



Matematiksel Epidemiyoloji: Pandemik A/H1N1 Gribi Vakası

Eyüp Çetin¹

*Sayısal Yöntemler Anabilim Dalı,
İşletme Fakültesi İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye*

Barış Kiremitçi²

*Ulaştırma ve Lojistik Yönetimi,
Ulaştırma ve Lojistik Yüksek Okulu
İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye*

İrem Damla Yurt³

*Sayısal Yöntemler YL Programı
İşletme Fakültesi
İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye*

Özet

İnsanlığın yüzyıllardır mücadele ettiği epidemik hastalıkların tanımlanması, modellenmesi, davranışlarının tahmin edilmesi, kontrol ve tedavi edilmesinde matematiksel ve sayısal bilimler değerli katkılarda bulunmaktadırlar. Bu çalışmada, matematiksel epidemiyoloji bir alt disiplin olarak ele alınmış, açıklayıcı bir uygulama verilmiştir. Epidemiklerin ekonomi ve iş dünyası üzerindeki etkileri ile bazı senaryolar verilmiştir. Mevcut A/H1N1 pandemiğine ilişkin bazı matematiksel modeller ve katkıları ele alınarak tartışılmıştır. Sayısal bilimcilerle sağlık bilimcileri arasındaki işbirliklerine dikkat çekilerek bir sinerji oluşturmanın önemine değinilmiştir.

Anahtar Sözcükler: *Epidemiyoloji, matematiksel model, pandemik, ekonomik etkiler, domuz gribi, A/H1N1, Türkiye.*

Mathematical Epidemiology: Pandemic A/H1N1 Case

Abstract

Mathematicians and quantitative analysts make valuable contributions to epidemics with that humanity handles during the centuries in defining, modeling, estimating the behaviour, controlling and treating of epidemic diseases. In this study, it is considered mathematical epidemiology as a sub-discipline and given a descriptive application. This effort gives some impacts of epidemics on economics and business and some possible scenarios. It is discussed some mathematical models and their contributions regarding the current A/H1N1 pandemics. This paper highlights the importance of synergy stemming from the cooperations of quantitative and health scientists.

Keywords: *Epidemiology, mathematical model, pandemics, economics impacts, swine flu, A/H1N, Turkey.*

1. Giriş

İnsanoğlu yüzyıllardır salgın hastalıklarla mücadele etmiş, milyonlarca insan hayatı kaybı ile birlikte büyük ekonomik zararlara katlanmak zorunda kalmıştır. Bu salgınlar zaman zaman veba, çiçek hastalığı zaman zaman da HIV/AIDS, SARS, kuş gribi ve influenzalar şeklinde kendilerini göstermektedirler.

Bilim insanları ve sağlık yöneticileri bu epidemiklerle savaşmak amacıyla yüzyıllardır yoğun çabalar sarf etmektedirler. Bu çalışmalar, hem biyolojik ve tıbbi hem de kontrol ve

¹ eycetin@istanbul.edu.tr (E.Çetin)

² baris@istanbul.edu.tr (B. Kiremitçi)

³ i.damlayurt@gmail.com (İ.Damla Yurt)



yönetim boyutlarında sürdürülmektedir. Bu çabalara matematiksel bilimlerde çalışan bilimciler de değerli katkılarda bulunmaktadırlar. Bu çalışmalar, virüs biyolojisi seviyesinden makro sağlık yönetimi düzeyine kadar her aşamada katkı sağlamaktadırlar. Virüsün ve salgının tanımlanması, davranışının modellenmesi ile kontrol ve yönetim stratejilerinin belirlenmesinde başarılı çalışmalar matematiksel/istatistiksel yöntemler ile gerçekleştirilebilmektedir.

Dünya, son zamanlarda, yeni bir influenza epidemisi/pandemisi ile başa çıkmaya çalışmaktadır: A / H1N1 gribi. H1N1 2009 pandemisi olarak da isimlendirilen salgına neden olan virüs ilk kez Nisan 2009'da Meksika'da görülmüş ve dünya çapında kısa sürede yayılmıştır. H1N1 2009 epidemisi Temmuz 2009'da Dünya Sağlık Örgütü tarafından 21.yüzyılın ilk influenza pandemisi olarak ilan edilmiştir [1]. İnsanlığın son ve yüzyılımızın ilk pandemisine ilişkin matematiksel modeller yine başarılı analizlere, öngörülere ve politikalara imza atmaktadırlar.

Bu çalışmanın amacı, matematiksel modellerin epidemiyolojideki kullanımına dikkat çekmek, bir alt disiplin olarak *matematiksel epidemiyolojiyi* tanımlamak, bazı örnek uygulamalarla birlikte A/H1N1 gribi vakasına ilişkin geliştirilen bazı matematiksel modeller ile sonuçlarına yer vermektir. Bu kapsamda, öncelikle matematiksel epidemiyoloji alanı üzerinde betimleyici bir örneklerle durulmuş, salgın hastalıkların ekonomi ve iş dünyası üzerindeki etkileri kısaca tartışılmıştır. Özel olarak, H1N1 2009 influenza ele alınmış, yapısal ve epidemiyolojik özellikleri incelenerek muhtemel senaryolar ele alınmıştır. Son olarak mevcut pandemikle mücadelede matematiksel modellerin katkılarına yer verilerek bazı önerilerde bulunulmuştur.

2. Matematiksel Epidemiyoloji

Halk sağlığının temel disiplini [2] olarak kabul edilen epidemiyoloji salgın hastalıklar bilimi olarak tanımlanmaktadır [3]. Daha geniş bir tanımla epidemiyoloji, belirli bir zaman ve zemin içerisinde, hastalıkların oluşumundan ve yayılmasından sorumlu faktörlerin araştırılması amacıyla yönelik bir çalışma alanıdır [4].

Epidemiyolojide kullanılan matematiksel ve hesapsal yöntemler hastalığın yayılımı, oluşumu, analizi ve kontrolüne ilişkin önemli katkılar yapabilmektedirler. Salgınlar bireylerden oluşan büyük popülasyonlarda göreceli olarak basit süreçler içerdiğinden matematiksel modelleme mümkün olabilmektedir. Modeller genellikle hastalığın tekrarı, yayılımı, morbidite veya mortalitedeki trendleri tahmin ve açıklama amacıyla taşımaktadırlar [5].

