

KLASİK SALGIN MODELLERİ COVID-19 SALGINI İÇİN YETERLİ Mİ?

S. AHMETOLAN¹, A.H. BİLGE², A. DEMİRCİ¹, A. PEKER-DOBIE^{1,2}

1) Matematik Bölümü, Fen-Edebiyat Fakültesi, İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.

2) Endüstri Mühendisliği Bölümü, Mühendislik ve Temel Bilimler Fakültesi, Kadir Has Üniversitesi, ,
İstanbul, Türkiye.

II. Workshop on Modeling of COVID-19

30 Kasım 2020

Standart SIR, SEIR modelleri

- SIR modeli: (kuluçka süresi yok)

$$S' = -\beta SI,$$

$$I' = \beta SI - \eta I,$$

$$R' = \eta I$$

- SEIR modeli (kuluçka süresi var)

$$S' = -\beta SI,$$

$$E' = \beta SI - \varepsilon E,$$

$$I' = \varepsilon E - \eta I,$$

$$R' = \eta I$$

Varsayımlar:

- Sabit nüfus
- Sabit parametreler
- Sürekli bağışıklık

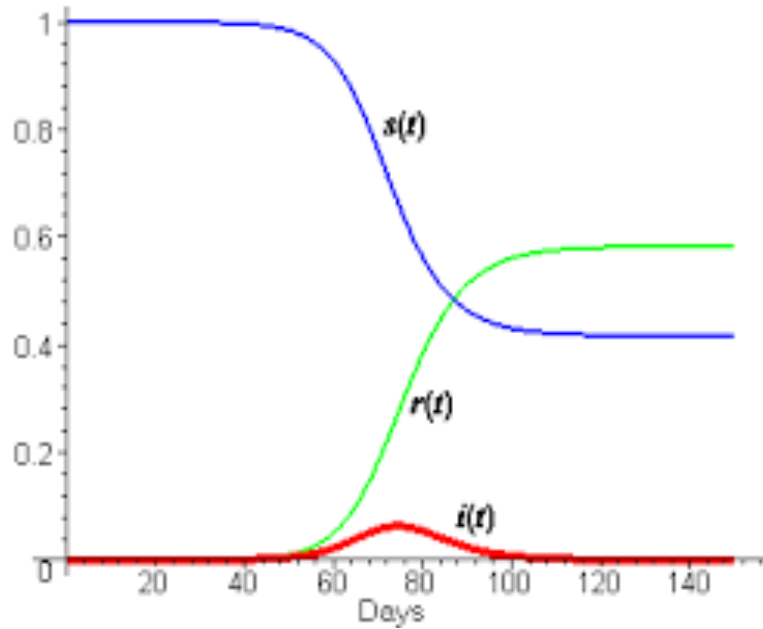
(Mevsimsel grip için geçerli varsayımlar)

- Birey kuluçka süresi ($1/\varepsilon$) boyunca başkalarını enfekte edemez
- İyileşme süresi ($1/\eta$) başkalarını enfekte edebileceği süredir

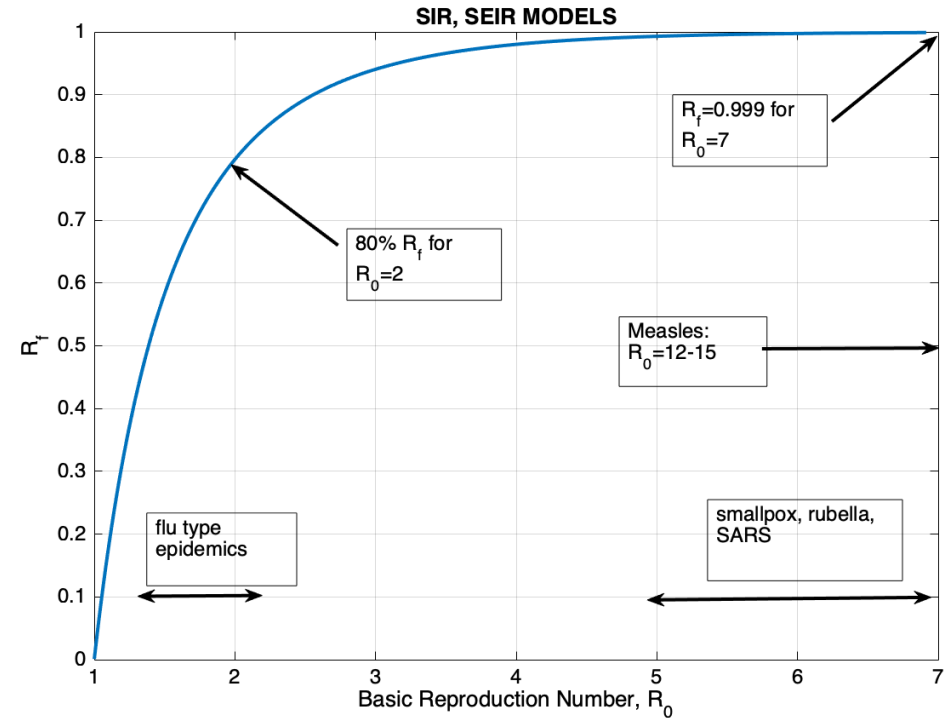
(Klinik belirtiler/durumlardan bağımsız)

SIR Modeli, R_0 ve R_f

Zamana göre değişim eğrileri: Salgın bittiğinde hiç hastalanmamış kişiler kalabilir: $S_f = 1 - R_f$



Salgının yayılımını R_0 katsayısı belirler. R_0 'a bağlı olarak salgın bittiğinde etkilemiş olacak kişilerin oranı R_f 'dir.

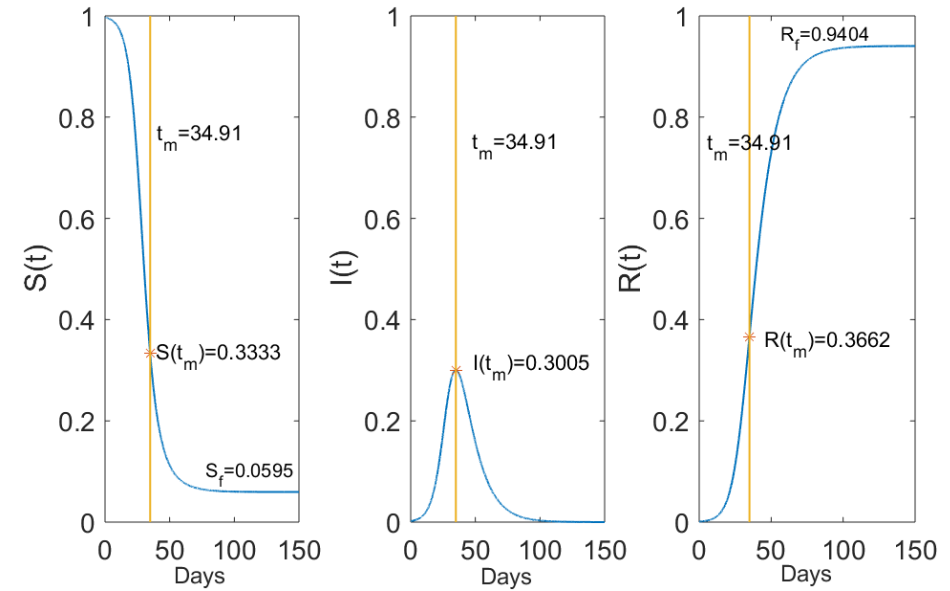


Salgının tepe noktasına ne zaman ulaşır? Etkin bir aşılama nasıl olmalıdır?

Örnek: $R_0=3$ olsun. Salgın sona erdiğinde toplumun %95'i etkilenmiş olacaktır.

