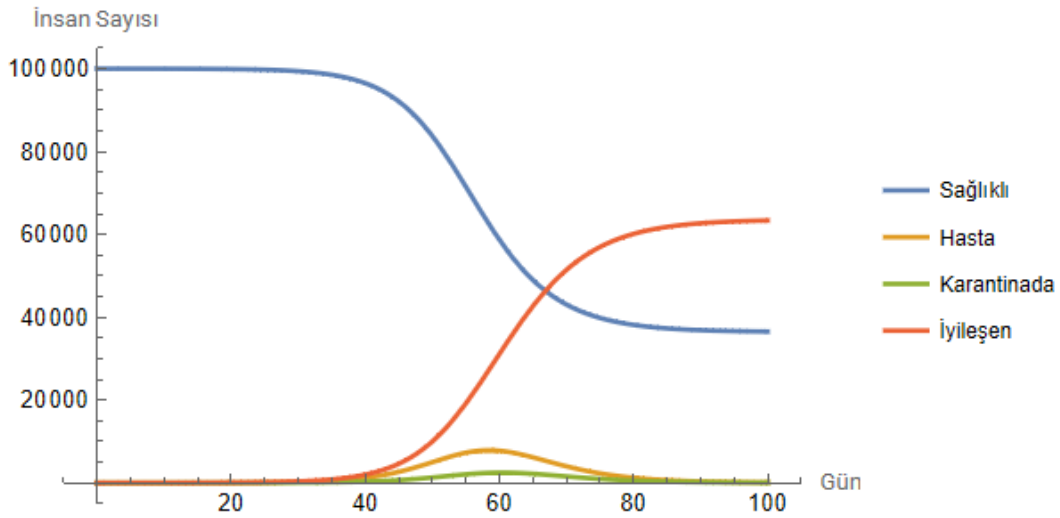
Simülasyon çerçevesinde SIQR modeli için değiştirebileceğimiz parametreler; $(n, \beta, \gamma_1, \gamma_2, qr)$ dir. Popülasyon sayısını, yine, $n = 100\ 000$ kişi olarak alabiliriz.

Yeni bölme ve parametreler, $I'[t]$ ve $R'[t]$ denklemlerini değiştirerek ve popülasyonun bir kısmını I bölmesinden dışarı çeken bir $Q'[t]$ ekleyerek SIR model denklemlerini değiştirir.

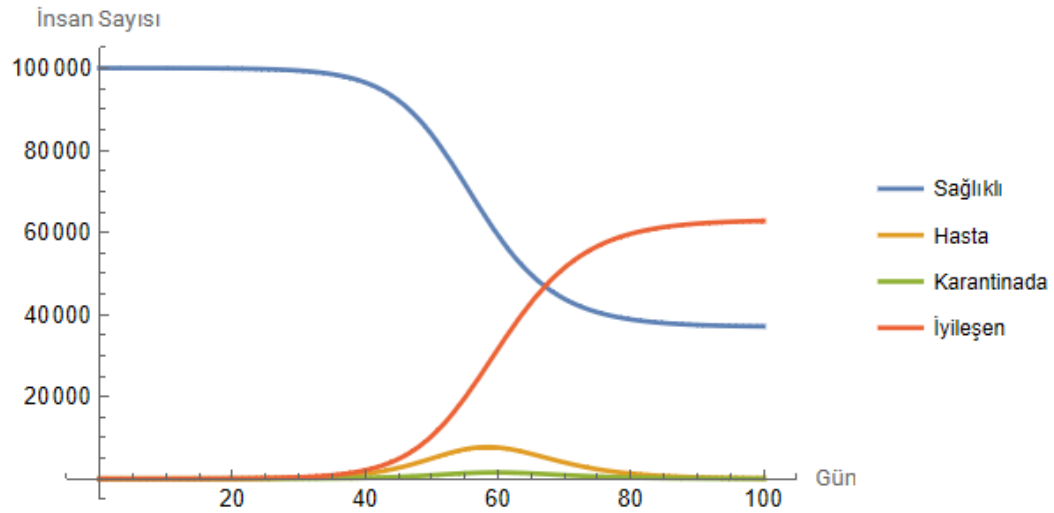


Şekil 4-26: SIQR modelinde $(n, \beta, \gamma_1, \gamma_2, qr) = (100\ 000, 0.5, 0.16, 0.1, 0.16)$ için birey sayıları

Yukarıdan görüleceği üzere, bir Q bölümü eklemek SIR modelinin dinamiğini değiştirmektedir. En önemlisi pandemi sürecinin sonunda S kümesinin popülasyon değeri SIR modeline göre daha yüksek bir noktada stabil olmaktadır ki, bu, daha az insanın hastalığa yakalandığı anlamına gelir. Ayrıca I eğrisi daha düzdür ki, bu, pandeminin daha az şiddetli yükseliş gösterdiği şeklinde yorumlanabilir.



Şekil 4-27: SIQR modelinde $(n, \beta, \gamma_1, \gamma_2, qr) = (100\ 000, 0.5, 0.16, 0.1, 0.5)$ için birey sayıları



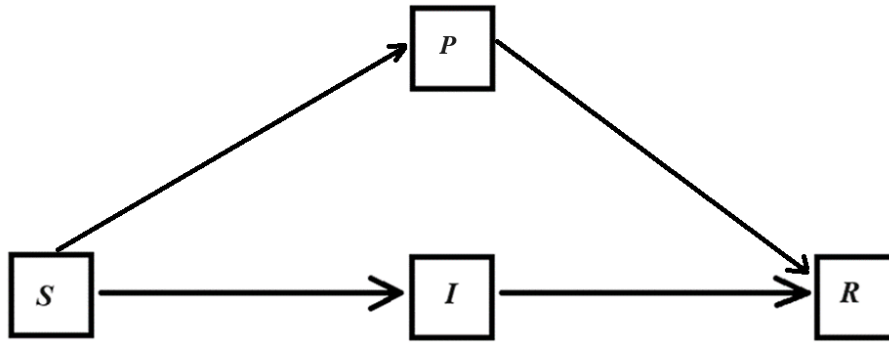
Şekil 4-28: SIQR modelinde $(n, \beta, \gamma_1, \gamma_2, qr) = (100\ 000, 0.5, 0.16, 0.1, 0.8)$ için birey sayıları

Yukarıda görüldüğü gibi, bir Q bölmesinin tanıtılması, SIR modelinin dinamiklerini çeşitli şekillerde değiştirir. Birincisi ve belki de en önemlisi, salgının sonunda, duyarlı popülasyon

SIR modelinden daha büyük bir sayıya sabitlenir, bu da daha fazla insanın hastalığa yakalanmadığı anlamına gelir. İkincisi, I eğrisi düzleşmiştir, bu da salgının daha az şiddetli bir zirveye sahip olduğu anlamına gelir.