Matematiksel epidemiyoloji artık günümüzde, çıktıkları ekonomi, işletme, halk sağlığı, sağlık yönetimi gibi alanlarda kullanılan; biyoloji, tıp, matematik, yöneylem araştırması ve bilgisayar bilimleri ile arakesiti olan bir alt disiplin olarak algılanmaktadır. Matematiksel epidemiyoloji mevcut olan HIV/AIDS, hepatit C, Prion hastalığı, grip gibi bulaşıcı hastalıklarla ilgilendiği gibi bulaşıcı olmayan kanser gibi hastalıklarla da meşgul olmaktadır [6]. Bu anlamda ayrı alt disiplinler olan *matematiksel onkoloji* ve *matematiksel biyoloji* ile de dirsek temasında bulunmaktadır.

Matematiksel modellerin epidemiyolojideki belli başlı rolleri şöyle sıralanabilir: Kompleks verilerin tanımlanması, epidemic dinamiklerini yöneten genel kuralların belirlenmesi, doğrudan ölçülemeyen parametre değerlerinin tahmin edilmesi, gelecekteki sıkıntılı tahmin edilmesi ve optimal deney tasarımının seçilmesi [6]. Matematiksel epidemiyoloji bir çok bilimden ayrı bir konumda bulunmaktadır. Çünkü, bu alandaki çoğu modelin geçerliliği için deney yapılması mümkün değildir. Deneyler genellikle mümkün değildir, olsa bile etik değildir. Bu durum da, öngörülen epidemic ya da pandemiklerle başa çıkma stratejileri olarak matematiksel modelleri daha önemli kılmaktadır [7].

Matematiksel epidemiyoloji uzun bir tarihe sahiptir. İlk çalışma Daniel Bernoulli'nin 1760'daki çiçek (smallpox) salgını modeli olarak bilinmektedir. Ancak temel çalışmaların çoğu 1900 ile 1935 yılları arasında yapılmıştır. Daha yakın tarihlere gelindiğinde, kontrol ölçülerinin etkinliğinin değerlendirilmesini amaçlayan modeller politika kararlarının formülasyonunu desteklemek için kullanılmıştır. Özellikle, 2001 yılında Büyük Britanya'da patlak veren ayak ve ağız hastalığı salgını ile 2002-2003 SARS salgınında matematiksel modeller oldukça ilgi çekici olmuşlardır. Söz konusu salgınlardaki matematiksel modeller sağlık politikaları yöneticilerine önemli ölçüde ışık tutmuşlardır. Bu ilgi çeken kantitatif yaklaşımlar, mevcut olan influenzalar [7] ve A/H1N1 salgını için de etkin çözümler ve analizler sunabilmektedirler.

Matematiksel ve hesapsal epidemiyoloji konusunda yüzlerce model literatürde yer almaktadır. Bunlar arasında temel olarak kabul edilen çalışmalar [4,8-14]'da yer almaktadır. Bu konuda gerçekleştirilen çalıştaylar ve konferanslar da kitap haline getirilmiştir (örneğin [15]). Bu modeller genellikle insan popülasyonundaki bakteriyel, parazitik, viral patojenleri keşfetmeye yönelik çalışmalar ile ilaç direnci, enfeksiyon yayılım hızı, epidemik trendler ve tedavi ile aşılamanın etkileri gibi önemli konular üzerinde yoğunlaşmaktadırlar [16]. Literatürde yer alan modeller genelde influenza (grip), veba, HIV/AIDS, çiçek hastalığı ve bel soğukluğu (gonore) üzerinde yoğunlaşmasına rağmen diğer hastalıklar üzerinde de geniş ölçüde çalışılmıştır [17].

Diferansiyel denklemler, fark denklemleri, ayrık matematiğin konuları, optimizasyon [7], optimal kontrol teorisine [18], dinamik karar modelleri [19], bulanık mantık ve set teorisi [20], yöneylem araştırması teknikleri [21], simülasyon, probabilistik modeller ile stokastik süreçler gibi konular matematiksel epidemiyolojide kendilerine geniş yer bulmuşlardır. Ayrıca, bilgisayar bilimleri, istatistik ve veri madenciliği gibi disiplinlere ilişkin teknik ve yöntemler de salgın hastalıkların matematiksel analizlerinde destekçi olabilmektedirler [16].

Matematiksel epidemiyolojide SIR (sağlam-enfektif-geçiren; Susceptible-Infective-Recovered) ve SIS (sağlam-enfektif-sağlam, Susceptible-Infective-Susceptible) yaklaşımları temel modeller arasında yer almaktadır. Aşağıda, SIR modelinin basit bir versiyonu ve betimsel bir uygulaması verilmiştir.

2.1. SIR Modelinin Geliştirilmesi

Bazı basitlerici varsayımlarla *SIR modeli* adı verilen diferansiyel denklem modeli aşağıdaki şekilde kurulabilir [7,17].

N kişiden oluşan bir popülasyondaki bireylerin t zamanında aşağıdaki üç gruptan birine düşüklerini varsayalım.

Sağlamlar, $S(t)$: Şu anda hasta olmayıp daha sonra hasta olacak insanlar. Hasta olduklarında zaman gecikmesinin olmadığı varsayılmaktadır.

Enfektifler, $I(t)$: Enfeksiyon oluşturan ya da enfeksiyonla bağlantısı olan ve diğerlerine enfekte eden insanlar. Enfektiflerin karantinada tutulmadığı ve diğer insanlarla normal etkileşimde oldukları varsayılmaktadır.

Geçirenler, $R(t)$: Hastalığı artık başkalarına bulaştıramayan insanlar. Bu gruptakiler hastalığa tekrar yakalanamazlar ya da başkalarına enfekte edemezler.

Popülasyona giriş ve çıkışların, doğumların, ölümlerin olmadığı ve $t=0$ anında bazı sağlam insanların ve enfektiflerin olduğu ancak geçirenler grubunda kimsenin bulunmadığı varsayılmaktadır. Matematiksel anlamda,

$$N = S(t) + I(t) + R(t), \quad t \geq 0$$

Burada, $S(0) > 0, I(0) > 0, R(0) = 0$ olduğundan, $N = S(0) + I(0)$ 'dir.