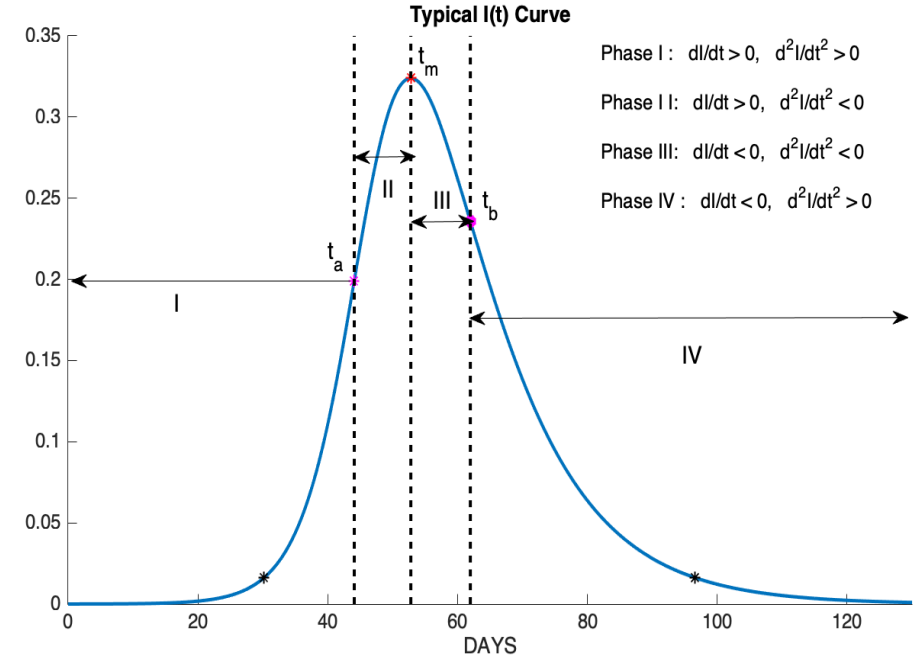
- Salgın $I(t)$ tepe noktasına, $S(t)$, yani enfeksiyona duyarlı kişiler $1/R_0$ oranına inince ulaşır.
- Bu andan sonra salgının yayılımı yavaşlar. Ancak salgın devam eder.
- Aşılama ile $R(t)$ bu oranın altına çekilmeye çalışılır.
- Aşılamanın etkin olması için tepe noktasından önce yapılması gerekir.

$R_0=3$ olan bir durumda, $S(t)$, $I(t)$, $R(t)$



İdeal salgın dalgası $I(t)$...

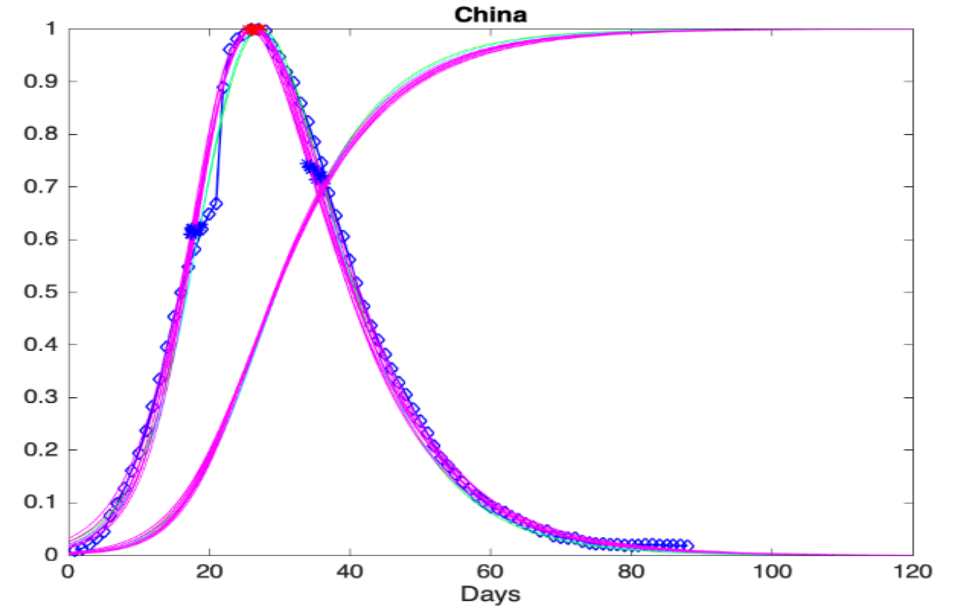
- 1. Faz: Yukarı konkav artış. Salgın hızlanarak artar
- 2. Faz: Aşağı konkav artış. Artış hızı gitgide yavaşlar ve tepe noktasına erişir.
- 3. Faz: Aşağı konkav azalma. Azalmaya başlar
- 4. Faz: Yukarı konkav azalma. Azalma hızı yavaştır.



Covid-19 da bunu gördük mü?

Evet: Çin, Wuhan, 60 Milyon nüfus

- Çin'de vakalar 2019 sonunda, Wuhan eyaletinde görüldü
- Mutlak karantina tedbirleri uygulandı
- Salgın 80 gün içinde seyrini tamamladı ve sönümlendi
- R_0 parametresi 3 civarında hesaplandı.

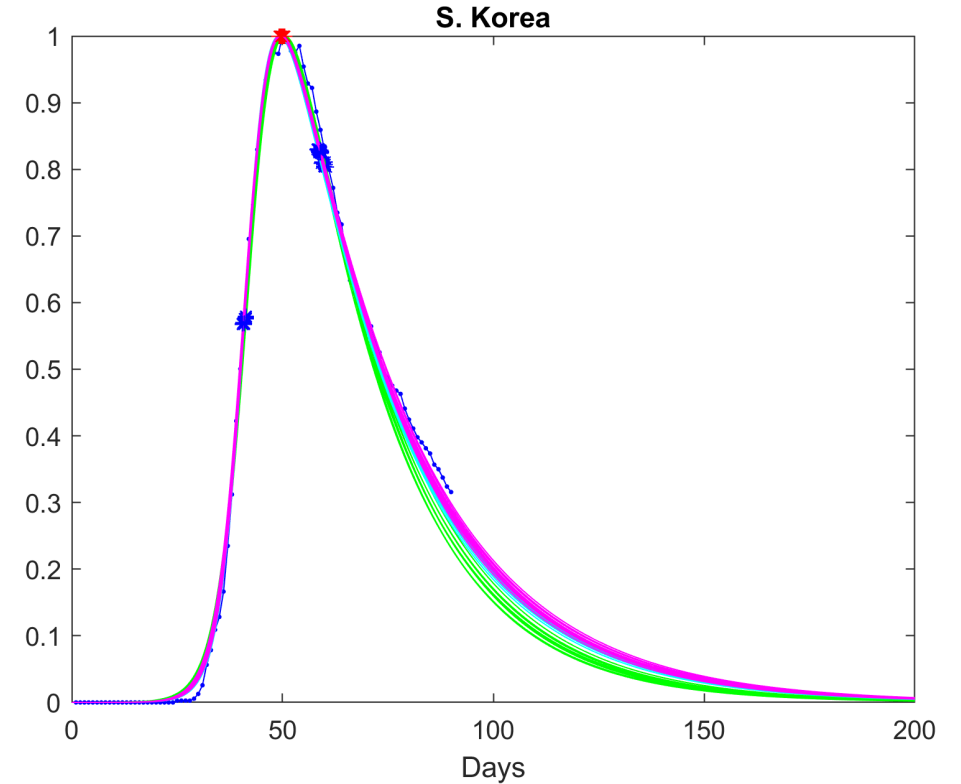


Diğer ülkeler: Güney Kore, Deagu (2.5 Milyon)

Salgın süresi 120 gün

- 23 Şubat: Gönüllü karantina
- 7 Mart: Zorunlu GPS takibi
- 19 Mart: Uçuş kısıtları
- 10 Mayıs Gece sokağa çıkma yasağı
- 29 Mayıs: Sinemalar kapatıldı
- 19 Temmuz: Normale dönüş.

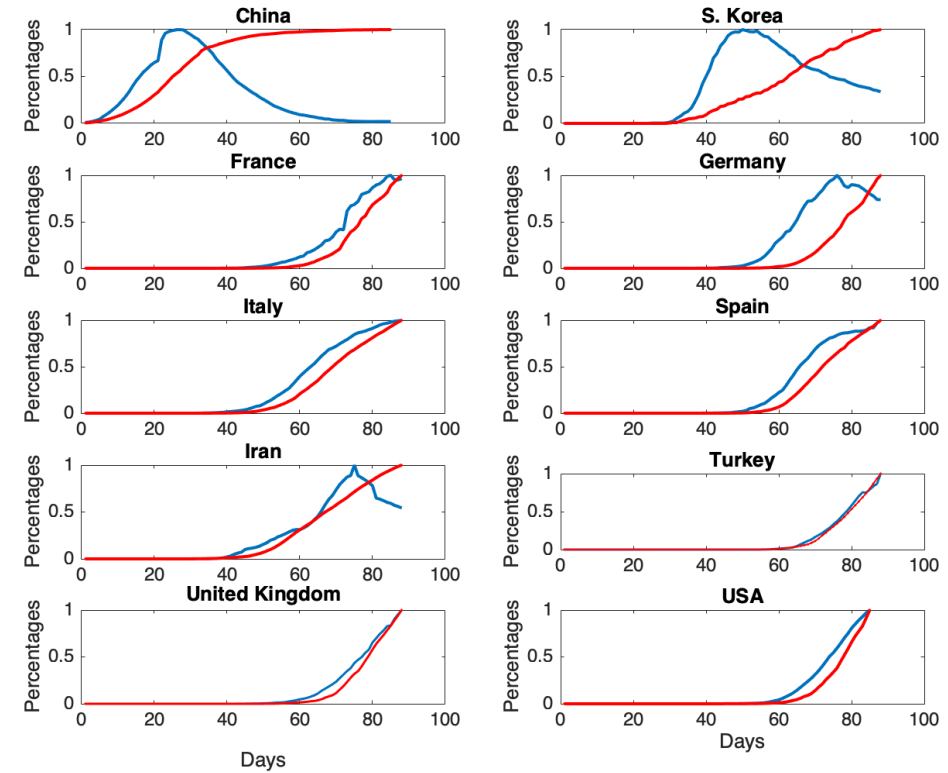
Genel olarak belirgin önlemlerden ziyade, sıkı vaka takibi.



