

COVID-19 Salgınının Kontrolünde İlaç Dışı Tedbirlerden Temas Sayısını Azaltmaya Yönelik Kısıtlamaların Etkinliğinin Değerlendirilmesi: R_0 Hesaplaması ve Modelleme Çalışması ile İstanbul Örneği

Evaluation of Non-Pharmaceutical Interventions for Reducing Contact Rate in COVID-19 Pandemic: R_0 Estimation and Modeling for Istanbul

Işıl MARAL¹(ID), Emine YAYLALI²(ID), Hasan GÜÇLÜ³(ID), Hatice İKİŞİK¹(ID), Abdullah Emre GÜNER⁴(ID)

¹ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul.

¹ İstanbul Medeniyet University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Istanbul, Turkey.

² İstanbul Teknik Üniversitesi İşletme Fakültesi, Endüstri Mühendisliği Bölümü, İstanbul.

² İstanbul Technical University Faculty of Management, Department of Industrial Engineering, Istanbul, Turkey.

³ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, İstanbul.

³ İstanbul Medeniyet University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, Istanbul, Turkey.

⁴ T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Başkanı, İstanbul.

⁴ TR Ministry of Health, Istanbul Provincial Health Directorate, Head of Public Health Services, Istanbul, Turkey.

Makale Atfı: Maral I, Yaylali E, Güçlü H, İkışık H, Güner AE. COVID-19 salgınının kontrolünde ilaç dışı tedbirlerden temas sayısını azaltmaya yönelik kısıtlamaların etkinliğinin değerlendirilmesi: R_0 hesaplaması ve modelleme çalışması ile İstanbul örneği. Mikrobiyol Bul 2021;55(3):389-405.

ÖZ

Koronavirüs-2019 (COVID-19) pandemisinin ilan edilmesi ve Türkiye’de COVID-19 olgusunun saptanmasının ardından ulusal düzeyde kişilerin temas sayılarını azaltmaya yönelik bir dizi ilaç dışı tedbirler uygulanmıştır. Bu çalışmada, İstanbul için ilk olgunun çıktığı andan itibaren sokağa çıkma yasaklarını içeren ilaç dışı tedbirler ile salgın üreme hızındaki değişikliği (R_0) belirlemek ve kompartman modellemesi ile vaka ve ölüm sayılarını hesaplayarak kısıtlamaların etkinliğini değerlendirmek amaçlanmıştır. Bulaş olasılığı (beta) (%3) ve bulaş süresi yedi gün şeklinde sabit tutularak ilaç dışı tedbirlerden temas sıklığı azaltmaya yönelik kısıtlamaları kapsayan beş senaryo oluşturulmuştur. İlk senaryo “hiçbir şey yapılmazdı”, beşinci senaryo “sokağa çıkma yasağı” olarak kurgulanmıştır. Prem ve arkadaşları tarafından 16 yaş grubuna göre oluşturulmuş temas matrisi “hiçbir şey yapılmazdı” (Senaryo 1) olarak kabul edilmiştir. Diğer senaryolar için (2-5) temas matrisleri varsayımları oluşturularak beş senaryo için de yaş gruplarına göre, İstanbul’un tümü için R_0 değerleri hesaplanmıştır. Her bir senaryo için ilk vakanın saptandığı günden itibaren bir yıl için “vaka ve COVID-19’a bağlı ölüm sayıları” matematik modelleme yöntemi ile hesaplanmıştır. Hiçbir müdahale olmadığında İstanbul’daki R_0 değerinin 2.86 olacağı hesaplanmıştır. Yaş gruplarına göre en yüksek R_0 değerleri 15-19, 10-14, 5-9, 20-24 yaş gruplarındadır ve değerler sırasıyla

İletişim (Correspondence): Prof. Dr. Işıl Maral, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Kuzey Kampüsü D-100 Üzeri Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Ünalın Üsküdar İstanbul. **Tel (Phone):** +90 (532) 5629392, **E-posta (E-mail):** isilmrl@gmail.com

5.22, 4.37, 3.32 ve 3.33'dür. Okulların tatili ve esnek çalışma saatleri tedbirleri ile aynı yaş gruplarındaki R_0 değerleri sırasıyla 2.02, 1.84, 1.63, 1.85'e gerilemiştir. Yukarıdaki tedbirlere 20 yaş altı popülasyonu sokağa çıkma yasağı eklenmesi ile yaş gruplarının tümü için R_0 değerlerini birin altına düşürmüştür. İstanbul için R_0 2.86 ve 1.55 olduğunda bir yıllık vaka ile ölüm sayıları sırasıyla yaklaşık 14 milyon ile 2 milyon ve 2.5 milyon ile 327 bin olarak hesaplanmıştır. Okulların tatil edilmesi, ilaç dışı tedbirler arasındaki en etkili kısıtlama olarak hesaplanmıştır. Okulların tatili ve esnek çalışma saatlerine 20 yaş altı ve 65 yaş üstü sokağa çıkma yasaklarının da eklenmesiyle gerçekleşen ilaç dışı tedbirler, İstanbul'da COVID-19 salgınının kontrol edilmesinde etkin yöntemler olarak saptanmıştır. Bu çalışma gerçek hayattaki sayıları yansıtmasa da, ilaç dışı tedbirlerin etkinliğini değerlendirmede yöneticiler için yol gösterici olacaktır.

Anahtar kelimeler: COVID-19; matematik modelleme; SEIR modeli; R_0 ; enfeksiyon kontrol.

ABSTRACT

After the declaration of the coronavirus-2019 (COVID-19) pandemic and the detection of the COVID-19 case in Turkey, a series of non-pharmaceutical measures were implemented to reduce the number of contacts at the national level. The aim of this study was to determine the change in the epidemic reproduction rate (R_0) with non-pharmaceutical interventions including curfews starting with the first reported case in Istanbul and to evaluate the effectiveness of interventions by estimating the number of cases and deaths using a dynamic compartmental model. While keeping transmission probability (beta) as 3% and incubation period as seven days, we developed five scenarios that represented non-pharmaceutical interventions. The first scenario was "if nothing was done" and the last scenario was "curfew". The contact matrix of 16 age-groups created by Prem et al. was used in the study as the contact matrix of "if nothing was done" as scenario 1. For all other scenarios (2-5) contact matrices assumptions were created and R_0 values were calculated for the whole of Istanbul according to age groups for all five scenarios. For each scenario, "the number of cases and COVID-related deaths" for one year from the day the first case was detected were calculated with the mathematical modeling method. In the absence of any intervention, R_0 value was estimated as 2.86 in Istanbul. Among age-groups, the largest R_0 value was observed in ages 15-19, 10-14, 5-9, 20-24 and the values were 5.22, 4.37, 3.32, and 3.33; respectively. Due to school closings and flexible work hours, R_0 values decreased to 2.02, 1.84, 1.63 and 1.85 in the same age-groups. With the addition of a curfew for the population under the age of 20 to the above measures, the R_0 values for all age groups were reduced to less than one. When R_0 values for Istanbul was 2.86 and 1.55 based on our model results, the number of cases and deaths per year were determined as approximately 14 million and 2 million and 2.5 million and 327.000, respectively. School closures were determined as the most effective non-pharmaceutical intervention. Non-pharmaceutical measures with the addition of curfews under the age of 20 and over the age of 65 to the school closings and flexible working hours were identified as effective methods in controlling the COVID-19 epidemic in Istanbul. While the results of this study may not reflect real life data, it has the potential of helping public health policy makers to decide on which non-pharmaceutical interventions are the most effective.

Keywords: COVID-19; mathematical modeling; SEIR model; R_0 ; infection control.

GİRİŞ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) virüsünün neden olduğu koronavirüs-2019 (COVID-19) olgularına ilk defa Çin'in Wuhan şehrinde 2019 yılı sonunda bir zatürre kümesi olarak rastlanmıştır. Çin hükümeti, 20 Ocak 2020'den itibaren sosyal mesafe, seyahat kısıtlaması gibi ilaç dışı tedbirlere başvurmuştur¹. COVID-19 için 21 Şubat 2021 itibarıyla dünyada 110 milyondan fazla doğrulanmış olgu ve 2.5 milyona yakın ölüm; Türkiye'de de 2.6 milyon doğrulanmış olgu ve 28 binin üzerinde ölüm bildirilmiştir^{2,3}.