Sağlam insanların herhangi bir zamandaki enfeksiyon hızı sağlamlarla enfektelerin ilişkileri ile orantılıdır. Yani, SI çarpımı ile orantılıdır. Sağlam popülasyon (enfekte olacağından) azalacağından değişim hızı negatif olacaktır;

$$\frac{dS}{dt} = -aSI$$

Ayrıca, hastalığı geçirenlerin enfekte popülasyondan çıkma hızı, enfekte sayısı ile doğru orantılı olduğu varsayımıyla; $b > 0$ olmak üzere,

$$\frac{dR}{dt} = bI$$

Son varsayımla; enfekte insanların değişim hızı, sağlamların enfekte olma hızından enfekte insanların geçirenler grubuna geçme hızı arasındaki fark ile elde edilmektedir. Diğer bir deyimle,

$$\frac{dI}{dt} = aSI - bI = aI(S - b/a) = aI(S - c)$$

Burada, $c = b/a$ 'dır.

SIR modeli aşağıdaki üç tane eşanlı diferansiyel denklemden oluşmaktadır;

$$\frac{dS}{dt} = -aSI \quad \frac{dR}{dt} = bI \quad \frac{dI}{dt} = aI(S - c)$$

Burada, $N = S(t) + I(t) + R(t), \quad t \geq 0, \quad S(0) > 0, I(0) > 0$ ve $R(0) = 0$.

2.2. Betimsel bir uygulama: İngiltere'deki Veba Salgını (1665-1666)

Yukarıda sözü edilen SIR modeli tarihi bir olaya uygulanmıştır. İngiltere Sheffield yakınlarındaki Eyam köyünde 1665-1666 yıllarındaki veba salgını söz konusu modelle temsil edilmiştir. Bu olayda, ilgili köy karantinaya alınmış detaylı kayıtlar tutulmuştur. Yukarıdaki denklemlerde yer alan a ve b katsayıları bu verilerden yola çıkılarak elde edilecektir.

b katsayısı enfektiflerden ayrılma hızını ifade etmektedir. Eyam köyündeki enfektif periyodu 11 gün veya 0.367 aydır. Zaman birimi ay olarak alınırsa ve basitlik açısından sabit olduğu düşünülürse, b katsayısı,

$$b = \frac{1}{0.367} \approx 2.72$$

olarak tahmin edilmektedir. 19 Temmuz 1666'daki kayıtlara göre 201 sağlam insan ve 22 enfekte hasta bulunurken; 19 Ağustos 1666'da 121 sağlam insan ve 21 enfektif bulunmaktaydı. Sağlam insan sayısı ay boyunca $201 - 121 = 80$ olarak değişmiştir. Bu değişim, periyodun başlangıcındaki $\frac{dS}{dt}$ değerinin tahmininde kullanılabilir. Yani, 19 Temmuz 1666'da;

$$S=201, \quad I=22 \quad \text{ve} \quad \frac{dS}{dt} \approx -80$$

şeklindedir. Bunun ilk denklemden yerine konulmasıyla,

$$a = \frac{-dS/dt}{SI} \approx 0.018$$

bulunur. Bu SIR modeliyle elde edilen tahminlerin, gerçek değerlere çok yakın oldukları görülmüştür.

Bazı genellemeler de yapmak mümkündür. $t=0$ anında sadece $\frac{dI}{dt} > 0$ olması durumunda salgın yayılmaya başlamaktadır. Modelin son denkleminin incelenmesiyle, sadece $S(0) > c$ olması durumunda salgın başlamaktadır. Yani, başlangıçtaki sağlam insanların sayısı c 'den büyükse yayılım başlamaktadır. Bu nedenle, c değeri *sağlam insanların eşik değeri* olarak adlandırılmaktadır. Eyam örneğinde, $c = \frac{b}{a} \approx 151$ elde edilmektedir. $S(0) = 254 > 151$ olduğundan salgın Eyam köyünde devam etmiştir.

SIR modelinin matematiksel özellikleri kullanılarak bazı farklı parametreler bulunabilir. Örneğin, türevin zincir kuralı kullanılarak,

$$\frac{dI}{dS} = \frac{dI/dt}{dS/dt}$$

gibi çokluklar hesaplanabilir. $b=0$ olması durumunda SIR modelinin özel bir hali olan SI modeli elde edilebilir. Buna göre,

$$\frac{dS}{dt} = -aS(N - S)$$

denklemini elde edilebilir. Bu diferansiyel denklemin çözümünden de, herhangi bir t zamanında sağlam ve enfekte insanların sayılarını bulabilmemize imkan veren aşağıdaki formüller elde edilir;

$$S(t) = \frac{N(N-1)}{N-1 + e^{aNt}} \text{ ve } I(t) = \frac{Ne^{aNt}}{N-1 + e^{aNt}}.$$

Hatta bu ilişkiler üzerinden, beklendiği gibi,

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} S(t) = 0 \text{ ve } \lim_{t \rightarrow +\infty} I(t) = N$$

olduğu gösterilebilir [7,17].

3. Salgınların Ekonomi ve İşletmeler Üzerindeki Etkileri

Ölümcül etkilerinin yanı sıra, salgınların doğrudan sağlık maliyetleri ve dolaylı maliyetlerden kaynaklanan sosyo-ekonomik etkileri de bulunmaktadır. Doğrudan sağlık maliyetleri aşı maliyeti, antiviral tedavi maliyetleri ve hastane maliyetlerini kapsamaktadır. Salgınların karakteristik semptomları nedeniyle, hastaların birkaç gün ev istirahatine gereksinimi olabilir ya da hastalar yoğun bakım ünitesi tedavisine ve hastanede tedaviye ihtiyaç duyabilirler. Salgınlar hastalık, işe devamsızlık ve üretim kaybı nedeniyle hizmet sektörünü ve ekonomiyi etkilemektedir. Tüm bu faktörler salgınların dolaylı maliyetlerini oluşturmaktadır [22].