4.6 SPIR Modeli

Duyarlı-PowerInfector-Enfektif-Kurtarılan (SPIR) modeli, enfeksiyonu diğer enfekte bireylerden daha yüksek oranda yayan enfekte bir kişi olan güç enfektifi kavramını ortaya koymaktadır. Şematik olarak gösterirsek:



Şekil 4-29: SPIR modelinin şematik gösterimi

Burada bölmeler arası geçiş oranları şöyle alınabilir:

$$S \rightarrow I \Rightarrow p\beta S(I + P)$$

$$I \rightarrow R \Rightarrow \gamma_1 I$$

$$S \rightarrow P \Rightarrow (1 - p) \beta S (I + P)$$

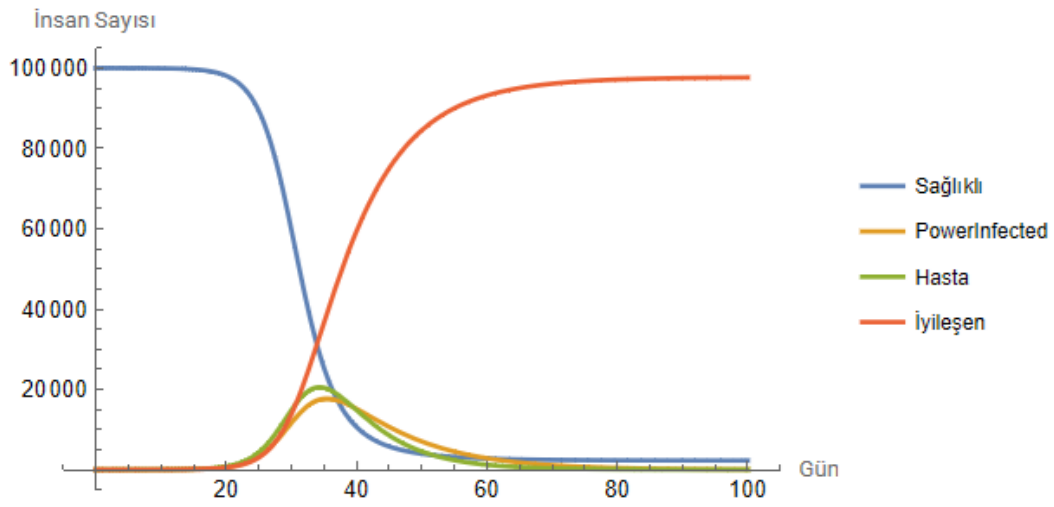
$$P \rightarrow R \Rightarrow \gamma_2 P$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS(t)}{dt} = -\beta \frac{(I(t) + P(t))S(t)}{n} \\ \frac{dI(t)}{dt} = -\gamma_1 I(t) + (1 - p)\beta \frac{(I(t) + P(t))S(t)}{n} \\ \frac{dP(t)}{dt} = -\gamma_2 P(t) + p\beta \frac{(I(t) + P(t))S(t)}{n} \\ \frac{dR(t)}{dt} = \gamma_1 I(t) + \gamma_2 P(t) \end{array} \right. \quad (4.20)$$

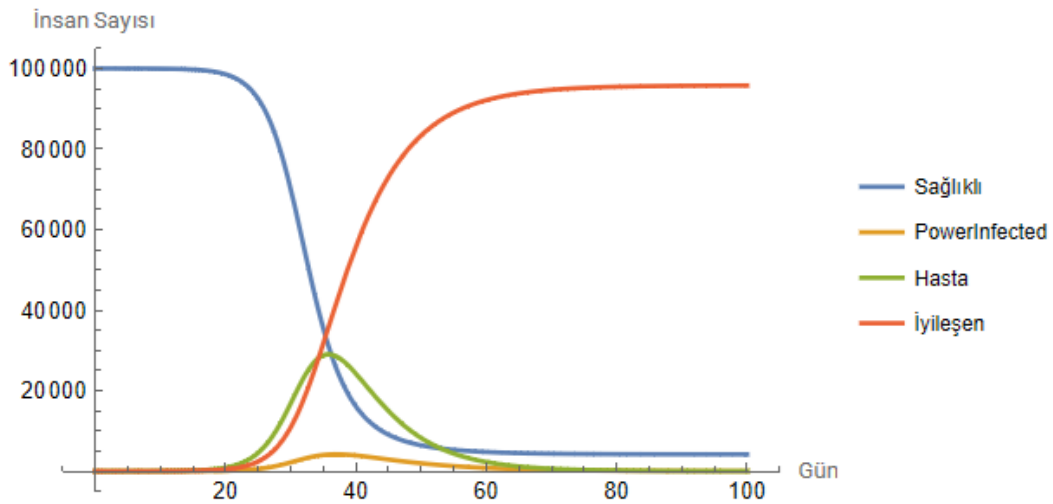
$$\begin{cases} S(0) = s_0 \\ I(0) = i_0 \\ R(0) = r_0 \\ P(0) = p_0 \end{cases} \quad (4.21)$$

$$I(t) + P(t) + R(t) + S(t) = n$$

SPIR modeli için kullanacağımız parametreler: $(n, \beta, p, \gamma_1, \gamma_2)$ dır. Bu parametrelerin farklı değerlerine karşılık çizilen grafikler aşağıda listelenmektedir.



Şekil 4-30: SPIR modelinde $(n, \beta, p, \gamma_1, \gamma_2) = (100\,000, 0.5, 0.4, 0.16, 0.1)$ için birey sayılarının değişimi



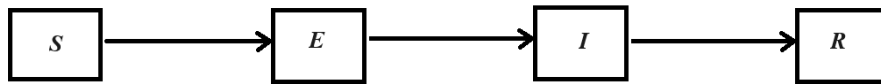
Şekil 4-31: SPIR modelinde $(n, \beta, p, \gamma_1, \gamma_2) = (100\,000, 0.5, 0.1, 0.16, 0.1)$ için birey sayılarının değişimi

CDC, bir güç yayıcıyı 10'dan fazla kişiyi enfekte eden bir kişi olarak kabul eder. Bunun nedeni biyolojik nedenler veya bireyin eylemleri olabilir. Örneğin, toplum içinde çok daha fazla zaman geçiriyorlarsa ve bu nedenle ortalamadan daha fazla insanla temas kuruyorlarsa. Bu, güç enfektörleri için ek bir bölme P ve bir kişinin normal bir enfektör üzerinde bir güç enfektörü olma olasılığını temsil eden p parametresini ekleyerek SIR modelinin denklemlerini değiştirir. Bu durumda, γ_2 güç enfektörlerinin geri kazanım oranı, normal γ_1 enfektörlerinin geri kazanım oranından daha az olmalıdır.

SPIR modelinde, bir kişi enfekte olduğunda, güç yayıcı bölmesine girme şansı vardır. Bunu yaparlarsa, bulaşıcı dönemleri boyunca enfeksiyonu artan bir oranda yayarlar. Yukarıdaki görselleştirmedeki ayarlarla oynayarak, güç bulaşıcı olasılığının ve geri kazanım oranının salgının sonucunu önemli ölçüde etkilediğini göreceksiniz.