Dünya Sağlık Örgütü'nün önerileri de dikkate alınarak T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 10 Ocak 2020 COVID-19 ile ilgili çalışmalar başlamış ve 22 Ocak 2020'de bilimsel danış-

ma kurulu ilk toplantısını gerçekleştirmiştir^{3,4}. Türkiye’de COVID-19 tanısı alan ilk olgu Sağlık Bakanı tarafından 11 Mart 2020’de açıklanmıştır³. Salgını kontrol altına alabilmek için bilimsel danışma kurulunun önerisi ve Sağlık Bakanlığı ile hükümetin onayı ile bir dizi ilaç dışı tedbir ülke düzeyinde ve ek tedbirler de yerel düzeyde uygulanmıştır³⁻⁷. İlaç dışı tedbirler genel olarak hastalığın yayılımını engelleyici veya yavaşlatıcı seyahat kısıtlamaları, sokağa çıkma yasakları, okul ve iş yerlerini kapatma, toplantıları iptal etme, vaka ve temaslı izolasyonu gibi birçok aktiviteyi içermektedir¹⁻³.

Türkiye’de COVID-19 olgusunun saptanmasından sonra, ilaç dışı tedbirlerden temas sayısını azaltmaya yönelik olarak uygulamalar; 16 Mart 2020’de okulların kapanması ve esnek (evden) çalışma saatleriyle başlamış ve takip eden hafta 23 Mart’ta 65 yaş üstüne sokağa çıkma yasağıyla devam etmiştir. Takiben 3 Nisan’da 20 yaş üstüne sokağa çıkma yasağı uygulanmıştır. Ayrıca hafta sonu ve bayram tatillerini içerecek şekilde belirli tarihlerde 1-4 gün arası bütün toplum için sokağa çıkma yasağı ilan edilmiştir³. Salgının başlangıcındaki bu ilaç dışı tedbirler ile temel amaç “kişiler arası temas sayısını azaltarak” R_0 ’ı “bir hastanın bulaşıcılık süresi boyunca hasta edebildiği ortalama duyarlı kişi sayısını düşürmek”tir. Alınan tedbirler ile hastalığın ne düzeyde kontrol edildiğini bilimsel yöntemlerle değerlendirmek gereklidir⁸. Bu amaçla modelleme ve simülasyon matematik yöntemleri kullanılır^{9,10}. Toplumdaki temas sayısını azaltmak amacı ile uygulanan kısıtlamalar ile R_0 değerlerinin hesaplanması ve oluşturulan kompartman modellemesi ile vaka ve ölüm sayılarının belirlenmesi, önlemlerin etkinliğinin değerlendirilmesini sağlayacaktır. Bu çalışmada amacımız, İstanbul için ilk olgunun çıktığı andan itibaren alınacak ilaç dışı tedbirler ile salgın üreme hızındaki değişikliği (R_0) belirlemek ve kompartman modellemesi ile vaka ve ölüm sayılarını hesaplayarak kısıtlamaların etkinliği hakkında yorum yapmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, bir modelleme çalışması olduğundan etik komite onayı gerekli değildir.

Bu çalışmada Türkiye için alınmış kısıtlamaların/düzenlemelerin İstanbul’daki uygulamaları incelendi. Bu kısıtlama/düzenlemeler dört senaryo ve “hiçbir tedbir” olmasaydı ne olurdu sorusunun yanıtı da referans senaryo olarak tanımlandı ve sonuçta beş farklı senaryo oluşturuldu. Senaryoların tümü 15.519.267 nüfusu olan İstanbul için ilk olgunun çıktığı günden başlayarak bir yıllık süreyi içerecek şekilde kurgulandı. Başka bir ifade ile gerçek hayatta farklı zamanlarda başlayan ve sonlandırılan kısıtlamalar, farklı senaryolarda ilk olgunun çıkışından bir yılın sonuna kadar uygulanan kısıtlamalar olarak kurgulanarak matematiksel hesaplamalar bu kapsamda yapıldı. Referans senaryoda (Senaryo 1) hiçbir tedbir veya kısıtlama uygulanmayıp toplum günlük hayatına devam etti. Senaryo 2’de okullar kapandı ve çalışanlar evden çalışma vb. esnek çalışma durumuna geçtiler. Senaryo 3’te ise Senaryo 2’deki tedbirlere ek olarak 65 yaş üstüne sokağa çıkma yasağı (+65) uygulandı. Senaryo 4’te, Senaryo 3’teki tedbirlere ek olarak 20 yaş altına da sokağa çıkma yasağı uygulandı. Senaryo 5 ise bütün topluma sokağa çıkma yasağı uygulanmasıdır. Bu senaryolardaki ilaç dışı tedbirler İstanbul’da ve Türkiye’de gerçek hayatta

aşağıda belirtilen tarihlerde uygulamaya geçip bir kısmı zaman içinde kaldırıldı (Tablo I). Araştırmanın konusu kapsamında olmadığından bu ilaç dışı tedbirlerin gerçek hayattaki uygulamadan kaldırılma tarihlerinin detaylarına yer verilmedi.

Senaryoların karşılaştırılması için salgın hastalık epidemiyolojisi literatüründe çok kullanılan salgın üreme (R_0) hızı tercih edildi. Salgın üreme hızı bir olgunun bulaşıcı olduğu sürece meydana getirebileceği ortalama vaka sayısıdır. Salgının başında tüm toplumda hiç kimsenin bağışık olmadığı evrede temel üreme hızı (R_0) ve herhangi bir anında ise zamana bağlı üreme hızı (R_t) olarak adlandırılır⁹⁻¹³. Bu çalışmamızda üreme hızı hesabı için Tablo II’de tanımları verilen üç önemli değişken (beta, k, D) alındı⁹⁻¹³.

Beş farklı senaryodaki, R_0 değerleri [$R_0 =$ Bulaş olasılığı (beta) x temas sayısı (k) x bulaş süresi] formülü ile hesaplandı⁹⁻¹³. Bu modelleme çalışmasında, temas sayısını azaltmak için yapılan müdahalelerin etkinliği hakkında yorum yapabilmek için denklemdaki bulaş olasılığı (beta) ve bulaş süresi sabit tutuldu. COVID-19 için bulaş olasılığının %1-5 arasında olduğu bildirilmektedir¹⁴⁻¹⁶. Bulaş olasılığı (beta); maske kullanımı, mesafe ve kapalı ortamlardan uzak durma gibi bulaş riskini azaltabilen faktörlerden etkilenmektedir. Çalış-

Tablo I. Araştırma Tasarımındaki Senaryolar

Senaryo	Temas matrisini etkileyebilecek önlemler	Gerçekteki uygulamanın başlama tarihi
1 (orijinal)	Hiçbir müdahale yapılmıyaydı	
2	Okullar tatil ve esnek çalışma	16 Mart
3	Okullar tatil ve esnek çalışma; yaşlılara (65 yaş üstü) uygulanan sokağa çıkma yasağı	23 Mart
4	Okullar tatil ve esnek çalışma; yaşlılara (65 yaş üstü) uygulanan sokağa çıkma yasağı 20 yaş altı sokağa çıkma yasağı	3 Nisan
5	Bütün toplum için uygulanan sokağa çıkma yasağı ("lockdown")	Bazı hafta sonları ve bazı bayramlar

Tablo II. Üreme Hızı (R_0) Hesaplaması için Tanımlar

	Tanımı
Üreme hızı (R_0)	Bir hastanın bulaşıcılık süresi boyunca hasta edebildiği ortalama duyarlı kişi sayısı
Bulaş olasılığı (beta)	Hasta kişiyle duyarlı kişinin teması esnasında bulaş olasılığı, her temas için olan bulaş riski olarak ifade edilmektedir (temasın süresi, yoğunluğu ve şekli [mesafe] gibi değişkenlerden etkilenmektedir).
Temas sayısı (k)	Temas sayısı, toplum içindeki bireylerin hastalıktan bağımsız olarak bir gün içinde ortalama kaç kişi ile karşılaşacağını gösteren ölçüttür. Her yaş için hesaplanabileceği gibi farklı yaş grupları ve bütün bir toplum için de hesaplanabilir.
Bulaşıcılık (Bulaş) süresi (D)	Bulaş süresi, hasta olan bir kişinin diğer duyarlı kişilere hastalığı yayabildiği bulaştırıcılık süresidir.
Toplumdaki bağışıklık	Hastalık için toplumda salgın öncesi bulunan aşı, geçirilmiş enfeksiyon veya anneden gelen antikorlar nedeniyle oluşan bağışıklıktır. COVID-19 gibi daha önce rastlanmamış hastalıklarda bu değişken sıfır olduğu için dikkate alınmaz.

mamızda bu faktörler incelenmeyip beş senaryo için de bulaş olasılığı (beta) %3 olarak kabul edildi.

