T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TÜBERKÜLOZ HASTALIĞININ TÜRKİYE'DEKİ SEYRİNİN SIR, SEIR, BSEIR MATEMATİKSEL MODELLERİ İLE İNCELENMESİ

Yasin UCAKAN

DOKTORA TEZİ
Matematik Mühendisliği Anabilim Dalı
Matematik Mühendisliği Programı

Danışman
Doç. Dr. Kevser KÖKLÜ

Ağustos, 2021

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TÜBERKÜLOZ HASTALIĞININ TÜRKİYE'DEKİ SEYRİNİN SIR, SEIR, BSEIR MATEMATİKSEL MODELLERİ İLE İNCELENMESİ

Yasin UCAKAN tarafından hazırlanan tez çalışması 05.08.2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Matematik Mühendisliği Anabilim Dalı Matematik Mühendisliği Programı **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Kevser KÖKLÜ
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Kevser KÖKLÜ, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof.Dr. Samet Yücel KADIOĞLU, Üye
İstanbul Teknik Üniversitesi _____

Dr. Öğretim Üyesi Özlem KIRCI, Üye
Kırklareli Üniversitesi _____

Doç.Dr. Yasemen UÇAN, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof.Dr. Muhammet KURULAY, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Danışmanım Doç. Dr. Kevser KÖKLÜ sorumluluğunda tarafımca hazırlanan Tüberküloz Hastalığının Türkiye'deki Seyrinin SIR, SEIR, BSEIR Matematiksel Modelleri ile İncelenmesi başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Yasin UCAKAN

İmza

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TUBİTAK) tarafından desteklenmiştir Proje No: 2211-E (2014/2).

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca beni aydınlatan, desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübesi ile bana yol gösteren sayın hocam Doç. Dr. Kevser KÖKLÜ'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Bu süreçte sabır göstererek beni daima destekleyen eşime, çocuklarıma, anneme ve babama, her türlü yardımları için sayın Arş. Gör. Dr. Seda GÜLEN'e, doktorayı Yıldız Teknik Üniversitesinde yapmama vesile olan Murat GÖKÇEK ve Prof. Dr. Muhammet KURULAY'a, yazım hatalarını düzeltmemde yardımcı olan Barış CERİTOĞLU'na, "2211-E (2014/2) Doğrudan Yurt İçi Doktora Burs Programı" kapsamında maddi olarak destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumuna (TÜBİTAK) teşekkürlerimi sunarım.

Yasin UCAKAN

İÇİNDEKİLER

SİMGE LİSTESİ vii

KISALTMA LİSTESİ viii

ŞEKİL LİSTESİ ix

TABLO LİSTESİ xi

ÖZET xii

ABSTRACT xiv

1 GİRİŞ 1

1.1 Literatür Özeti 1

1.1.1 Salgın Hastalıkların Tarihi 1

1.1.2 Tüberküloz (TB / Verem / İnce Hastalık) 4

1.1.3 Salgın Hastalıklarda Matematiksel Modellemenin Yeri ve Önemi 6

1.1.4 Salgın Hastalıkların Dinamiklerini İnceleyen *SIR*, *SEIR* ve *BSEIR* Matematik Modellerine Tarihsel Bir Bakış 7

1.2 Orijinal Katkı 9

1.3 Tezin Amacı 10

2 MATEMATİKSEL MODELLEMELERE GENEL BİR BAKIŞ 12

2.1 Matematiksel Modellemede Kullanılan Önemli Tanım ve Teoremler . . 12

2.2 Yaygın Kullanılan Matematiksel Modeller 16

2.2.1 *SI* Matematiksel Modeli 18

2.2.2 *SIS* Matematiksel Modeli 18

2.2.3 *SIR* Matematiksel Modeli 19

2.2.4 *SIRS* Matematiksel Modeli 20

2.2.5 *SEIS* Matematiksel Modeli 20

2.2.6 *SEIR* Matematiksel Modeli 21

2.2.7 *MSEIR* Matematiksel Modeli 22

2.2.8 *MSEIRS* Matematiksel Modeli 22

2.2.9 *BSEIR* Matematiksel Modeli 23

2.3 Temel Çoğalma Sayısı R_0 (Basic Reproduction Number) 24

3 *SIR*, *SEIR* ve *BSEIR* MATEMATİKSEL MODELLERİNİN KARARLILIK ANALİZİ 27

3.1 *SIR* Modeli 27
3.2 *SEIR* Modeli 31
3.3 *BSEIR* Modeli 34

4 TÜRKİYE'DEKİ TÜBERKÜLOZ HASTALIĞININ *SIR*, *SEIR* ve *BSEIR* MODELLERİ YARDIMIYLA İNCELENMESİ 39

4.1 Giriş 39
4.2 *SIR* Modeli ile Analiz 41
4.3 *SEIR* Modeli ile Analiz 49
4.4 *BSEIR* Modeli ile Analiz 57
4.5 Ele Alınan Matematiksel Modellerin Etkinliğinin Karşılaştırılması 66
4.6 Parametrelerin Temel Çoğalma Sayısı (R_0) Üzerine Etkisi 67

5 SONUÇ VE ÖNERİLER 70

KAYNAKÇA 73

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR 82

SİMGE LİSTESİ

k	Aşının Etkisini Kaybetme Oranı
p	Başarılı Bir Şekilde Aşılanma Oranı
b	Doğum Oranı
$1/\delta$	Geçici Bağışıklık Periyodu
$1/\varepsilon$	Hastalığın Kuluçka Periyodu
d	Hastalık Yüzünden Ölenlerin Oranı
f	İyileşen Bireylerin Bağışıklığı Kaybetme Oranı
γ	İyileşme Oranı
μ	Ölüm Oranı
λ	Özdeğer
β	Temas Oranı
R_0	Temel Çoğalma Sayısı
Λ	Yenidoğan Birey Sayısı

KISALTMA LİSTESİ

BCG	Bacille Calmette-Guerin
B	BCG Aşısı ile Aşılanan Nüfus
DGT	Doğrudan Gözetimli Tedavi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E	Kuluçka Döneminde olan Nüfus
I	Hasta Nüfus
L	Aşılanan Nüfus
M	Pasif Bağışıklığa Sahip Nüfus
N	Toplam Nüfus
R	İyileşen Nüfus
S	Hassas Nüfus
TB	Tüberküloz
V	Aşılanan Nüfus

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 SI model diyagramı 18
Şekil 2.2 SIS model diyagramı 19
Şekil 2.3 SIR model diyagramı 19
Şekil 2.4 $SIRS$ model diyagramı 20
Şekil 2.5 SEIS model diyagramı 21
Şekil 2.6 $SEIR$ model diyagramı 21
Şekil 2.7 $MSEIR$ model diyagramı 22
Şekil 2.8 $MSEIRS$ model diyagramı 23
Şekil 2.9 $BSEIR$ model diyagramı 24
Şekil 4.1 Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan ve SIR modelinden elde edilen TB hasta sayısı verileri 43
Şekil 4.2 SIR modelinde yer alan Hassas (S(t)), Hasta (I(t)) ve İyileşen (R(t)) popülasyon sınıflarının zamana göre değişimi 45
Şekil 4.3 Sağlık Bakanlığı TB hasta sayısı verileri ile SIR modelinden elde edilen çözümler arasındaki farkı gösteren rezidü grafiği 46
Şekil 4.4 β parametresinin farklı değerleri için SIR modeli ile elde edilen hasta sayıları ($R_0 < 1$) 47
Şekil 4.5 β parametresinin farklı değerleri için SIR modeli ile elde edilen hasta sayıları ($R_0 > 1$) 47
Şekil 4.6 γ parametresinin farklı değerleri için SIR modeli ile elde edilen hasta sayıları ($R_0 < 1$) 48
Şekil 4.7 γ parametresinin farklı değerleri için SIR modeli ile elde edilen hasta sayıları ($R_0 > 1$) 48
Şekil 4.8 SIR modelinden elde edilen çözümlerin %95 Güven Aralığı (Confidence Interval) 49
Şekil 4.9 Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan ve $SEIR$ modelinden elde edilen TB hasta sayısı verileri 51
Şekil 4.10 $SEIR$ modelinde yer alan Hassas (S(t)), Kuluçka Dönemi (E(t)), Hasta (I(t)) ve İyileşen (R(t)) popülasyon sınıflarının zamana göre değişimi 52

Şekil 4.11 Sağlık Bakanlığı TB hasta sayısı verileri ile $SEIR$ modelinden elde edilen çözümlerin arasındaki farkı gösteren rezidü grafiği 53
Şekil 4.12 β parametresinin farklı değerleri için $SEIR$ modeli ile elde edilen hasta sayıları ($R_0 < 1$) 54
Şekil 4.13 β parametresinin farklı değerleri için $SEIR$ modeli ile elde edilen hasta sayıları ($R_0 > 1$) 55
Şekil 4.14 γ parametresinin farklı değerleri için $SEIR$ modeli ile elde edilen hasta sayıları ($R_0 < 1$) 56
Şekil 4.15 γ parametresinin farklı değerleri için $SEIR$ modeli ile elde edilen hasta sayıları ($R_0 > 1$) 56
Şekil 4.16 $SEIR$ modelinden elde edilen çözümlerin %95 Güven Aralığı (Confidence Interval) 57
Şekil 4.17 Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan ve $BSEIR$ modelinden elde edilen TB hasta sayısı verileri 60
Şekil 4.18 $BSEIR$ modelinde yer alan B(t), S(t), E(t), I(t) ve R(t) popülasyon sınıflarının zamana göre değişimi 60
Şekil 4.19 Sağlık Bakanlığı TB hasta sayısı verileri ile $BSEIR$ modelinden elde edilen çözüm değerleri arasındaki farkı gösteren rezidü grafiği 62
Şekil 4.20 p parametresinin farklı değerleri için $BSEIR$ modelinden elde edilen hasta sayıları ($R_0 < 1$) 63
Şekil 4.21 k parametresinin farklı değerleri için $BSEIR$ modelinden elde edilen hasta sayıları ($R_0 < 1$) 63
Şekil 4.22 β parametresinin farklı değerleri için $BSEIR$ modelinden elde edilen hasta sayıları ($R_0 < 1$) 64
Şekil 4.23 γ parametresinin farklı değerleri için $BSEIR$ modelinden elde edilen hasta sayıları ($R_0 < 1$) 64
Şekil 4.24 γ parametresinin farklı değerleri için $BSEIR$ modelinden elde edilen hasta sayıları ($R_0 > 1$) 65
Şekil 4.25 BSEIR modelinden elde edilen çözümlerin %95 Güven Aralığı (Confidence Interval) 65
Şekil 4.26 Ele alınan üç modelden (SIR, $SEIR$ ve $BSEIR$) elde edilen hasta sayısının ve Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan hasta sayısının karşılaştırılması 66