Diğer Ülkeler: İlk 100 gün

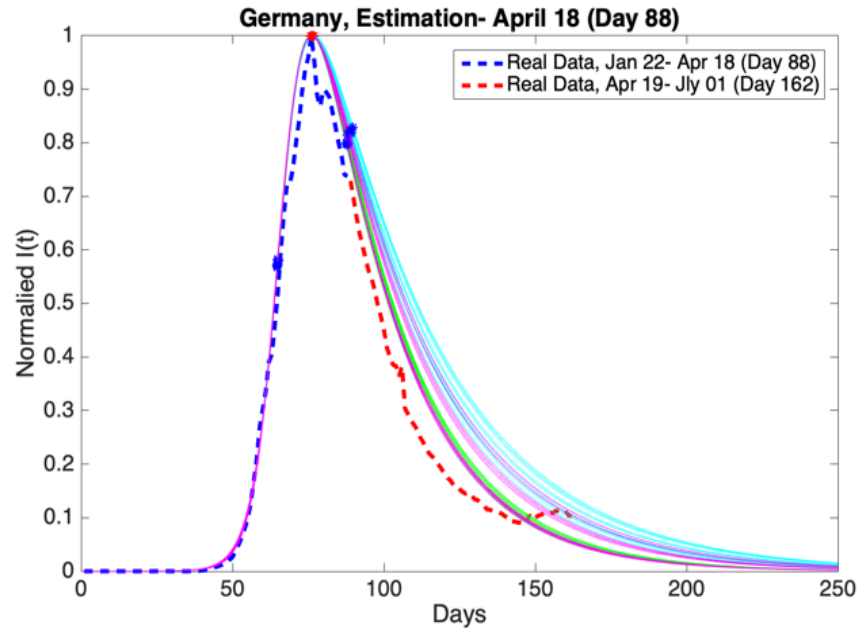
- Çin'de salgın bitmiş.
- Güney Kore'de bitmek üzere.
- İran, Almanya tepe noktalarını geçmiş,
- İtalya ve İspanya tepeye yaklaşmak üzere.
- Türkiye, İngiltere, ABD çıkışta.

ABD hariç hemen tüm ülkelerde sıkı karantina tedbirleri uygulanıyor.
Ülkeler arası mobilite yok.

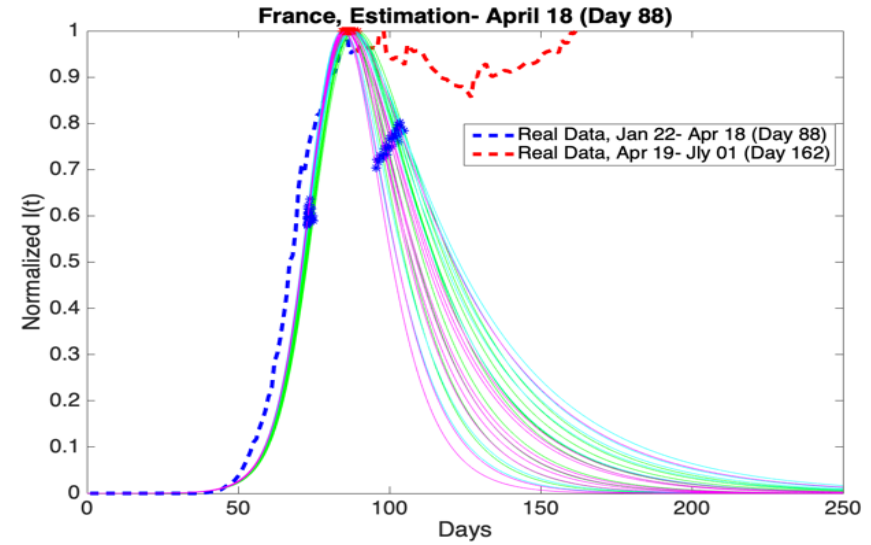


150. gün: Tahmin yaptık, tuttu mu?

Almanya (İtalya, İspanya benzer şekilde): salgın sönümlendi

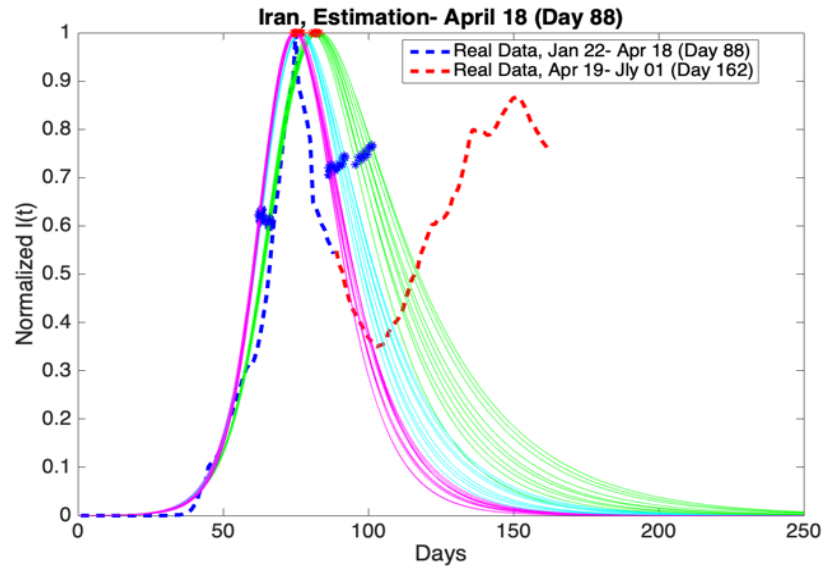


Fransa: Salgın yatay seyir izledi

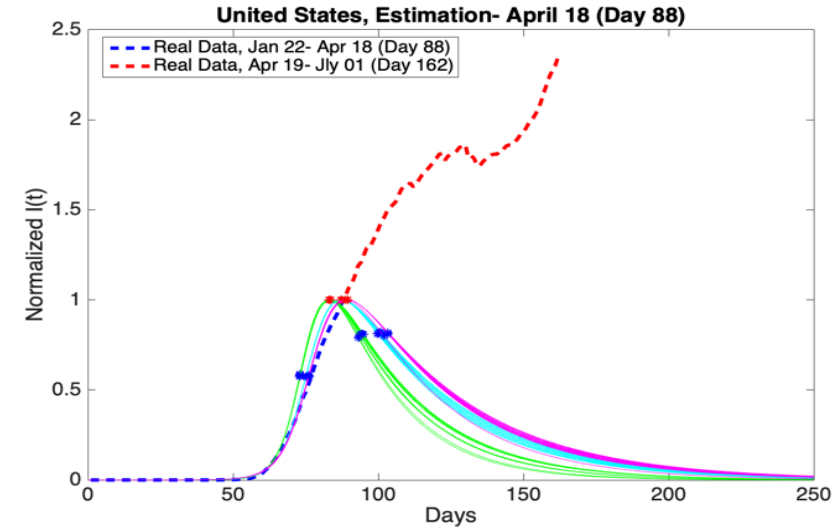


150. gün: Tahmin yaptık, tuttu mu?

İran: 2. dalga oluştu



ABD: Aldı başını gidiyor...



Ocak-Mayıs dönemi için sonuçlar

- Ocak-Mayıs döneminde, karantina uygulayan ülkeler için standart SIR modeli gözlemle uyumlu sonuç verdi
- Karantina tedbirleri gevşediğinde salgın tekrar başladı
- ABD için, gözlem döneminin tahmin yapmak için yetersiz olduğunu söyleyebiliriz.
- **Yaz dönemi:**
 - Tüm ülkeler kısıtlamaları hafifletti
 - Seyahat yasakları kalktı
 - Vaka sayılarındaki artışa bağlı olarak kısıtlamalar getirildi
 - Hemen tüm ülkelerde salgın kontrol altına alındı.

Sonuç: Peşpeşe dalgalar için SIR modelini kullanabiliriz ama yatay seyirleri SIR modeli ile açıklayamayız.