Salgını, sınırlı ekonomik etkilere neden olacak hızlı bir iyileşme sürecinin takip etmesi çok daha muhtemel iken, şiddetli bir salgının daha yıkıcı etkilere neden olması da bir olasılıktır. Böyle bir senaryoda, enfeksiyon korkusu ve olası seyahat kısıtlamaları nedeniyle turizmde hızlı bir düşüş yaşanabilir ve bu düşüşün iyileştirilmesi zaman alabilir. Virüsün yayılmasını kontrol altına almak için uygulanan ticari ve nakliye kısıtlamaları ve özellikle azalan küresel talep ve yerel arz kısıtlamaları nedeniyle ihracat zarar görebilir. Seyahat, ticaret, ödeme sistemlerinde gerçekleşen aksaklıklar finansal bakımdan zayıf olan bazı şirketleri iflas etme riskiyle karşılaştırılabilir. Ayrıca, tüketici harcamasının düşmesi ve yatırımların askıya alınmasıyla talep birden düşebilir [23].

SARS salgını boyunca, salgından etkilenen birçok ülkenin seyahat ve turizm gelirlerinde hissedilir bir düşüş yaşanmıştır. Hastalık korkusuyla restoran, sinema ve perakende işletmeleri gibi insanları bir araya getiren halka açık iş merkezleri ve sektörler de bu salgından etkilenmiştir [24]. SARS in en büyük ekonomik etkisi genel GSYİH, yatırımlar, ve otel, restoran ve turizm gibi sektörlerde gözlenmektedir. Kayıpların büyük kısmı Çin ve Hong Kong'da yaşanmıştır. Daha önemsiz ekonomik etkiler Kanada ve Singapur'da görülmüştür. Salgının gerçekleştiği yerlerde görülen SARS in ekonomik etkileri genellikle kısa dönemlidir [24]. Uluslar arası seyahat aracılığı ile hastalığın yayılma korkusu, hastalıktan etkilenmemiş ülkelerdeki ekonomik faaliyetlerde de düşüşün yaşanmasına neden olabilir. Salgının gelecek seyrindeki belirsizlik ve talep üzerindeki etkisi, salgından etkilenen ekonomilere olan güveni azaltmakta ve yatırımlarda ileriye yönelik olası bir düşüşe neden olmaktadır [25].

Pandemiklerin ekonomi ve iş dünyasına olan etkilerinin belirlenmesi ya da tahmin edilmesinde de çeşitli istatistik ve kantitatif analizler kullanılabilir. Oxford Economics [26]'in tahminlerine göre; domuz gribi (A/H1N1) salgını ekonomiyi farklı şekillerde etkileyebilir. Hastalık veya ölüm nedeniyle çalışanların işe devam edememeleri arzı etkileyecektir. İnsanların enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla kalabalık yerlerden uzak durması hizmet sektörünü etkileyecektir. Ekonomik gelişmelerdeki belirsizlik şirketlerin yatırımlarını ertelenmesine neden olacaktır. Gittikçe artan belirsizlik mali piyasaları negatif olarak etkileyecek, hisse senedi fiyatlarını düşürecek ve yüksek faizlere neden olacaktır.

4. Pandemik A/H1N1 Gribi

Hastalığa neden olan virüslerin ilk olarak domuzlarda ve bazı hayvan türlerinde görülmesi nedeniyle domuz gribi olarak bilinen H1N1 gribi, üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileriyle başlayan ve influenza virüslerinin yol açtığı bir hastalıktır [27].

4.1. Yapısal Özellikleri

Orthomyxoviridae ailesinden olan influenza virüsü negatif polariteli RNA virüsüdür. Bu virüsün üç antijenik tipi vardır: influenza A, B ve C. Influenza virüsleri hemaglütinin (HA) ve nöraminidaz (NA) adı verilen zarf glikoproteinleri yapısında bulundurur. HA, virüsün hücreye tutunmasını sağlarken, NA da bu tutunmayı kolaylaştırır. Influenza A virüslerinin yapılarında bulundurdukları HA ve NA glikoproteinlere göre alt tipleri vardır [27]. Kuşlarda onaltı tip HA ve dokuz tip NA olduğu bilinirken, bunların sadece HA 1, 2 ve 3, ve NA 1 ve 2 tipleri insanlarda bulunmaktadır [28]. Tüm dünyada influenza A virüsünün H1N1, H3N2 ve H1N2 alt tipleri domuzlarda görülmektedir ve domuzlarda son derece bulaşıcı bir solunum yolu hastalığına neden olmaktadır [29].

Influenza virüsleri sıkça antijenik değişimlere uğrarlar ancak bu değişimler influenza A virüsünde daha sık gerçekleşmektedir. Bu değişimler sonucu epidemiler ve pandemiler ortaya çıkmaktadır. İki şekilde antijenik değişimler oluşmaktadır:

- a. Antijenik kayma (antijenik şift): Genetik çeşitlenme sonucu virüste yeni bir yüzey glikoproteini oluşmaktadır ve bu değişimler pandemilere neden olmaktadır.
- b. Antijenik sürüklenme (antijenik drift): HA ile NA glikoproteinlerinde meydana gelen nokta mutasyonları sonucunda gerçekleşir ve epidemilere neden olmaktadır [27].

4.2. Epidemiyolojik Özellikleri

Kapsamı ve şiddeti farklılık gösterse de influenza A salgınları hemen hemen her yıl gerçekleşmektedir. Son yüzyıllarda, influenza virüsü üç pandemiğe neden olmuştur – 1918 İspanyol gribi, 1957 Asya gribi ve 1968 Hong Kong gribi. Bu salgınlar yayıldıkları alan, hastalığın şiddeti ve patojenleri bakımından farklılık göstermektedir. Şu anki H1N1 influenza virüsü üç çeşitlenme geçirmiştir ve kuş, domuz ve insan virüslerinden genler içermektedir. 1918-1919 influenza pandemisinden kalan virüslerin son 91 yıl boyunca adaptasyona uğradıklarına ve şu an sadece hastalığa neden olmakla kalmayıp, ayrıca insanlar arasında yayılma yeteneği de kazandıklarına inanılmaktadır [30].

H1N1 virüsünün taşınması üç basamakta gerçekleşebilir: (i) domuzlar arası taşınma, (ii) domuzlardan insanlara taşınma, ve (iii) insan popülasyonu içerisinde taşınma [31]. DSÖ tarafından 14-16 Ekim tarihlerinde gerçekleştirilen toplantıda katılımcılar H1N1 gribinde ağır veya ölümcül hastalık riski en yüksek olan üç grup belirlemiştir: hamile kadınlar, özellikle hamileliğin üç trimester dönemleri, 2 yaşından küçük çocuklar ve kronik akciğer hastalığı ya da astımı olan insanlar [32].