COVID-19 için kuluçka süresi 1-14 gün arasındadır. Bulaşmadan ortalama 5-6 gün sonra genellikle hafif solunum şikayetleri ve ateş dahil olmak üzere semptomlar gelişir¹⁴⁻¹⁶. Hastalığın bulaştırıcılık dönemi bu çalışmada incelenmedi ve beş senaryo için de sabit tutularak bulaş süresi yedi gün olarak kabul edildi.

COVID-19'un bulaşmasında esas olan kişiler arası temasır. Çalışmamızda da sosyal temas ağı konusunda yapılmış en kapsamlı çalışmalardan POLYMOD ("Improving Public Health Policy in Europe through Modelling and Economic Evaluation of Interventions for the Control of Infectious Diseases") projesinin verilerini kullanarak Türkiye'ye de özel sosyal temas ağı matrisi üreten Prem ve arkadaşlarının raporundaki veriler, temas matrisi hesaplamasında kullanıldı^{17,18}. Bu sosyal temas ağı matrisinde 16 farklı yaş grubunun birbiriyle yaptıkları günlük ortalama temas sayısı hesaplandı¹⁷. Türkiye için üretilen bu matrisin İstanbul için de geçerli olduğu varsayımından yola çıkılarak İstanbul nüfusu 16 yaş grubuna ayrıldı ve her yaş grubunun birbiri ile teması toplanarak yaş grubuna özel temas sayısı hesaplandı. Türkiye için hesaplanan ortalama temas sayısı İstanbul nüfusunun dağılımına göre ağırlıklandırıldı.

Temas sayıları hesaplanırken temas alanları "okul, ev, iş ve diğer" olarak dört grupta sınıflandı¹⁷. Çalışmamızda referans (orijinal) senaryoda hiçbir tedbir olmasaydı ne olurdu sorusuna yanıt arandığından temas sayıları raporda sunulduğu gibi alındı¹⁷. Diğer senaryolarda (2-5) ilaç dışı tedbirler değerlendirildiğinden Tablo III'te açıklandığı üzere kişiler arası temasların belli "tedbire göre", belli oranlarda azaldığı varsayımı kabul edildi¹⁹. Çalışmamızda da her bir senaryo için yaş grupları ve toplumun tümü için temas sayıları araştırmacılar tarafından aşağıdaki gibi hesaplandı (Tablo III).

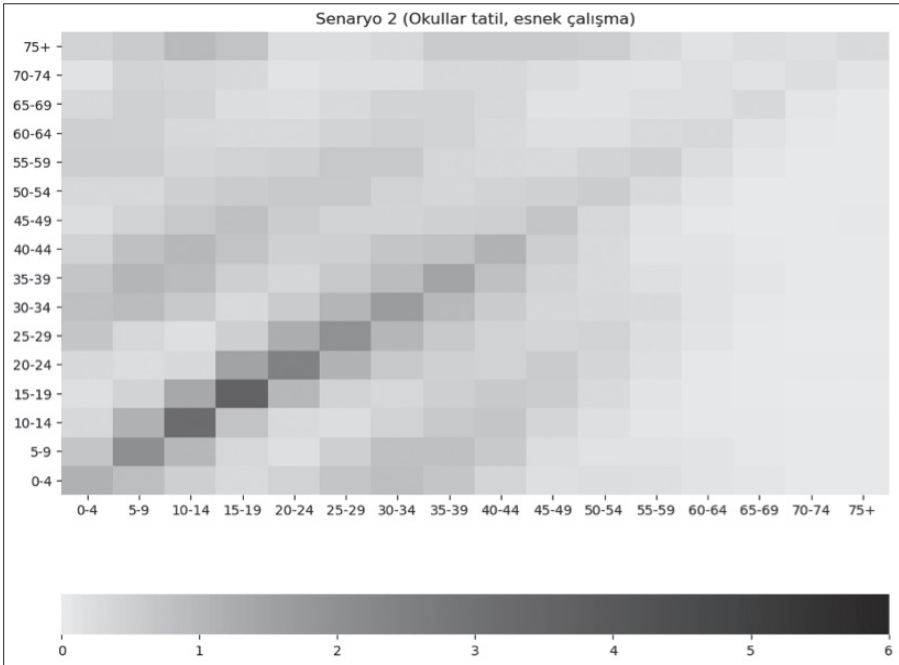
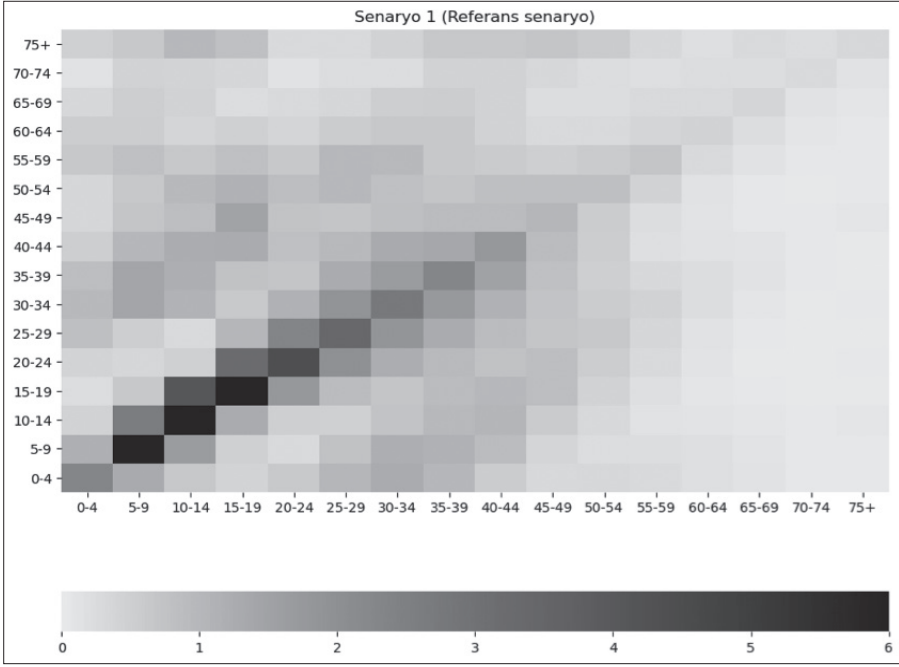
Farklı senaryolardaki temas sayılarını görsel bir şekilde karşılaştırabilmek için temas matrisleri ısı haritaları haline getirilip Şekil 1'de gösterildi. Buradan anlaşıldığı gibi Senaryo 1'deki temas açısından aktif yaş grupları diğer senaryolarda tedbirlere bağlı olarak azaldı ve Senaryo 5'te tam sokağa çıkma yasağı dolayısıyla neredeyse sıfıra indi. Senaryo 5'te hemen hemen bütün toplum vakitlerini yalnızca evlerinde geçirmekte ve sadece 20-65 yaş arası nüfusta, önceliği olan işlerde çalışanlar arasında düşük seviyede temas gözlemlenmektedir.