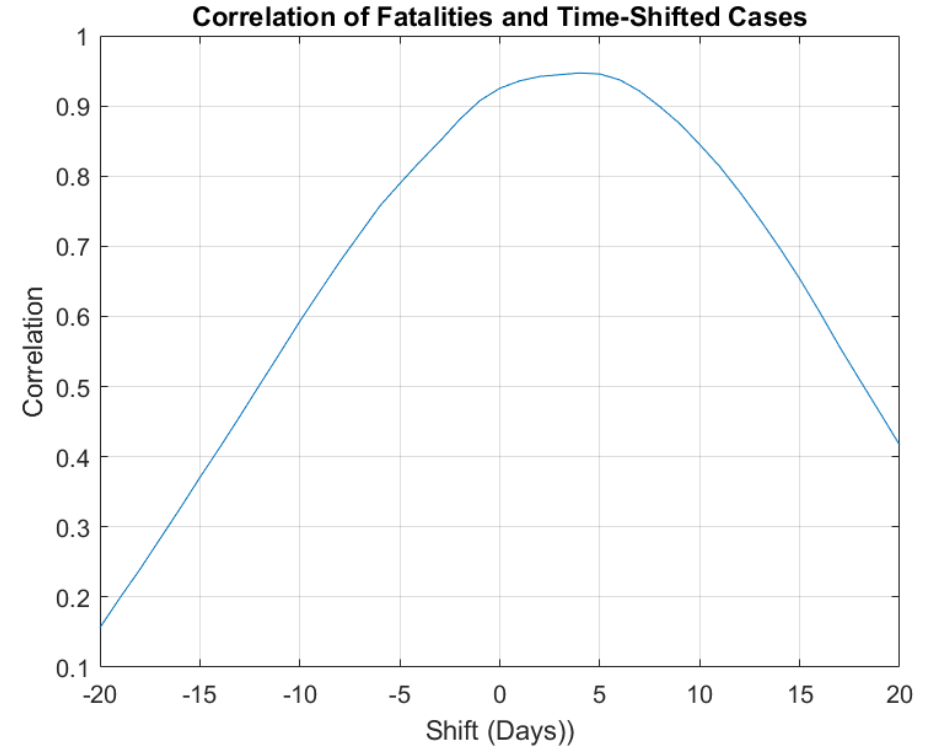
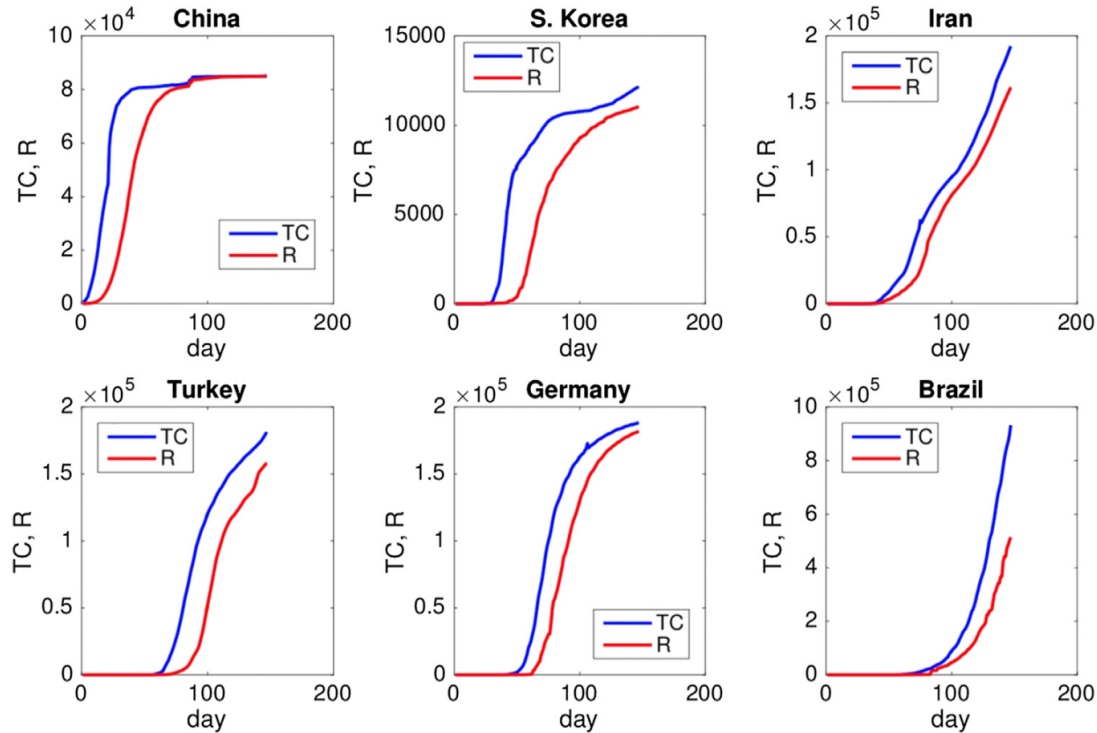
Standart SIR modeli dışında alternatifler:

Çok adımlı modeller (Ahmetolan v.d, 2020)

(Daha doğru bir model ama yatay seyir durumunu açıklamaz)

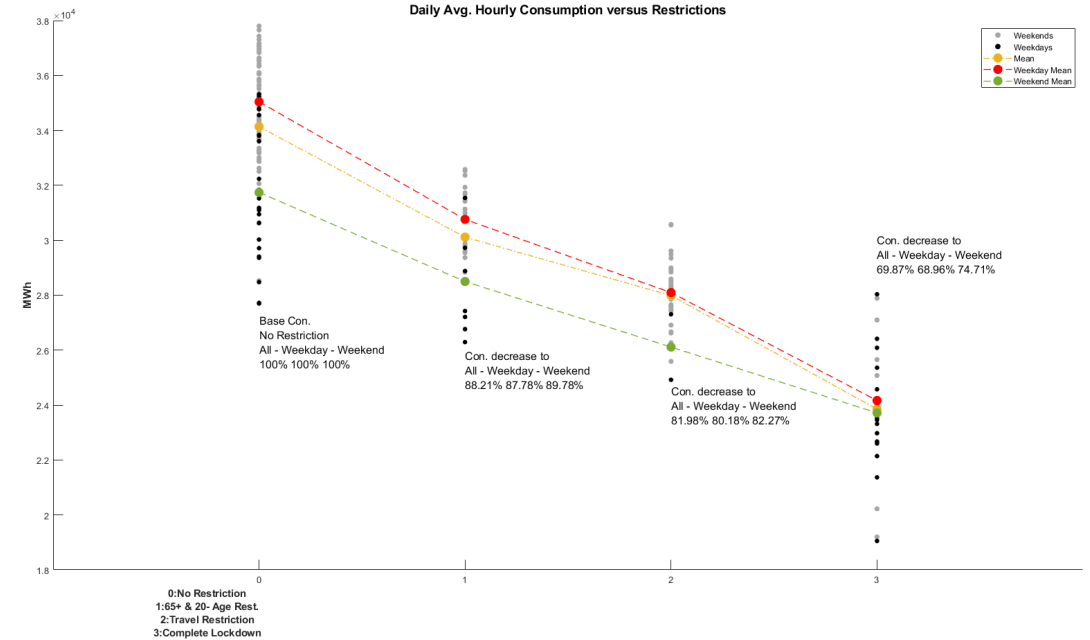
Standart SIR ve SEIR modellerinde $R'=\alpha I$ olduğu için günlük vakalar ve günlük ölümlerin aynı anda maksimuma ulaşması gerekir. Bazı ülkeler için eğriler maksimumlarına ulaşmadığı için toplam vaka eğrileri verilmiştir.

Vakalar ve ölümlerin gecikmeli korelasyonu. Maksimum korelasyon 4-5 gün gecikmede görülüyor. Buradan da hastalık süresi 8-10 gün olarak ortaya çıkıyor.



Vaka sayıları ile kısıtlamalar arasında bir ilinti var mı?

