

EPİDEMİYOLOJİDE MATEMATİK MODEL KULLANIMI: GELECEK TAHMİNİ



Mathematical modeling in epidemiology: Prediction of the future

Osman HAYRAN¹, Ayşe Nur BALCI YAPALAK²

Özet

İnsan bedenine ilişkin "normal" işlevleri tanımlama ihtiyacının ortaya çıktığı günden beri sayıları kullanarak değerlendirme yapmak alışkanlık ve gereklilik haline gelmiştir ki sayı matematiğin dilidir. Yirminci yüzyılda bilgisayarların kullanılmaya başlanması ile yeni bir aşamaya geçilmiş ve hastalıkların tanısı, tedavisi, izlenmesi ve ileriye yönelik beklentilerin belirlenmesi konusunda önemli adımlar atılmıştır. Günümüzde veri madenciliği, yapay zeka, makine öğrenmesi, nöral ağ uygulamaları tıbbin her alanına girmiş ve geliştirilen algoritmalarla, modellerle matematik kullanımı tıbbin ve sağlık hizmetlerinin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Özellikle son yaşanan COVID-19 pandemisi döneminde matematik modellerle olan ihtiyacın önemi daha da belirginleşmiştir. Sağlıkla ilgili her türlü durum ve olayın sıklığını ve dağılımını inceleyerek uygun kontrol yöntemleri geliştirmeyi amaç edinmiş epidemiyoloji bilimi için önemli bir alan olan matematik modellerle başlangıçta sihirli bir formül gibi görünse de pek çok açmaz ile karşı karşıya olunduğu görülmektedir. Bu çalışmada tıpta matematik modellerin kullanılma amaçları ve türleri konusunda özet bilgi verildikten sonra epidemiyolojik amaçla geliştirilmiş olan çeşitli modeller üzerinde durulmuştur.

Anahtar kelimeler: Matematik modelleme, deterministik model, stokastik model, sistemler epidemiyolojisi.

Abstract

Using numbers is an old tradition to define "normal" functions of the human body, and the number is the language of mathematics. With the use of computers in the twentieth century, a new era was started and important steps were taken in diagnosing, treating, monitoring diseases and determining future expectations. Today, data mining, artificial intelligence, machine learning, neural network applications have entered almost every field of medicine and the use of algorithms, mathematical modelling have become an indispensable part of medicine and health services. Especially during the recent COVID-19 pandemic, the importance of the need for mathematical modeling has become even more evident. Although mathematical modeling, which is an important field for the science of epidemiology, aims to develop appropriate control methods by examining the frequency and distribution of all kinds of health-related conditions and events, initially seems like a magic formula, it is seen that many dilemmas are faced. In this study, various models developed for epidemiological purposes are discussed following the brief information regarding the aim and types of mathematical modeling in medicine.

Keywords: Mathematical modeling, deterministic model, stochastic model, systems epidemiology.

1-İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı. İstanbul, Türkiye.

2-İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Epidemiyoloji Doktora Programı. İstanbul, Türkiye.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Prof. Dr. Osman HAYRAN

e-posta / e-mail: ohayran@medipol.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 25.04.2024, **Kabul Tarihi / Accepted:** 19.05.2024

ORCID: Osman HAYRAN : 0000-0002-9994-5033

Ayşe Nur BALCI YAPALAK : 0000-0003-1323-4511

Nasıl Atıf Yapırım / How to Cite: Hayran O, Balcı Yapalak AN. Epidemiyolojide matematik model kullanımı: Gelecek tahmini. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. 2024;9(2):201-12.

Giriş

Geleceğe yönelik tahminler yapmak, öngörülerde bulunmak heyecan verici bir faaliyet olarak her dönem her insanın ilgisini çekmiştir. Bir dönem kahinlerle, falcılarla yürütülen bu faaliyetler başka bir dönem fütüristlerin, astrologların günümüzde ise matematikçilerin, istatistikçilerin ve epidemiyologların uğraş alanı haline gelmiştir. Özellikle COVID-19 pandemisi döneminde işin uzmanı profesörlerden sıradan insanlara kadar herkes pandeminin gidişi ve geleceği konusunda merak gidermek için hayli zaman harcamıştır. Gelecek tahmini için geçmişte kullanılan sihirli kürelerin, katkılı su kaplarının yerini günümüzde matematik biliminin formülleri ve modelleri almıştır. Konu özellikle insan sağlığı, toplumların sağlığı için önemlidir.

Matematiğin tıpta kullanımı nerdeyse tıp tarihi kadar eskidir. İnsan bedenine ilişkin "normal" işlevleri tanımlama ihtiyacının ortaya çıktığı günden beri sayıları kullanarak değerlendirme yapmak alışkanlık ve gereklilik haline gelmiştir ki sayı matematiğin dilidir. Başlangıçta insan bedenine ilişkin normal ile anormal değerleri tanımlama, sınırları belirleme amaçlı hesapların kullanımı daha sonra istatistik yöntemlerle olasılık hesapları, analizler yapma imkanını sağlamıştır. Yirminci yüzyılda bilgisayarların kullanılmaya başlanması ile yeni bir aşamaya geçilmiş ve hastalıkların tanısı, tedavisi, izlenmesi ve ileriye yönelik beklentilerin belirlenmesi konusunda önemli adımlar atılmıştır. Epidemiyoloji bilimi ve yöntemleri tüm bu gelişmelere paralel gelişme göstermiştir ki epidemiyoloji tanımında yer alan "sağlıkla ilgili durum ve olayların sıklığını, dağılımını inceleyen..." ifadesi zaten matematik kullanımından başka bir şey değildir.