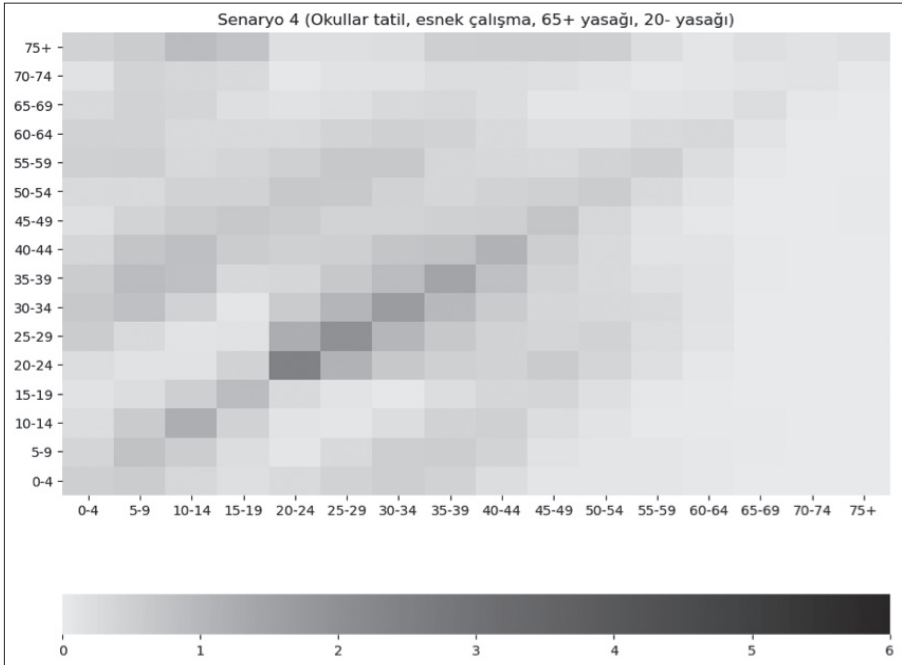
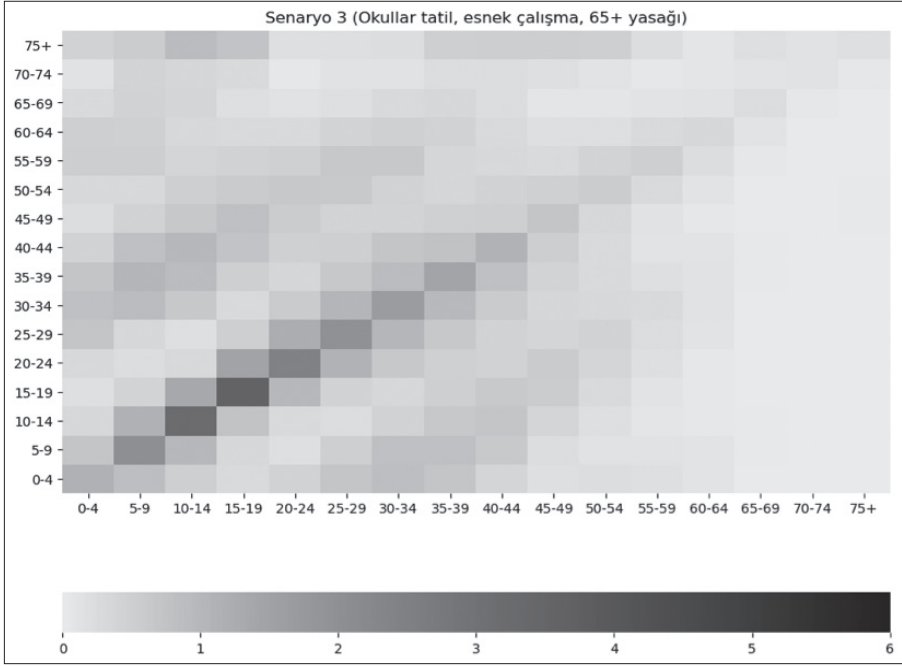
Bulaşıcı hastalıkların matematiksel modellenmesi 1927'de Kermack ve McKendrick'in çalışmalarından başlayıp geliştirilerek halen kullanılmaktadır⁹⁻¹³. Bu ilk matematiksel epidemiyoloji çalışmalarında toplumdaki bireyler duyarlı ("susceptible, S"; bağışıklığı olmayan), enfekte ("infectious, I"; hastalık bulaşmış) ve iyileşmiş-bağışık ("recovered, R"; hastalığı atlattığı) (SIR) kompartımanlarına ayrılmış ve birbiriyle ilişkisi matematiksel diferansiyel denklemi grubu kullanılarak SIR modeli olarak ifade edilmiştir. SIR modeline hastalığın özelliklerine göre maruziyet ("exposed, E"; hastalık bulaşmış fakat henüz bulaşıcı olmayanlar), ölen ("deaths, D") gibi kompartımanlar eklenmiştir⁹⁻¹³. Çalışmamızda COVID-19'u modellemek için SEIRD modelini seçtik (Şekil 2).

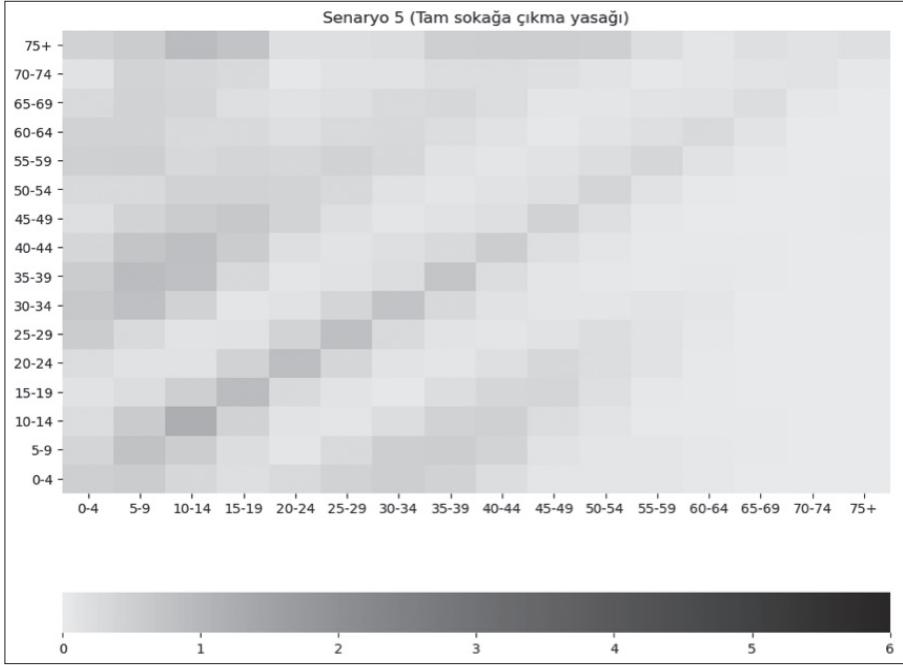
Tablo III. Senaryo Varsayımlarına göre Temas Sayıları Hesaplamasındaki Kriterler

R0	Temas sayısı
Orijinal Senaryo 1 (Hiçbir tedbir olmasaydı)	<ul style="list-style-type: none">OkulEvİşDiğer Orijinal temas matrisi alınmıştır ¹⁷ .
Senaryo 2 (Okulların tatil olması, esnek çalışma saatleri)	Bu önlem için orijinal temas matrisinde <ul style="list-style-type: none">Okul sınıflandırılmasındaki değerler "0" olarak alınmış,Ev matrisinin değerleri değiştirilmemiş,İş matrisi %50 azaltılmış,Diğer matrisi için ise %50 azaltılmıştır.
Senaryo 3 (Senaryo 2 + 65 yaş üstü sokağa çıkma yasağı)	Bu önlem için orijinal temas matrisinde <ul style="list-style-type: none">Okul sınıflandırılmasındaki değerler "0" olarak alınmış,Ev matrisinin değerleri değiştirilmemiş,İş matrisi için; 20-64 yaş grubunda %50 azaltılmış, 65 yaş üzeri gruplarda "0" alınmış,Diğer matrisi için; 20-64 yaş grubunda %50 azaltılmış, 65 yaş üzeri gruplarda "0" alınmıştır.
Senaryo 4 (Senaryo 3 + 20 yaş altı sokağa çıkma yasağı)	Bu önlem için temas matrisinde <ul style="list-style-type: none">Okul sınıflandırılmasındaki değerler "0" olarak alınmış,Ev matrisinin değerleri değiştirilmemiş,İş matrisi 20 yaş altındaki gruplarda "0" alınmış, 65 yaş üzeri gruplarda "0" alınmış, 20-65 yaş arası grupta %50 azaltılmıştır.Diğer matrisi için 20 yaş altındaki gruplarda "0" alınmış, 65 yaş üzeri gruplarda "0" alınmış, 20-65 yaş arası grupta %50 azaltılmıştır.
Senaryo 5 (Sokağa çıkma yasağı)	Bu önlem için <ul style="list-style-type: none">Okul matrisleri "0" olarak alınmış,İş matrisi orijinal değerlerinden %90 azaltılmış,Ev matrisi değiştirilmemiştir.Diğer matrisleri "0" olarak alınmıştır.