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.1 Türkiye tüberküloz önleme faaliyetleri 5
Tablo 2.1 Popülasyon sınıfları ve anlamları 17
Tablo 2.2 Parametrelerin anlamları 17
Tablo 2.3 Bulaşıcı hastalıklar için elde edilen R_0 değerleri 25
Tablo 4.1 SIR modelinde kullanılan parametre ve başlangıç değerleri 42
Tablo 4.2 SIR modelinden elde edilen ve Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan TB verileri ve bu veriler arasındaki hata oranları 44
Tablo 4.3 $SEIR$ modelinde kullanılan parametre ve başlangıç değerleri 51
Tablo 4.4 $SEIR$ modelinden elde edilen ve Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan TB verileri ve bu veriler arasındaki hata oranları 53
Tablo 4.5 $BSEIR$ modelinde kullanılan parametre ve başlangıç değerleri . . . 59
Tablo 4.6 $BSEIR$ modelinden elde edilen TB hasta sayısı verileri ile Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan veriler ve aralarındaki hata oranları 61
Tablo 4.7 Modellerdeki parametrelerin R_0 değerine karşı duyarlılık indeksi . . 68

ÖZET

Tüberküloz Hastalığının Türkiye'deki Seyrinin SIR, SEIR, BSEIR Matematiksel Modelleri ile İncelenmesi

Yasin UCAKAN

Matematik Mühendisliği Anabilim Dalı
Doktora Tezi

Danışman: Doç. Dr. Kevser KÖKLÜ

Beş bölümden oluşan bu tezin amacı, tarihteki en önemli salgın hastalıklardan biri olan tüberkülozun Türkiye üzerindeki etkisini SIR, $SEIR$ ve $BSEIR$ matematiksel modelleri ile analiz etmektir. İlk olarak SIR, $SEIR$ ve $BSEIR$ modellerinin kararlılık analizi yapılmıştır. Sonrasında ise Türkiye'deki tüberküloz hastalığı, her yıl Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan verem savaş raporlarından alınan veriler kullanılarak SIR, $SEIR$ ve $BSEIR$ matematiksel modelleri ile detaylı olarak incelenmiştir. Bu üç modelden elde edilen sonuçların doğruluğunu teyit etmek için hata oranları hesaplanmıştır. Ayrıca Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan tüberküloz hasta sayısı verileri ile elde ettiğimiz çözümlerin arasındaki farkı gösteren grafikler ve güven aralıkları çizilmiştir. Her üç modelin özellikleri, sağladıkları bilgiler ve kullanıldığı durumlar tartışılmıştır. Bu modeller arasında aşı parametresini içeren model en iyi sonucu verdiği için aşılamanın virüsün yayılımına olan etkisi de ilgi alanlarımızdan biri olmuştur.

Türkiye'deki tüberküloz hastalığını incelemek için ele alınan SIR, $SEIR$ ve $BSEIR$ matematiksel modellerinde yer alan parametrelerin etkinliğinin detaylı analizi yapılmıştır. Bu parametrelerin temel çoğalma sayısı (R_0) ve hasta sayısı üzerindeki etkisi hakkında önemli bilgilere yer verilmiştir. Son yıllarda Türkiye'ye yönelik göçün ve COVİD-19 salgınının, tüberkülozun yayılmasında oluşturabileceği etkiye vurgu yapılmıştır. Son olarak bu çalışmada yer alan analizler ve öngörüleri gösteren sonuçlardan bahsedilmiş, ele alınan matematiksel modellerin karşılaştırılmasına yer verilmiştir. Tüberküloz ile ilgili çalışmaların artırılarak devam edilmesine yönelik önerilerde bulunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, matematiksel modelleme, salgın hastalıklar, kararlılık analizi, temel çoğalma sayısı

ABSTRACT

Analysing of Tuberculosis in Turkey Through SIR, SEIR and BSEIR Mathematical Models

Yasin UCAKAN

Department of Mathematical Engineering
Doctor of Philosophy Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Kevser KÖKLÜ

The aim of this thesis, which consists of five chapters, is to analyze the impact of tuberculosis, one of the most important epidemic diseases in history, on Turkey using SIR, $SEIR$ and $BSEIR$ mathematical models. Firstly, stability analysis of SIR, $SEIR$ and $BSEIR$ models were performed. Afterwards, tuberculosis disease in Turkey was examined in detail with the mathematical models SIR, $SEIR$ and $BSEIR$ using the data obtained from the tuberculosis control reports published by the Ministry of Health of the Republic of Turkey every year. Error rates were calculated to confirm the accuracy of the results obtained from these three models. In addition, graphs showing the difference between the number of tuberculosis patients published by the Ministry of Health and the solutions we obtained and confidence intervals were drawn. The features of all three models, the information they provide and the situations in which they are used are discussed. Among these models, the effect of vaccination on the spread of the virus has been one of our areas of interest, since the model that includes the vaccine parameter gives the best results.

SIR, which was discussed to examine tuberculosis disease in Turkey, a detailed analysis of the effectiveness of the parameters in the $SEIR$ and $BSEIR$ mathematical models has been made. Important information about the effect of these parameters on the baseline proliferation number (R_0) and the number of patients is provided. In recent years, the impact of migration to Turkey and the COVID-19 epidemic on the spread of tuberculosis has been emphasized. Finally, the analyzes in this study and the results showing the predictions are mentioned, and the comparison of the mathematical models discussed is provided. Suggestions are made to increase and continue the

studies on tuberculosis.

Keywords: Tuberculosis, mathematical modeling, epidemics, stability analysis, basic reproduction number

1
GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

1.1.1 Salgın Hastalıkların Tarihi

Salgın hastalık, hastalığa sebep olan bir enfeksiyon etkeninin duyarlı canlıya geçmesi ile ortaya çıkan bulaşıcı hastalıkların çok sayıda canlıda hastalık oluşturması olarak tanımlanmıştır. Eski Yunancada pan (tüm), demos (insanlar) köklerinden meydana gelen pandemi terimi, geniş bir alanda etkisini gösteren salgın hastalıkların genel ismidir [1].

İnsanlık için tarih boyunca büyük bir sorun olan pandemiler, birçok kişinin ölümüne neden olmuş, yenilmez denen orduları durdurmuştur. Tarımın başlaması ve hayvanların evcilleştirilmesi ile birlikte vahşi toprakların azalması sivrisinekleri, keneleri ve fareleri insanlarla iç içe yaşamaya mecbur bırakmıştır. Tifüs, sıtma, veba ve tularemi gibi hastalıklar da bu hayvanlar ile birlikte gelmiştir. Binlerce insanın bir arada yaşadığı kentler ortaya çıkınca toplu ölümler de çoğalmıştır. Bulaşıcı hastalıklar, gelişen ve değişen toplumsal hayat biçimleriyle birlikte daha kolay ve hızlı yayılma imkânı bulmuştur. Veba, kolera, verem ve günümüzde başa çıkmaya çalıştığımız COVID-19 salgını şu ana kadar tespit edilen en önemli salgınlardır. Ölümcül etkilerinin yanı sıra, salgın hastalıkların demografik, ekonomik ve siyasal sonuçları dünya üzerinde çok önemli etki oluşturmuştur ve bu süreç devam etmektedir. 17. yüzyılın başında, iş gücü azaldığı için milyonlarca Afrikalı kölenin Amerika kıtasına taşınması sonucu Amerika'da büyük kayıplara yol açan "çiçek hastalığı" bu duruma önemli bir örnektir. Günümüzde ise tüm dünyaya etki eden COVID-19, salgın hastalıkların insan yaşamanı ne kadar etkilediğini göstermesi açısından önemli bir gelişme olmuştur.

Varlığı neredeyse insanlık tarihi kadar eski olan TB'nin (tüberküloz / verem / ince hastalık / Tbc) izleri, arkeolojik araştırmalarda 6000 yıllık insan iskeletinde rastlanmıştır ve hâlâ dünya üzerinde birçok insan bu hastalık sebebiyle can vermektedir.

Tarihin önemli bir diğer salgını "veba" hastalığı, üç farklı zamanda dünya üzerinde büyük kayıplara yol açmıştır. Bunlardan birincisi MS 542 yılında Konstantinapolis'te başlayıp 8. yüzyılın ortalarına kadar gelişim göstermiştir. İkincisi, "kara ölüm" olarak bilinen 1347-1352 yılları arasında en şiddetli etkisini gösteren ve sonraki yıllarda da devam eden veba salgınıdır. Üçüncüsü ise 1896-1914 yılları arasında gerçekleşmiştir ve Mançurya'da 1910-1911 yıllarında 60.000 kişinin ölümüne sebep olmuştur [2]. Vebanın tam olarak hayatımızdan çıktığı söylenemez. 2010-2015 yılları arasında 3.248 vaka görülmüştür ve 584 kişi veba hastalığı yüzünden yaşamlarını yitirmiştir. 1 Ağustos 2017 tarihinde Madagaskar'da büyük bir veba salgını başlamıştır ve 2.119 hastanın 171'i hayatını kaybetmiştir.

15. yüzyılda vebadan kısmen kurtulan dünyaya, bitlerin taşıdığı tifüs hastalığı yayılmaya başladı. Temiz olmayan ortamlarda ve hastanelerde çoğaldığı için "hastane ateşi" ya da "hapishane ateşi" olarak isim verenler de oldu. 1878 yılında Osmanlı ile Rus birlikleri arasında yapılan savaşta her iki orduda birden ortaya çıkan tifüs salgını 40.000 askerin ölümüne neden oldu [1].

En eski salgınlardan biri olan çiçek hastalığının ilk kayıtlı örneğine MÖ 1350 yılında Mısır ile Hitit arasındaki savaşta rastlanmıştır. Çiçek hastalığı; Arapların Avrupa'ya yayılması, Amerika kıtasındaki kolonizasyon, haçlı seferleri ve Karayip Bölgesi'ne yerleşim ile tüm dünyaya yayılmıştır. Bu hastalığın ölüm oranı %10 ile %50 arasındadır ve çok sayıda ölüme yol açmıştır.

Tarihte önemli bir yer edinmiş bir diğer salgın hastalık ise koleradır. Kolera salgını Portekiz'de bulunan Ganj Nehri'nde 1543'te görülmüştür ve dünya tarihinde yedi farklı zamanda pandemi olarak kayda geçirilmiştir. Bunlardan en etkili olanı 1918-1919 yıllarında yarım milyon insanın ölümüne neden olmuştur.

1976'da Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde karşılaşılan HIV/AIDS hastalığı 35 milyondan fazla insanın ölümüne sebep olmuştur [3]. Yaklaşık 1.8 milyon kişinin 2017'de HIV enfeksiyonuna yakalandığı, 930 bin kişinin AIDS ile ilişkili hastalıklar nedeni ile öldüğü belirtilmektedir [3]. Her yıl yaklaşık olarak bir milyon kişi AIDS hastalığı sebebiyle yaşamını yitirmektedir. Daha çok Afrika'da, çocuklarda ve 15-25 yaş aralığındaki kadınlarda görülmektedir.

Sıtma sivrisineklerden bulaşan bir salgın hastalıktır. Günümüzde tıbbın babası olarak kabul edilen Hipokrat, "Salgın Hastalıklar" isimli eserinde sıtmanın bazı çeşitlerine yer vermiştir [4]. Her ne kadar etkisini kaybetse de Afrika'da 213 milyon olmak üzere toplamda yaklaşık 228 milyon sıtma vakası görülmüştür [5]. Ülkemizde ise bu hastalık özellikle Güneydoğu Anadolu'da görülmeye devam etmektedir [6].