Eylül 2009 tarihli çalışmaya [33] göre; tüm dünyada 20,000 civarında görülen vakalar ve, Meksikalı ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) uzmanları tarafından doğrulanan 7 hafta içinde 117 ölümlerle sonuçlanan olası bir pandemik ile ölüm oranının %0.1 den düşük olduğu ve ölümlerin çoğunun salgının kaynağı olan Meksika’da gerçekleştiği bilinmektedir (%83). 25 Ekim 2009 itibarıyla ise, dünya çapında laboratuvar onaylı pandemik influenza H1N1 2009 vakaları 440,000 den fazladır ve 5,700 ölüm vakası DSÖ’ye rapor edilmiştir. Kuzey Amerika, ABD ve Kanada’nın kuzey kısımları yüksek oranda influenza benzeri hastalık (ILI) ve pandemik H1N1 2009 virüsü tespitlerini raporlamıştır. Batı Avrupa’da yüksek oranda gerçekleşen ILI ve pandemik H1N1 2009 pozitif test sonuçları en az beş ülkede gözlenmektedir: İzlanda, İrlanda, Kuzey İrlanda, Belçika ve Hollanda. Diğer birçok Avrupa, Batı ve Orta Asya ülkeleri influenzanın başlangıç belirtilerini göstermektedir, bu ülkelerden bazıları İspanya, Avusturya, Doğu Avrupa’nın bazı kesimleri, Rusya ve Türkiye’dir [34].

Centers of Disease Control and Prevention’ in 18-24 Ekim tarihlerinde Amerika’da gerçekleştirdiği araştırmaya göre, laboratuvar onaylı grip nedeniyle toplam hastaneye yatma oranı gittikçe artmaktadır ve bu oranın yılın bu dönemi için beklenenden daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Hastaneye yatma oranları genç nüfus için yüksek olmaya devam etmektedir ve en yüksek oran 0-4 yaş arası çocuklarda görülmektedir. İnfluenza virüslerinin neredeyse tamamının 2009 H1N1 influenza A virüsü olduğu belirtilmiştir [35].

4.3. Bazı Senaryolar

İnfluenza hastalığı sonucu karşılaşılabilecek durumları sayısal olarak belirlemek ve enfeksiyon nedeniyle ortaya çıkabilecek etkilere göre önlemler alabilmek için bazı senaryolar hazırlanmıştır.

Türkiye için öngörülen en ılımlı senaryoya göre (atak hızı %5, hastaneye yatış hızı 0.55, fatalite hızı %0.37); bir grip mevsiminde 3,600,000 vakanın görülebileceği düşünülürse, bu vakaların yarısı -1,800,000 vaka- hastane ve diğer sağlık kurumlarına başvurabilir. Başvuranlardan 9,900 kişi influenza komplikasyonları nedeniyle hastaneye yatabilir ve

yaşanan tüm vakaların 6,600 tanesinin influenza nedenli ölümle sonuçlanabileceği tahmin edilebilir. Bu varsayımlara dayanarak hazırlanan senaryolar için minimum ihtiyaç hesaplanırsa; hastaneye yatması beklenen minimum kişi sayısı 9,900 olmak üzere, tedavi için gerekli minimum hastane yatak sayısı: $9,900 \times 5$ gün yatış = 49,500 gün hastane yatağı gerekmektedir. Bu veriler ışığında hastanelerde bulundurulması gereken yatak sayısı belirlenebilir ve illere göre tedavi planlamaları yapılabilir [36].

Global çapta ekonomik etkilere ilişkin bir senaryoyu ise Oxford Economics [26] şu şekilde açıklamaktadır: Salgının ilk olarak Kuzey Amerika'da başladığı varsayılarak, Amerikan ekonomisinin diğer gelişmiş ülkelere oranla salgından daha çok etkileneceği ve 2009 yurt içi hasılasında yaklaşık olarak %5 kayba neden olacağı tahmin edilmektedir. Bununla beraber, Avrupa ve İngiltere 2009 gayri-safi hâsılasında ise yaklaşık %3 kayba neden olacağı düşünülmektedir. Enfeksiyon ve ölüm oranlarının makul seviyede olacağı (%30 ve %0.4) ve salgının Ekim 2009 tarihinden itibaren altı ay süreceği varsayımları altında, önceki grip salgınlarına ve SARS a dayanarak, A/H1N1 gribinin ekonomik etkisi tahmin edilmiştir. Buna göre salgının sürdüğü altı aylık zaman diliminde, gayri-safi dünya hasılasının tahminen 2.5 trilyon dolar civarında kayıba uğrayacağı düşünülmektedir.

5. Pandemik A/H1N1 Gribine Kantitatif Yaklaşımlar

DSÖ, SARS salgını için 2003 yılında epidemiyolojide matematiksel modelleme konusunda çalışan bilimcilerden formal olmayan bir çalışma grubu (ağı) oluşturmuştu. Bu ekip son derece değerli stratejiler ve kontrol ölçüleri önermişti [37]. Bu çalışma ağına, Kanada'da faaliyet gösteren MITACS (Mathematics for Information Technology and Complex Systems) bilimcileri etkin bir şekilde görev almışlardı [7]. A/H1N1 pandemiği için de matematik modelcilerden oluşan yeni bir çalışma ağı DSÖ tarafından kuruldu. Bu ekibin oluşturulmasındaki amaçlar;

- i) H1N1 2009 pandemiğini tanımlamak, farmasötik ve farmasötik olmayan müdahalelerin potansiyel sonuçlarını, salgının etkilerini ve davranışını tahmin etmek,
- ii) Bu analizleri teknik uzmanlara, politika geliştiricilere, genel halka uygun formatlarda sunmak,
- iii) Gelişmiş ülkelere modelleri ve tecrübeleri düşük-kaynaklı ülkelere adapte etmek ve uygulamalarına yardımcı olmak

şeklinde belirlenmiştir [37].