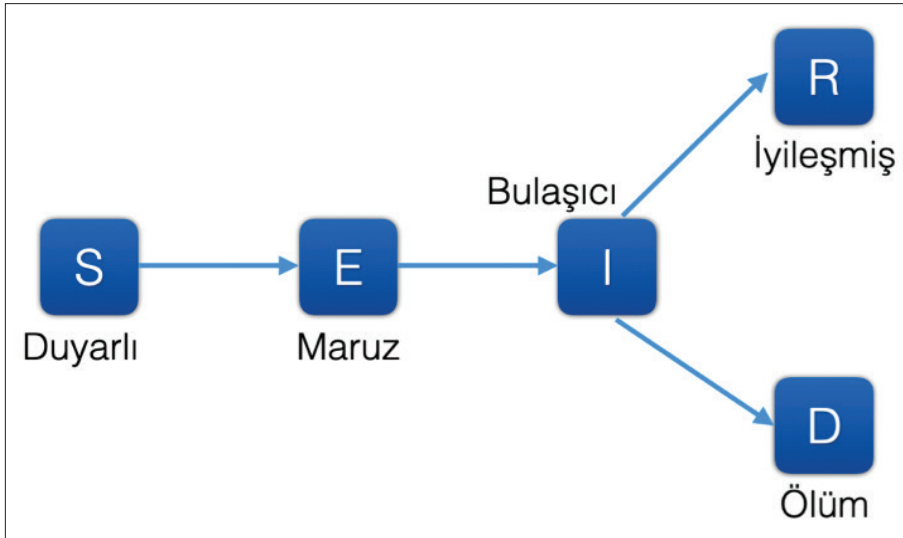
Hiçbir önlemin alınmadığı, insanların normal yaşamına devam ettiği referans senaryo (Senaryo 1) ve diğer tedbire bağlı senaryolardaki üreme hızı değerleri SEIRD modeli kapsamında çalıştırılarak günlük vaka, ölüm sayıları ve salgın eğrileri oluşturuldu. İstanbul popülasyonuna 50 maruz ("exposed") eklenerek model



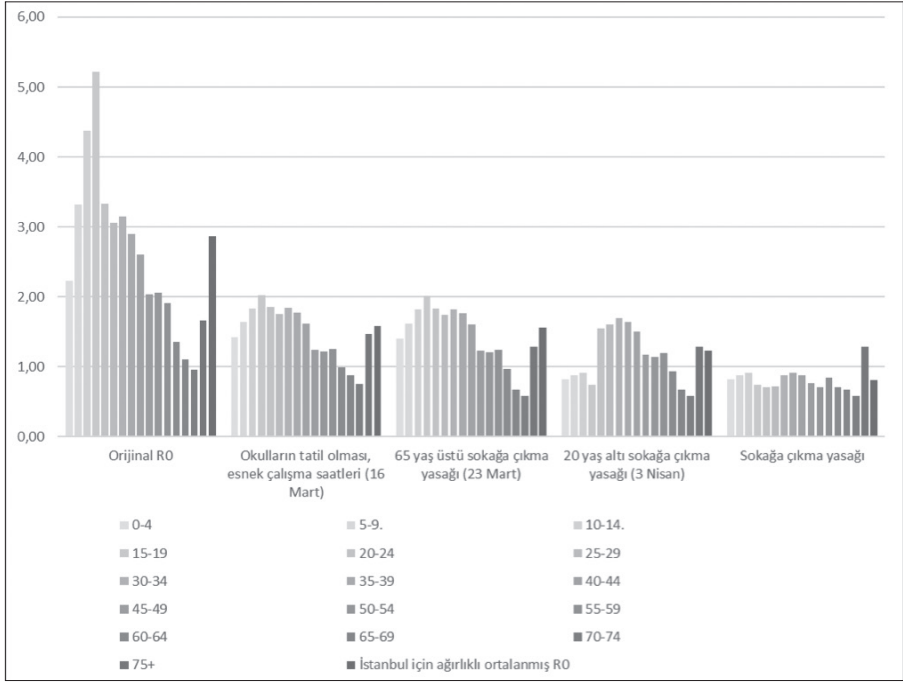




Şekil 1. Temas matrislerinin ısı haritası şeklinde gösterimi. Koyu renkler yüksek temas sayısını gösterir.



Şekil 2. Çalışmamızda kullanılan SEIRD modeli.



Şekil 3. Yaş gruplarına göre farklı senaryolardaki R_0 değerleri.

başlatıldı ve her bir senaryoda bulaş olasılığı %3, bulaş süresi yedi gün ve vaka fatalite hızı %2.5 olarak kabul edildi^{14,15}.

COVID-19 SEIRD dinamik kompartıman modeli MATLAB R2017b (MathWorks; Natick, Massachusetts) yazılımı kullanılarak oluşturuldu. Bu yazılım diferansiyel denklem sistemi çözmek için kullanılacak ODE gibi fonksiyon ve algoritmalar içerdiği için seçildi. Benzer bir model HIV için Yaylalı²⁰ ve Khurana²¹ tarafından çalışılmıştır.

Senaryo varsayımları salgının başından itibaren geçerli olacak şekilde 365 gün için modellendi; vaka ve ölüm sayıları hesaplandı.

BULGULAR

Bulaş olasılığı (beta) %3 ve bulaş süreleri yedi gün sabit olarak tutulduğunda temas sayılarının ilaç dışı tedbirler için R_0 değerleri aşağıdaki şekilde belirtildiği üzere beş farklı senaryoda hesaplanmıştır (Şekil 3).

Hiçbir müdahale yapılmıyorsa (Senaryo 1) yaş gruplarındaki en yüksek üreme hızı (R_0) değeri 15-19 yaş grubunda saptanmıştır. Bunu 10-14 ve 5-9 ve 20-24 yaş grubu takip etmiştir (Şekil 3). İlk olgunun açıklandığı 11 Mart tarihinin hemen ardından 12 Mart Perşembe günü, 16 Mart pazartesiinden itibaren anaokulundan üniversiteye kadar tüm okulların kapandığı ve esnek çalışma saatlerinin başladığı açıklaması yapılmıştır. Bu kısıtlamalar ile R_0 değerlerinin belirgin olarak azalacağı modelimiz hesaplamaları ile de uyumlu

bulunmuştur. 65 yaş üstü sokağa çıkma yasağı kısıtlaması, bu yaş grubu R_0 değerlerini az da olsa düşürmüş ancak yasağın esas etkisini bu yaş grubundaki enfeksiyon hızı ve fatalite hızını düşürmede göstermesi beklenmektedir.

Tablo IV'te gösterilmiş olan 365 günün sonunda enfekte olacak ve ölecek kişi sayıları sadece temas sayısını dikkate alan varsayımla hesaplanmıştır. Temas sayılarını teorik olarak ilk olgunun saptanmasından itibaren bu değerlerde tutmak teorik hesaplamada mümkündür ancak gerçek hayat ile doğal olarak uyumlu değildir. Gerçek yaşamda bulaş olasılığını (beta) etkileyebilecek maske, mesafe, temizlik gibi önlemler bu kapsamda hesaplamaya dahil edilmemiştir.