Bazı salgınlar, güç yayıcıların ve güç yayma olaylarının katılımıyla bilinir. 2002 SARS salgını bunun bir örneğidir ve bir güç yayıcı bölmesi içeren modeller diğerlerinden daha uygundur. Bazı modeller güç dağıtıcı olaylarını hesaba katar, ancak yukarıdaki görselleştirmenin güç dağıtıcı bireylere odaklandığına dikkat edilmelidir.

4.6.1.1 SEIR Modeli



Şekil 4-32: SEIR modelinin şematik gösterimi

Susceptible-Exposed-Infected-Recovered (Duyarlı-Maruz-Enfekte olan-İyileşen) modeli, kısaca SEIR modeli, bazı kişilerin bir hastalığa maruz kaldığını ancak henüz bulaşıcı hale gelmediğini varsayarak SIR modelini karmaşık hale getirir. Bu maruz kalan bireyler, E bölümü ile temsil edilir. SEIR modeli, enfeksiyon ve bulaşıcılık arasında bir gecikme süresi olan salgınları incelemek için kullanılır.

Maruz kalma ile enfeksiyon arasındaki süre $1/\sigma$ olsun. SEIR modellerimiz SIR modellerinin denklemlerinin modifiye edilmiş halidir. Bu modelde bireyler S den I ye doğrudan geçmek yerine önce E ye ve sonra σ geçiş oranı ile I ye geçerler.

SEIR modeli için denklem sistemi;

$$\begin{cases} S'(t) = -\beta \frac{I(t)S(t)}{n} \\ E'(t) = \beta \frac{I(t)S(t)}{n} - \sigma E(t) \\ I'(t) = -\gamma I(t) + \sigma E(t) \\ R'(t) = \gamma I(t) \end{cases} \quad (4.22)$$

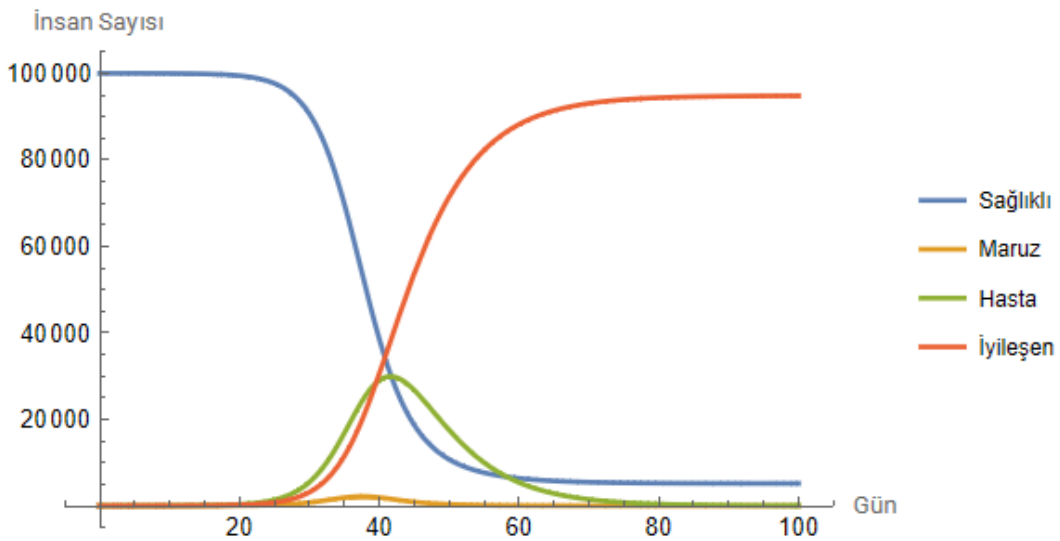
Başlangıç koşulları;

$$\begin{cases} S(0) = s_0 \\ E(0) = e_0 \\ I(0) = i_0 \\ R(0) = r_0 \end{cases} \quad (4.23)$$

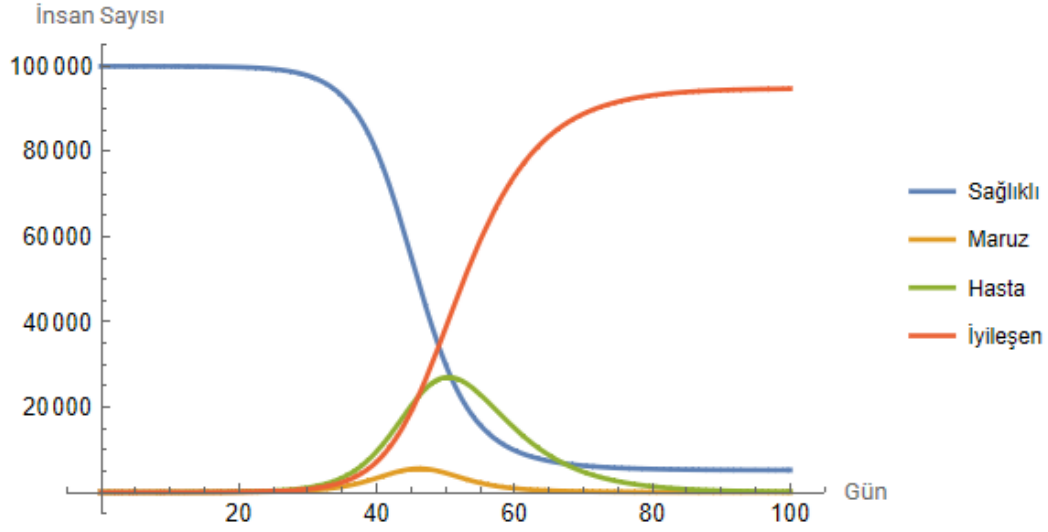
Sınır koşulu;

$$I(t) + R(t) + S(t) + E(t) = n$$

SEIR modelinin parametreleri: $(n, \beta, \sigma, \gamma)$ dır.