21. yüzyıla gelindiğinde ise koronavirüs kaynaklı salgınlar bütün dünyayı etkiler hâle gelmiştir. Günümüzde birçok ölüme sebebiyet veren COVID-19 koronavirüs kaynaklı bir salgın hastalıktır. COVID-19 haricinde son yirmi yılda iki koronavirüs salgını olmuştur: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs (SARS-CoV) ve Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüs (MERS-CoV). 2002-2003 yılları arasında süren SARS salgını ilk olarak Hong Kong'da görülmüştür [7]. 37 ülkeye yayılan hastalık %50 oranında 65 yaş üstünü etkilemiştir. Dünya çapında 8.422 vaka tespit edilmiş ve 916 ölüm görülmüştür. İlk vaka 2012 yılında Ürdün'de olduğu gözlemlenen MERS salgın hastalığı, ülke dışından bir kişinin hastalığı yayması ile birlikte 2015 yılında Kore Cumhuriyeti'inde gözükmüştür [8].

COVID-19, 12 Ocak 2020'de DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARSCoV-2) olarak tanımlanan yeni bir koronavirüsten kaynaklanmaktadır [9]. Dünya üzerinde çok büyük bir etki oluşturan COVID-19 pandemisi, Türkiye için de önemli zorluklara sebep olmuştur. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, 10 Mart 2020'de ilk COVID-19 vakasını ilan etmiştir. 23 Şubat 2020'de kısmi seyahat kısıtlamaları getirilmiş ve Türkiye'ye gelen kişiler 14 gün boyunca tecrit edilmiştir. 16 Mart 2020'de kısıtlamalar sıkılaştırılmıştır. Okullar ve üniversiteler uzaktan eğitime geçmiştir, kronik hastalığı bulunanlara ve 60 yaşın üzerindeki yaşlılara idari izin verilmiştir [10]. Sağlık Bakanlığı, hastalığın yayılmasını kontrol etmek, sosyal ve ekonomik faktörlerin dengesini korumak için kısmi karantina uygulamasına karar vermiştir. 21 Mart 2020'de 65 yaş ve üzeri yaşlılara, 3 Nisan 2020'de ise 20 yaşın altındakilere sokağa çıkma yasağı getirilmiştir. Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) resmî demografi raporuna göre bu iki yaş grubu Türkiye'nin toplam nüfusunun (83.154.997) yaklaşık %33'ünü oluşturmaktadır [11]. COVID-19 salgını etkisini kaybedene kadar hem Türkiye'de hem de dünyada güçlü tedbirler alınması gereken bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Salgın hastalıkların tarihte ve günümüzde önemli bir yere sahip olduğu aşikârdır. Diğer salgın hastalıklara kıyasla TB'nin çok eski zamandan bu yana etkisini kaybetmemiş olması TB'ye olan ilginin artarak devam etmesine ve önleme faaliyetlerinin ciddiyetle yürütülmesine sebep olmuştur. Türk Toraks Derneğinin hazırladığı [12] "En Büyük Pandemi: Bitmeyen Tüberküloz Salgını" başlıklı yazısında, TB'yi önleme çalışmalarında son 12 yılda katedilen ilerlemenin COVID-19 salgını sebebiyle 12 ayda ortadan kalktığı belirtilmektedir. Şimdi çalışmamızın ana konusu ve geçmişten günümüze dünyanın en önemli salgını olan TB'yi daha yakından tanıyalım.

1.1.2 Tüberküloz (TB / Verem / İnce Hastalık)

TB, "Mycobacterium tuberculosis" isimli basilin neden olduğu, solunum yolu ile bulaşan ve tüm organlara tutunabilen, tedavi edilmediğinde ölümle sonuçlanması neredeyse kesin bir hastalıktır. Yaklaşık 2500 yıl önce MÖ (460-377) yaşamış olan Hipokrat, veremin 18-35 yaşlarındaki kişilerde daha fazla görüldüğünü kitabında yazmıştır [13]. Yakın tarihe gelindiğinde ise 1600'lü yıllarda başlayıp iki yüzyıl süren TB salgını sonucu 19. yüzyılın Avrupa'sında nüfusun %70'inin veremli olduğu düşünülmektedir. Hastaları solgun bir hâle getiren TB için Avrupa "beyaz veba" tabirini kullanmıştır [4]. Hassas, romantik ve sanatçı kişiliğe sahip kişilerde (Moilere, Frederic Chopin, Dostoyevski, Anton Çehov, Franz Kafka... gibi) daha sık görülmesi sebebiyle ülkemizde ince hastalık olarak tanınmıştır. Dr. Rene Laennec 1816'da yaptığı bir çalışmada 900 otopsi materyalini değerlendirerek TB'nin vücutta her yeri tutabileceğini göstermiştir. Kendisi de çalışma arkadaşları da veremden hayatını kaybetmiştir. Mycobacterium tuberculosis basili 24 Mart 1882 günü Alman Mikrobiyolog Robert Koch (1843-1910) tarafından keşfedilmiştir ve R. Koch bu buluşla 1905'te Nobel Tıp Ödülü'nü almıştır. Dünya Sağlık Örgütünün önerisiyle 1996'dan bu yana 24 Mart Dünya Tüberküloz Günü olarak kutlanmaktadır. TB uzun inkübasyon dönemine (enfeksiyon etkeninin vücuda girişinden hastalık belirtilerinin ortaya çıkışına kadar geçen süre) sahip ve bulaşması çok kolay olmayan bir hastalıktır. İki Fransız bilim adamı Albert Calmette (1862-1933) ve Camille Guerin (1872-1961), bovin tip basilleri sadece gliserinli ve safralı patates üzerinde 230 defa kültürden kültüre aktararak 13 senelik bir sürede üretmişlerdir. BCG (Bacille Calmette-Guerin) adı verilen aşı, ilk defa Fransa'da 1921 yılında insanlar üzerinde denenmiştir. Başarılı bulunan bu aşı diğer ülkelere de ulaştırılmıştır.

1950'lere kadar Avrupa ve Amerika'da oldukça yaygın olan TB salgını, aşının etkisiyle birlikte etkili tanı, tedavi ve kontrol önlemleri ile gerilemiştir. 1991'den beri TB kontrolü dünyada "Doğrudan Gözetimli Tedavi (DGT) Stratejisi" ile sürdürülmektedir. 1960'ta 100.000'de 177 olan TB insidansı 2002'de 100.000'de 24'e [14], 2010 yılı itibariyle de 22,5'e düşmüştür [15]. TB'ye karşı başlatılan savaşın sonucu olarak 2000 yılından bu yana yaklaşık 63 milyon insanın TB'den ölmesi önlenmiştir. TB'nin günümüzde Asya ve Afrika ülkelerinde daha çok görüldüğü bilinmektedir fakat ülkeler arası ilişkilerin her geçen gün daha çok artması tüm dünyayı riske sokmaktadır. 2019'a gelindiğinde ise COVİD-19'un küresel verem savaşına olumsuz etkisi büyük olmuştur. COVİD-19 salgını sebebiyle TB hastalarına ulaşmak daha güç hâle gelmiştir, tedavi hızı yavaşlamıştır ve tedavi hizmetleri aksamıştır. Dünya genelinde TB tanı ve tedavisinde %20 civarında düşüş meydana gelmiştir. Bunlara ek olarak COVİD-19 salgını için birçok aşı bulunmasına rağmen TB'nin yüz yıl önce bulunan tek aşısı vardır ve bu aşı erişkinlerde istenildiği derecede etkin değildir. TB'nin tedavisi konusunda

uzun süredir yeni bir gelişme yoktur ve tedavide kullanılan ilaçlara karşı hastalığın direnci artmaktadır. Tüm bu durumlar TB'ye daha fazla önem verilmesi ve yapılan çalışmaların artması gerektiğini göstermektedir. Şimdi TB'nin Türkiye'deki seyrinden bahsedelim.

19. yüzyılın ortalarında Osmanlı Devleti TB'den ciddi şekilde etkilenmiştir. 1839'da Sultan 2. Mahmut ve 1861'de Sultan Abdulmecit TB nedeniyle vefat etmiştir. TB, Birinci Dünya Savaşı'nın getirdiği yoksullukla Anadolu'ya yayılmıştır [16]. 1950'den önceki dönemde ölüme en çok neden olan hastalıktır. Büyük kentlerde ölüm oranı 100 binde 250'den daha büyük olmuştur. İstanbul'da veremli çocuklar için açılan Şişli Etfal Hastanesi Türkiye'de verem ile ilgili yapılan ilk çalışmalardandır. Burada, hastanenin isminde yer alan "Etfal" kelimesi Arapçada çocuk manasına gelen "tıfıl" kelimesinin çoğuludur. Günümüze kadar yapılan en önemli çalışmalar tablo 1.1'de listelenmiştir [14, 17].

Tablo 1.1 Türkiye tüberküloz önleme faaliyetleri

Faaliyet	**Yıl**
İstanbul Şişli Etfal Hastanesinin açılması	1906
İstanbul Verem Savaş Derneğinin (VSD) kurulması	1918
Anadolu'da çok sayıda VSD açılması	1919 - Günümüz
Heybeliada Senatoryumu	1924
Umumi Hıfzısıhha Kanunu	1930
Ulusal Verem Savaş Derneğinin kurulması	1948
5368 sayılı "Verem Savaş Kanunu" çıkarılması	1949
BCG aşı kampanyaları (9 kez kitlesel aşılama)	1953 - 1980
Türkiye Ulusal Verem Savaşı Dernekleri Federasyonu	1987
Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisine Başlanması	2005

Türkiye'de veremle mücadeleye yönelik erken tanı ve tedavi, temaslıları teşhis etme, koruyucu yöntemler gibi kapsamlı bir program sürdürülmektedir. Fakat Türkiye'nin jeopolitik konumu ve çok fazla göçmen alması her zaman salgın riskini canlı tutmaktadır. Özellikle 2011 yılından itibaren Suriye'den gelen göçmenlerin çok sayıda olması sağlık bilgilerinin kayıt altına alınmasını zorlaştırmaktadır. 2016 yılına kadar T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan verem savaş raporlarında Suriyeli göçmenler için fazla veriye rastlanmamaktadır. 2016'dan sonra ise Türkiye'de yaşayan Suriye göçmenlerinin TB verilerine daha detaylı yer verilmiştir. Fakat tüm bu veriler sadece tespit edilen hasta sayılarını yansıtmaktadır. TB tespit edilememiş Suriye göçmenlerinin de olma ihtimali göz ardı edilmemelidir.

Son yıllarda baş gösteren COVİD-19 salgını da TB önleme çalışmalarını olumsuz bir şekilde etkilemiştir. Yapılan hasta ve temaslı muayene sayısı, korumaya alınan kişi sayısı ve bakteriyolojik inceleme sayıları %40 gibi yüksek bir oranla azalmıştır [12].