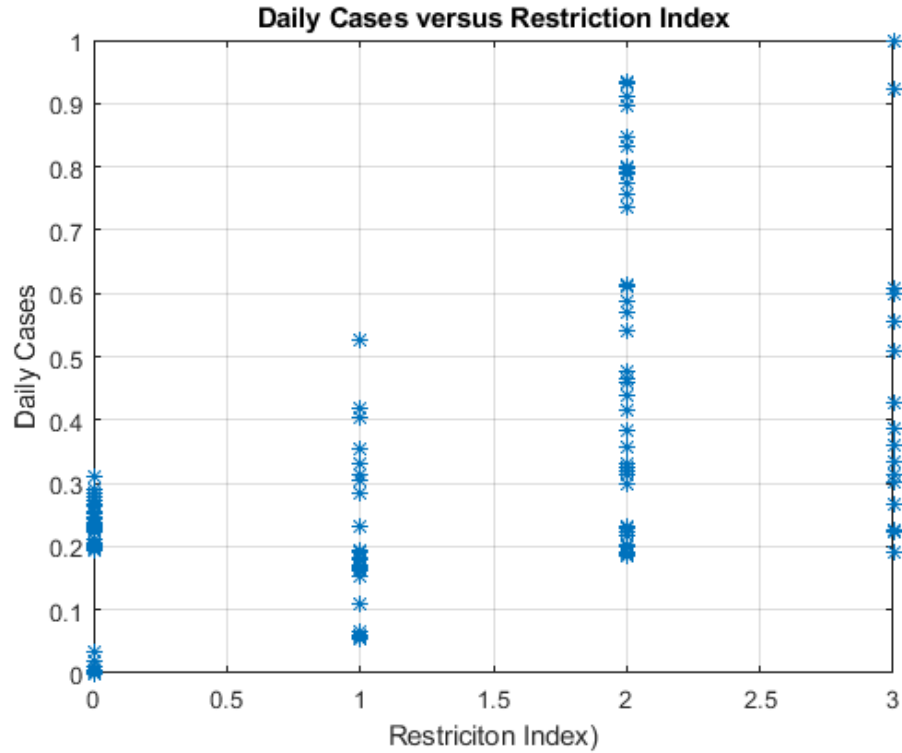
- +65 sokağa çıkma yasağı, şehirlerarası seyahat yasağı, tam sokağa çıkma yasağı cinsinden kısıtlılık indeksi oluşturuldu (Yükseltan v.d., 2020)
- Elektirk tüketimini kısıtlılık indeksine bağlı olarak azaldığı görüldü.
- Elektrik tüketimi açısından, kısıtlılık hane halkı kullanımı yanında, sanayi kullanımını da etkilemişti.



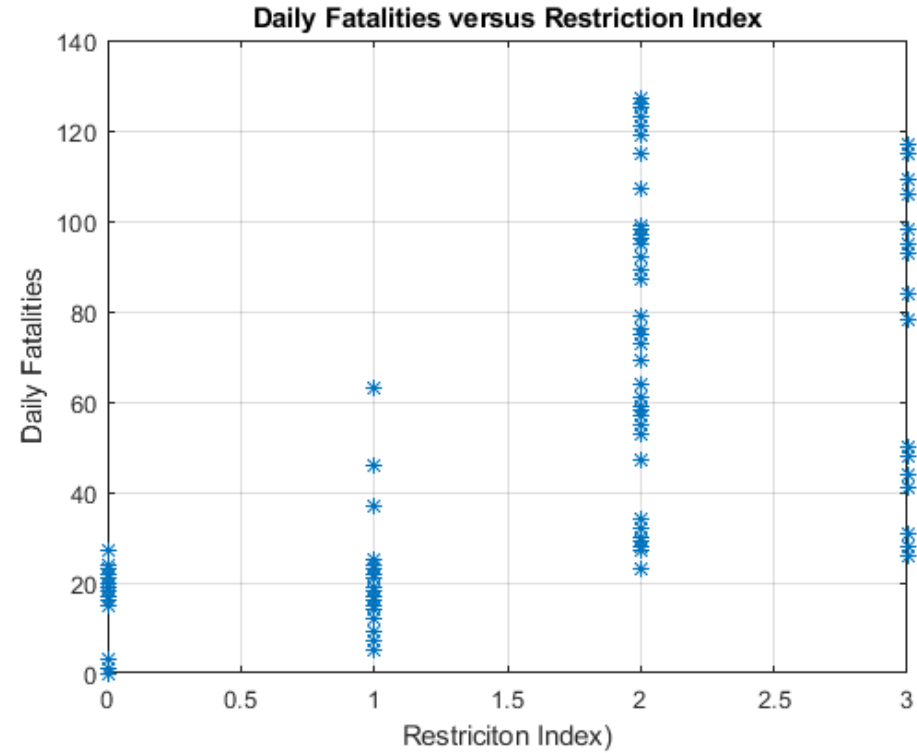
Benzer bir ilinti vaka sayıları için kurulabilir mi?

İlk 150 gün, Kısıtlılık indeksine karşı Türkiye verisi, Vaka ve ölüm sayıları

Günlük Vaka Sayıları



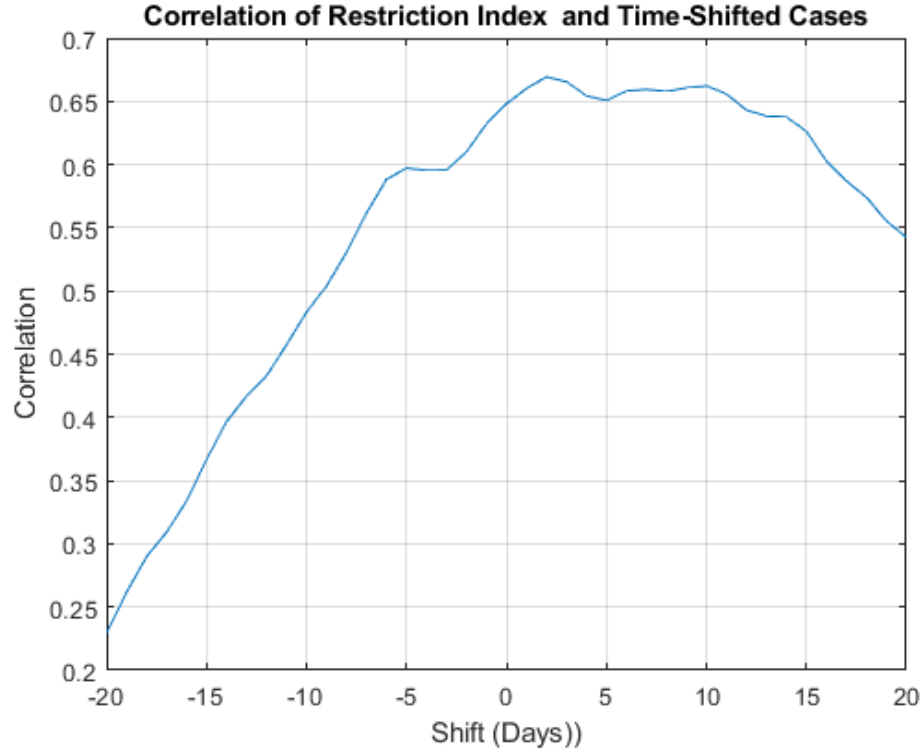
Günlük Ölüm Sayıları



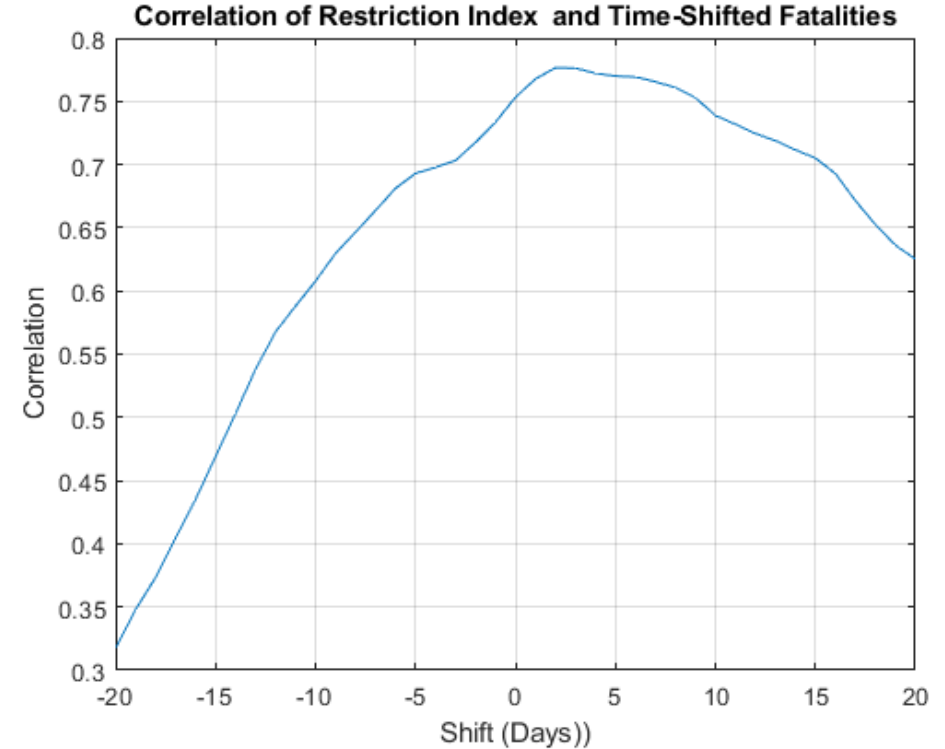
Umdüğümüzü bulamadık, Elektrik tüketimindekine benzer düşüş yok.

Kısıtlamalar etkisini bir zaman gecikmesi ile gösterebilir mi?
Vaka/ölüm verilerini kaydırarak indeksle korelasyonuna bakalım.