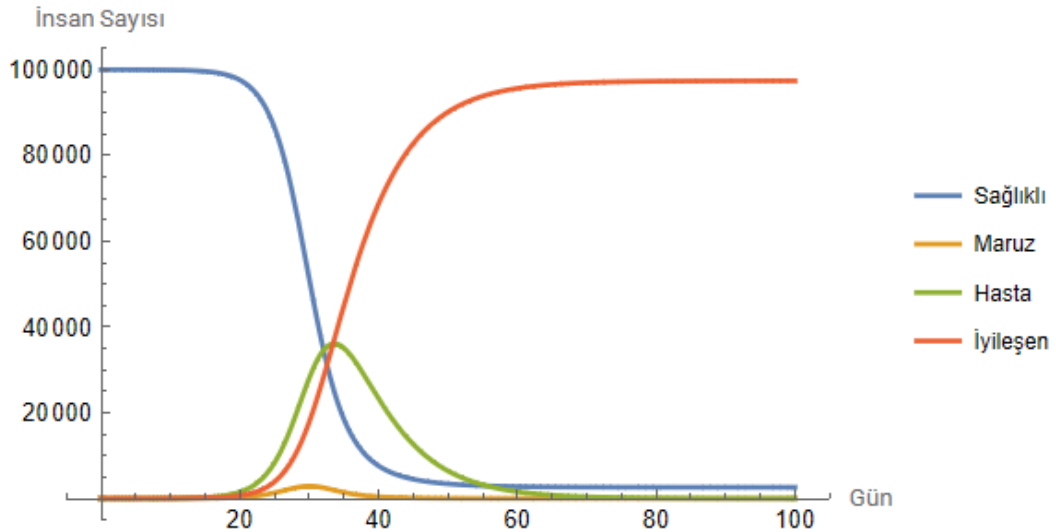
Şekil 4-33: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma) = (100\,000, 0.5, 3, 0.16)$ için birey sayılarının değişimi



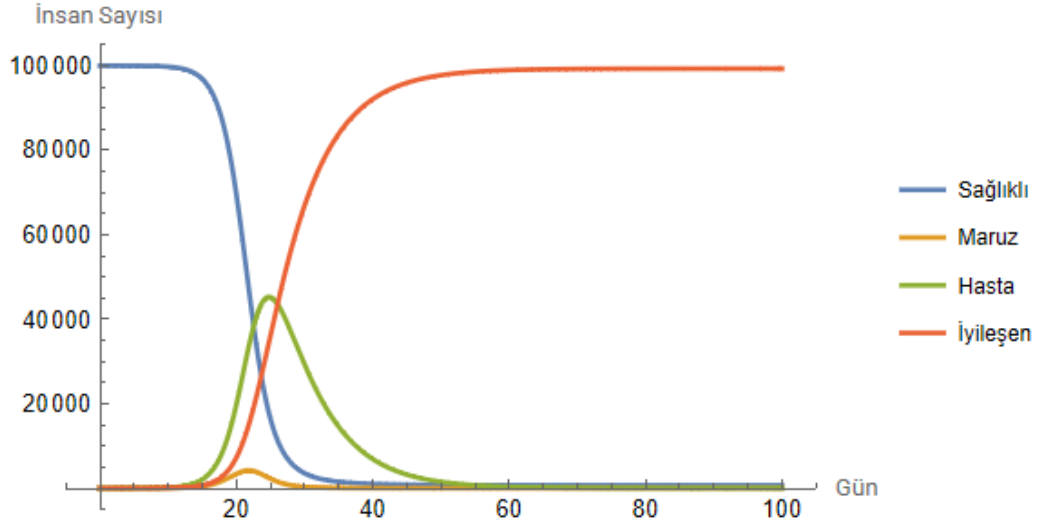
Şekil 4-34: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma)=(100\ 000, 0.5, 1, 0.16)$ için birey sayılarının değişimi

Geçiş oranı arttığında, E popülasyonu I yönünde daha hızlı artar. Sabit enfeksiyon oranı ve sabit iyileşme oranı için SEIR modelimiz aynı eşik değerde olacaktır, fakat bireylerin enfekte olması geciktiği için potansiyel bir salgın yavaşlayacaktır.

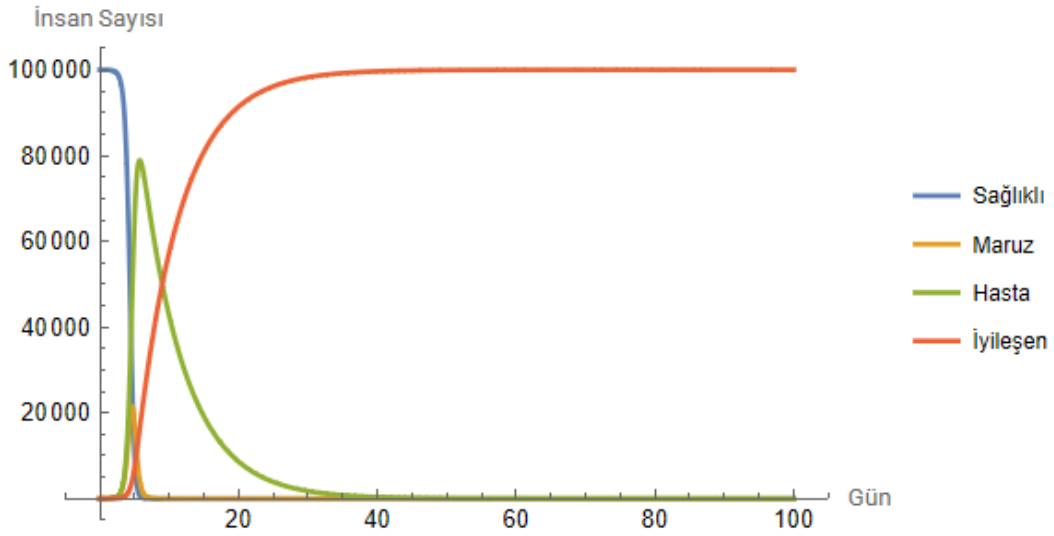
Bu model için, parametrelerin değişiminin salgının seyri üzerine etkisini inceleyelim. Öncelikle enfeksiyonu oranı parametresinin değişim üzerindeki etkisi:



Şekil 4-35: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma)=(100\ 000, 0.6, 3, 0.16)$ için birey sayılarının değişimi

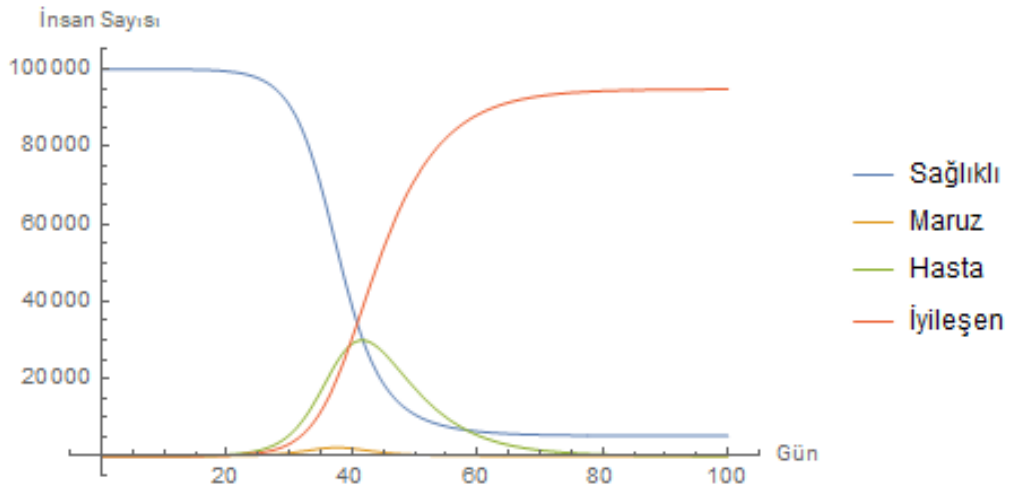


Şekil 4-36: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma)=(100\ 000, 0.8, 3, 0.16)$ için birey sayılarının değişimi