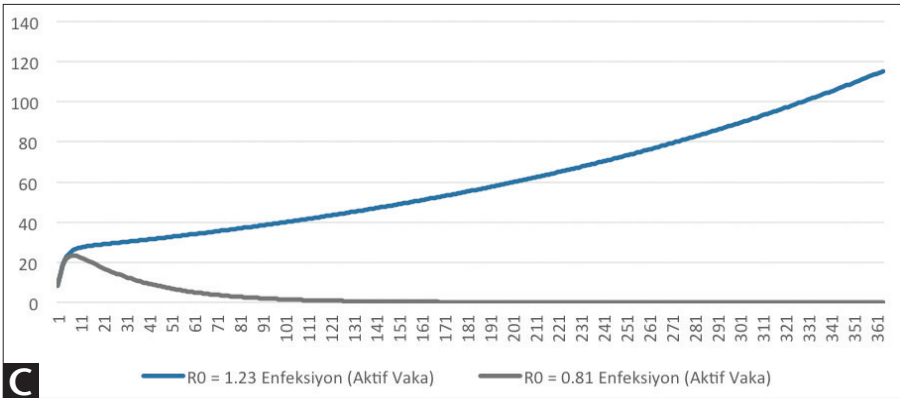
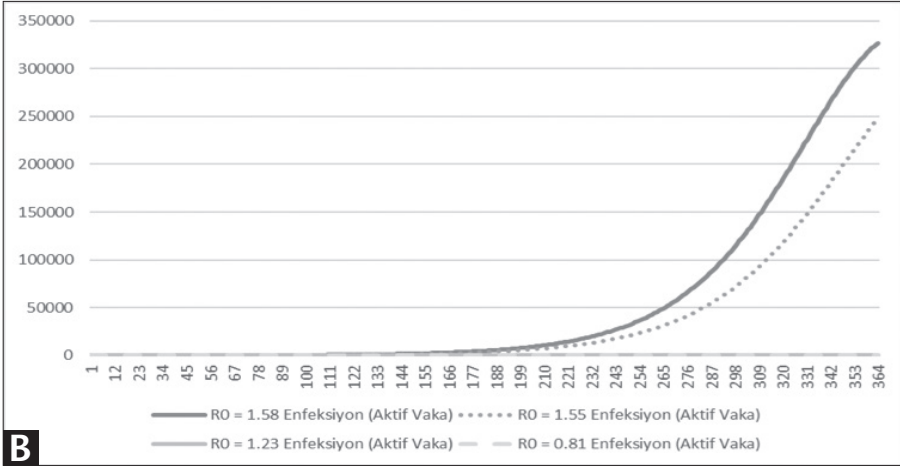
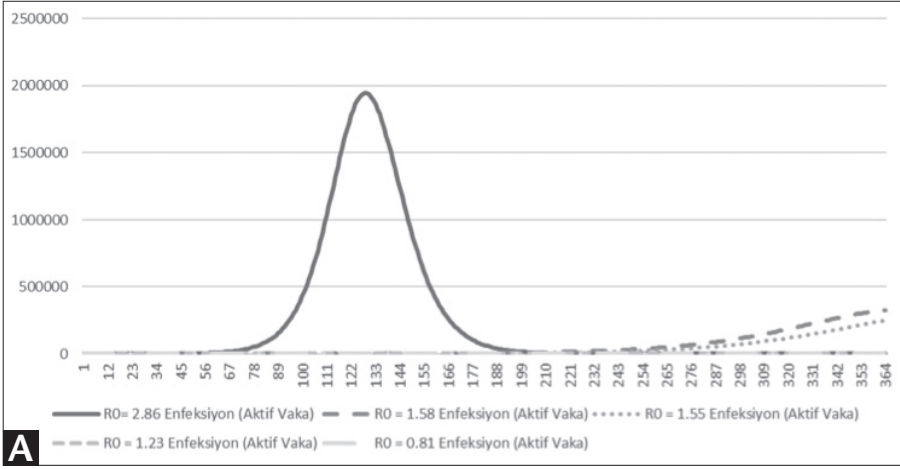
* COVID-19 SEIRD dinamik kompartıman modelinde vaka ve ölüm sayıları MATLAB R2017b (MathWorks; Natick, Massachusetts) yazılımı kullanılarak hesaplanmıştır.

Tablo IV'te COVID-19 SEIRD dinamik kompartıman modeli MATLAB R2017b (MathWorks; Natick, Massachusetts) yazılımı kullanılarak beş senaryo için hesaplanmış ve Şekil 4'te bir senelik aktif vaka hesaplamaları gösterilmiştir. Şekil 4 ve 5'te x eksen

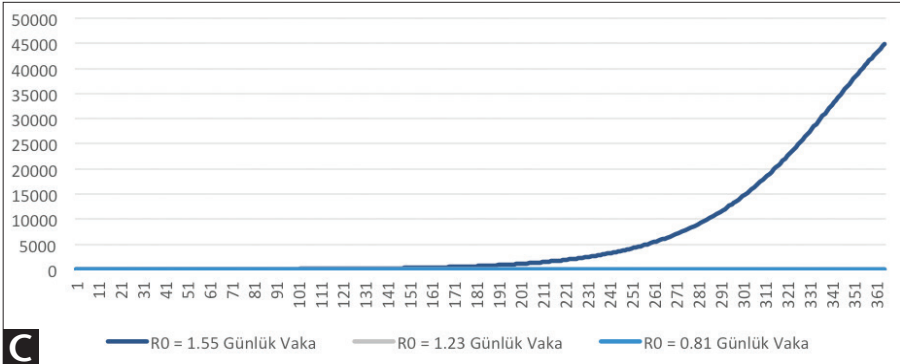
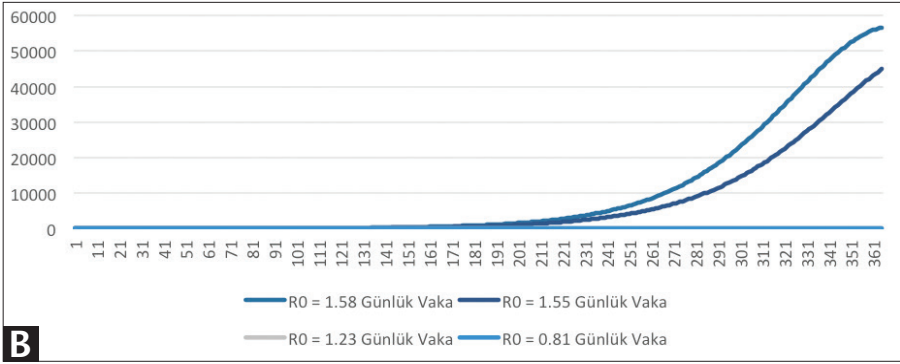
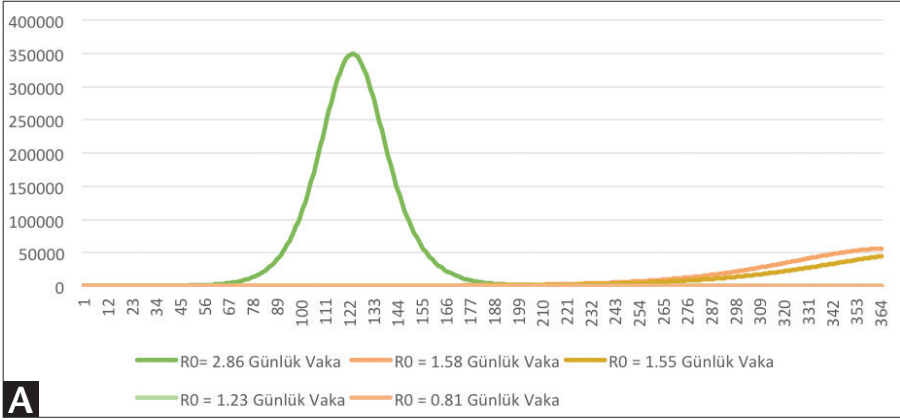
Tablo IV. İstanbul için Farklı Senaryo Varsayımlarında Yaş Gruplarına Özel ve Ağırlıklı Ortalama R_0 değerleri ile ilk 365 Gün için Toplam Vaka ve Ölüm Sayıları

Yaş grupları	Referans				
	Senaryo 1	Senaryo 2	Senaryo 3	Senaryo 4	Senaryo 5
0-4	2.23	1.42	1.40	0.82	0.82
5-9	3.32	1.63	1.62	0.88	0.88
10-14	4.37	1.84	1.82	0.91	0.91
15-19	5.22	2.02	2.01	0.74	0.74
20-24	3.33	1.85	1.84	1.55	0.70
25-29	3.06	1.75	1.74	1.61	0.71
30-34	3.15	1.84	1.82	1.69	0.88
35-39	2.89	1.78	1.76	1.64	0.91
40-44	2.60	1.62	1.60	1.50	0.88
45-49	2.03	1.24	1.23	1.17	0.76
50-54	2.06	1.22	1.20	1.14	0.70
55-59	1.91	1.26	1.24	1.19	0.84
60-64	1.36	0.99	0.96	0.94	0.71
65-69	1.10	0.87	0.68	0.68	0.68
70-74	0.95	0.75	0.58	0.58	0.58
+75	1.66	1.47	1.29	1.29	1.29
Ortalama R_0	2.86	1.58	1.55	1.23	0.81
İlk yılda toplam vaka*	14.070.333	3.591.973	2.449.703	3.822	163
İlk yılda toplam ölüm*	2.095.582	486.047	327.342	552	24

*COVID-19 SEIRD dinamik kompartıman modelinde vaka ve ölüm sayıları MATLAB R2017b (MathWorks; Natick, Massachusetts) yazılımı kullanılarak hesaplanmıştır.