COVİD-19 salgını TB hastalarının sağlık kurumlarına geç başvurmasına (ya da hiç başvurmamasına), çok sayıda sağlık personelinin filyasyon için görevlendirilmesine, TB hastalarına yeterli imkânlar sunulamamasına neden olmaktadır. Bununla beraber, TB hastalarının takibinin yeteri kadar yapılamaması en önemli sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Türkiye'deki TB'nin 2020 yılı verileri henüz açıklanmadığı için COVİD-19 salgınının TB üzerine etkisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Tüm bu sebeplerden ötürü Türkiye'de TB araştırma ve önleme stratejilerinin geliştirilmesine devam edilmelidir.

1.1.3 Salgın Hastalıklarda Matematiksel Modellemenin Yeri ve Önemi

Bu bölümde ve sonraki bölümlerde sıkça kullanacağımız epidemiyoloji kelimesi, hastalıkların meydana gelmesinden ve yayılmasından sorumlu etkenlerin araştırılması amacına yönelik bir çalışma alanı olarak tanımlanır [18]. Epidemiyolojide kullanılan matematiksel yöntemler salgın hastalığı analiz etmede, seyrini tahmin etmede ve salgın hastalığın yayılımını etkileyen unsurları tespit etmede kullanılan önemli bir araçtır. Salgın hastalıklar salgın olmayan hastalıklara oranla daha basit süreçler içerdiğinden matematiksel modelleme mümkün olabilmektedir. Matematiksel modeller salgının tekrarı, yayılımı, hastalık veya ölüm sayısındaki değişmelerle ilgili öngörüde bulunma amacını taşımaktadır [19]. Bu öngörüler, hastalığın kontrol altına alınması için gereken önlemlerin etkisi, olası aşı uygulamasının hangi yaş grubuna veya hangi bölgede yer alan insanlara yapılmasının daha etkili olabileceği gibi durumları da içerir. Salgının dinamiklerini oluşturan genel niteliklerinin tespit edilmesi, karmaşık yapıda olan verilerin tanımlanması, doğrudan ölçülmesi mümkün olmayan faktörlerin tahmin edilmesi, olası sıkıntıların öngörülmesi ve en uygun deney tasarımının seçilmesi, matematiksel modellerin epidemiyolojideki en önemli rolleri arasında yer almaktadır [20]. Herhangi bir deney yapılmasının mümkün olmadığı durumlarda güçlü öngörüler sunan matematiksel modellerin, pandemilerle başa çıkma stratejileri açısından önemi çok büyüktür [21].

Matematiksel epidemiyolojide karşımıza çıkan ilk çalışma Daniel Bernouilli tarafından 1760'ta yapılan çiçek (smalpoks) salgını modeli olsa da günümüz çalışmalarının da temelini oluşturan çalışmalar 1900-1935 yılları arasında kaleme alınmıştır. 21. yüzyıla gelindiğinde ise 2001 yılında Birleşik Krallık'ta baş gösteren ayak ve ağız (şap) hastalığı salgını, enflüanzalar (gripler) [21], A/H1N1 ve 2002-2003 yılları arasında etkisini gösteren SARS salgınında matematiksel modeller sağlık politikaları yöneticilerine önemli ölçüde ışık tutmuşlardır. Son yıllarda dünyayı kasıp kavuran COVID-19 salgını için birçok çalışma yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir. Başta İtalya [22], Güney Afrika [23], Çin [24, 25], Kore [26], Hindistan [27–30], Brezilya

[31], Nijerya [32] ve Türkiye [33–36] olmak üzere bölgesel olarak yapılan çalışmalar, salgının bu ülkelerdeki yayılımı hakkında bize önemli çıkarımlar sunmaktadır.

1.1.4 Salgın Hastalıkların Dinamiklerini İnceleyen SIR, $SEIR$ ve $BSEIR$ Matematik Modellerine Tarihsel Bir Bakış

Matematiksel modeller genellikle insan popülasyonundaki parazit, bakteri ve virüs kaynaklı patojenleri keşfetmeye yönelik çalışmalar ile enfeksiyon yayılım hızı, ilaç direnci, tedavi ile aşılamanın etkileri ve epidemik eğilimler gibi önemli konular üzerinde durmaktadır. Literatürü taradığımızda üzerinde inceleme yapılan hastalıklar genellikle veba, bel soğukluğu, HIV/AIDS, çiçek hastalığı, TB ve grip olmasına rağmen diğer hastalıklar üzerine yapılan çalışmalar da azımsanmayacak kadar çoktur. Matematiksel epidemiyoloji çalışmalarında çoğunlukla matematiğin aşağıdaki dallarından yararlanılmaktadır:

- Diferansiyel denklemler,
- Fark denklemleri,
- Optimal kontrol teori [37],
- Dinamik karar modelleri [38],
- Simülasyon,
- Optimizasyon,
- Bulanık mantık ve set teorisi [39],
- Yöneylem araştırması teknikleri, [40]
- Probabilistik modeller,
- Stokastik süreçler.

Ayrıca veri madenciliği, istatistik gibi disiplinlere ait yöntemler de matematiksel modellerin analizinde yardımcı olabilmektedir.

İlk popülasyon modeli, tavşanların popülasyonunu incelemek amacıyla Fibonacci tarafından ikinci mertebeden bir fark denklemi oluşturularak tasarlanmıştır. Bu denklem şöyledir:

$$F(n) = F(n-1) + F(n-2),\ n = 2,3,4,\ldots,\ F(1) = F(2) = 1 \tag{1.1}$$

Gerçek yaşam ile pek örtüşmeyen bu modelde bir dişi tavşanın her ay biri dişi, biri erkek olmak üzere çift yavruladığı varsayılmıştır. Çalışmanın en büyük önemi, bu alanda karşılaştığımız ilk örnek olmasıdır [41]. Matematiksel modellemede salgın hastalıklar üzerine yapılan ilk çalışma ise Daniel Bernouilli'nin 1760'taki çiçek (smalpoks) salgını modeli olarak bilinmektedir [42]. 20. yüzyıldan itibaren salgın hastalıkların matematiksel modellemesine olan ilgi artarak devam etmektedir. 1906 yılında W. H. Hamer, kızamık hastalığının sık sık tekrarlanmasını ele almıştır ve bu durumu ayrık zaman modelini oluşturarak analiz etmiştir [43]. İlerleyen yıllarda sıtmanın (malaria) yayılmasını araştıran Sir Ronald Ross, bu çalışmalarıyla [44–46] tıp dalında ikinci Nobel Ödülü'nün sahibi oldu. Bu dönemde yapılan bazı önemli çalışmalar [47–50]'de yer almaktadır. 1927 yılına gelindiğinde ise Kermack ve Mckendrick, "eşik değeri" barındıran bir matematiksel model geliştirmiştir [51]. Bu eşik değeri sayesinde salgın hastalığın yayılım hızını belirleme noktasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. SIR (Susceptible - Infected - Recovery) matematiksel modeli olarak bilinen bu yaklaşım, birçok araştırmacının farklı hastalıklara farklı modeller oluşturmasına öncülük etmiştir [52–57]. Günümüz çalışmalarına temel olacak çalışmaları ise [58–64]'te bulabiliriz.

SIR modelinin biraz daha kapsamlı hâli olan $SEIR$ (Susceptible - Exposed - Infected - Recovery) matematiksel modeli, bireyin enfekte olduğu ama hastalık belirtileri göstermediği ve başkalarına hastalığı bulaştırmadığı dönem olarak nitelendirilen "kuluçka" dönemini göz önünde bulundurur [65–67]. $SEIR$ matematiksel modeli ile ilgili ilk çalışmalardan biri Aron ve Schwartz'a aittir [68]. Bu çalışmada salgın hastalığın yayılımında mevsimlerin etkisine vurgu yapılmıştır. E. A. Newton ve P. A. Reiter, "Dang humması" isimli hastalığın davranışını analiz etmek için bir $SEIR$ modeli geliştirmişlerdir [69]. Sabit olmayan nüfus sınıfını göz önünde bulunduran M. Y. Li ve arkadaşları, $SEIR$ modelinin global dinamikleri üzerine çalışmışlardır [70].

Şimdi de yaygın olarak $SEIR$ matematiksel modeli ile analiz edilen TB ile ilgili yapılan çalışmalara göz atalım: C. Castillo-Chavez ve Z. Feng, TB'nin dinamiklerini analiz etmek üzere dört farklı model ile çalışmışlardır [71]. G. Röst ve J. Wu, enfeksiyon hızının yaşa bağlı gecikmesini göz önünde bulunduran yeni bir $SEIR$ modeli ortaya sürmüşlerdir [72]. $SEIR$ salgın modelini kullanarak Gana'da bulunan Amnesia Batı Bölgesi'ndeki TB'nin analizi, "Gana'nın Amansie West Bölgesi'nde tüberkülozun yaygınlığını ve bulaşma dinamiklerini tahmin etmek için geliştirilen matematiksel bir model" çalışmasında bulunabilir [73]. TB'nin kontrol stratejilerinin $SEIR$ modelinden yararlanarak maliyet hesaplarının yapılması Y. Yang ve arkadaşlarının [74] çalışmasında görülebilir. S. Side ve arkadaşları TB hastalığını SIR ve $SEIR$ modelleri ile analiz ederken Lyapunov fonksiyon metodundan yararlanmışlardır [75]. Aynı çalışmada varlık teorimini ve denge fazı teoremini inşa etmişlerdir. J. Zhang ve

arkadaşları $SEIR$ modeline yeni bir sınıf ekleyerek 2005-2012 yılları arasında Çin'deki TB hasta sayısı verilerini bu modele uyarlamışlardır (fitted)c [76]. Xu ve arkadaşları Çin'in bir eyaleti olan Guandong'taki hastalığın kontrolü ve önlenmesi için $SEIR$ bazlı yeni bir model üzerine çalışmışlardır [77]. TB'nin modellenmesi üzerine birçok bilim adamı çalışmalar yapmıştır ve global kararlılık analizlerini ortaya koymuşlardır [78–80].

TB'nin yayılmasını önlemede ve kontrol altına almada en önemli faktörlerden biri aşıdır. 1921'den beri Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşısı bu hastalığın önlenmesinde en etkili faktörlerden biri olmuştur. BCG aşısının çocuklarda bazı ciddi TB tiplerinin (örneğin menenjit) önlenmesinde yaklaşık % 75 koruyucu etkinliğe sahip olduğu gözlemlenmiştir [81]. BCG şu anda Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) Genişletilmiş Bağışıklama Programının (EPI) bir parçası olarak yüksek riskli popülasyonlarda yeni doğanlara uygulanmaktadır [82]. Daha doğru tahminlerde bulunmak için matematiksel modellere aşılamanın dahil edilmesi oldukça önem kazanmıştır [83–85]. S. Liu ve arkadaşları, sürekli aşılama ve dönemsel aşılamanın kombinasyonu olan karma bir aşılama stratejisini içeren $BSEIR$ (BCG Vaccinated - Susceptible - Exposed - Infected - Recovery) modelini önermişlerdir [86]. Tedavi, göç ve aşılamayı içeren yeni bir matematiksel modeli E. S. Adeleye bir çalışmada [87] bizlere sunmuştur. Y. M. Rangkuti ve arkadaşları, $SEIR$ modeline aşılama parametresi eklenerek oluşturulan $VSEIR$ modelini kullanarak Kuzey Sumatera Endonezya'da hastalığın yayılması konusunda öngörüde bulunmuşlardır [88]. A.O. Egonmwan ve D. Okuonghae ise bir popülasyonda bebeklerin ve çocukların aşılanmasını, TB'nin bulaşma dinamiklerine dahil eden matematiksel bir model ortaya koymuşlardır [89].