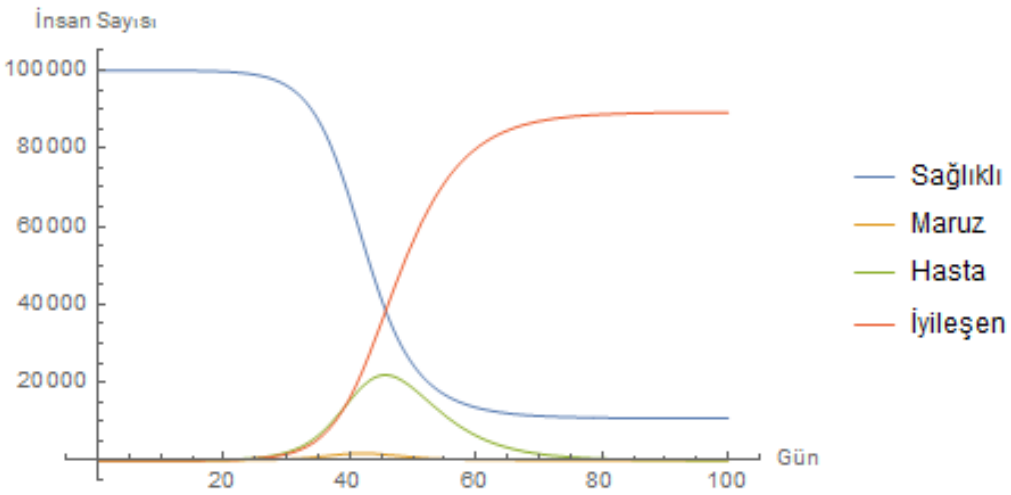


Şekil 4-37: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma)=(100\ 000, 5, 3, 0.16)$ için birey sayılarının değişimi

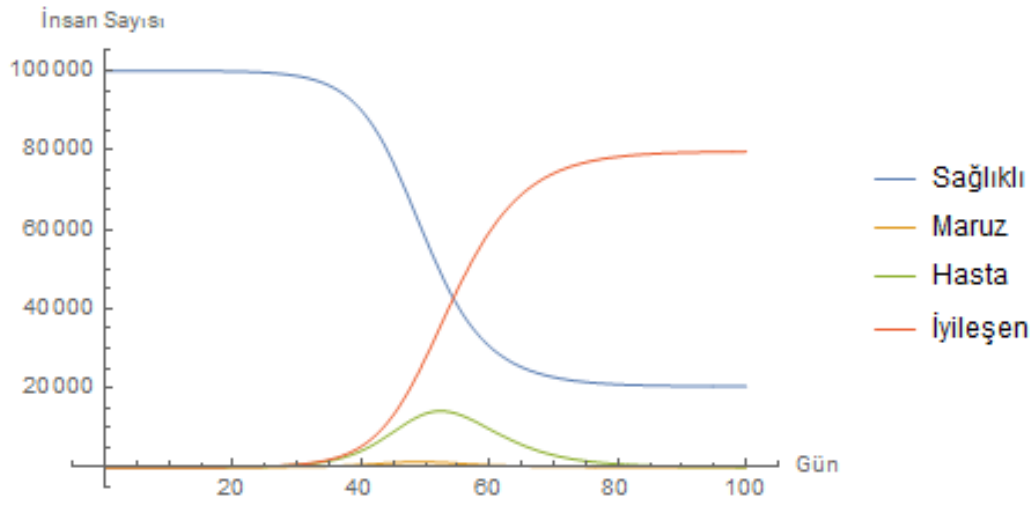
Parametrelerin başlangıç değerleri arasında sadece iyileşme oranının değişiminin etkisi:



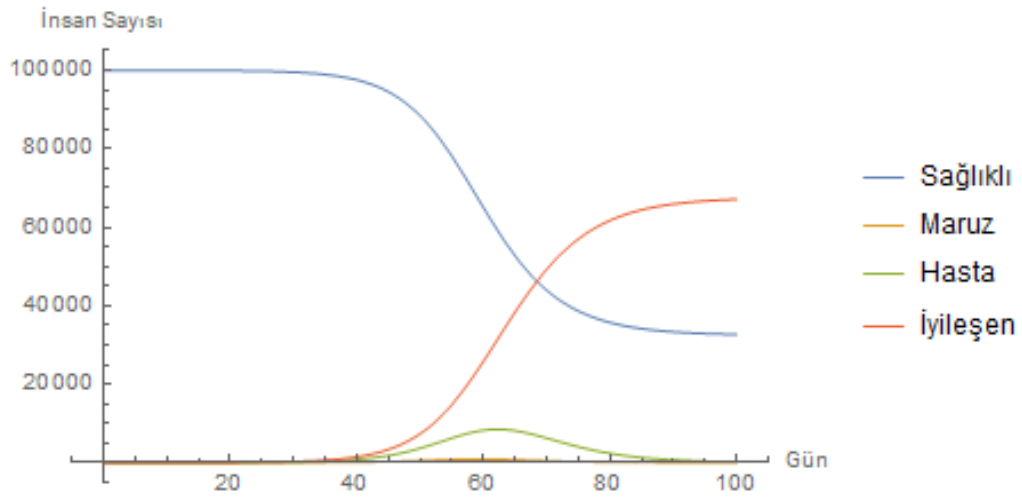
Şekil 4-38: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma) = (100\,000, 0.5, 0.16, 3)$ için birey sayılarının değişimi



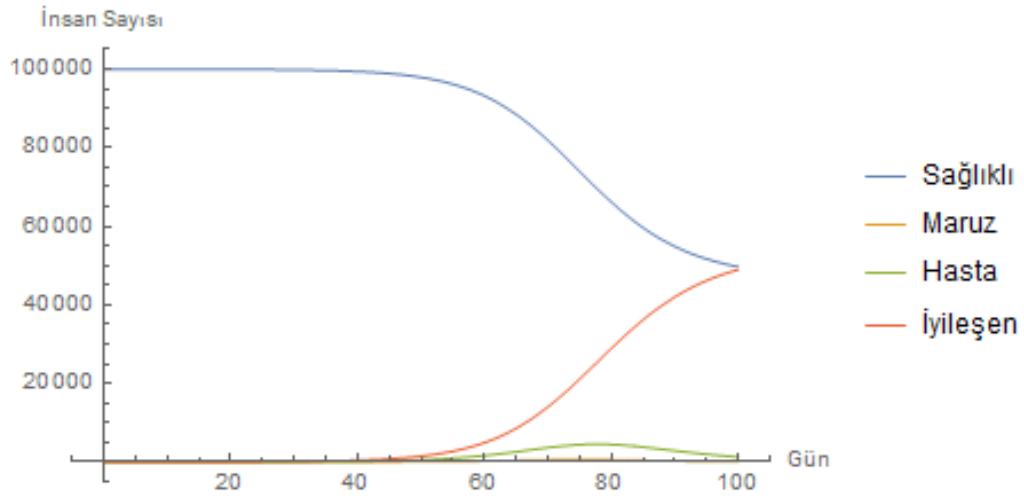
Şekil 4-39: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma) = (100\,000, 0.5, 0.2, 3)$ için birey sayılarının değişimi