Söz konusu matematiksel modelleme ağı 2009 Temmuz'unun başında Cenevre'de bir toplantı yaptı. Bu çalışma ağına, akademik ve halk sağlığı kurumlarından bulaşıcı hastalıklar modelleme gruplarından temsilciler, ulusal halk sağlığı ajanslarından profesyoneller ve DSÖ'nün H1N1 2009 pandemiği konusunda çalışan uzmanlar da katılmışlardır. Toplantıya salgının görüldüğü ülkelerden özel temsilciler de katılmışlardır. Toplantıda yapılan çalışmalar, geliştirilen (ve geliştirilmekte olan) matematiksel modellerin sonuçları (ve ön sonuçları) tartışılmıştır. Bazı önerilerde bulunulmuştur. Buna göre; epidemiyonun başlangıcında 1 vakadan üreyen ikincil vakaların ortalama sayısı olarak tanımlanan ve epidemiyolojide önemli bir parametre olan *temel çoğalma sayısı* (R_0), Amerikalı ve Avrupalı grupların çalışmalarıyla 1.2-1.7 arasında belirlenmiştir. Bu değer, Japonya, Yeni Zelanda ve Avustralya çalışmalarında daha yüksek olarak belirlenmiştir. Yapılan bir çalışma, enfeksiyon ile semptom başlangıcı arasında geçen *kuluçka (inkübasyon) sürecini* 1.4 gün olarak belirtmektedir. H1N1 2009 pandemiğinin, enfeksiyon ile ikincil enfeksiyon arasında geçen ortalama süre olarak tanımlanabilecek *jenerasyon zamanı* ise 2.5-3 gün olarak belirlenmiştir. Bu ortalama değerinde tüm gruplar hemfikir olmuşlardır.

H1N1 2009 pandemiği için geliştirilen matematiksel modeller, dünya nüfusunun pek çoğu için aşı ve antiviral gibi farmasötik müdahalelerin anlamlı bir rolü olmayacağını belirtmektedir. Düşük-kaynaklı ülkeler için bu tür ilaçların arzında sorun olabileceği, pandemiğin zirvesinde mevcut olamayabileceği ya da kitle kullanımı için çok maliyetli olabileceği savunulmaktadır. İyi koordine edilmiş halk sağlığı politikaları genel olarak, okulların kapanması, kitle toplantılarının sınırlandırılması, semptomatik bireylerin eve çekilmesi, el yıkama ve maske giyme gibi farmasötik olmayan tedbirlerin kombinasyonuna dayandırılmalıdır. Matematiksel modelleme çalışmaları, "okulların kapatılması" ile elde edilecek faydanın en yüksek olması için okulların, salgının oldukça erken dönemlerinde, daha spesifik olarak popülasyonun %1'i hasta olmadan mutlaka kapatılması gerektiği belirtilmektedir." Aşılama konusunda da bazı modeller geliştirilmiş ve yayımlanmıştır. Buna göre, yeterince aşı stoğu mevcutsa, morbidite ve mortaliteyi indirgemenin *optimal* yolu bulaşmayı indirmek ve kitle bağışıklığını sağlamaktır. Çocuklarda enfeksiyon yetişkinlere oranla daha yaygın olduğundan, doğrudan koruma ve indirgenmiş bulaşmanın bir kombinasyonu ile çocukların erkenden aşılama morbidite ve mortaliteyi azaltabilecektir [37].

DSÖ'nün oluşturduğu çalışma ağına ek olarak, A/H1N1 pandemiği vakasına yönelik matematiksel çalışmalar literatürde yer almaya başlamıştır. Sözü edilen çalışmalar genellikle -konunun önemi ve güncelliği nedeniyle- yayımlandıkları dergilerin erken baskılarıyla literatüre sunulmuştur. Bazı örnekler aşağıda verilmiştir.

Boni ve diğerleri [38], A/H1N1 pandemiğinin Vietnam'daki gelişmesini modellemişlerdir. Bu çalışmada, Vietnam'daki her bölgede enfeksiyon dinamiklerinin modellenmesi amacıyla dört aşamalı enfektif periyotla SEIR (Susceptible-Exposed-Infectious-Recovered) yaklaşımı kullanılmıştır. Bu çalışmada stokastik göç ve hastaneye yatırma süreçleri ve simülasyon kullanılmıştır.

Stanford Üniversitesi Tıp Fakültesi bilim insanları, Khazeni ve diğerleri [39], disiplinler arası bir çalışma ile H1N1 pandemiğine ilişkin aşı müdahalesinin etkinliği ve maliyet-etkinlik analizini gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada, kompartman epidemik model, salgın yayılımı için geliştirilen Markov modeli ile birlikte kullanılmıştır. Simülasyon tekniğinin de yer aldığı çalışmaya göre, 8.3 milyon nüfusa sahip New York büyüklüğündeki bir şehirde, aşı kampanyasının bir kaç hafta önce başlaması halinde 600 yaşam kurtarılırken 150 milyon dolardan fazla maliyet engellenmiş olacaktır. Ayrıca çalışmada, Ekim 2009'daki aşı kampanyası ile 2,051 ölüm ve 469 milyon dolarlık maliyet engellenebilecekken Kasım 2009'daki aşı kampanyası ile 1,468 ölüm ve 302 milyon dolarlık maliyetin engellenebileceği öngörülmektedir.

Silva ve diğerleri [40], A/H1N1 enfeksiyonunun Tayland'daki epidemiyolojik analizini gerçekleştirmektedir. Temel çoğalma sayısının tahmin edildiği çalışmada Poisson regresyon, Newton-Raphson yöntemi ve Laplace dönüşümleri kullanılmıştır. *Science* dergisinde hızlı bir şekilde yayımlanan Yang ve diğerlerinin [41] çalışmalarında, virüsün erken yayılımı ve pandemic aşılarda kontrolü için simülasyon tekniği ve en çok benzerlik tekniklerinden yararlanılmıştır. Pandemic Influenza Outbreak Research Modelling Team [42]'in H1N1 2009 pandemiği için geliştirilen matematiksel modeller üzerine bir değerlendirme araştırmasını *Canadian Medical Association Journal* erken baskısı ile okuyucularına ulaştırmıştır. Eisaadany ve diğerleri [43] Yapılandırılmış Uzman Yargısı (Structured Expert Elicitation) yöntemiyle H1N1 2009 pandemiğinin risk değerlendirmesini gerçekleştirme konusunda çalışmışlardır.