Vaka sayıları ile indeks arasında (malesef) pozitif korelasyon var

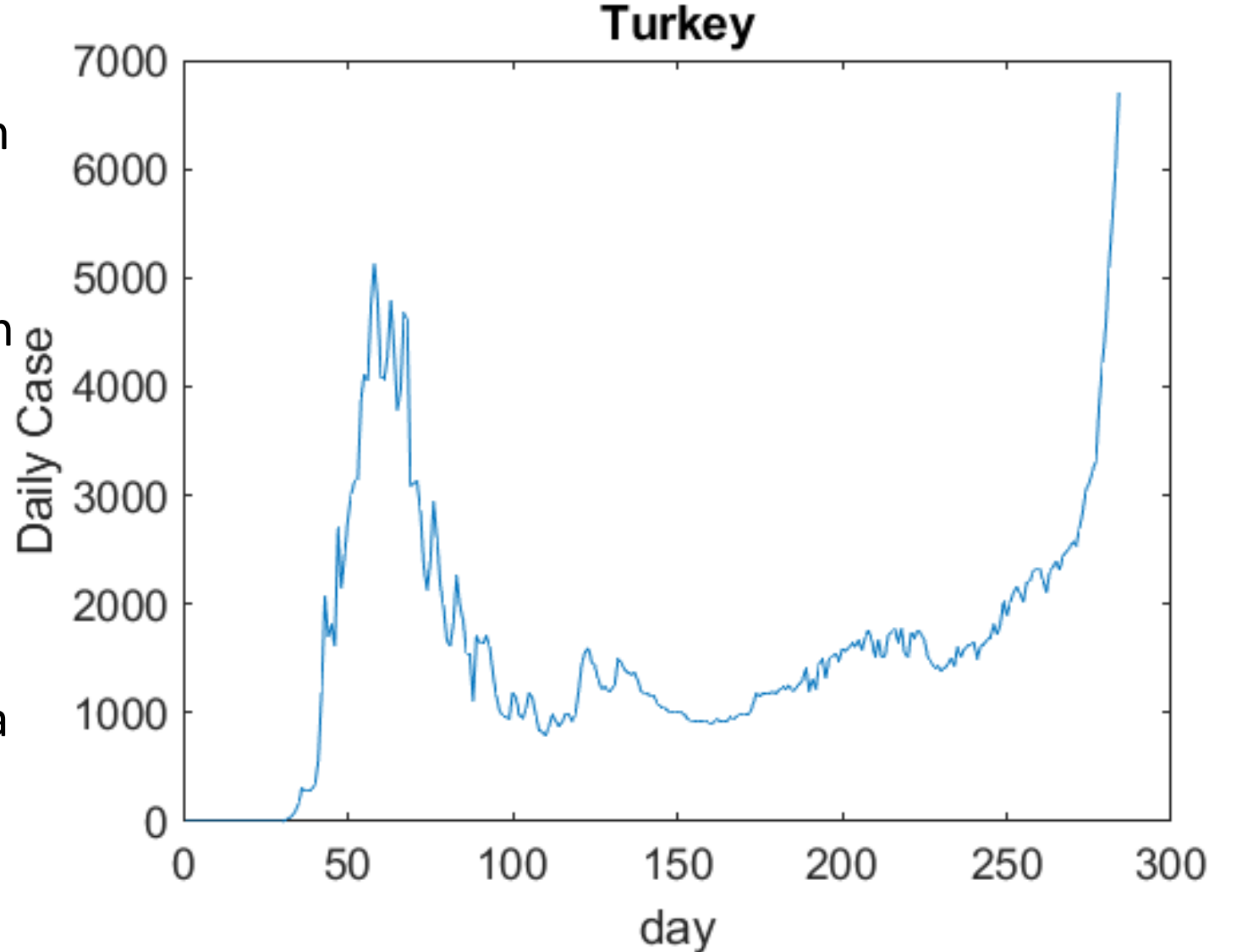


Anlamlı bir ilişki bulamadık!

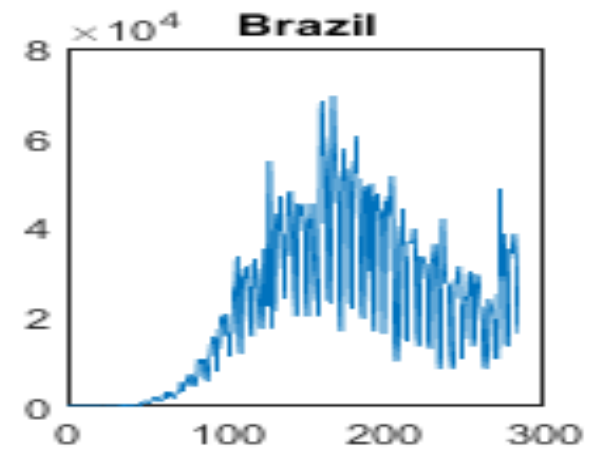
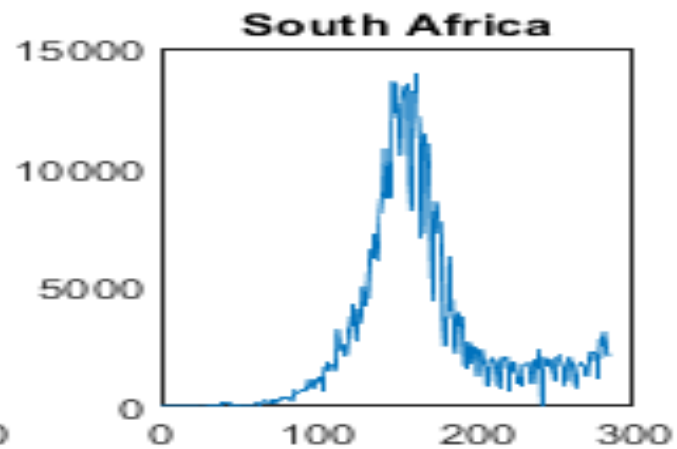
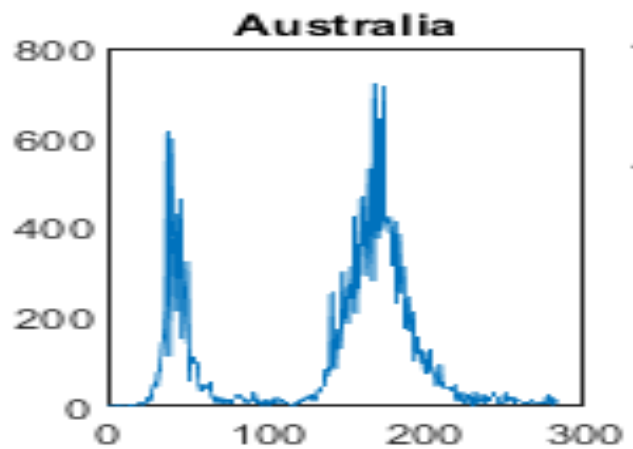
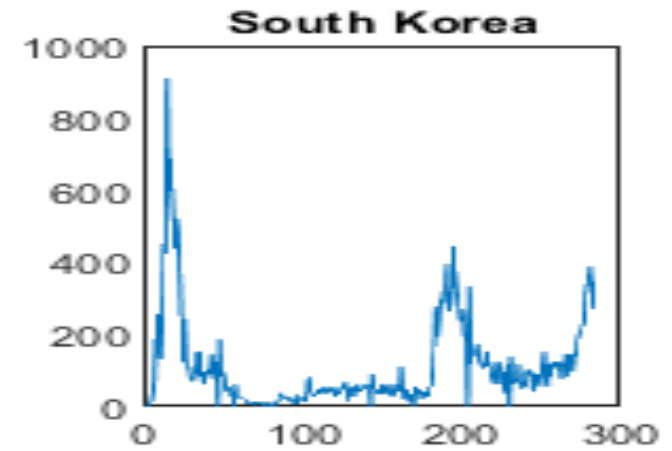
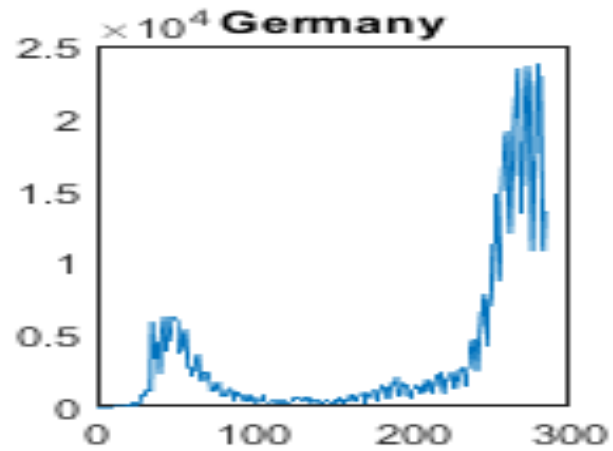
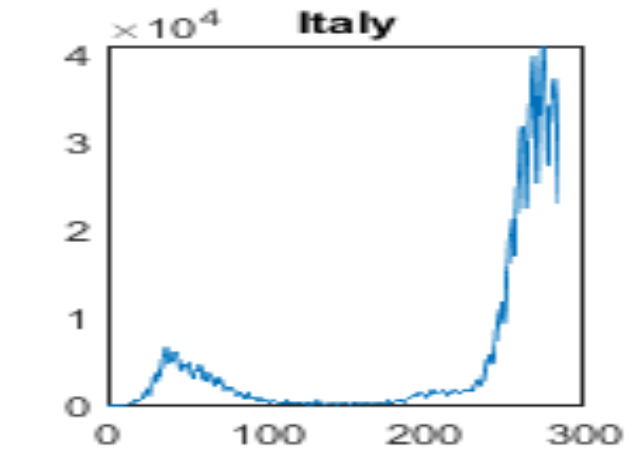