Şekil 4-40: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma) = (100\,000, 0.5, 0.25, 3)$ için birey sayılarının değişimi

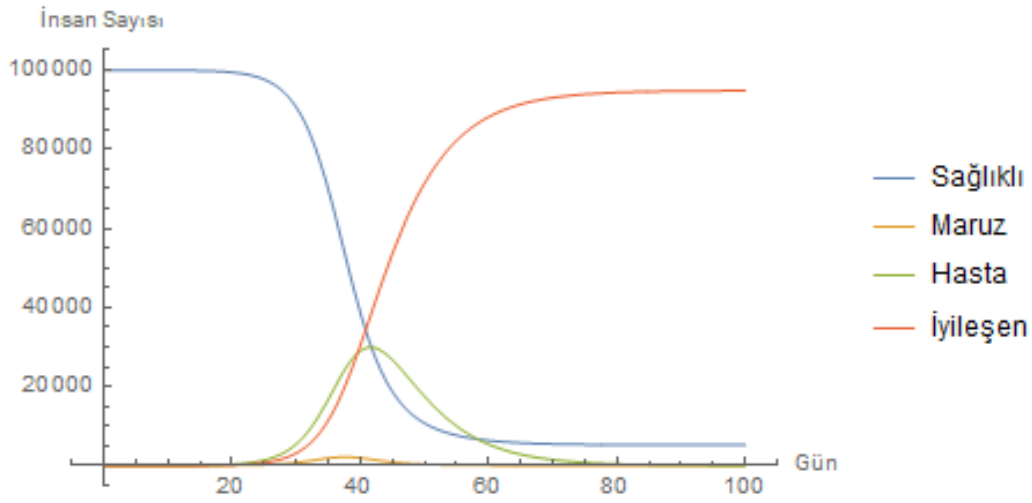


Şekil 4-41: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma) = (100\,000, 0.5, 0.3, 3)$ için birey sayılarının değişimi

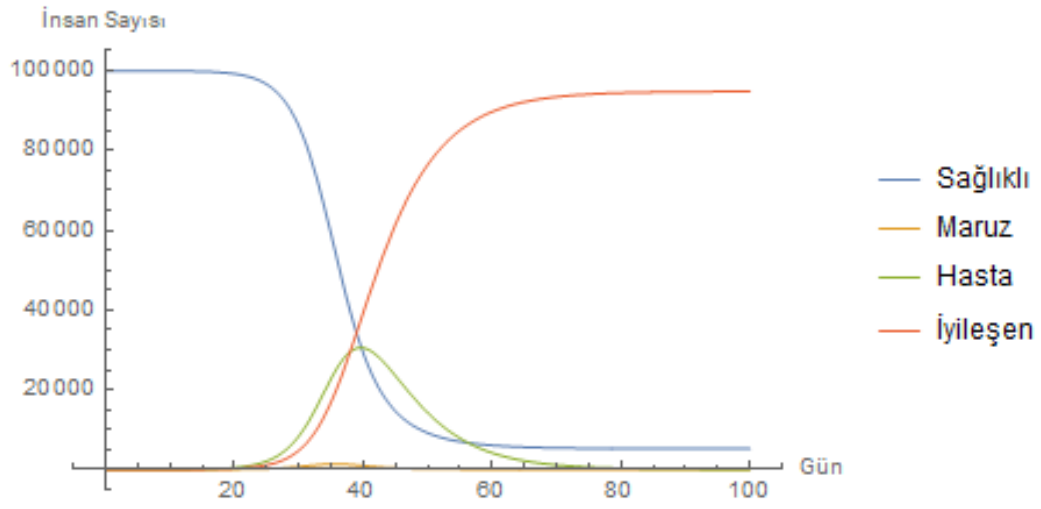


Şekil 4-42: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma) = (100\,000, 0.5, 0.35, 3)$ için birey sayılarının değişimi

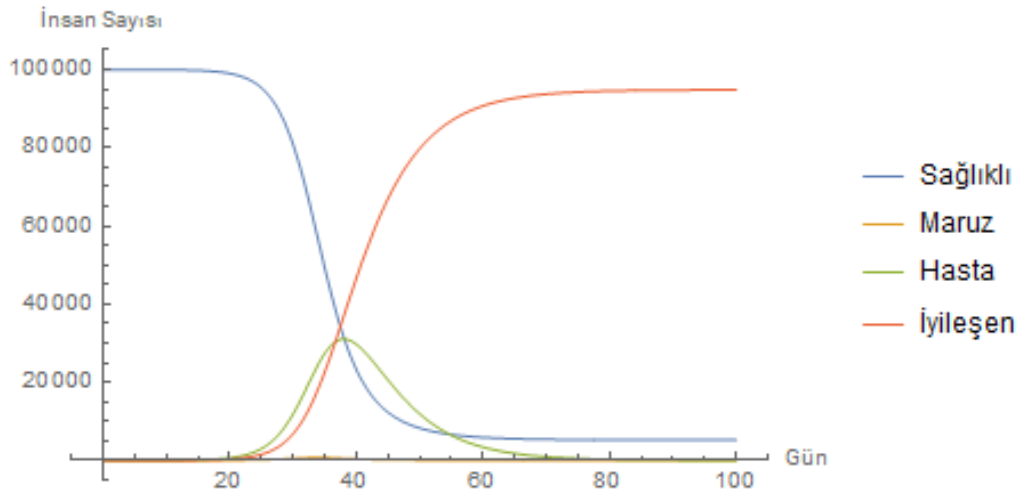
Geçiş oranının etkisi:



Şekil 4-43: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma) = (100\,000, 0.5, 0.16, 3)$ için birey sayılarının değişimi



Şekil 4-44: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma) = (100\,000, 0.5, 0.16, 5)$ için birey sayılarının değişimi



Şekil 4-45: SEIR modelinde $(n, \beta, \sigma, \gamma) = (100\,000, 0.5, 0.16, 10)$ için birey sayılarının değişimi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1 Sonuç

Her farklı model için denklem sistemini formüle ederken birçok farklı varsayımda bulunduk. Modellerimiz, popülasyondaki her bireyin diğer herkesle eşit derecede temasa geçme olasılığının olduğunu varsaymaktadır. Bu varsayımı yapmayan salgınları modellemenin birkaç yolu vardır. Bunun bir yolu, insanlar arasındaki potansiyel olarak heterojen temas ağlarını modellemek, bir başka yol ise stokastik modelleri kullanmaktır. Gerçekte, bireyler arasındaki iletişim ağları genellikle heterojendir ve bu nedenle bunu hesaba katan modellere ihtiyacımız var. Bu tür modeller, popülasyonları bölen sosyal ve coğrafi faktörleri temsil etmek için karmaşıklık katar. Stokastik modeller, bölmeler arasındaki sürekli akışa odaklanmak yerine, belirli olayların geçiş olasılıklarını hesaba katar.