6. Sonuç

Bu çalışmada, matematiksel epidemiyoloji bir alt disiplin olarak ele alınmış, bir açıklayıcı örnek verilmiştir. Yine büyük ölçüde kantitatif yaklaşımların desteğiyle elde edilebilen, salgınların ekonomi ve iş dünyası üzerindeki etkileri ve olası senaryolar kısaca tartışılmıştır. A/H1N1 pandemiğine ilişkin geliştirilen bazı matematiksel modeller üzerinde durularak modellerin önerdiği bazı politikalar verilmiştir.

H1N1 2009 pandemiğine ilişkin geliştirilen matematiksel modeller epidemiyologlara ve sağlık yöneticilerine güvenilir ve aydınlatıcı bir şekilde destek olmakta, yaşam kayıpları ile ekonomik kayıplarını minimize etmeyi amaçlamaktadırlar. Sağlık politikacıları ile matematiksel bilimler konularında çalışan bilimcilerin işbirlikleri daha yakından ve derin bir şekilde devam etmelidir. Nitekim, DSÖ matematiksel modelleme ağı üyeleri, değişmekte ve gelişmekte olan ülkelerde, mevcut H1N1 2009 krizinin modelleme konusunda çalışan akademik merkezler ile halk sağlığı ajansları arasında uzun dönem iş birliği için önemli bir fırsat olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, sözü edilen ağı üyeleri, karar ve politika belirlemede matematiksel modellemeciler ile halk sağlığı ajansları arasındaki uzun dönem güvenin gerekli olduğunu belirtmektedirler [37].

Matematikçiler, epidemiyologlar, yöneylem araştırmacıları, analistleri, istatistikçiler, bilgisayar bilimciler, halk sağlığı uzmanları, biyolog ve hekimlerin ortak çalışmaları, ortak zeminleri paylaşımları salgın hastalıklarla olduğu kadar salgın olmayan hastalıklarla da mücadelede önemli bir ivme kazandırmaya devam edecektir. Bu tür ortak çabalar, çeşitli çalıştay, kongre, konferans (örneğin [44-45]) ve *Institute for Emerging Infections, University of Oxford* [46] ve *Center for Infectious Disease Dynamics* [47] gibi enstitü ve merkezlerle daha kurumsal hale getirilebilecektir.

Kaynakça

- [1] M.Chan, World now at the start of 2009 influenza pandemic, DSÖ başkanı tarafından basın bildirisi, http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html, (2009), (Erişim: 13.09.2009).
- [2] J.M. Last, (Ed). A dictionary of epidemiology, 4th ed., Oxford University Press, New York, (2001).
- [3] P.Tuğlacı, Tıp Sözlüğü, 8. Baskı, ABC Kitabevi, İstanbul, (1997).
- [4] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek, Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation, John Wiley & Sons, USA, (2000).
- [5] N. M. Ferguson, Mathematical prediction in infection, *Medicine*, Volume 37, Issue 10, Pages 507-509, (2009).
- [6] A. J. Valleron, Roles of Mathematical Modeling in Epidemiology, *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series III - Sciences de la Vie*, Volume 323, Issue 5, Pages 429-433, (2000).
- [7] F. Brauer, P. van den Driessche, J. Wu (Eds), *Mathematical Epidemiology*, Springer-Verlag, Germany, (2008).
- [8] M. S. Bartlett, Stochastic population models in ecology and epidemiology, volume 4 of Methuen's Monographs on Applied Probability and Statistics. Spottiswoode, Ballantyne, London, (1960).
- [9] N. T. J. Bailey, *The Mathematical Theory of Infectious Diseases and Its Applications*. Hafner, second edition, New York, (1975).

- [10] R. M. Anderson ve R. M. May, *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*, Oxford University Press, Oxford, (1991).
- [11] D. J. Daley ve J. Gani, *Epidemic modelling, an introduction*, volume 15 of *Cambridge: Studies in Mathematical Biology*. Cambridge university press, Cambridge, (1999).
- [12] H. Andersson ve T. Britton, *Stochastic epidemic models and their statistical analysis*, volume 151 of *Lecture Notes in Statistics*. Springer, New York, (2000).
- [13] F. Brauer ve C. Castillo-Chavez, *Mathematical models in population biology and epidemiology*, volume 40 of *Texts in Applied Mathematics*, Springer, New York, (2001).
- [14] D. Mollison, editor. *Epidemic Models: Their Structure and Relation to Data*, Publications of the Newton Institute, Cambridge University Press, Cambridge, (1995).
- [15] C. Castillo-Chavez, with S. Blower, P. van den Driessche, D. Kirschner, and A-A. Yakubu, editors. *Mathematical approaches for emerging and reemerging infectious diseases: models, methods and theory*, volume 126 of *The IMA Volumes in Mathematics and Its Applications*. Springer, New York, (2002).
- [16] F. S. Roberts, *Computational and Mathematical Epidemiology*, *Science Careers*, from *Science Journals*, http://sciencecareers.sciencemag.org/career_magazine/previous_issues/articles/2004_02_06/noDOI.13665861607928732511, (2004), (Erişim: 24.09.2009).
- [17] R. Larson, P. Hostetler, H. Edwards, *Calculus with Analytic Geometry*, 7th edition, Houghton Mifflin, USA, (2002).
- [18] V. M. Veliov, *Optimal control of heterogeneous systems: Basic theory*, *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, Volume 346, Issue 1, Pages 227-242, (2008).
- [19] S. Blount, A. Galambosi, S. Yakowitz, *Nonlinear and dynamic programming for epidemic intervention*, *Applied Mathematics and Computation*, Volume 86, Issues 2-3, Pages 123-136, (1997).
- [20] E. Massad, N. R. S. Ortega, L. Carvalho de Barros, C. J. Struchiner, *Fuzzy Logic in Action: Applications in Epidemiology and Beyond*, Springer, India, (2008).
- [21] M. L. Brandeau, F. Sainfort, W. P. Pierskalla (Eds), *Operations Research and Health Care: A Handbook of Methods and Applications*, Kluwer Academic Publishers, USA, (2004).
- [22] E. Yoldascan, B. Kurtaran, M. Koyuncu, E. Koyuncu, *Modeling the Economic Impact of Pandemic Influenza: A Case Study in Turkey*, *Journal of Medical Systems*, (2008).
- [23] The Avian Flu Working Group (in consultation with Departments and the Joint Bank-Fund Health Services Department), Approved by M. Allen, *The Global Economic And Financial Impact Of An Avian Flu Pandemic And The Role Of The IMF*, International Monetary Fund, (2006).
- [24] M. R. Keogh-Brown, R. D. Smith, *The Economic Impact of SARS: How does the reality match the predictions?*, *Health Policy*, Volume 88, Issue 1, Pages 110-120, (2008).