Geldiğimiz noktada yapay zeka, makine öğrenmesi, nöral ağ uygulamaları tıbbın her alanına girmiş ve geliştirilen algoritmalarla, modellemelerle matematik kullanımı tıbbın ve sağlık hizmetlerinin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Özellikle son yaşanan COVID-19 pandemisi döneminde matematik

modellemelere olan ihtiyacın önemi daha da belirginleşmiştir.

Matematik modelleme, bir sistemin matematiksel kavramlar ve dil kullanılarak tanımlanmasıdır. Daha ayrıntılı ifade etmek gerekirse, **yaşama ilişkin durumların yapısını, olayların akışını ve işleyişini anlamlandırabilmek için dünyaya ilişkin gerçeklerin sembolik matematik diline dönüştürülerek ifade edilmesi** demektir (1, 2).

Matematik, özellikle olasılık hesaplarının ve istatistiğin tıpta kullanımı çok eski tarihlere dayanmakla birlikte matematik modellemelerin kullanılması yirminci yüzyılda başlamıştır (3). Yaklaşık 50 yıl önce çok değişkenli istatistik analizlerin bu amaçla kullanılmaya başlamasıyla konuya ilgi artmış ve kısa sürede çok sayıda çalışma sonucu yayınlanmaya başlamıştır (4, 5). Daha sonra bu çalışmalara belirli standartlar getirilmesi düşüncesi ile hazırlanan ve TRIPOD (Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis) olarak bilinen rehber bu anlamda önemli bir adım olmuştur (6). Özellikle COVID-19 pandemisi sırasında salgının ve ölümlerin zirve yapacağı zamanların tahmini, ihtiyaç duyulacak yoğun bakım yatağı ve solunum cihazı miktarlarının hesabı gibi konularda öngörü amaçlı matematik modeller geliştirilmiştir.

Gerek pandemi döneminde gerekse daha önce klinik amaçlarla geliştirilmiş olan matematik modellerin başlangıçta mucizevi sonuçlar vermesi umulmuş olsa da sonuçlar bu doğrultuda olmamıştır (7). Sadece pandemide kullanılanlar değil tüm modeller için söz konusu olan bu hayal kırıklığının açıklaması için modellerin geliştirildiği veri setleri ve koşulların özelliğinden klinik durumların karmaşık ve kendine özgü dinamiklerine, olası yanlılıkların denetleme güçlüğünden gizli kalmış dış değişkenlerin etkisine, belirlenmiş rehber standartlarına uyulmamasına kadar çok sayıda etkenden söz etmek mümkün olsa da sonuç olarak modellerin en azından şimdilik sihirli

formüller olmadığını kabul etmek gerekmektedir (8, 9).

Gene de modellemeler kullanılarak yapılacak öngörülerin ve verilecek klinik kararların klinisyenlerin yetkinliğine önemli katkılar sağladığı ve sağlamaya devam

Matematiksel Modellerin Özelliği

Matematiksel modeller, bazı sonuçlar üzerinde etkisi olduğu düşünülen çeşitli bağımsız değişkenlerin incelenen bir bağımlı değişken üzerindeki belirleyiciliğini, etkisini ölçmek ve tahmin etmek amacıyla kullanılan araçlardır. Doğa bilimlerinde, mühendislikte eskiden beri yaygın olarak kullanılan bu yöntemlerin sosyal bilimler ve tıpta kullanımı daha sonra başlamış ancak hızla artış göstermiştir.

Matematik aslında soyutlamaya dayanan bir bilimdir. Yani günlük yaşama ve dünyaya ait gerçekliklerin sembollere dönüştürülerek zihinsel bir nesne haline getirilmesidir. Dolayısıyla matematik modeller de bazı gerçek veya gerçek olduğu varsayılan dünya senaryolarının bir tür nicel açıklaması olarak kullanılan araçlardır. Başta enfeksiyon hastalıkları olmak üzere obezite, madde kullanımı, şiddet gibi epidemiler, sindemiler, pandemiler şeklinde seyredabilen sağlık sorunlarının dinamiklerini anlayarak gereken önlemlerin zamanında ve gerçekçi biçimde alınmasını sağlamak için bu yöntemlere gerek vardır. Bir modelin değeri, kurgulandığı ortamın özelliklerine ve yanıtlanması beklenen soruların neler olduğuna göre değişmektedir.

Bu açıklamalardan da anlaşılacağı gibi matematik modellemeler daha ziyade öngörülebilir, tahmin edilebilir durumlar ve olaylar için geçerlidir. Başta doğa olayları olmak üzere sağlıkla, sosyal hayatla ilgili dünya gerçeklerini açıklamak için elimizde bulunan en önemli aracın matematik olduğu genel kabul gören bir varsayım olsa da gerçek hayatın öngörülemez, kararsız olaylarla dolu olduğu da ortadadır.

Özellikle sağlık ve hastalıklarla ilgili kararsızlıklara ilişkin örnekler hayli fazladır.

edeceği kesindir. Geliştirilen modellerin geliştirildiği veri setleri dışında başka toplumların, başka ortam ve koşulların veri setleri ile test edilmesi, geçerlilik ve güvenilirliklerinin incelenmesi bu anlamda öncelikli çalışma alanları arasında yer almalıdır.

Örneğin, corona ya da influenza virüslerinin bu yıl yeni mutasyonlarının olup olmayacağı, olur ise olası mutasyonların enfektivite ve fatalite hızlarının ne olacağı en azından bugünkü bilgilerimizle öngörülmesi zor hatta mümkün olmayan, çok değişkenli olmanın ötesinde kararsız durumlardır. Kararsız durumlar için en azından bugünkü matematik modelleme yöntemlerimizin çözüm olmayacağı da ortada olduğundan başka çözüm yolları bulunması gerekmektedir.