Salgın hastalıkların çoğu, model parametreleri ve durum değişkenlerine göre doğrusal olmayan diferansiyel denklem sistemleri tarafından modellenmiştir. Bu modellerde temel sorun, modelin davranışını gerçekçi bir şekilde tanımlayan parametreleri belirlemektir. Genellikle bu parametreler doğrusal olmayan optimizasyon teknikleri kullanılarak ayarlanır. Parametrelerin elde edilmesi ve dolayısıyla R_0 ın (temel çoğalma sayısı) hesaplanması salgın hastalıkların analizinde büyük öneme sahiptir. Bundan sonra sıkça kullanacağımız R_0 sayısının anlamı enfekte bir kişinin hastalığı boyunca sebep olduğu ikincil vaka sayısı olarak açıklanmaktadır.

1.2 Orijinal Katkı

Türkiye'de TB'nin yayılmasını açıklamak için başarıyla kullanılmış bazı çalışmalar [90–92] olsa da bu çalışmalarda doğum ve ölüm oranları, kuluçka dönemi sınıfı ve aşılama gibi çok önemli faktörlerin yokluğu bizi bu eksiklikleri gidermeye yönlendirmiştir.

Daha gerçekçi tahminler elde etmek için Türkiye'deki TB üç farklı matematiksel modelle (SIR, $SEIR$ ve $BSEIR$) analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçların doğruluğunu teyit etmek için hata oranları hesaplanmış ve güven aralıkları çizilmiştir. Her üç modelin özellikleri, sağladıkları bilgiler ve kullanıldığı durumlar tartışılmıştır. Bu modeller arasında aşı parametresini içeren model en iyi sonucu verdiği için aşılamanın virüsün yayılımına olan etkisi temel ilgi alanlarımızdan biri olmuştur.

Türkiye'deki TB hastalığını incelemek için ele alınan modellerde yer alan parametrelerin etkinliğinin detaylı analizi yapılmış, hastalığın seyri hakkındaki geniş bilgi elde edilmiş ve yapılan çalışmanın COVİD-19 salgınına uyarlanabileceği gözlemlenmiştir [93].

1.3 Tezin Amacı

Dünya tarihinde önemli bir yer tutan tüberkülozun Türkiye üzerindeki etkisini matematiksel modeller yardımıyla incelemek ve yayılımı ile ilgili öngörülerde bulunmak, matematiksel modellerin etkinliğini karşılaştırmak, modellerde yer alan parametrelerin etkinliğini araştırmak, TB'nin ve aşı faktörünün önemine vurgu yapmak, COVİD-19'un TB üzerinde olumsuz etkilerine vurgu yapmak, yeni karşılaşılacak salgın hastalıklara matematiksel modelleri uyarlayabilmek bu tezin en önemli amaçlarıdır.

İlk olarak SIR modeline ölüm oranı ve ölüm oranına eşit bir doğum oranı eklenerek hastalığın yayılış süreci analiz edilmiştir [94]. $SEIR$ modelinde popülasyona, enfeksiyon kapmış bir bireyin bulaşıcı hâle gelmesi için belirli bir süre anlamına gelen inkübasyon süresi (kuluçka dönemi) dahil edilmiştir [95]. $BSEIR$ modelinde ise BCG aşılama tedavisi yoluyla TB'nin yayılmasının kontrolü araştırılmıştır [96]. Model parametreleri T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı tarafından raporlanan TB hasta sayısı verilerine uyarlanarak belirlenmiştir [97–107]. Elde edilen sonuçlar ile üç modelin tümü için temel çoğalma sayısının $R_0 < 1$ olduğu sonucuna varılmıştır. Bu durum her ne kadar Türkiye'deki hastalığın endişe verici boyutta olmadığı anlamına gelse de yukarıda belirtilen sebepler ve hasta sayılarındaki düşüşün yeterli derecede olmamasından dolayı kontrol stratejilerine devam edilmelidir. Hastalıktan bağımsız denge ve endemik denge noktalarının kararlılık analizi her üç model için de incelenmiştir. Model parametrelerinin duyarlılık analizleri yapılmıştır, simülasyon sonuçları ve %95 güven aralığı tahmin grafikleri sunulmuştur. Hesaplamalar, üç modelin de ürettiği tahminlerin raporlanan verilere çok iyi yaklaştığını göstermektedir. Ayrıca bu çalışma, aşılama faktörünü içeren modelin ($BSEIR$) diğer modellerden (SIR, $SEIR$) daha gerçekçi yaklaşımlar

sunduğunu vurgulamaktadır [93].

2
MATEMATİKSEL MODELLEMELERE GENEL BİR BAKIŞ

2.1 Matematiksel Modellemede Kullanılan Önemli Tanım ve Teoremler

Tanım 2.1. $U = \begin{bmatrix} u_1 \\ \vdots \\ u_n \end{bmatrix}$, $\mathbb{R}^n$ de bir vektör uzayı olsun. $t \in \mathbb{R}$ ve $F(U,t)$ bir vektör alanı olmak üzere

$$\frac{dU}{dt} = F(U,t) \tag{2.1}$$

denklem sistemine birinci mertebeden diferansiyel denklem sistemi denir. Eşitliğin sağ tarafı açık bir şekilde t ye bağlı değilse (2.1) sistemi, otonom diferansiyel denklem sistemi olarak isimlendirilir [108].

Tanım 2.2 (**Başlangıç Değer Problemi**)**.** $U_0 \in \mathbb{R}^n$ olmak üzere $U(t_0) = U_0$ başlangıç şartını sağlayan (2.1) diferansiyel denklem sistemine, başlangıç değer problemi adı verilir [108].

Tanım 2.3 (**Denge Noktası**)**.** (2.1) diferansiyel denklem sisteminde $F(U^*) = 0$ eşitliğini sağlayan U^* çözümüne, sistemin kritik (sabit) noktası veya denge noktası denir [21].

Tanım 2.4 (**İnvaryant Küme**)**.** (2.1) diferansiyel denklem sisteminde $U^* = 0$ denge noktası olsun. $M \subset \mathbb{R}^n$ olmak üzere,

i. $U(0) \in M$ ise $U(t) \in M$, koşulu $\forall t \in \mathbb{R}$ için sağlanıyorsa M kümesi (2.1) sistemine göre invaryant,

ii. $U(0) \in M$ ise $U(t) \in M$, koşulu $\forall t \geq 0$ için sağlanıyorsa M kümesi (2.1) sistemine göre pozitif invaryanttır denir.

Lineer olmayan diferansiyel denklem sistemlerinde analitik çözüme ulaşmak bir hayli zordur. Bu gibi durumlarda nümerik çözümlere başvurulur. Bir başka yaklaşım ise

çözümlerin davranışlarının nitel durumunu analiz etmektir. Nitel durum analizi, denklemi çözmeden çözüm hakkında bilgi edinmektir [109]. Bunun için ise aşağıdaki sorulara cevap aramamız gerekir:

- Çözüm var mı? Varsa tek mi?
- Sistem kararlı mı?
- Parametrelerdeki değişim sistemi nasıl etkiler?
- Sistem herhangi bir periyodik çözüme sahip mi?
- Çözüm kararlı mı? Çözümlerin asimtotik davranışları nasıl?

Teorem 2.1. *(2.1) diferansiyel denklem sisteminde tanımlanan bir fonksiyon F olsun. $i = 1, ..., n$ olmak üzere $\frac{\partial F}{\partial u_i}$ fonksiyonları $(u_1, ..., u_n) \in \mathbb{R}^n$ için sürekli ise*

$$\begin{aligned} \frac{dU}{dt} &= F(U) \\ U(t_0) &= U_0 \end{aligned} \tag{2.2}$$

başlangıç değer probleminin tek bir çözümü mevcuttur [21].

$\mathbb{R}^n$ uzayında (2.1) sisteminin $U(t) = (u_1, \ldots, u_n)$ çözümü, sistemin bir yörüngesi (yolu ya da orbiti) olarak tanımlanan parametrik bir eğridir. Çözüm eğrisinin çizildiği $\mathbb{R}^n$ bölgesi; $n = 1$ için faz çizgisi, $n = 2$ için faz düzlemi, $n = 3$ için faz uzayı olarak isimlendirilir.

Tanım 2.5. (2.1) başlangıç değer probleminin denge noktası U^* ve çözümü $U(t)$ olsun. $\forall \varepsilon > 0$ ve $t > 0$ için, $||U(t) - U^*||_n < \varepsilon$ koşulunu sağlayan en az bir $\delta(\varepsilon) > 0$ sayısı bulunabilirse, (2.1) denklem sisteminin U^* denge noktası yerel kararlıdır. Eğer denge noktası yerel kararlı değilse bu denge noktasına kararsızdır denir [110].

Tanım 2.6. (2.1) sisteminin denge noktası U^* olsun. Eğer

- $||U_0 - U^*||_n < \delta$ olacak şekilde bir $\delta > 0$ değeri var
- U^* yerel kararlı

şartları sağlanırsa U^* denge noktasına yerel asimtotik kararlıdır denir [110].

Tanım 2.7. Birinci mertebeden, lineer olmayan, iki değişkenli

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= f(u, v) \\ \frac{dv}{dt} &= g(u, v) \end{aligned} \tag{2.3}$$

diferansiyel denklem sistemi için $f(u^*, v^*) = 0$ ve $g(u^*, v^*) = 0$ eşitliklerini sağlayan (u^*, v^*) noktası, denge noktası olsun. Ek olarak, f ve g fonksiyonları (u^*, v^*) noktasını içeren açık bir kümede sürekli ve ikinci mertebeden kısmi türevlere sahip olsun. (2.3) sistemine $x = u - u^*$, $y = v - v^*$ dönüşümü yapılırsa,

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f(u^*, v^*) + f_u(u^*, v^*)x + f_v(u^*, v^*)y + f_{uu}(u^*, v^*)\frac{x^2}{2} + \\ &\quad f_{uv}(u^*, v^*)xy + f_{vv}(u^*, v^*)\frac{y^2}{2} + \dots \\ \frac{dy}{dt} &= g(u^*, v^*) + g_u(u^*, v^*)x + g_v(u^*, v^*)y + g_{uu}(u^*, v^*)\frac{x^2}{2} + \\ &\quad g_{uv}(u^*, v^*)xy + g_{vv}(u^*, v^*)\frac{y^2}{2} + \dots\end{aligned} \tag{2.4}$$

diferansiyel denklem sistemi elde edilir. $Z = (x, y)^T$ ve denge noktasında hesaplanan jakobiyen matris $J = \begin{pmatrix} f_u(u,v) & f_v(u,v) \\ g_u(u,v) & g_v(u,v) \end{pmatrix}_{u=u^*, v=v^*}$ olmak üzere, (u^*, v^*) denge noktasındaki lineerleştirilmiş sistem,

$$\frac{dZ}{dt} = JZ \tag{2.5}$$

olarak yazılır. (2.5) lineer denklem sisteminin çözümlerinin sıfıra yaklaşması için gerek ve yeter koşul jakobiyen matrisinden elde edilen özdeğerlerin negatif reel kısma sahip olmasıdır [21].