Yukarıdaki deterministik sistemlere alternatif olarak, stokastik bir model formüle edebiliriz. Böyle bir yol, üstel zaman adımlarını varsayan ve bir sonraki olayın (yani enfeksiyon, iyileşme, karantina vb.) daha sonra ve ne zaman olacağını bularak bir salgını modelleyen Gillespie algoritmasını kullanmaktır. Örnek olarak, böyle bir model aracılığıyla dünya çapında seyahat simüle edilebilir.

Gillespie algoritması, kimyasal veya biyokimyasal reaksiyonları sıfır veya daha fazla molekülün etkileşiminden oluşan bir sistemde simüle etmek için kullanılan bir stokastik simülasyon algoritmasıdır. Bu algoritma, her bir reaksiyonun olasılığını hesaplar ve ardından bir sonraki reaksiyonun ne zaman gerçekleşeceğini tahmin eder. Bu tahmin, bir Poisson dağılımı kullanılarak yapılır. Bu algoritma, özellikle düşük molekül sayısına sahip sistemlerde, stokastik etkilerin belirgin olduğu durumlarda etkilidir. Gillespie algoritması, birçok molekülün etkileşimlerini taklit edebilir ve bu nedenle hücre içi reaksiyonların simülasyonunda yaygın olarak kullanılır. Michael D. Gillespie tarafından 1976 yılında geliştirilen bu yöntem, bir sistemin belirli bir zaman içinde nasıl evrildiğini ve hangi reaksiyonların gerçekleştiğini modeller. Stokastik süreçler, belirli bir olayın gerçekleşme olasılığının rastgele olduğu durumları ifade eder. Bu durumlar, özellikle düşük molekül sayısına sahip sistemlerde ve mikroskobik ölçeklerde önemli hale gelir.

Bu bölmeye dayalı modeller, bulaşıcı hastalıkların yayılmasına ilişkin tahminlerde bulunmak için faydalıdır, ancak sonuçta bir model, yalnızca üzerine inşa edildiği varsayımlar kadar iyidir. Bir model oluşturduktan sonraki görev, gerçek dünya verilerini kullanarak bunun belirli bir durum için uygun bir model olup olmadığını belirlemek, eğer öyleyse modelin parametrelerine ince ayar yapmak ve hastalığın nasıl yayılabileceğine dair tahminler yapmaktır.

Bu çalışmada oluşturulan iç içe geçmiş modelin SIR epidemiyolojik modeline dayandığı göz önüne alındığında, nihai tahmin doğruluğu, virüsün spesifik bulaşma şekliyle yakından ilişkiliydi. Örneğin, uzaklaştırma oranı, varyant suşun virülansı ile negatif korelasyona sahipti ve β , varyant suşun enfektivitesi ile pozitif korelasyona sahipti. Ancak virüsün mutasyonunun neden olduğu enfektivite ve patojenitedeki değişiklikler, salgının gelişim eğilimi üzerinde temel bir etkiye sahiptir, virüs varyasyonu bulaşma hızı ve temizlenme oranı üzerinde kritik bir etkiye sahiptir ve virüsün varyasyonu kontrol altına alınamaz [23].

SIRV modelinin potansiyel olarak zamana bağlı ve boyutsuz iki parametresi $k(t)$ ve $b(t)$ için ölçülen ve ölçülebilir kesirler cinsinden açık ifadeler türettik. Bu tür parametrelerin rapor edilen verilerden elde edilmesi, salgın hastalıkların zaman içindeki gelişiminin tahmin edilmesinde önemli bir ön koşuldur. Analizi basitleştirmek için sıklıkla sabit kabul edilen bu parametrelerin zaman içindeki evrimi, elde edilen geçmiş salgınlardan elde edilen zaman evrimleriyle daha iyi modellenabilir. Bu amaçla bunların zamana bağımlılığını analiz ettik ve ayrıca klasik SIR modelini kullanarak iyileşme ve enfeksiyon oranı arasındaki oranın ($k(t)$) aşılarda varlığında oldukça fazla tahmin edilebileceğini gösterdik. Ayrıca aşılarda, S, I, R ve V dinamiklerini basit bir şekilde belirleyen $k(t)$ ve $b(t)$ 'nin zaman-evrimi üzerindeki etkisini de vurguladık. İyileşme ve enfeksiyon oranı arasındaki oranın zamansal gelişimindeki bir işaret değişikliği, devam eden bir mutant dalgasının ölüm oranındaki önemli bir değişiklik için tanısal bir gösterge olarak kullanılabilir.

5.2 Öneriler

İleriye yönelik olarak; bu tür bir teorik çalışma ile gözlem sonuçları karşılaştırmalı olarak mukayese edilebilir. Elbette sağlıklı bir fenomenolojik inceleme yapmak ancak gözlemsel/deneysel verilerin güvenilirliğinin tartışma konusu olmadığı bir durumda mümkün

olabilir. Bu ve COVID-19 Pandemi tecrübesi nedeniyle, epidemik olmayan ve hayvanlar arasında gözlemlenen bir yayılma vakası söz konusu fenomenolojik inceleme için iyi bir aday olabilir düşüncesindeyiz.