Şekil 4. Senaryolara göre bir senelik aktif vaka tahminleri: A. Tüm senaryolar için, B. Senaryo 2-5 arası için, C. Senaryo 4 ve 5 için.



Şekil 5. Senaryolara göre bir senelik günlük vaka tahminleri: **A.** Senaryo 1, 2, 3, 4, 5 için günlük vaka tahminleri, **B.** Senaryo 2, 3, 4, 5 için günlük vaka tahminleri, **C.** Senaryo 3, 4 ve 5 için günlük vaka tahminleri.

günleri, y eksenini vaka sayısını göstermektedir. Hiçbir önlem alınmaması senaryosu en fazla vaka oluşan senaryo olup salgın tepe noktasına ulaştığında yaklaşık iki milyon vaka tahmin edilmiştir. Aktif vakalar özellikle hastane yükünün hesaplanmasında; günlük vakalar ise salgın ile ilgili bütün hizmetlerin yürütülmesinde önemli olacağından her ikisi için

de yapılan tahmini hesaplamalar gösterilmiştir. Bu senaryo, alınan önlemlerin yararının tartışılması ve değerlendirilmesi açısından referans bir senaryodur. Bu durumda salgın tepe noktasına yaklaşık 126. gün civarında ulaşmaktadır. Diğer senaryolarda aktif vaka sayıları bu senaryoya göre oldukça az olup salgın yaklaşık bir sene içinde tepe noktasına ulaşmamaktadır. Senaryo 2 için en fazla aktif vaka 300000 civarı iken Senaryo 3 için bu sayı 200000'e düşmektedir. Senaryo 4 ve 5'te ise aktif vaka sayıları en fazla 100 ve 20 olarak gözlenmektedir.

Şekil 4 ve 5'de günlere göre hem aktif hem de günlük vaka sayıları senaryolarda değişiklik gösterdiğinden ve y eksenindeki dilimler çok geniş olduğundan eğriler x eksenine çok yakın ve x ekseninde gibi gözüküştür.

TARTIŞMA

Bu çalışmada salgın kontrolü müdahalelerinden ilaç dışı tedbirlerin merkezini oluşturan ortalama günlük temas sayısının değişimi ile farklı tedbir senaryolarına göre R_0 değerleri hesaplanmış ve İstanbul'a özgü COVID-19 modelleri oluşturulmuştur.

Hiçbir müdahale yapılmıyorsa beta değeri %3 ve bulaştırıcılık süresi yedi gün olarak kabul edildiğinde İstanbul'daki R_0 değerinin 2.86 olacağı hesaplanmıştır. Yaş gruplarına göre en yüksek R_0 değerleri 15-19, 10-14, 5-9, 20-24 yaş gruplarındadır ve değerler sırasıyla 5.22, 4.37, 3.32 ve 3.33'tür. Özellikle 5-19 yaş grubunun ilk, orta, lise dönemindeki öğrencileri ve 20-24 yaş grubunun üniversite öğrencilerini kapsadığı düşünüldüğünde, ilk vakanın görüldüğü 11 Mart Çarşamba gününün hemen sonrasında, en son okul gününün 13 Mart Cuma günü olması ve 16 Mart Pazartesi gününden sonra okulların tatil olması, salgının kontrolünde önemli bir müdahale olmuştur. Bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde, okulları kapatmanın COVID-19 salgınına kontrol etmede en etkin ilaç dışı tedbirlerden olduğu bildirilmektedir^{22,23}.

COVID-19 pandemisinde 60 yaş üzeri grupta mortalite ve hastane yatışları yüksektir^{24,25}. Bu grup için orijinal hesaplamada R_0 değerleri 70-74, 65-69 ve 75 yaş üzeri grupta sırasıyla, 0.95, 1.10 ve 1.66 olarak hesaplanmıştır. İstanbul için hesaplanan değer 2.86 olduğuna göre, toplumda 65 yaş üzeri gruptaki R_0 değeri diğer yaş gruplarına göre daha düşüktür. R_0 "hastanın bulaşıcılık süresi boyunca hasta edebildiği ortalama duyarlı kişi sayısı" olduğuna göre, 65 yaş üzeri grup için salgın kontrolünde yaşa özel R_0 değerinin birinci öncelikte olmayıp grubun hastalıktan korunması için gerekenlerin yapılmasının beklenen bir müdahale olduğu düşünülmüştür. Bu kapsamda 65 ve üzeri yaş grubu için 23 Mart tarihinden itibaren sokağa çıkma yasağının alınması, bu yaş grubundaki kişilerin enfeksiyonu yaymasının önlenmesi için değil; kendilerini hastalıktan korumak için alınan ilaç dışı bir tedbirdir. Kuşkusuz 65 yaş üzeri grup için sokağa çıkma yasağı araştırmamızdaki Senaryo 3'te de görüldüğü gibi ve beklendiği üzere bu yaş gruplarındaki R_0 değerlerinin düşmesini de sağlamıştır.

Okulların tatil edilmesi, esnek çalışma saatleri, 65 yaş üzeri yaş grubundakiler için sokağa çıkma yasağının uygulanması her yaş grubunda R_0 değerlerinin düşmesini sağlamıştır. An-

cak Senaryo 3'e göre, 20 yaş altındaki grubun R_0 değerleri yüksek gözlenmektedir. Sokağa çıkma yasağının 20 yaş altı grubuna da uygulanması ile R_0 değerleri birin altına düşmüştür.

Toplumun tümü için sokağa çıkma yasağı uygulamaları ile İstanbul için R_0 değeri 0.87 hesaplanmıştır. Böylece R_0 değerinin birin altında olması ile salgının önüne geçilmiş olacaktır. Ancak sokağa çıkma yasağının sürdürülebilir bir uygulama olmadığı açıktır. İstanbul'da ve Türkiye'de sokağa çıkma yasakları salgının Haziran 2020'ye kadarki döneminde bazı hafta sonları, resmi ve dini tatil günleri ile toplamda aralıklarla 23 gün uygulanmıştır. Haug ve arkadaşları tarafından yayımlanan 226 ülkedeki 42.151 ilaç dışı tedbirin incelendiği bir çalışmada 23 en etkili tedbirler; sayısı sınırlı olan toplantıların iptali, eğitim kurumlarının kapatılması, sınırların kapatılması, kişilere hareket kısıtlılığı getiren müdahaleler olarak belirtilmiştir. Bu sonuçlar da çalışmamızın sonuçları ile uyumludur.

Senaryolarımızın beşinde de 75 ve üzeri yaş grubundaki R_0 değerleri 65-74 yaş gruplarından daha yüksek hesaplanmıştır. 75 ve üzeri yaş grubun daha yüksek olmasının nedeni kurgumuzda bu gruptakilerin çoğunun bakım evlerinde, yakınlarının yanında veya bir yardımcıyla birlikte yaşıyor olması varsayımının etkili olduğu düşünülmüştür. Orijinal senaryoda da 75 yaş ve üzeri grubun R_0 değerinin yüksek olması bizim varsayımımızı desteklemektedir.

R_0 değerinin orijinal senaryodaki 2.86'dan okulların kapatılması ve esnek çalışma saatlerinin uygulandığı senaryo ile 1.58'e düşeceği hesaplanmıştır.

Bu teorik modelleme çalışmasında oluşturulan senaryolar salgının ilk gününden itibaren tanımlanmış olan müdahaleler uygulansaydı sadece ilaç dışı tedbirlerden kişiler arası temas sayısını azaltmakla R_0 değerleri ne olurdu ve bir yılın sonuna kadar uygulamalar devam etse vaka ve ölüm sayıları ne olurdu sorularını yanıtlamıştır.

Bu teorik modellemedeki senaryolarda yaş gruplarındaki ortalama temas sayılarındaki değişim dikkate alınmıştır. Temas sayısının çok yüksek olduğu düğün, taziye, nişan, bayram ve benzeri sosyal aktivitelerin varlığı dikkate alınmamıştır. Maske, mesafe, el yıkama, vakaların erken saptanması ve izolasyonu gibi modelleme çalışmalarında da salgın kontrolünde etkili bulunmuş²³⁻²⁵, diğer ilaç dışı tedbirler çalışmamızda incelenmemiştir.

Okulların açılması ve kontrollü açılması konuları tartışılırken sosyal mekanlarda kişi sınırlamaları, toplu taşıma araçlarında kişi sınırlamalarındaki düzenlemeler ve hasta/temaslı kişilerin toplu taşıma araçlarını kullanmasının engellenmesi ile ilgili kısıtlamalar gündeme yerleşmiştir.