Teorem 2.2 (**Routh-Hurwitz Kriteri**). *$\forall i (i = 1, \dots, n)$ için a_i reel sabitler olmak üzere*

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n$$

polinomuna ait $n-Hurwitz$ matrisleri: $H_1 = (a_1)$, $H_2 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix}$,

$H_3 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix}$, …, $H_n = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & \dots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & a_n \end{pmatrix}$ *olarak tanımlanır. $P(\lambda)$ polinomunun tüm kökleri negatif reel kısma sahiptir ancak ve ancak $i = 1, 2, \dots, n$ için $det(H_i) > 0$ dır. Bu kritere **Routh-Hurwitz kriteri** denir [21].*

$P(\lambda)$ polinomunda, polinomun derecelerine değer vererek ($n = 2, 3, 4$) Routh-Hurwitz kriteri aşağıdaki şekilde özetlenebilir;

$n = 2$ için $a_1 > 0$ ve $a_2 > 0$,
$n = 3$ için $a_1 > 0$, $a_3 > 0$ ve $a_1 a_2 > a_3$,
$n = 4$ için $a_1 > 0$, $a_3 > 0$, $a_4 > 0$, ve $a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_1^2 a_4$.

(2.5) diferansiyel denklem sistemini ele alalım. Routh-Hurwitz kriteri ($n = 2$ için) yardımıyla denilebilir ki, öz değerler negatif reel kısma sahiptir ancak ve ancak $\lambda^2 - Tr(J)\lambda + Det(J) = 0$ jakobiyen matrisinden elde edilen karakteristik polinomun katsayıları pozitiftir.

Teorem 2.3. *(2.3) sisteminde f ve g fonksiyonlarının (u^*, v^*) denge noktasını ihtiva eden bazı açık kümelerde birinci mertebeden kısmi türevlerinin sürekli olduğunu varsayalım. Denge noktasının jakobiyen matrisi J olmak üzere,*

- *$Tr(J) < 0$ ve $Det(J) > 0$ ise (u^*, v^*) denge noktası yerel asimtotik kararlıdır,*
- *$Tr(J) > 0$ veya $Det(J) < 0$ ise (u^*, v^*) denge noktası kararsızdır [21].*

Teorem 2.4. *(2.1) sisteminin denge noktası U^* ve F fonksiyonunun U^* noktasında hesaplanan jakobiyen matrisi $J(U^*)$ olsun. Jakobiyen matrisin karakteristik denklemi, Routh-Hurwitz kriterini sağlarsa U^* denge noktası yerel asimtotik kararlıdır, aksi halde kararsızdır [21].*

Tanım 2.8 (**Periyodik Çözüm**)**.** (2.1) sisteminin çözümü $U(t)$ olsun. $T > 0$ olmak üzere sistemin çözümlerinin var olduğu aralık üzerindeki tüm t ler için $U(t+T) = U(t)$ eşitliği sağlanıyorsa, $U(t)$ çözümü periyodik çözümdür. Bu şartı sağlayan en küçük T değerine, sistemin çözüm periyodu denir [21].

Tanım 2.9 (**Dulac Kriteri**)**.** (2.3) sistemini göz önüne alalım. $\mathbb{R}^2$ nin basit bağlantılı açık bir alt kümesi D olsun. $B(u, v)$ ise D de reel değerli bir C^1 fonksiyonu olsun.

$$div(Bf, Bg) = \frac{\partial(Bf)}{\partial u} + \frac{\partial(Bg)}{\partial v}$$

ifadesi D bölgesinden özdeş olarak sıfırdan farklı ve sabit işaretli ise o zaman (2.3) sisteminin D bölgesinde periyodik çözümü yoktur. Bu kritere Dulac kriteri ve $B(u, v)$ fonksiyonuna Dulac fonksiyonu denir [21]. Özel olarak $B(u, v) = 1$ olarak alınırsa Dulac kriterinin özel bir hâli olan Bendixson kriteri elde edilir. Eğer Bendixson ve Dulac kriterleri sağlanırsa periyodik çözüm yoktur, sağlanmazsa periyodik çözümün varlığı ve yokluğu hakkında net bir şey söylenemez.

Teorem 2.5 (**Poincare-Bendixson üçlemesi**)**.** *(2.3) sisteminin pozitif bir yörüngesi $\Gamma^+(U_0, t)$ olsun. Bu yörünge, sadece sınırlı sayıda denge noktası içeren, kapalı ve sınırlı bir D bölgesinde kalsın. O zaman $\omega - limit$ seti aşağıdaki üç biçimden birini alır ve Poincare-Bendixson üçlemesi olarak değerlendirilir.*

i. $\omega(U_0)$, bir dengedir,

ii. $\omega(U_0)$, periyodik bir yörüngedir,

iii. $\omega(U_0)$*, dengenin sınırlı bir sayısını içerir [21].*

Kararlılık teorisinde yer alan Lyapunov direkt metodu, diferansiyel denklemler için özel bir değere sahiptir. Denge noktasının kararlılığını ya da asimtotik kararlılığını verilen bir bölgede görmek için Lyapunov fonksiyonundan yararlanılabilir fakat Lyapunov fonksiyonunu bulmak için belirlenmiş bir yöntem yoktur. Bu sebeple Lyapunov fonksiyonunu bulmak bazı durumlarda çok zor olabilir.

Tanım 2.10. $V(u,v)$ fonksiyonu $(0,0)$ noktasını içeren bir D bölgesinde birinci mertebeden kısmi türevlenebilen bir fonksiyon olsun. $V(0,0) = 0$ ve $(0,0)$ noktası dışındaki $\forall (u,v) \in D$ için,

i. $V(u,v) > 0$ ise $V(u,v)$ fonksiyonu D bölgesinde pozitif tanımlıdır,

ii. $V(u,v) \geq 0$ ise $V(u,v)$ fonksiyonu D bölgesinde yarı pozitif tanımlıdır,

iii. $V(u,v) < 0$ ise $V(u,v)$ fonksiyonu D bölgesinde negatif tanımlıdır,

iv. $V(u,v) \leq 0$ ise $V(u,v)$ fonksiyonu D bölgesinde yarı negatif tanımlıdır denir [111],

Tanım 2.11. (2.3) sistemini göz önüne alalım. V fonksiyonu orijin noktasının açık bir komşuluğunda pozitif tanımlı ve birinci mertebeden kısmi türevlere sahip olsun. D, $\mathbb{R}^2$ nin açık bir alt kümesi olmak üzere eğer $\forall (u,v) \in D - (0,0)$ için $\frac{dV(u,v)}{dt} \leq 0$ ise V fonksiyonuna Lyapunov fonksiyon denir [21].

Teorem 2.6 (**Lyapunov direkt metodu**)**.** *(2.3) sistemini ele alalım.* D*,* $(0,0)$ *denge noktasını içeren* $\mathbb{R}^2$ *de açık bir küme olsun.* $V(0,0) = 0$ *ve* $(u,v) \neq (0,0)$ *için* $V(u,v) > 0$ *şartlarını sağlayan* $V \in \mathbb{C}^1(D)$ *reel değerli fonksiyonu mevcut olsun.*

i. Eğer $\forall (u,v) \in D - (0,0)$ *için* $\frac{dV(u,v)}{dt} \leq 0$ *denge noktası kararlıdır.*

ii. Eğer $\forall (u,v) \in D - (0,0)$ *için* $\frac{dV(u,v)}{dt} < 0$ *ise denge noktası asimtotik kararlıdır.*

iii. Eğer $\forall (u,v) \in D - (0,0)$ *için* $\frac{dV(u,v)}{dt} > 0$ *ise denge noktası kararsızdır [21].*

2.2 Yaygın Kullanılan Matematiksel Modeller

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

Tablo 2.1 Popülasyon sınıfları ve anlamları

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

ettiği farklı bir popülasyon sınıfı vardır. Literatürde en yaygın kullanılan popülasyon sınıfları ve anlamları tablo 2.1'de görülmektedir.

Matematiksel model oluşturmada ve var olan modeli anlamada parametrelerin önemi çok büyüktür. Bu sebeple matematiksel modelleri tanıtmadan önce modellerde yer alan parametrelerin anlamlarını verelim (tablo 2.2). Literatürde farklı parametreler kullanılmış olabilir veya aynı parametrelerin farklı anlamları karşımıza çıkabilir, bu sebeple parametrelerin tanımları verilirken en yaygın kullanım şekli göz önünde bulunduruldu.

Tablo 2.2 Parametrelerin anlamları

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

Tablo 2.2'de görüldüğü üzere parametrelerin daima pozitif değerde olduğuna dikkat edelim.

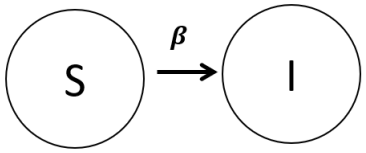
Şimdi de matematiksel modellerin literatürde kullanılan en temel hallerini tanıtalım. Bu modeller tanıtılırken göç gibi dış etkenler göz ardı edilmektedir. Ayrıca nüfusun homojen bir yapıya sahip olduğu, bireylerin hastalığa karşı aynı tepkileri verdikleri ve bir durumdan diğerine kitlesel olarak geçtikleri varsayılmaktadır. Şöyle ki β, popülasyondaki her bir bireyin diğer bireylerle girdiği etkileşim (temas) oranını gösteren parametredir. Hassas popülasyon tarafından yapılan βS tane temas I/N oranıyla enfekte bireyler ile gerçekleşir. Böylece $\frac{\beta SI}{N}$ ifadesi insidans hızına karşılık gelmektedir. Her birey için hastalığa duyarlı durumdan bulaştırıcı duruma geçişin aynı oranda gerçekleşecek olması varsayımı, hesaplamayı mümkün hale getirmek ve karmaşık sistemleri matematiksel olarak ifade edebilmek için gereklidir. Bütün varsayımlar için aynı durumdan bahsedilebilir.