Çeşitli matematik modellerin nitelikleri ve kullanım amaçlarına ilişkin şu örnekler verilebilir (10)

- **Veri madenciliği ve büyük veri analizi:** Risk değerlendirmesi ve öngöründe bulunma amacıyla kullanılan veri madenciliği sayesinde tıbbi kararların daha bilimsel ve kanıta dayalı olması sağlanmaktadır.
- **Diferansiyel denklemler:** Kardiyovasküler sistemin simülasyonu için geliştirilen denklemler yardımıyla kalp hastalıklarının etyogenezini ve patogenezini anlamak daha kolay hale gelmiştir.
- **Makine öğrenmesi algoritmaları:** Görüntüleme yöntemlerinde kullanılan bu yöntemler sayesinde görüntülerin daha ayrıntılı analizi sağlanarak daha doğru ve kesin tanı koyma imkanı sağlanmıştır.
- **Nöral ağlar:** İlaç geliştirme sürecinde, ağ modelleri araştırmacıların potansiyel olarak aktif bileşikleri daha hızlı bir şekilde taramasına ve bunları optimize etmesine yardımcı olabilmektedir.

Epidemiyolojik Amaçlı Modeller

Matematiksel modellerin ilaç geliştirilmesinden kişisel tıp uygulamalarına, genetik analizlerden hastalık patogenezi incelemelerine, risk değerlendirmesinden salgınların izlenmesine kadar çok çeşitli tıbbi uygulamaları bulunmakla birlikte epidemiyolojik amaçlı matematiksel model ihtiyacı başlıca şu amaçlarla olabilmektedir:

- Hastalık gelişim ve yayılım dinamiklerinin öngörülmesi
- Tanı, risk faktörleri ve nedensellik ilişkilerinin açıklanması
- Sağlık hizmetlerinde ihtiyaç belirlenmesi ve kaynak kullanımı

Mekanik ve Ampirik Modeller

Epidemiyolojik amaçla geliştirilen modeller Mekanik ve Ampirik Modeller olarak iki ana grupta toplanmaktadır. (Şekil 1 ve 2) (11-13).

Mekanik modeller bir veya daha fazla değişkenin bu değişkenlerin değerlerini belirleyen bağımsız bir dizi kuralla birlikte bir araya getirilmesinden oluşan ve modellenen olguların altında yatan bilimsel ilkeler hakkındaki varsayımlara dayanan modellerdir. Başka bir deyişle **deterministik** bir yaklaşımla oluşturulan modellerdir. **Kompartımanlı** modeller olarak da bilinen bu modellerde bazı matematiksel diferansiyel denklemlerden yararlanılır.

Ampirik modeller ise, var olan nicel verilerin incelenmesine, analizine dayanan matematiksel modellerdir. Herhangi bir varsayım ya da kurala bağlı olmamaları nedeniyle **stokastik** yani **rastlantısal** yaklaşım ürünü modellerdir.

Ağ yapılı modeller olarak da bilinirler ve olasılıklı grafik yöntemlerine dayanırlar.

Her iki model türünün de anlaşılır hale gelmesi amacıyla kullanılan **Kavramsal model** ise, matematiksel bir modelin sözel bir açıklaması olarak hizmet eden gerçek dünya senaryosunun bir özetidir.

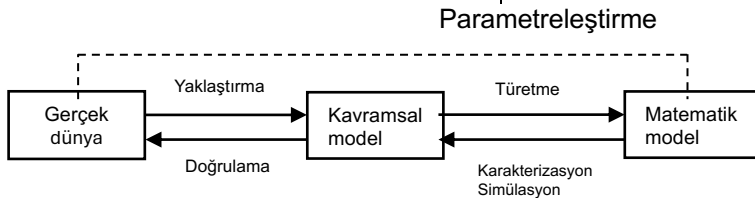
Tüm modellemelerde kullanılan temel yöntem gerçek dünyaya ilişkin gerçeklerin parametreleştirilmesi, yani, matematik sembollerle ifadesi ve açıklayıcı bir modele dönüştürülmesidir. Karmaşık sistemlerin modellenmesi çabaları sistemler epidemiyolojisi adı altında yeni bir bilim alanının oluşmasını sağlamıştır.

Mekanik yaklaşımda ilk adım olarak modelde yer alacak özellikler ve varsayımlar yani parametreler kararlaştırılarak **“yaklaşık”** bir kavramsal model oluşturulur.

İkinci adım olarak kavramsal modeldeki varsayımların sözlü ifadelerinden **“türetme”** yoluyla basit bir matematik model oluşturulur.

Üçüncü adımda ise oluşturulan model matematik formüller veya grafikler yardımıyla **“karakterize”** edilerek ya da **“simülasyon”** yoluyla görselleştirilerek kavramsal modelle uyumlu olup olmadığına bakılır.

Son adım olarak oluşturulan modelin gerçek dünya sonuçlarını sandığı kadar iyi üretip üretmediğinin belirlenmesi amacıyla **“doğrulama”** yapılır. Doğrulama sonucunda gerekiyorsa yeni parametrelere yer verilerek model güncellenir.