Türkiye için 2. Dalga

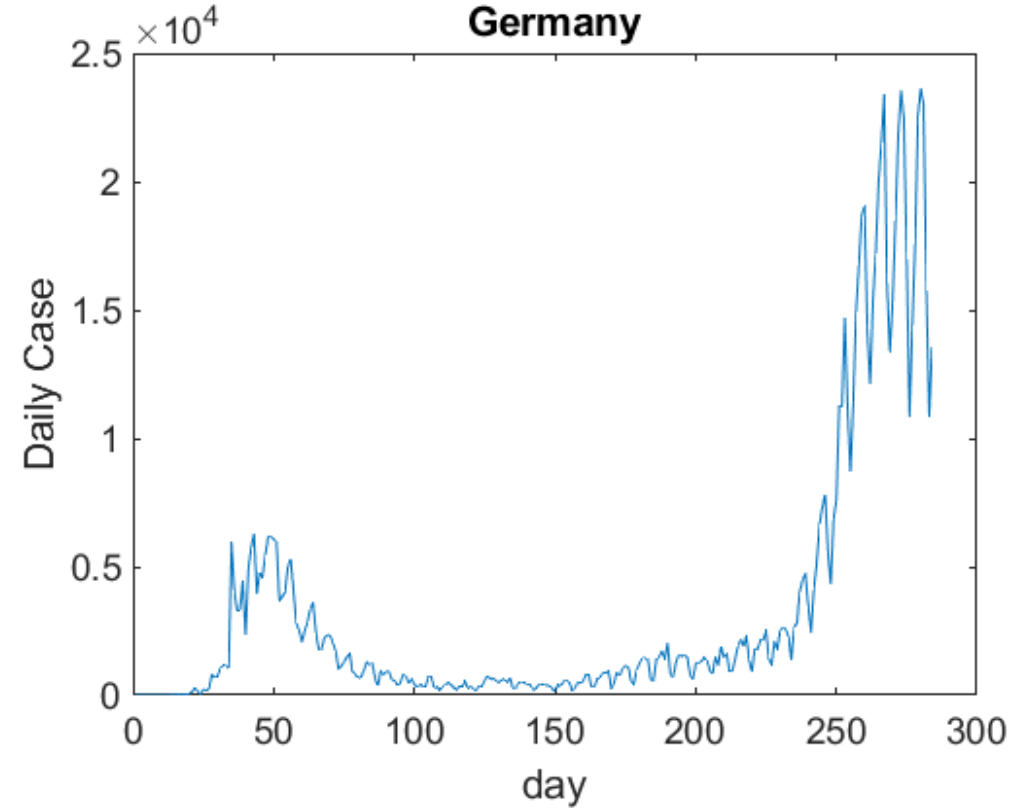
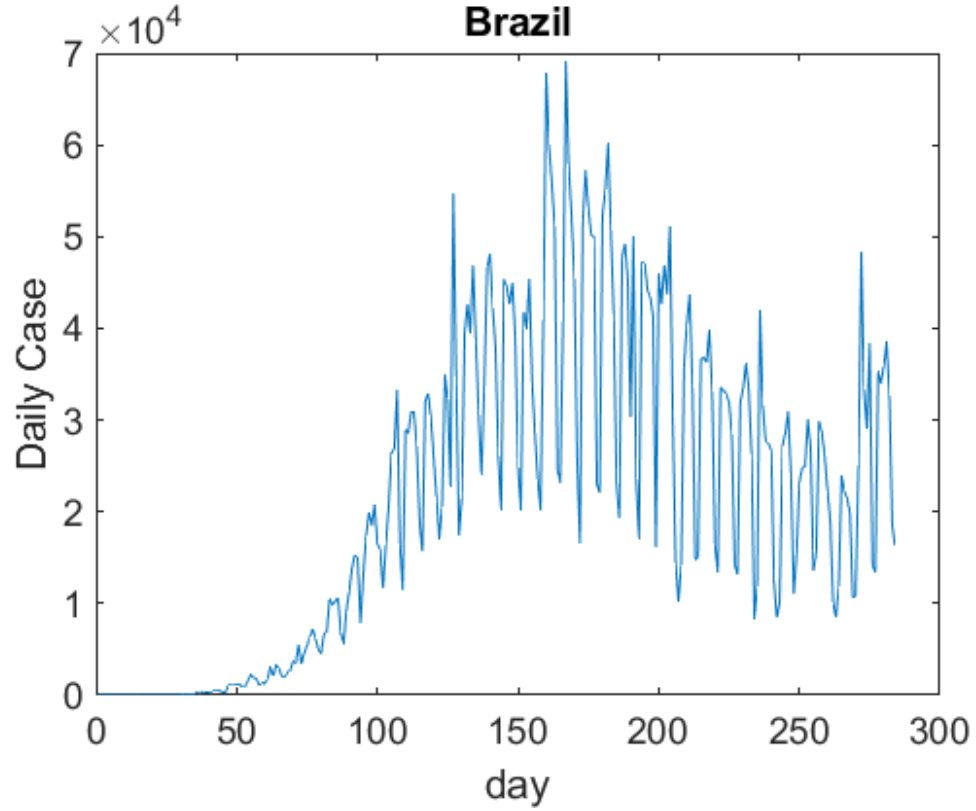
- Birinci dalganın 70 gün içinde tam sönümlenmeden bittiğini görüyoruz.
- Yaz süresince iniş çıkışlara rağmen yatay seyir izliyoruz.
- Sonbaharla birlikte vaka sayılarında büyük bir hızla artış gözlüyoruz.
- Birincic dalga ABD örneğinde olduğu gibi, bu veri ile ikinci dalga için şimdilik herhangi bir öngörünün yapılamayacağını düşünüyoruz.



Kuzey Yarıküre: İtalya, Almanya, Güney Kore,
Güney Yarıküre: Avustralya, Güney Afrika, Brezilya



Yakından bakalım...



Brezilya'da ve Almanya'da Covid hafta tatili yapıyor...

Ülke ülke kısıtlamalar

İTALYA

- 8 Mart-30 Nisan Ulusal lockdown uygulandı.
- 1 Mayıs- 31 Ağustos Kısıtlamalar rahatlatıldı ve vaka sayılarında azalma görüldü
- Eylül-Ekim Dönemi Vaka sayılarında yeniden bir artış görülmeye başlandı.
- 4 Kasım itibari ile ülke üç parçaya bölündü. Kırmızı bölge olarak adlandırılan beş şehirde mart döneminde olduğu gibi kuvvetli kısıtlamalar uygulanırken, turuncu bölge olarak adlandırılan 7 şehirde kısmi kısıtlamalar uygulanmaktadır.

ALMANYA

- 13 Mart Okullar ve üniversiteler kapatıldı.
- 15 Mart Kara sınırları kapatıldı.
- 22 Mart 6 eyalette gece sokağa çıkma yasağı ilan edildi.
- 16 Mart Bazı sosyal alanların açılması yasaklandı.
- 5 Mayıs Okullar ve sosyal alanlar kullanıma açıldı.

Ülke ülke kısıtlamalar

GÜNEY KORE

- **23 Şubat** Daegu şehrindeki tüm insanlara gönüllü olarak 2 hafta için karantinaya alınmaları istendi.
- **7 Mart** Karantina altına alınan bireyler zorunlu olarak gps tabanlı bir uygulama ile takibe alınmaya başlandı.
- **10 Mart** Okulların açılması ertelendi.
- 19 Mart Uluslararası uçuşlar tüm ülkeler için kısıtlamalar konuldu.
- 10 Mayıs Üç büyük şehirde gece sokağa çıkma yasakları başlatıldı
- 20 Mayıs Okullar açıldı. Fakat okula gelinmesi isteğe bağlandı. (Online eğitim devam ediyor)
- 29 Mayıs Müze, sinemalar ve tiyatrolar iki haftalığına kapatıldı. (19 Temmuz karar kaldırıldı)
- Genel olarak Güney Kore belirgin önlemler almaktan ziyade, pozitif vakaları tespit ettikten sonra izole etme stratejisini yürütüyor. Vakaların bulaşma networklerini belirleyip, hastalığın yayılımını önlemeye çalışıyor. Pozitif vakalar ve etkileşimleri sıkı takip altına alınıyor.