- [25] R. D. Smith, Responding to global infectious disease outbreaks: Lessons from SARS on the role of risk perception, communication and management, *Social Science & Medicine*, Volume 63, Issue 12, Pages 3113-3123, (2006).
- [26] Impact of Swine Flu: Could swine flu tip the world into deflation?, *Oxford Economics*, [http://www.oef.com/Free/pdfs/swineflu\(jun09\).pdf](http://www.oef.com/Free/pdfs/swineflu(jun09).pdf), (2009), (Erişim: 20.10.2009)
- [27] TC. Sağlık Bakanlığı, Grip Bilgilendirme Sistemi, <http://www.grip.saglik.gov.tr/UserFiles/File/influenzaveepi.pdf>, (2009), (Erişim:25.10.2009)
- [28] K. Kumari, P. Sharma ve R. Lal, Swine flu virus H1N1: A threat to human health, *Indian Journal of Microbiology*, Volume 49, Number 2, (2009).
- [29] N. Naffakh, S. van der Werf, April 2009: an outbreak of swine-origin influenza A(H1N1) virus with evidence for human-to-human transmission, *Microbes and Infection*, Volume 11, Issues 8-9, Pages 725-728, (2009).
- [30] M. R. Sebastian, R. Lodha and S.K. Kabra, Swine Origin Influenza (Swine Flu), *Indian Journal of Pediatrics*, Volume 76, Number 8, (2009).
- [31] M. Khanna, N. Gupta, A. Gupta ve V. K. Vijayan, Influenza A (H1N1) 2009: a pandemic alarm, *Journal of Biosciences*, Volume 34, Number 3, (2009).
- [32] World Health Organization, Clinical features of severe cases of pandemic influenza, http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_clinical_features_20091016/en/index.html, (2009), (Erişim: 20.10.2009)
- [33] D. A. Fitzgerald, Human swine influenza A [H1N1]: Practical advice for clinicians early in the pandemic, *Paediatric Respiratory Reviews*, Volume 10, Issue 3, Pages 154-158, (2009).
- [34] World Health Organization, Pandemic (H1N1) 2009 - update 72, http://www.who.int/csr/don/2009_10_30/en/index.html, (2009), (Erişim: 31.10.2009)
- [35] Centers of Disease Control and Prevention, 2009 H1N1 Flu: Situation Update, <http://www.cdc.gov/h1n1flu/update.htm>, (2009), (Erişim: 25.10.2009)
- [36] TC. Sağlık Bakanlığı, İnfluenza Pandemisinin Muhtemel Etkileri ile İlgili Senaryo, <http://www.grip.saglik.gov.tr/UserFiles/File/uisenaryo.pdf>, (2009), (Erişim: 25.10.2009)
- [37] World Health Organization, Mathematical modeling of the pandemic H1N1 2009, *Weekly Epidemiological Record*, No. 34, 2009, 84, www.who.int/wer, (2009), (Erişim: 15.10.2009).
- [38] M. F. Boni, B. H. Manh, P. Q. Thai, J. Farrar, T. T. Hien, N. T. Hien, N. Van Kinh, P. Horby, Modelling the progression of pandemic influenza A (H1N1) in Vietnam and the opportunities for reassortment with other influenza viruses, *BMC Medicine* 2009, 7:43, (2009).
- [39] N. Khazeni, D. W. Hutton, A. M. Garber, N. Hupert, D. K. Owens, Effectiveness and Cost-Effectiveness of Vaccination Against Pandemic Influenza (H1N1) 2009, *Annals of Internal Medicine*, (Published online before print October 5, 2009).
- [40] U. C. de Silva, J. Warachit, S. Waicharoen, M. Chittaganpitch, A preliminary analysis of the epidemiology of influenza A(H1N1)v virus infection in Thailand from early outbreak data, June-July 2009, *Eurosurveillance*, Volume 14, Issue 31, Rapid communications, (2009).

- [41] Y. Yang, J. D. Sugimoto, M. E. Halloran, N. E. Basta, D. L. Chao, L. Matrajt, G. Potter, E. Kenah, I. M. Longini, Jr., The Transmissibility and Control of Pandemic Influenza A (H1N1) Virus, *Science* 30 October 2009:Vol. 326. no. 5953, pp. 729 – 733, (Originally published in *Science Express* on 10 September 2009).
- [42] Pandemic Influenza Outbreak Research Modelling Team (Pan-InfORM), Modelling an influenza pandemic: A guide for the perplexed, *CMAJ*. 2009 August 4; 181(3-4): 171–173, (Originally published on 20 July 2009).
- [43] S. Eisaadany, D. Krewski, A. Catford, M. Tyshenko, S. Darshan, M. Al-Zoughool, T. Oraby, W. Aspinall, Structured Expert Elicitation and its uses in Rare, and Emerging Disease Modeling and Public Health Risk Assessments, The 57th Session of the International Statistical Institute, Contributed Paper Meetings, Durban, South Africa, (2009).
- [44] Mathematical epidemiology, Banff International Research Station, http://www.birs.ca/birspages.php?task=displayevent&event_id=05w5003, (2005), (Erişim: 14.10.2009).
- [45] DIMACS 2002-2009 Special Focus on Computational and Mathematical Epidemiology, http://dimacs.rutgers.edu/SpecialYears/2002_Epid/seminars06-07.html, (2006-2007), (Erişim: 14.10.2009).
- [46] Institute for Emerging Infections, University of Oxford, <http://www.emdis.ox.ac.uk/>, (2009), (Erişim: 15.10.2009).
- [47] Center for Infectious Disease Dynamics, The Pennsylvania State University, <http://www.cid.dpsu.edu/>, (2009), (Erişim: 15.10.2009).