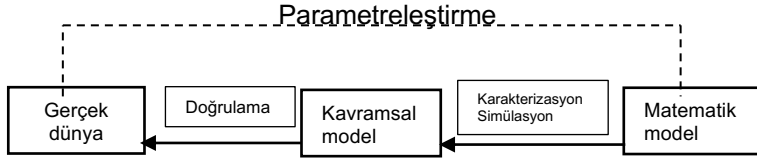


Şekil 1: Mekanik Model oluşturma (11 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

Ampirik yaklaşımda ise ilk adım olarak gerçek dünya parametrelerinden hareketle bir matematik model oluşturulur.

İkinci adımda oluşturulan model matematik formüller veya grafikler yardımıyla “**karakterize**” edilerek ya da “**simülasyon**” yoluyla görselleştirilerek kavramsal modele dönüştürülür.

Üçüncü adımda oluşturulan modelin gerçek dünya sonuçlarını sandığı kadar iyi üretilip üretilmediğinin belirlenmesi amacıyla “**doğrulama**” yapılır. Doğrulama sonucunda gerekiyorsa yeni parametrelere yer verilerek model güncellenir.



Şekil 2: Ampirik Model Oluşturma (11 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

Modellerde kullanılan kavramların açıklaması şu şekildedir:

- **Yaklaştırma:** Modellerde hangi özelliklerin yer alacağını belirleme işlemi. Siyasi bir karikatür çizmeye benzer şekilde yapılır.
- **Nitelendirme, karakterize etme:** Çözüm için formül, grafik yöntemler veya yaklaşımlar kullanılarak bir model hakkında genel sonuçlar elde edilmesi.
- **Simülasyon:** Matematik hesaplamalar ve bilgisayar yardımı ile belirli bir parametre kümesi için model davranışının görselleştirilmesi.
- **Türetme:** Varsayımların sözlü ifadelerinden hareketle matematiksel bir model oluşturulması ve analizden önce modelin olabildiğince basitleştirilmesi.

- **Parametrelendirme:** Verilerden yararlanılarak modelde yer alacak parametrelerin ve değerlerinin belirlenmesi.
- **Doğrulama:** Bir modelin gerçek dünya sonuçlarını işe yarayacak kadar iyi üretilip üretilmediğinin sınanması. Doğrulama kriterleri modelin amacına bağlıdır.

Özet olarak mekanistik modellemede, kavramsal bir modelin oluşturulması model seçiminin temelini oluşturmakta iken ampirik modellemede elde edilen veri setinin en iyi nasıl bir model oluşturmaya elverişli olduğundan hareketle model oluşturulmaktadır. Bu amaçla bir veri setinin bir modele verdiği istatistiksel katkıyı değerlendirmek için sık kullanılan **Akaike Bilgi Ölçütü (AIC)** yararlanılması gereken önemli bir yöntemdir.

Enfeksiyon Hastalıklarına Özgü Modellemeler

Enfeksiyon hastalıkları epidemiyolojisi ile ilgili paradigmlar zaman içerisinde evrilerek 4 aşamadan geçmiştir. Bunlar:

Ampirik araştırmalar: Gözlemler yoluyla veri toplayarak analiz etmek ve

açıklamalar yapmak amacını taşır. Hastalıklar kimlerde, nerelerde ne zaman ne sıklıkta, hangi koşullar ve ne tür etkenlere bağlı olarak görülüyor sorularına yanıt aranır. Hastalıkların yaygınlığını, risk gruplarını tanımlamayı ve neden-sonuç ilişkileri konusunda önemli ipuçları elde

edilmesini sağlar. John Snow'un kolera çalışması bunun tipik örneğidir.

Teorik modellemeler: Hastalıklara, sorunlara ilişkin olarak var olan veriler arasındaki ilişkilerin matematiksel formüller yardımı ile modellenmesi amacını taşır. En bilinen örneği enfeksiyonların yayılım hızı için kullanılan temel üreme sayısı (R_0) hesabıdır.

Bilgisayarla simülasyon: Hastalıkların geçiş ve yayılma dinamiklerini inceleyerek yapılacak müdahalelerden ne gibi sonuçlar alınabileceğine ilişkin öngörülerde bulunulmasını amaçlar. Veri madenciliği, makine öğrenmesi, yapay zeka gibi yöntemler kullanılarak yapılan simülasyonlarla izlenmesi gereken çözüm yolları konusunda yetkililere, ilgililere yol gösterir.

Sistem yaklaşımı: Problem odaklı, veri-yoğun modellemelerdir.

Enfeksiyon hastalıklarının ortaya çıkışından itibaren bir toplumda nasıl yayılacağını, kimleri hangi koşullarda ne sıklıkta ve ne zaman etkileyeceğini, seyirlerinin nasıl olacağını ve ne tür sorunlara neden olabileceklerini anlamak amacıyla hastalık dinamiklerinin iyi bilinmesi gerekir. Modeller bu amaçla hazırlanmış matematiksel hesaplara dayanan öngörü yöntemleridir. Var olan bilgiler ve yeni toplanan veriler kullanılarak ileriye yönelik öngörü amaçlı modeller oluşturulur.

Enfeksiyon hastalığının enfektivitesine, patojenitesine, virülansına, bulaşma yollarına, kuluçka süresine, primer ve sekonder atak hızlarına, doğal seyirine bağlı olarak bu modellerin farklı hastalıklar için farklı şekillerde oluşturulması gerekmektedir birlikte tümünün ortak olan özellikleri de vardır.