KAYNAKÇA

- [1]. Sampath S, Khedr A, Qamar S, Tekin A, Singh R, Green R, Kashyap R. Pandemics Throughout the History. *Cureus*. 2021 Sep 20;13(9):e18136. doi: 10.7759/cureus.18136. PMID: 34692344; PMCID: PMC8525686.
- [2]. Brauer, Fred. "Mathematical Epidemiology: Past, Present, and Future." *Infectious Disease Modelling*, vol. 2, no. 2, May 2017, pp. 113\-[Dash]27. ScienceDirect, doi:10.1016/j.idm.2017.02.001.
- [3]. Kilpatrick AM, Randolph SE. Drivers, dynamics, and control of emerging vector-borne zoonotic diseases. *Lancet*. 2012 Dec 1;380(9857):1946-55. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61151-9. PMID: 23200503; PMCID: PMC3739480.
- [4]. Madhav N, Oppenheim B, Gallivan M, et al. Pandemics: Risks, Impacts, and Mitigation. In: Jamison DT, Gelband H, Horton S, et al., editors. *Disease Control Priorities: Improving Health and Reducing Poverty*. 3rd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 Nov 27. Chapter 17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525302/#> doi: 10.1596/978-1-4648-0527-1_ch17
- [5]. Achonu C, Laporte A, Gardam M A. 2005. "The Financial Impact of Controlling a Respiratory Virus Outbreak in a Teaching Hospital: Lessons Learned from SARS." *Canadian Journal of Public Health* 96 (1): 52–54
- [6]. Carrasco LR, Lee VJ, Chen MI, Matchar DB, Thompson JP, Cook AR. Strategies for antiviral stockpiling for future influenza pandemics: a global epidemic-economic perspective. *J R Soc Interface*. 2011 Sep 7;8(62):1307-13. doi: 10.1098/rsif.2010.0715. Epub 2011 Feb 4. PMID: 21296791; PMCID: PMC3140721.
- [7]. Caminade C, McIntyre KM, Jones AE. Impact of recent and future climate change on vector-borne diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2019 Jan;1436(1):157-173. doi: 10.1111/nyas.13950. Epub 2018 Aug 18. PMID: 30120891; PMCID: PMC6378404
- [8]. Jones K E, Patel N G, Levy M A, Storeygard A, Balk D., and others. 2008. "Global Trends in Emerging Infectious Diseases." *Nature* 451 (7181): 990–93.
- [9]. Fischer J E, Katz R. 2013. "Moving Forward to 2014: Global IHR (2005) Implementation." *Biosecurity and Bioterrorism: Biodefense Strategy, Practice, and Science* 11
- [10]. Pike B L, Saylor K E, Fair J N, Lebreton M, Tamoufe U., and others. 2010. "The Origin and Prevention of Pandemics." *Clinical Infectious Diseases* 50 (12): 1636–40.

- [11]. Van Boeckel T P, Thanapongtharm W, Robinson T, Biradar C M, Xiao X., and others. 2012. “Improving Risk Models for Avian Influenza: The Role of Intensive Poultry Farming and Flooded Land during the 2004 Thailand Epidemic.”
- [12]. Lawson, D. and Marion, G., 2008. An Introduction to Mathematical modeling. Bioinformatics and Statistics Scotland.
- [13]. Ivo M. Foppa, in A Historical Introduction to Mathematical Modeling of Infectious Diseases, 2017
- [14]. Sofonea MT, Cauchemez S, Boëlle PY. Epidemic models: why and how to use them. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2022 Apr;41(2):101048. doi: 10.1016/j.accpm.2022.101048. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35240338; PMCID: PMC8882476
- [15]. Yutaka Okabe, Akira Shudo; 2020; A Mathematical Model of Epidemics—A Tutorial for Students; *Mathematics* 2020, 8(7), 1174; <https://doi.org/10.3390/math8071174>.
- [16]. Reyné B., Saby N., Sofonea M.T. Principles of mathematical epidemiology and compartmental modelling application to COVID-19
- [17]. Trapman P., Ball F., Dherisin J.-S., Tran V.C., Wallinga J., Britton T. Inferring R_0 in emerging epidemics—the effect of common population structure is small. *J R Soc Interface* [Internet] 2016
- [18]. Blower S, Bernoulli D. An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the advantages of inoculation to prevent it. 1766. *Rev Med Virol*. 2004 Sep-Oct;14(5).
- [19]. Wang YD, Yan ZH, Wang D, Yang MT, Li ZQ, Gong XR, et al Prediction and analysis of COVID-19 daily new cases and cumulative cases: times series forecasting and machine learning models. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):495. doi: 10.1186/s12879-022-07472-6
- [20]. Deng B, Niu Y, Xu J, Rui J, Lin S, Zhao Z, Yu S, Guo Y, Luo L, Chen T, Li Q. Mathematical Models Supporting Control of COVID-19. *China CDC Wkly*. 2022 Oct 7;4(40):895-901. doi: 10.46234/ccdcw2022.186. PMID: 36285321; PMCID: PMC9579983
- [21]. Chowell G, Tariq A, Hyman JM A novel sub-epidemic modeling framework for short-term forecasting epidemic waves. *BMC Med*. 2019;17(1):164. doi: 10.1186/s12916-019-1406-6.
- [22]. Naeem M, Yu J, Aamir M, Khan SA, Adeleye O, Khan Z Comparative analysis of machine learning approaches to analyze and predict the COVID-19 outbreak. *PeerJ Comput Sci*. 2021;7:e746. doi: 10.7717/peerj-cs.746

- [23]. Benvenuto D, Giovanetti M, Vassallo L, Angeletti S, Ciccozzi M Application of the ARIMA model
- [24]. Laubenbacher R, Hinkelmann F, Oremland M Chapter 5 - Agent-based models and optimal control in biology: a discrete approach. In: Robeva R, Hodge TL, editors. Mathematical concepts and methods in modern biology. Amsterdam: Academic Press. 2013:143–78. doi: 10.1016/B978-0-12-415780-4.00005-3
- [25]. Toshikazu Kuniya, Structure of epidemic models: toward further applications in economics, Volume 72, pages 581–607, (2021); <https://link.springer.com/article/10.1007/s42973-021-00094-8#Sec10>
- [26]. Kim, SY., Goldie, S.J. Cost-Effectiveness Analyses of Vaccination Programmes. *Pharmacoeconomics* 26, 191–215 (2008). <https://doi.org/10.2165/00019053-200826030-00004> - <https://link.springer.com/article/10.2165/00019053-200826030-00004#citeas>.
- [27]. Reinhard Schlickeiser, Martin Kröger, 2021, Analytical Modeling of the Temporal Evolution of Epidemics Outbreaks Accounting for Vaccinations, *Physics* 2021, 3(2), 386-426; <https://doi.org/10.3390/physics3020028>.
- [28]. Reinhard Schlickeiser, Martin Kröger, 2023, Key Epidemic Parameters of the SIRV Model Determined from Past COVID-19 Mutant Waves, *COVID* 2023, 3(4), 592-600; <https://doi.org/10.3390/covid3040042>.
- [29]. Turkyilmazoglu M. An extended epidemic model with vaccination: Weak-immune SIRVI. *Physica A*. 2022 Jul 15;598:127429. doi: 10.1016/j.physa.2022.127429. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35498560; PMCID: PMC9033298
- [30]. <https://www.mdpi.com/2624-8174/3/2/28>.
- [31]. <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-023-14992-6#citeas> Liu, XD., Wang, W., Yang, Y. et al. Nesting the SIRV model with NAR, LSTM and statistical methods to fit and predict COVID-19 epidemic trend in Africa. *BMC Public Health* 23, 138 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12889-023-14992-6>.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Esranur Şen
Doğum Yeri :
Doğum Tarihi :
e-posta adresi :
Adresi :

Eğitim Bilgileri

Lise : Genk Fen Lisesi (Belçika)
Lisans : İstanbul Üniversitesi - Moleküler Biyoloji ve Genetik
Yabancı Dil ve Düzeyi : Türkçe - Anadili
Flemenkçe - Anadili
İngilizce - Çok iyi
Fransızca - İyi