Kuşkusuz ki bu senaryoların hiçbiri tek başına uygulanmamıştır. İstanbul için temas sayısı açısından bu müdahalelerin tümü ile oluşan temas deseni ve diğer ilaç dışı tedbirler; gerçekteki R_0 değerini, vaka ve ölüm sayılarını oluşturmuştur.

Bu çalışmada, salgın kontrolünde uygulanan "maske, mesafe, temizlik" kurallarına uyum incelenmemiş olup bu da bizim %3 olarak kabul ettiğimiz beta değerini düşürmüş olabilir. Temaslı incelemeleri ile vakaların erken saptanması, tedavilerine erken başlanması, vaka ve temaslıların evde izolasyonları modellerimizde yedi gün olarak kabul ettiğimiz bulaştırıcılık süresini kısaltmış olabilir ki bu da R_0 ve R_t değerinin azalmasına neden olmuş olabilir.

Bu çalışmadaki hesaplamalar Prem ve arkadaşlarının Türkiye için matematiksel kuramlar ile hesapladığı yaş gruplarına göre ortalama günlük temas sayısı esasına dayandırılmıştır. Bu çalışmada temas süresi, temas mesafesi gibi temas ile ilgili ama bulaş olasılığını değiştirebilecek değişkenler değerlendirmeye alınmamıştır. İstanbul, metrekare başına düşen kişi sayısına göre kalabalık olması, kendine özgü sosyo-kültürel özellikleri ile Türkiye için verilen 16 yaş grubunun temas sayısı ortalamasından farklılık gösterecektir. Ancak bu çalışmada İstanbul'un Türkiye'nin genelinden farklı bir temas matrisine sahip olabileceği varsayımı dikkate alınmamıştır. Sadece toplumun tümü için temas sayısı hesaplanırken ağırlıklandırma yapılmıştır. Senaryolardaki temas sayılarındaki değişim, araştırmacılar tarafından kabul edilmiş kriterlere göre kuramsal olarak hesaplanmıştır. Bu kuramsal hesaplama yapılırken bulaştırıcılık katsayısı %3 ile sabit tutulmuştur. Kişisel koruyucu önlemler (maske, mesafe, temizlik gibi) ve virüsün mutasyonları ile oluşan yeni varyantlarda bulaştırıcılık katsayısı da değişebilir.

SEIRD kompartımanlarından birbirlerine geçişleri de değerlendirerek oluşturulacak daha kompleks modellemeler ile salgının seyri ve kontrolü daha iyi değerlendirilebilecektir.

Sonuç olarak, bu çalışma gerçek hayattaki sayıları yansıtmamakla birlikte alınacak ilaç dışı tedbirler için yöneticilere ve bilim kurulundaki akademisyenlere yol gösterici olacaktır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, bir modelleme çalışması olması nedeniyle etik kurul onayı gerekmemektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Lau H, Khosrawipour V, Kocbach P, Mikolajczyk A, Schubert J, Bania J, et al. The positive impact of lockdown in Wuhan on containing the COVID-19 outbreak in China. *J Travel Med* 2020; 27(3): taaa037.
2. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) Weekly epidemiological update - 21 February 2021. Available on: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (Accessed date: 21.02.2021).
3. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID 19 Bilgilendirme Platformu. Birincil vaka. Available on: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66444/birincil-vaka.html> (Accessed date: 21 February 2021).
4. World Health Organization (WHO). International Health Regulations - Third Edition [Internet]. Vol. 2005. 2016 [cited 2020 Sep 26]. Available on: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241580496> (Accessed date: 26 September 2020).
5. Yener D. Türkiye'nin koronavirüsle mücadele politikasına "Bilim Kurulu" yön veriyor [Internet]. Anadolu Ajansı. 2020. Available on: <https://www.aa.com.tr/tr/koronavirus/turkiyenin-koronavirusle-mucadele-politikasina-bilim-kurulu-yon-veriyor/1777215> (Accessed date: 26 September 2020).
6. T.C. Sağlık Bakanlığı. Koronavirüs, Alacağımız Tedbirlerden Güçlü Değildir [Internet]. 2020. Available on: <https://www.saglik.gov.tr/TR,64383/koronavirus-alacagimiz-tedbirlerden-guclu-degildir.html> (Accessed date: 15 September 2020).

7. Anadolu Ajansı (AA). Valiliklerde il idare kurulları ve pandemi kurulları toplanacak [Internet]. Anadolu Ajansı. 2020. Available on: <https://www.aa.com.tr/tr/koronavirus/valiliklerde-il-idare-kurullari-ve-pandemi-kurullari-toplanacak/1782778> (Accessed date: 15 September 2020).
8. Hinman AR. Evaluating interventions for prevention and control of infectious diseases, part 2. *J Public Heal Manag Pract* 1998; 4(5): 82.
9. Keeling MJ, Rohani P. Modeling infectious diseases in humans and animals, pp: 1-368. *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. 2011. Princeton University Press, New Jersey.
10. Kermack WO, McKendrick AG. . A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc R Soc London Ser A, Contain Pap a Math Phys Character* 1927; 115(772): 700-21.
11. Gostic K, McGough L, Baskerville E, Abbott S, Joshi K, Tedijanto C, Kahn R, et al. Practical considerations for measuring the effective reproductive number, Rt. *medrxiv.org* [Internet]. 2020. Available on: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.18.20134858v2?rss=1> (Accessed date: 26 September 2020).
12. Giesecke J. Modern infectious disease epidemiology, p: 1-233. [Internet]. *Modern Infectious Disease Epidemiology*. 2017, 3rd ed. [cited 2020 Sep 26].
13. Nelson K, Williams C. *Infectious Disease Dynamics*, Cummings DAT, Lessler, pp: 131-66. *Infectious Disease Epidemiology: Theory and Practice*. 2014, 3rd ed. Jones & Bartlett Publishing, Burlington.
14. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Available on: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (Accessed date: 15 September 2020).
15. Tang B, Wang X, Li Q, Bragazzi NL, Tang S, Xiao Y, et al. Estimation of the Transmission Risk of the 2019-nCoV and Its Implication for Public Health Interventions. *J Clin Med* [Internet] 2020; 9(2): 462.
16. Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med* 2008; 5(3): e74.
17. Prem K, Cook AR, Jit M. Projecting social contact matrices in 152 countries using contact surveys and demographic data. *PLoS Comput Biol* 2017; 13(9): e1005697.
18. Jarvis CI, Van Zandvoort K, Gimma A, Prem K, Auzenbergs M, O'Reilly K, et al. Quantifying the impact of physical distance measures on the transmission of COVID-19 in the UK. *BMC Med* 2020; 18(1): 124.
19. Di Domenico L, Pullano G, Sabbatini C, Boëlle P-Y, Colizza V. Impact of lockdown on COVID-19 epidemic in Île-de-France and possible exit strategies. *medrxiv.org* [Internet] 2020.
20. Yaylı E, F PG JE, Sansom SL. Impact of improving HIV care and treatment and initiating PrEP in the US, 2015-2020. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. 2016. Boston, USA.
21. Khurana N, Yaylı E, Farnham PG, Hicks KA, Allaire BT, Jacobson E, et al. Impact of improved HIV care and treatment on PrEP effectiveness in the United States, 2016-2020. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2018; 78(4): 399-405.
22. Auger KA, Shah SS, Richardson T, Hartley D, Hall M, Warniment A, et al. Association between Statewide School Closure and COVID-19 Incidence and Mortality in the US. *JAMA* 2020; 324(9): 859-70.
23. Haug N, Geyrhofer L, Londei A, Dervic E, Desvars-Larrive A, Loreto V, et al. Ranking the effectiveness of worldwide COVID-19 government interventions. *Nat Hum Behav* 2020; 4(12): 1303-12.
24. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(6): 669-77.
25. Korean Society of Infectious Diseases, Korean Society of Pediatric Infectious Diseases, Korean Society of Epidemiology, Korean Society for Antimicrobial Therapy, Korean Society for Healthcare-associated Infection Control and Prevention, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Report on the epidemiological features of coronavirus disease 2019 (covid-19) outbreak in the republic of korea from january 19 to march 2, 2020. *J Korean Med Sci* 2020; 35(10).