Modellere Deterministik ve Stokastik yaklaşım (14)

Enfeksiyon hastalıkları konusundaki modellerin çeşitli sınıflamaları olmakla birlikte yaygın olarak kullanılan modeller başlıca iki gruba ayrılır: **Deterministik ve Stokastik**

Deterministik bölümlenmeli (kompartmentli) **modeller** bir dizi diferansiyel denklemlerden oluşur (Çoklu Regresyon denklemi gibi). "Bölümlenmeli" olmasının anlamı modelde yer alanların o anki özelliklerine ve koşullarına uygun olan bölümlerde yer aldıklarının varsayılmasıdır. Farklı bölümler arasında zaman içerisinde söz konusu olan geçişler bir dizi denklem ile özetlenir. Deterministik modellerden en basit olanı üç bölümden oluşan (hassas, enfekte ve iyileşmiş) SIR modelidir.

Stokastik modeller ise hastalığın yayılımının tamamen rastlantısal bir şekilde gelişeceğini varsayan modellerdir. Stokastik modeller **birey temelli, etken temelli ya da toplum temelli** oluşturularak toplumdaki yayılımın ne sıklıkta ve nasıl olacağını simüle eden, rastlantısallığı

dikkate alan modellerdir. Bu modellerde, her bölümde kalma süreleri ve bölüm değiştirme hızlarının hesaplandığı deterministik bölümlenmeli modellerden farklı olarak, toplumdaki **bireyler arasındaki etkileşimlerin modellenmesi** gerekmektedir. Bu işlemler ise daha ayrıntılı bilgisayar kodlamaları ve hesaplamalar gerektirmektedir.

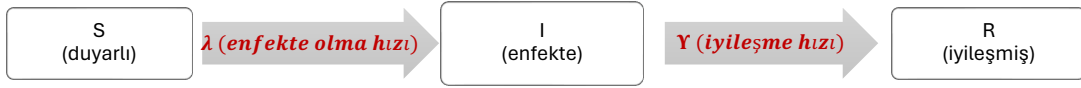
Deterministik Model örneği olarak SIR Modeli

İlk kez 1927 yılında Kermack ve McKendrick tarafından geliştirilmiş olan SIR modeli İngilizce "hassas", "enfekte" ve "iyileşmiş" sözcüklerinin baş harflerinden oluşur ve bu adı taşıyan üç bölümü olduğu varsayılır (3). Toplumdaki enfeksiyona duyarlı yani hassas bireyler etkenle karşılaşınca enfekte olarak bölüm değiştirirler, daha sonra iyileşerek tekrar bölüm değiştirirler. İyileşen bireylerin tekrar hastalığa duyarlı olmaları söz konusu değil ise bölüm dışı kalırlar.

Model bu değişimleri tanımlayıp, formüle dönüştürüp inceleyerek (**yani parametreleştirerek**) geleceği öngörme amacını taşır. Bu amaçla her bölüme ilişkin olayların oluş hızları, zamanları ve koşulları tanımlanır. Örneğin “S” bölümünde bulunan bir bireyin enfeksiyon etkeni ile karşılaşma ve enfekte olma olasılığı ve hızından hareketle bireyin “I” bölümüne geçiş hızı belirlenmiş olur. Benzer şekilde enfekte olanların ne olasılıkla ve hızla iyileşeceği/bulaştırıcılık yeteneğini kaybedeceği bilindiğinde “R” bölümüne geçiş hızı bulunur.

SIR modeli pek çok enfeksiyon hastalığının incelemesinde yeterli olmakla birlikte enfeksiyon etkeni ile karşılaştıktan sonra enfeksiyonun gelişmesi için görece uzun bir süre (lag) gerektiren Ebola gibi hastalıklarda modele bir de maruziyet değişkeni olarak “E” eklemek ve **SEIR modeli** haline getirmek gerekir.

Eğer hastalık sonucunda bağışıklık gelişmiyorsa yani hastalığı geçiren kişi tekrar hassas, duyarlı hale geliyorsa SIR modeli **SIS model** adını almakta, gelişen bağışıklık kısa bir süre sonra kayboluyorsa **SIRS modeli** olmaktadır (15).



Şekil 3: Kapalı bir toplumda hastalık yayılımı için SIR modeli.

Deterministik modellerin salgın dinamiğini açıklamak için kullandığı (bölümler için hesaplanan beklenen değerlere dayanan) görece durağan dinamiklerin pek çok salgın durumunu açıklama ve olacakları öngörme anlamında yararlı olmakla birlikte özellikle COVID-19 pandemisi sırasında yetersiz kaldığı görülmüştür. Pandeminin başlangıcından itibaren epidemiyologlar arasında salgın yönetimine ilişkin farklı ve bazen birbiri ile çelişen hesaplamalar, yaklaşımlar çıkmıştır.

Örneğin, sağlık alt yapısı, olanakları, sosyokültürel ve ekonomik özellikleri, sağlık davranışları birbirine benzeyen farklı toplumlarda salgının farklı seyretmesi, uzmanların hesaplayarak öngördüğü yeni vaka sayıları ile ölüm sayılarının genellikle birbirini tutmaması ve tutarsızlığı, vb. pek çok konuda ortaya çıkan hesap hataları salgın dinamiğini inceleme konusundaki yaklaşımların gözden geçirilmesini gerektirmiştir.

Stokastik/rastlantısal modeller bu sorunları aşmak için daha geçerli modellerdir.

Stokastik Model örnekleri (15, 16)

Stokastik modeller hastalık yayılımının tamamen rastlantısal bir şekilde gelişeceğini varsayan modellerdir. Diğer canlı türleri için çok kullanılan ve İngilizce “doğum”, “ölüm”, “göç” sözcüklerinin baş harflerinden oluşan BDI modeli bunun tipik bir örneğidir. Bu model deterministik SIR modelindeki sabit bölümlerden farklı olarak çeşitli değişkenlikleri de dikkate alır.