GÜNEY AFRİKA

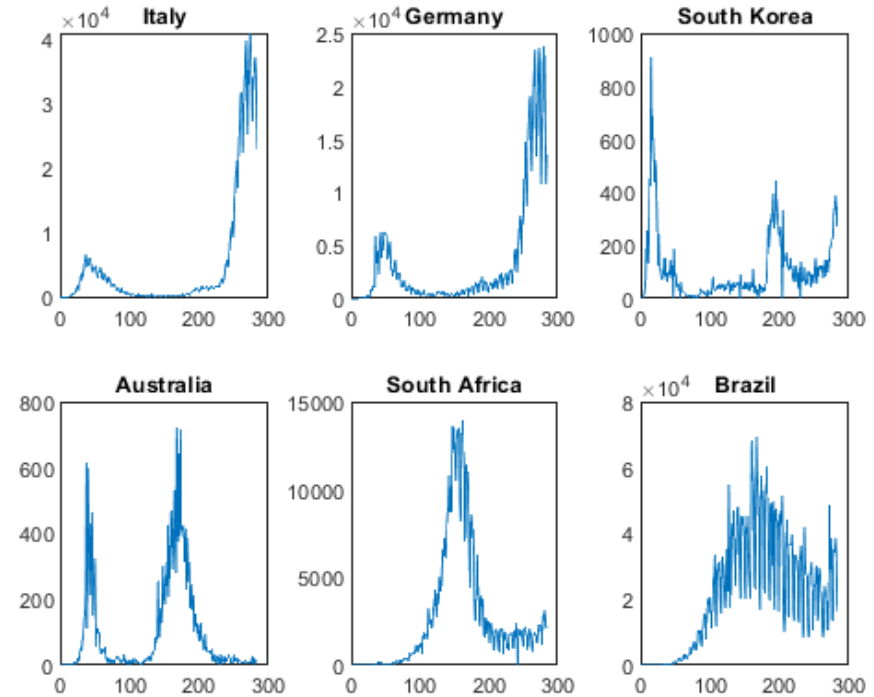
- **26 mart- 30 Nisan** Ulusal lockdown uygulandı. Sınırlar bu dönemde tamamen kapatıldı. (level 5)
- 1 Mayıs- 31 Mayıs Kısıtlamaların seviyesi level 4'e indirilerek, kısıtlamalar rahatlatıldı. Bazı iş alanların dışındaki kimseler için seyahat kısıtlaması var. Gece sokağa çıkma yasağı var. Sınırlar hala kapalı. Her türlü sosyal faaliyet alanı kapalı.
- 1 Haziran- 15 Ağustos Kısıtlama seviyesi 3'e indirildi. Şehirler arası seyahat işçiler hariç yasak. Gece sokağa çıkma yasağı var. Sınırlar bazı ticari aktiviteler dışında hala kapalı. Sosyal alanların birçoğu hala kapalı.
- 16 Ağustostan sonra kısıtlamalar sadece sosyal mesafe ile ilgili olarak var. Bir de belirli saatler arasında sokağa çıkma yasağı devam ediyor.

BREZİLYA: Belirgin bir önlem alınmamış

AVUSTRALYA

- **15 Mart-** Havalimanları uluslararası uçuşları kapatıldı. Avustralya vatandaşı olmayanlar ülkeye girmesi yasaklandı. Eyaletler arasında seyahat kısıtlamaları başlatıldı.
- **21 Mart-** Okulların çoğu kapatıldı.
- **15 Mayıs-** Vaka sayılarının düşmesiyle kısıtlamalar rahatlatılmaya başlandı.
- **20 Haziran-** Vaka sayılarının tekrar artışı geçmesiyle Victoria eyaletinde kısıtlamalar tekrar devreye sokuldu
- **4 temmuz-** Victoria eyaleti 29 Temmuz'a kadar lockdown ilan etti.
- **7 Temmuz-** Melbourne'de ikinci kez lockdown başladı. 26 Ekim'de bitirildi.
- **2 Ağustos-** Victoria eyaleti, geceleri sokağa çıkma yasağı başlattı.
- **17 Kasım-** Güney Avustralya, lockdown başlattı.
- **21 Kasım-** Güney Australia, lockdown bitişini duyurdu.

Grafiklere tekrar bakalım...



Özetle....

- Standart SIR modelleri, sıkı karantina tedbirlerinin uygulandığı ve kısıtlamaların homojen olduğu dönemlerde/bölgelerde 70-90 günlük bir süre içinde salgını başarı ile modelleyebiliyor.
- Güney ve Kuzey yarıküredeki ülkeler karşılaştırıldığında, mevsimsel süreçlerin salgının yayılımında baskın bir etkisi olduğu gözlemleniyor.
- Mevsimselliğe oranla, kısmi kısıtlamaların salgını kontrol üzerindeki etkilerinin 2. planda kaldığı görülüyor.

Problemi başka nasıl inceleyebiliriz?

Şebekeler üzerinde mobilite

(Duygu Balcan, Alessandro Vespignani, 2011)

- In this paper we develop a framework to analyze the behavior of contagion and spreading processes in complex subpopulation networks where individuals have memory of their subpopulation of origin.
- We introduce a meta-population model in which subpopulations are connected through heterogeneous fluxes of individuals. The mobility process among communities is incorporated with the classical Susceptible-Infectious-Recovered epidemic model within each subpopulation.

Problemi başka nasıl inceleyebiliriz?

Şebekeler üzerinde mobilite

(Duygu Balcan, Alessandro Vespignani, 2011)

- By considering the stochastic nature of the epidemic process **we obtain the explicit expression of the global epidemic invasion threshold, below which the disease dies out before reaching a macroscopic fraction of the subpopulations.**
- This threshold is not present in continuous deterministic diffusion models and explicitly depends on the disease parameters, the mobility rates, and the properties of the coupling matrices describing the mobility across subpopulations.

Meta-population (Duygu Balcan, Alessandro Vespignani, 2011)

- In the case of meta-population models, the spreading of the disease is determined not only by the local parameter R_0 , but by the diffusion process and the topology of the underlying network as well.
- This can be readily understood in the case of no mobility across subpopulations since the disease cannot invade other subpopulations and therefore remains constrained to a single subpopulation.

Meta-population (Duygu Balcan, Alessandro Vespignani, 2011)

- In the case of a very small diffusion of individuals the disease generally dies out, depleting the susceptible pool of individuals before it can generate an epidemic in neighboring subpopulations.
- On the contrary, in the case of sustained mobility across subpopulations many infectious individuals can export the disease to other subpopulations thus generating a global outbreak in the metapopulation system.

Meta-population (Duygu Balcan, Alessandro Vespignani, 2011)

- This implies that there must be a second reproductive number at the subpopulation level R^* that depends on the mobility parameters and defines a threshold for the epidemic invasion of a finite fraction of subpopulations.
- The epidemic invasion threshold at the metapopulation level is determined by reproduction ratio R_0 , commuting ratio ρ , and the architecture of the commuting networks.

Şebeke modelleri:

- 2009 H1N1 salgınında uygulanmasında, havalalanlarında kısıtlamalarla salgın kontrol altına alınmaya çalışıldı.
- Meta-populasyon şebekesinin yapısı nedeniyle, bir birimin tüm bağlantıları koparılmazsa, yani tam izolasyon yapılmazsa, salgının önlenemeyeceği sonuc elde edilmiştir (D. Balcan)

Tartışma:

SIR modeli mi? SIS modeli mi?

- Covid-19 yayılımının doğru modellenmesi için bağışıklığın kalıcı olup olmadığına dair sağlıklı bilgi edinilmesi gereklidir.
- SIR modelleleri mi SIS modelleri mi geçerlidir? Yoksa ikinci enfeksiyon mütasyona uğramış farklı bir virüse bağlı olarak mı düşünülmelidir?

Aşılama politikaları

- SIR modelinde optimal aşılama «pulse vaccination» şeklindedir ve vaka sayısının maksimumuna göre «erken» başlamalıdır. Çok uzun sürmesi gerekmez.
- Covid aşısı nın kısa bir sürede yapılması pratik olarak mümkün olmayacaktır. Zamanlama üzerinde kontrol azdır. Koruyuculuğu belli değildir.

Tartışma

Diferansiyel Denklem Yöntemleri

- Parametrelerin zamanla değişimi diferansiyel denklem sistemleri ile çalışılırsa değişken R0 ile modellenenebilir
- Farklı zaman aralıklarında farklı modeller bir adım diğerine başlangıç koşulu olarak verilebilir.

Diğer modeller

- Kısıtlamalar cinsinden regresyon için daha ayrıntılı çalışmalar yapılabilir
- Şebeke modelleri kullanılabilir.

Teşekkürler