Örneğin, BDI modelindeki “B” İngilizce doğum sözcüğünün baş harfi olarak yeni ortaya çıkan vakaları yani ikincil enfeksiyonları temsil eder. Ölüm sözcüğünün baş harfi olan “D” ölüm ya da iyileşme yoluyla kaybolan vakalar anlamındadır. Göç sözcüğünün baş harfi olan “I” ise enfekte bir bireyin incelenen topluma dışarıdan gelmesi anlamındadır. Bu şekilde salgınların ve hastalık yayılımlarının dinamikleri gerçeğe daha yakın şekilde ele alınmış olur.

Stokastik modelin diğer örnekleri olarak CTMCS’ler (Continuous-Time Markov Chains) ile SDE’ler (Stochastic Differential Equations) önemli örneklerdir (16).

Epidemiyolojik modeller için daha ayrıntılı bir sınıflandırma şu şekildedir: (11)

1-Bulaşma yollarına göre

Bu amaçla geliştirilecek modellerde hastalıklar bulaşma yollarına göre kabaca iki grupta ele alınmaktadır:

- İnsandan insana
- Vektörler aracılığı ile

2-Kapsadığı zaman dilimine göre

Bunun için de iki grup vardır:

- Epidemik modeller
- Endemik modeller

Epidemik modellerde duyarlı kişilerin yenilenmesi için bir mekanizma yoktur. Yani duyarlı olan kişilerin enfekte olduktan ve iyileştikten sonra yeniden duyarlı hale gelmeleri söz konusu değildir. Bu nedenle de salgını devam ettirecek sayıda duyarlı kişi kalmadığında salgının sona ereceği varsayılır. Bu tür modeller yalnızca kısa dönem senaryoları için geçerlidir. **Endemik** modeller ise uzun vadeli olarak tasarlanır. Her zaman duyarlı birey sayısının artışı ve azalışı için mekanizmalar bulunur ve bir döngü söz konusudur.

3-Toplum dinamiklerine göre

Modellenen topluma giriş-çıkışlar dikkate alınarak iki farklı duruma göre modelleme yapılabilir

- Sabit, kapalı toplum
- Değişken, açık toplum

Sabit toplumda inceleme konusu olan nüfusun değişmediği, nüfusa giriş ve çıkışların dengede olduğu, ölümlerin doğumlarla karşılandığı bir durum söz konusu iken **değişken modellerde**

toplumdaki demografik değişimler de dikkate alınır.

4-Modelde yer alan bölümlere göre (kompartıman modeli)

Epidemilerde kompartıman modelleri yirminci yüzyılın başlarında çalışılmaya başlanan ve salgın dinamiğini matematik yöntemlerle açıklamayı amaçlayan modellerdir.

Bu modeller kapalı bir toplumu kompartımanlara yani bölümlere ayırır. Bu amaçla yaygın olarak kullanılan ve en çok bilinen model SIR modelidir. Yukarıda değinildiği gibi SEIR, SIS, SIRS modelleri oluşturmak da mümkündür (15).

Bu modellerde toplumdaki bireylerin salgın sırasında herhangi bir zamanda bu bölümlerden birisinde yer almaları ve değişen koşullara uygun olarak bir bölümden diğerine geçmeleri söz konusudur. Her bölümdeki değişim ve bölümler arası geçişler lineer olmayan diferansiyel denklemlerle formüle edilerek salgın dinamiği açıklanmaya çalışılır (3, 17).

5-Süreçlere göre

Toplumdaki kişilerin bir bölümden diğerine geçişindeki süreçlere göre ayrı modelleme yapılabilir. Örneğin aşağıdaki SEIR Modelinde yer alan süreçler şu şekildedir:

- Bulaşma süreci: Duyarlı kişilerin latent bölüme geçişi,
- Kuluçka süreci: Etkenle karşılaşmış kişilerin enfekte bölüme geçişi,
- Ayrılma süreci: İyileşme ya da bulaştırıcılıktan kurtulmuş olma süreci.



Şekil 4: Hastalık yayılımı için SEIR modeli.

6-Sistem dinamiklerine göre

Enfeksiyon hastalığı salgını için oluşturulan modeller:

- Ayrık zamanlı
- Sürekli şekilde iki tür olabilir.

Ayrık zamanlı modellerde cebir odaklı daha sezgisel analizlere, **sürekli** modellerde ise kalkülüs odaklı integral-

türev gibi daha matematiksel analizlere yer verilir.

Salgınların karmaşık yapıları ve dinamikleri nedeniyle matematik modellerin sistem yaklaşımıyla oluşturulması da mümkündür. Bu amaçla sistemler epidemiyolojisinin yöntemleri yol göstericidir.

Sistemler Epidemiyolojisine Göre Modelleme

Sistem teorisine göre bir sistem birbirleri ve içinde buldukları ortamın koşulları ile sürekli etkileşim halinde olan parçaların bir araya gelmesinden oluşmaktadır (18). Bu tanıma göre enfeksiyon hastalıkları salgınlarını, yayılımını da bir sistem olarak düşünmek gerekir.

Sistem düşüncesi iki temel kavrama dayanmaktadır: Karmaşıklık ve bütünlük. **Karmaşıklık**, parçaların birbirleri ve çevreleri ile olan ilişkilerinin, etkileşimlerinin karmaşıklığı anlamındadır. **Bütünlük** ise, aslında her biri farklı davranışlara sahip parçaların bir dinamizm içerisinde ve birbirlerinin basit bir toplamından farklı nitelikte bir bütünlük içerisinde davranarak sistem oluşturmalarını ifade eder.

Enfeksiyon hastalıklarının bulaşma şekli de bu anlamda bir tür **yapısal karmaşıklığı** ve **davranışsal bütünlüğü** olan bir sistem oluşturmaktadır.

Karmaşık sistem yaklaşımı, sistemlerin “**beliren**” davranışlarını anlama, tanımlama, modelleme ve öngörme amacını taşıyan holistik bir bakış açısı olup, bütünü anlamak için parçaların

davranışlarını anlamayı amaçlayan **indirgemeci yaklaşımdan** farklı bir anlayış gerektirir (19, 20).

Böyle bir yaklaşımın üç amacı vardır:

Sistemin modellenmesi: Gerçek hayattan derlenen verilerin matematik diline dönüştürülerek özetlenmesi demektir.

Örneğin ağ-temelli bir modelde ağın düğümlerinin bireyleri, düğümler arası bağlantıların ise bulaşma yollarını sembolize etmesi gibi.

Sistemin açıklanması: Gerçek hayattaki gözlemlerden hareketle sistemdeki karmaşık ilişkileri anlama ve açıklama amaçlı analiz yöntemleri geliştirilmesi anlamındadır.

Örneğin enfeksiyon hastalıklarının dinamiğini ve bulaşmasını analiz etmek için SIR ve SEIR modellerinin geliştirilmesi gibi.

Problemin çözülmesi: Geliştirilen modeldeki analiz algoritmalarının değişen koşullara uyum sağlayacak şekilde tasarlanması anlamına gelir.

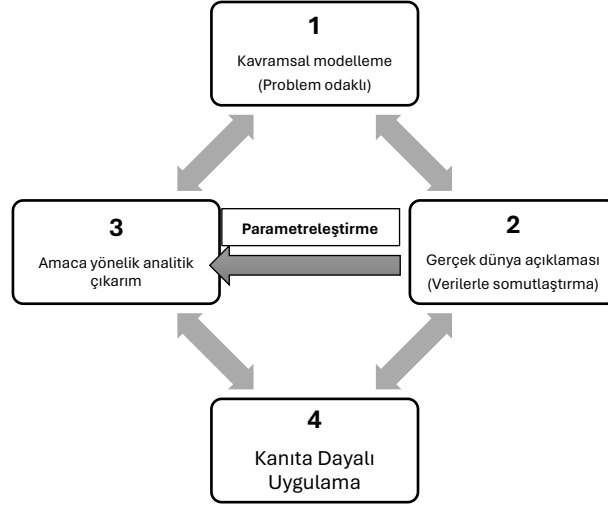
Karmaşık sistem yaklaşımı ile yapılacak bir modelleme daha önce söz edilen mekanik-deterministik yaklaşıma benzer ve başlıca 4 önemli adımdan oluşur. Amaç incelenen olaylara ve dinamiklerine sistem mantığı ile yaklaşmaktadır.

Şekil 5'te enfeksiyon hastalıkları ile mücadele için bu yaklaşımla hazırlanmış bir model örneği görülmektedir (21).

Modeldeki adımlar şu şekildedir:

1-Probleme Uygun Kavramsal Modelleme: Problemin kavramsal modelinin oluşturulması adıımıdır.

Kavramsal modelleme mevcut problemle, örneğin, enfeksiyonun yayılımı, etkileri ve etkileşimleri gibi konularla ilgili olabildiğince basit ve özetleyici nitelikte kavramsal çerçeve oluşturulması anlamına gelir. Modelleme, gerçek dünya verileri konusunda hipotezler oluşturmanın yanı sıra analitik çıkarımlar için nitel bir çerçeve oluşturulmasını da sağlar.



Şekil 5: Basitleştirilmiş karmaşık sistem yaklaşımındaki model örneği (21 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

2-Veriye Dayalı Gerçek Dünya

Açıklaması: Daha sonraki adım, gerçek dünyaya ilişkin verilerin ve gözlemlerin parametrelere dönüştürülüp analiz edilerek kavramsal modelin somutlaştırılmasıdır.

Örneğin, H7N9 gribinde kuşların rolü, sıtmanın yağışlı mevsimler ve su birikintileri ile ilişkisi, COVID-19'un yabani hayvan pazarı ile ilişkilendirilmesi, HIV/AIDS olgularının erkek eşcinseller, damardan uyuşturucu kullananlar, kan nakli olanlarla ilişkilendirilmesi gibi gözlemlere ilişkin verilerin kullanılması gibi.

Bu adımda elde edilen veriler algoritma oluşturmak için gereken parametrelerin belirlenmesini, kanıta dayalı uygulama adımı için gereken deneyim ve kavramsal modelin geliştirilmesi için ipuçları edinilmesini sağlar. Bu adımın en önemli bileşeni **veridir**. Büyük veri de dahil olmak üzere her kaynaktan veri toplanması ve değerlendirilmesi önemlidir.

3-Amaca Yönelik Analitik

Çıkarım: Hastalık sürveyans ve kontrolünün nasıl yapılacağını belirleme amaçlı analitik yöntem ve çözümlerin geliştirilmesi adımıdır.

Başka bir deyişle, gerçek dünyaya ilişkin verilerin parametrelere dönüştürülerek kavramsal modelde ele alınan problem için çözüm yolları ve kontrol yöntemleri geliştirilmesi adımıdır.

Bu adım kavramsal modele ilişkin nicel değerlendirmeler yapılmasını sağlamanın yanı sıra, gerçek dünya olaylarından hangi verilerin toplanmasına ilişkin yol göstericilik ve kanıta dayalı uygulama adımı için çözümler geliştirilmesini sağlar.

4-Kanıta Dayalı Uygulama: Analitik çıkarımların, çözümlerin uygulanması, doğrulanması ve iyileştirilmesi adımıdır.

Bu adımın başlıca iki amacı vardır: Hastalığın kontrol ve korunma yöntemleri için yapılacaklar konusunda yol göstermek ve kullanılan analitik çıkarımların geçerliliğini, doğruluğunu göstermek.

Enfeksiyon hastalıkları için geliştirilen 4 adımlı bu sistem yaklaşımı örneğini bulaşıcı olmayan hastalıklar ve sağlıkla ilgili her türlü olay için uyarlamak mümkündür. Bu ve benzeri uygulamalar sistemler epidemiyolojisinin yeni bir bilim dalı olarak hızla gelişmesine katkı sağlamaktadır.

Son söz olarak tıpta matematik model kullanma konusunda bilgili, özenli ve sabırlı olmak gerektiğini vurgulamak gerekir. Her yenilik gibi özellikle yapay zeka ve makine öğrenmesinin yaygınlaşmasıyla birlikte pek çok araştırmacının bu alanlara hızla giriş yapıp kısa sürede ses getirecek sonuçlara ulaşma çabası içinde olduğu görülmektedir.

Yeni bir uğraş alanına girmek, yeni bir buluş yapmak heyecan vericidir, bireysel anlamda güzeldir ve önemli bir doyum kaynağıdır. Ancak, her konu gibi bu konulardaki araştırmaların ve yeni buluşların da bilgiye, özene dayanan, azimli

ve sabırlı çabalar sonucunda ortaya çıkacağını unutmamak gerekir. Aksi halde temeli olmayan geçici başarılarla kendini tüketmek ve başkalarına zarar vermek gibi sonuçlarla karşı karşıya kalmak çok mümkündür.

Kaynaklar

1. Gravemeijer K. Preamble: From models to modeling. In: K. Gravemeijer, R. Lehrer, B. Oers, L. Verschaffel (Eds). *Symbolizing, modeling and tool use in mathematics education*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2002. pp. 7-22.
2. Altun M. Bir Yeterlik Alanı Olarak Matematiksel Modellemenin Yeniden Gözden Geçirilmesi. 2nd International Conference on Science, Mathematics, Entrepreneurship and Technology Education, 2020.
3. Kermack WO, McKendrick AG. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character*, 1927;115(772):700-21.
4. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med*. 1977;297(16):845-50. doi:10.1056/NEJM197710202971601.
5. Fihn SD, Berlin JA, Haneuse SJPA, Rivara FP. Prediction Models and Clinical Outcomes—A Call for Papers. *JAMA Netw Open*. 2024;7(4):e249640. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.9640.
6. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):55-63. doi:10.7326/M14-0697.
7. Dautel KA, Agyingi E, Pathmanathan P. Validation framework for epidemiological models with application to COVID-19 models. *PLoS Comput Biol* 2023;19(3):e1010968. doi:10.1371/journal.pcbi.1010968.
8. Lu JH, Callahan A, Patel BS, Morse KH. Assessment of Adherence to Reporting Guidelines by Commonly Used Clinical Prediction Models From a Single Vendor: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2022;5(8):e2227779. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.2779.
9. Kamran F, Tjandra D, Heiler A, Virzi J, Singh K, King JE, et al. Evaluation of Sepsis Prediction Models before Onset of Treatment. *NEJM AI*. 2024;1(3). doi:10.1056/Aloa2300032.
10. Liu Y, Wu R, Yang A. Research on Medical Problems Based on Mathematical Models. *Mathematics*. 2023;11:2842. doi:10.3390/math11132842.
11. Ledder G. *Mathematical Modeling for Epidemiology and Ecology*. Second edition, Springer, 2023. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-09454-5>.
12. Toma M, Wei OC. Predictive Modeling in Medicine. *Encyclopedia* 2023; 3:590–601. doi:10.3390/encyclopedia3020042.
13. Gill NS. Deterministic and stochastic models of infectious disease: Circular migrations and HIV transmission dynamics. 2015. Available from: <https://math.uchicago.edu/~may/REU2015/REUPapers/Gill.pdf>
14. Lash T, VanderWeele TJ, Haneuse S, Rothman KJ. *Modern Epidemiology*. Fourth edition. Wolters Kluwer, 2021.
15. Kobayashi H. Stochastic Modeling of an Infectious Disease Part I: Understand the Negative Binomial Distribution and Predict an Epidemic More Reliably. *arXiv:2006.01586v1 [q-bio.PE]* 2 Jun 2020.
16. Allen LJS. A primer on stochastic epidemic models: Formulation, numerical simulation, and analysis. *Infect Dis Model*. 2017;2(2):128-42. doi:10.1016/j.idm.2017.03.001.

17. Ateşli B, Esen O, Sütü S. *Epidemiyolojideki Kompartman Modellerinin Eşlenmiş Hamilton Analizi. Int. J. Adv. Eng. Pure Sci. 2021;33(2):265-76. doi:10.7240/jeps.796442.*
18. Leischow SJ, Milstein B. *Systems thinking and modeling for public health practice. Am Public Health Assoc. 2006;96(3):403-5. doi:10.2105/ajph.2005.082842.*
19. May RM. *Simple mathematical models with very complicated dynamics. Nature. 1976;261(5560):459-67. doi:10.1038/261459a0.*
20. Liu J, Jin X, Tsui KC. *Autonomy Oriented Computing: From Problem Solving to Complex Systems Modeling. Boston: Springer;2006.*
21. Liu J, Xia S. *Computational Epidemiology: From Disease Transmission Modeling to Vaccination Decision Making. Springer, 2020.*