2.2.1 SI Matematiksel Modeli

SI matematiksel modeli, popüslasyonu hassaslar ve hastalar olmak üzere iki sınıfa ayırır. Hassas popülasyondaki bireyler birim zamanda belli bir oranda hastalanırlar ve ölene dek hasta olarak kalırlar. Bu modelde bağışıklık kazanma veya hastalığın kuluçka dönemi gibi durumlar yer almamaktadır. Son yüzyılda birçok can kaybına sebep olan HIV/AIDS hastalığı bu model ile modellenebilmektedir. Ayrıca kedilerin AIDS hastalığı olan FIV hastalığı da bu model yapısına uygundur. SI modeli

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta SI}{N}$$
$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N}$$

şeklinde tanımlanmaktadır. Yani, hassas gruptan hasta gruba geçiş vardır fakat aksi durum söz konusu değildir. Popülasyon sınıfları arası geçiş şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1 SI model diyagramı

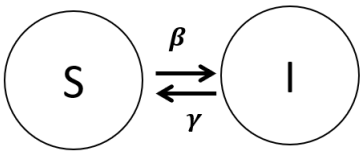
2.2.2 SIS Matematiksel Modeli

Popülasyonu hassaslar ve hastalar olmak üzere iki sınıfa ayıran SIS matematiksel modelinde, hastaların iyileşmesinden söz edilebilir fakat hastalığa karşı bağışıklık kazanma durumu söz konusu değildir. Bu model için uygun olabilecek hastalıklar

bel soğukluğu, frengi ve bazı grip türleridir. SIS modeli

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta SI}{N} + \gamma I$$
$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \gamma I$$

şeklinde tanımlanmaktadır. Bu modeldeki hassas ve hasta popülasyon sınıfları arası geçişler şekil 2.2'de görülebilir.



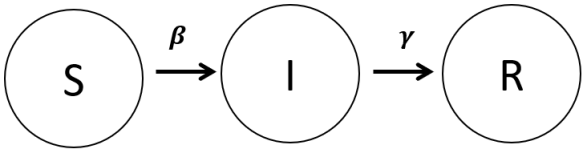
Şekil 2.2 SIS model diyagramı

2.2.3 SIR Matematiksel Modeli

Bu modelde kalıcı bağışıklık söz konusudur. Hassas bireylerin belli bir oranda hastalanırlar ve hasta bireyler de belli bir oranda iyileşirler. İyileşen bireyler aynı zamanda bağışıklık kazanırlar ve bir daha hastalığa yakalanma riski yoktur. En çok varyasyonu bulunan ve en yaygın kullanılan matematiksel modeldir. Bu model yardımıyla veba, kızamık, çiçek hastalığı, suçiçeği, kabakulak ve domuz gribi gibi hastalıklar analiz edilebilmektedir. Yakın zamanda ortaya çıkan COVID-19 salgını da bu model yardımıyla incelenmiştir (bu modellerde hastalığı geçiren bireylerin yeniden yakalanma ihtimali göz ardı edilmiştir). SIR modeli

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta SI}{N}$$
$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \gamma I$$
$$\frac{dR}{dt} = \gamma I$$

denklem sistemi ile tanımlanmaktadır. SIR modelinin popülasyon sınıfları arası geçişleri şekil 2.3'teki gibidir.



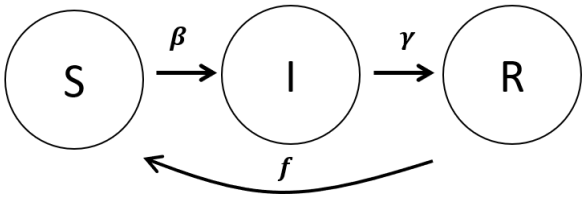
Şekil 2.3 SIR model diyagramı

2.2.4 *SIRS* Matematiksel Modeli

Bağışıklığın kaybedilme riski söz konusu olduğu hastalıklarda bu modelden faydalanılır. Bağışıklığa sahip bireyler belli bir oranda yeniden hassas sınıfa dahil olurlar ve hastalığa yakalanma riski ile karşı karşıya kalırlar. Suçiçeği, RSV, Hepatit-B ve bazı grip türleri çoğunlukla bu model ile modellenebilmektedir. *SIRS* modeli aşağıdaki denklem sistemi ile tanımlanmaktadır [112]:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\frac{\beta SI}{N} + fR,\\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta SI}{N} - \gamma I,\\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - fR.\end{aligned}$$

SIRS modelinin popülasyon sınıfları arası geçişleri şekil 2.4'te verilmiştir.



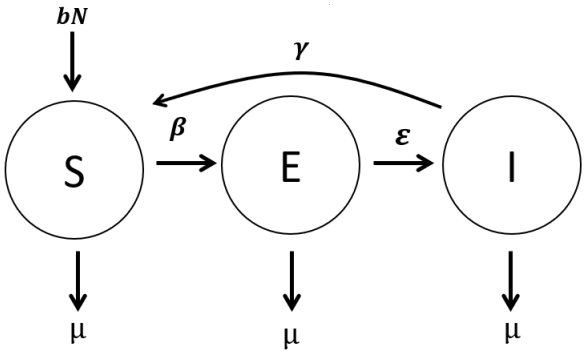
Şekil 2.4 *SIRS* model diyagramı

2.2.5 *SEIS* Matematiksel Modeli

Hastalığın gizli ve açık periyodunu içeren modeldir. Bu modelde bağışıklık söz konusu değildir. Kuluçka döneminde (hastalığın gizli olduğu dönem) hastalığa dair herhangi bir semptoma rastlanmaz. *SEIS* modeli aşağıdaki diferansiyel denklem sistemiyle tanımlanmıştır:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= bN - \frac{\beta SI}{N} + \gamma I - \mu S,\\ \frac{dE}{dt} &= \frac{\beta SI}{N} - \varepsilon E - \mu E,\\ \frac{dI}{dt} &= \varepsilon E - \gamma I - \mu I.\end{aligned}$$

Görüldüğü üzere *SEIS* modelinde doğum (b) ve ölüm parametreleri (μ) bulunmaktadır. Bundan sonraki tanıtılacak modellerde de bu parametreler yer alacaktır. *SEIS* modelinin popülasyon sınıfları arası geçişleri şekil 2.5'te gösterilmiştir.



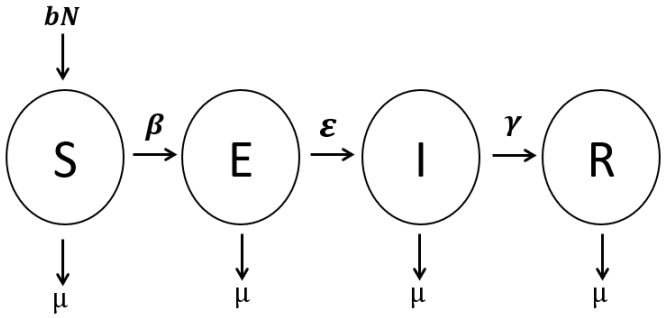
Şekil 2.5 SEIS model diyagramı

2.2.6 *SEIR* Matematiksel Modeli

Bu modelde popülasyon; hassas, kuluçka döneminde olan, hasta, iyileşen olarak dört sınıfa ayrılır. Hassas olarak dünyaya gelen bireyler belli bir oranda hastalığa yakalanır ama öncelikle kuluçka dönemine girer. Kuluçka dönemi bittikten sonra salgın hastalığın belirtileri tamamen gün yüzüne çıkar ve hastalığı başkalarına bulaştırma ihtimali doğar. Hasta bireyler ise belli bir oranda kalıcı bağışıklığa sahip olurlar. *SEIR* modeli COVID-19 ve birçok salgın hastalığı analiz edebilmesine rağmen "Tüberküloz" hastalığını modellemeye daha uygundur. *SEIR* modeli

$$\frac{dS}{dt} = bN - \frac{\beta SI}{N} - \mu S$$
$$\frac{dE}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \varepsilon E - \mu E$$
$$\frac{dI}{dt} = \varepsilon E - \gamma I - \mu I$$
$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R$$

denklem sistemi ile temsil edilir ve popülasyon sınıfları arası geçişleri şekil 2.6'da gösterilmiştir.



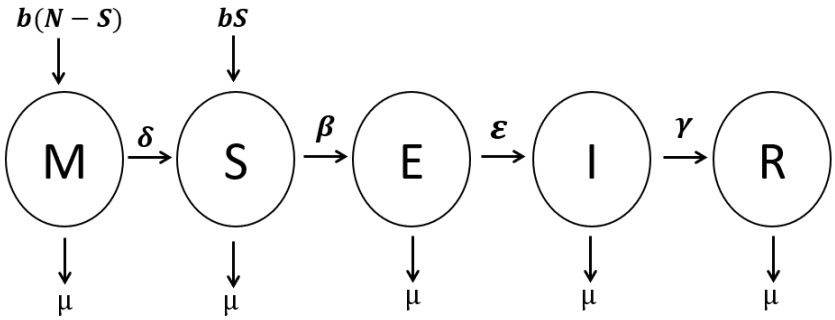
Şekil 2.6 *SEIR* model diyagramı

2.2.7 $MSEIR$ Matematiksel Modeli

Yenidoğan bebeklerin pasif bağışıklığa sahip olduğu evreyi temsil eden "M sınıfı" bu modelde yer almaktadır. Belli bir süre zarfında birey hassas olur ve $SEIR$ modeline benzer bir durum karşımıza çıkar. Bu modelde de yine kalıcı bağışıklık söz konusudur.

$$\begin{aligned}
\frac{dM}{dt} &= b(N-S) - \delta M - \mu M \\
\frac{dS}{dt} &= bS + \delta M - \frac{\beta SI}{N} - \mu S \\
\frac{dE}{dt} &= \frac{\beta SI}{N} - \varepsilon E - \mu E \\
\frac{dI}{dt} &= \varepsilon E - \gamma I - \mu I \\
\frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R
\end{aligned}$$

denklem sistemiyle temsil edilir. $MSEIR$ modelinin popülasyon sınıfları arası geçişleri şekil 2.7'deki şemada verilmiştir.



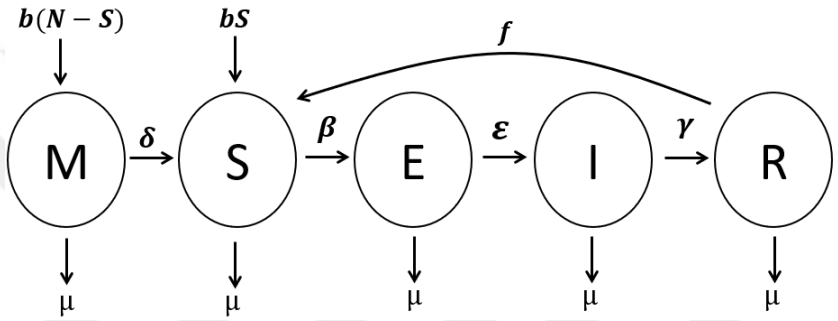
Şekil 2.7 $MSEIR$ model diyagramı

2.2.8 $MSEIRS$ Matematiksel Modeli

MSEIR modeline benzer olan bu modelde, hastalığa karşı elde edilen bağışıklık kalıcı değildir. Bireylerin bir kısmı "pasif bağışıklığa" sahip olarak, bir kısmı ise hassas olarak doğar. Pasif bağışıklığa sahip olan bireyler belli bir oranda "hassasların" sınıfına dahil olur, buradan yine belli bir oranda hastalığı kapar ve "kuluçka" dönemine girer, kuluçka dönemi bittikten sonra "hastalar" sınıfına dahil olur. Sonrasında hastaların bir kısmı "bağışıklık" kazanır. En son olarak bağışıklık kazanan hastaların bir kısmı ise yeniden "hassasların" sınıfına dahil olur [113]. $MSEIRS$ modeli ve popülasyon sınıfları arası geçişleri gösteren model diyagramı sırasıyla aşağıdaki gibidir:

$$\frac{dM}{dt} = b(N-S) - \delta M - \mu M$$
$$\frac{dS}{dt} = bS + \delta M - \frac{\beta SI}{N} + fR - \mu S$$
$$\frac{dE}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \varepsilon E - \mu E$$
$$\frac{dI}{dt} = \varepsilon E - \gamma I - \mu I$$
$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - fR - \mu R$$

ve



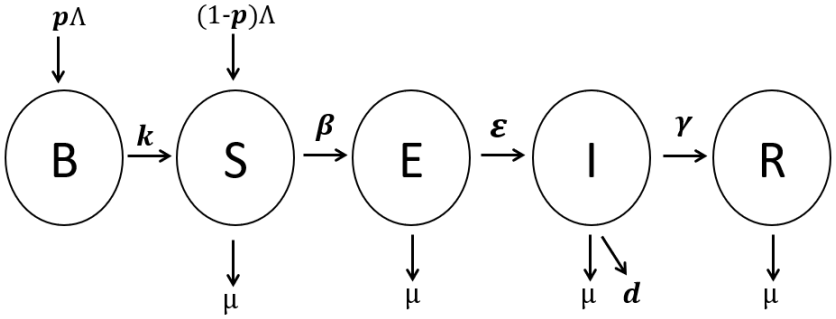
Şekil 2.8 $MSEIRS$ model diyagramı

2.2.9 $BSEIR$ Matematiksel Modeli

B sınıfının dahil olduğu bu model SEIR modeline aşı parametresinin eklenmesi ile elde edilmiş bir modeldir. Aşının farklı zamanlarda farklı şekillerde uygulanması ile $SEIR$ modelinin birçok varyasyonu oluşmuştur (örneğin; $SVEIR$, $VSLIT$,...). Modelde yer alan B sınıfı, BCG (Bacillus Calmette-Guerin) aşısı yapılmış ve başarıya ulaşılmış yenidoğan bebeklerin olduğu sınıftır. Aşı olamayanlar veya aşısı tutmamış yenidoğan bebekler ise S sınıfına dahil olurlar. $BSEIR$ modeli ismini BCG aşısından almış olsa da aşı içeren başka salgın hastalıklar için de kullanılabilir. $BSEIR$ modeli

$$\frac{dB}{dt} = \Lambda p - kB$$
$$\frac{dS}{dt} = kB(t) + \Lambda(1-p) - \beta SI/N - \mu S$$
$$\frac{dE}{dt} = \beta SI/N - (\epsilon + \mu)E$$
$$\frac{dI}{dt} = \epsilon E - (\gamma + \mu + d)I$$
$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R$$

diferansiyel denklem sistemi ile tanımlanır, popülasyon sınıfları arası geçişleri şekil 2.9'daki gibidir.



Şekil 2.9 *BSEIR* model diyagramı

2.3 Temel Çoğalma Sayısı R_0 (Basic Reproduction Number)

Matematiksel modellerde önemli bir eşik değeri, R_0 ile ifade edilen temel çoğalma sayısıdır (basic reproduction number). Farklı kaynaklarda farklı isimlendirmeler karşımıza çıkabilir, örneğin; temel üreme sayısı, üreme sayısı, üreme katsayısı, üreme oranı ve temel çoğalma oranı gibi. R_0, enfekte bir kişinin hasta olduğu dönem boyunca sebep olduğu ikincil vaka sayısı (hastalığı bulaştırdığı kişi sayısı) olarak açıklanmaktadır [18, 114]. Salgın hastalıklarla ilgili matematiksel problemlerin özelliklerini tanımlayan en etkili eşik değerlerinden biridir. $R_0 < 1$ olduğunda enfekte birey, hastalığı boyunca 1'den daha az bireye hastalığı bulaştırır ve hastalık zamanla azalır. $R_0 > 1$ olduğunda ise enfekte olan her birey ortalama 1'den daha fazla kişiye hastalığı bulaştıracağı için hastalık zamanla yayılır. Her hastalığın R_0 değeri o hastalığa özgüdür. Hatta aynı hastalık için farklı zamanlarda farklı R_0 değerleriyle karşılaşabiliriz. Temel üreme kavramının kökleri eskiye dayanmakla beraber epidemiyolojideki ilk modern uygulaması George MacDonald tarafından sıtma konusunda yapılmıştır [115]. Literatürdeki bazı salgın hastalıklar için elde edilen temel çoğalma sayıları tablo 2.3'de yer almaktadır.

Son zamanlarda dünyada ve ülkemizde ortaya çıkan COVID-19 hastalığı için R_0 değeri farklı çalışmalarda hesap edildi. Çin başta olmak üzere 12 farklı ülkedeki çalışmanın değerlendirilmesiyle R_0 değeri 1.4-6.49 arasında (medyan 2.79, ortalama 3.28) olarak bulunmuştur. DSÖ ise COVID-19 için R_0 değerini 1.4-2.5 olarak tahmin etmiştir [127]. COVID-19 hastalığının R_0 değerinin ortalama 2.6 olduğu söylenebilir. R_0 değeri diğer koronavirüs enfeksiyonlarından olan SARS ve MERS'ten daha yüksek olduğu için COVID-19 hastalığının çok daha hızlı bir yayılma potansiyelinin olduğu sonucuna varılabilir. R_0 değeri 2.6 olarak kabul edildiğinde bir COVID-19'lu hastanın 1 bulaşma

Tablo 2.3 Bulaşıcı hastalıklar için elde edilen R_0 değerleri

Salgın Hastalık	R_0 **Değeri**	**Kaynak**
Su Çiçeği	10-12	[116]
Kızamık	12-18	[117]
Kabakulak	10-12	[118]
Çiçek Hastalığı	3,5-6	[119]
Boğmaca	5,5	[120]
SARS	0,19-1,08	[121]
Difteri	1,7-4,3	[122]
İspanyol Gribi (1918)	1,4-2,8	[123]
Domuz Gribi (2009)	1,4-1,6	[124]
Ebola	1,5-1,9	[125]
MERS	0,3-0,8	[126]

döngüsü sonrasında (2-14 gün, ortalama 5 gün sonra) 2.6 kişiyi enfekte edeceği, 7 bulaşma döngüsü sonrasında (ortalama 35 günde) ise 368 kişiye bulaştırabileceği tahmin edilmiştir.

Şimdi genel olarak matematiksel modellerde R_0'ı hesaplamak için kullanılan "next-generation matrix" (yeni nesil matris) metodunu gösterelim [128]:

Matematiksel modelin, popülasyonu n farklı gruba (kompartmana) böldüğünü kabul edelim. $\mathscr{F}_i(x)$, i. kompartmanında yeni enfeksiyonların görülme oranı, $\mathscr{V}_i^+(x)$, i. kompartmana diğer tüm yollarla transfer edilme oranı ve $\mathscr{V}_i^-(x)$, i. kompartmandan dışarıya transfer oranı olsun. Bu fonksiyonların en az iki kez sürekli türevlenebilir olduğunu kabul edelim ve matematiksel model

$$\dot{x_i} = f_i(x) = \mathscr{F}_i(x) - \mathscr{V}_i(x),\ i = 1, ..., n, \tag{2.6}$$

denklem sistemi ile verilsin. Burada

$$f_i(x) = \begin{bmatrix} f_1(x) \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ f_n(x) \end{bmatrix}, \quad x = \begin{bmatrix} x_1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ x_n \end{bmatrix}$$

ve

$$\mathscr{V}_i = \mathscr{V}_i^- - \mathscr{V}_i^+$$

dir.

$$X_0 = \{x \geq 0 \mid x_i = 0,\ i = 1, ..., m\}$$

kümesi tüm hastalıktan bağımsız durumları gösterir. Ele alınan fonksiyonların aşağıdaki beş durumu $(A_1, ..., A_5)$ sağladığını varsayalım.

A_1 : Eğer $x_i \geq 0$ ise $i = 1, ..., n$ için $\mathscr{F}_i(x)$, $\mathscr{V}_i^-(x)$, $\mathscr{V}_i^+(x) \geq 0$ dır. Fonksiyonlar, bireylerin transfer olduğu bir kompartmanı temsil ettiğinden negatif değerler alamaz.

A_2 : $x_i = 0$ iken $\mathscr{V}_i^-(x) = 0$ dır, özel olarak $x \in X_0$ ise $i = 1, ..., m$ için $\mathscr{V}_i^+(x) = 0$ dır. Bu durum, boş bir kompartmandan bireylerin transfer edilemeyeceği anlamına gelir.

A_3 : $i > m$ için $F_i = 0$, enfekte olmayan bir kompartmanda enfeksiyon oluşma oranı (enfeksiyon insidansı) sıfırdır.

A_4 : $i = 1, ..., m$ için eğer $x \in X_0$ ise $\mathscr{F}_i = 0$ ve $\mathscr{V}_i^+(x) = 0$ dır. Eğer bir popülasyonda hastalık yoksa, enfeksiyonların hastalıksız bölmeye göç edemeyeceği anlamına gelir.

A_5 : $\mathscr{F}(x) = 0$ ise $Df(x_0)$'ın tüm öz değerleri negatif reel kısma sahiptir.

Lemma 2.1. *x_0, (2.6) denkleminin hastalıktan bağımsız denge noktası olsun ve $f_i(x)$, A_i $(i = 1, ..., 5)$ koşullarını sağlasın. Bu durumda $D\mathscr{F}(x_0)$ ve $D\mathscr{V}(x_0)$ türevleri*

$$D\mathscr{F}(x_0) = \begin{bmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad D\mathscr{V}(x_0) = \begin{bmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{bmatrix}$$

şeklindedir. Burada F ve V,

$$F = \left(\frac{\partial \mathscr{F}_i}{\partial x_j}(x_0) \right), \quad V = \left(\frac{\partial \mathscr{V}_i}{\partial x_j}(x_0) \right), \quad 1 \leq i, j \leq m$$

olarak tanımlanan $m \times m$ tipinde matrislerdir. Ek olarak, F negatif olmayan bir matris, V tekil olmayan M-matris ve J_4 tüm özdeğerleri pozitif reel kısma sahip olan bir matristir. Böylece V^{-1} negatif değildir, dolayısıyla FV^{-1} de negatif değildir [128].

Hastalıksız bir k grubuna giren enfekte bir bireyi düşünelim. V^{-1} matrisinin (j, k) elemanı bu kişinin ömrü boynunca j grubunda geçirdiği ortalama süredir. F matrisinin (i, j) elemanı, j kompartmanındaki enfekte bireylerin i. bölmesinde yeni enfeksiyonlara yol açma oranıdır. Bu nedenle, üretilen FV^{-1} matrisinin (i, k) elemanı, k kompartmanına sokulan enfekte birey tarafından i kompartmanında üretilmesi beklenen yeni enfeksiyon sayısıdır. FV^{-1} matrisi "next-generation matrix" olarak isimlendirilmektir ve temel çoğalma sayısı

$$R_0 = \rho(FV^{-1}) \tag{2.7}$$

eşitliği ile bulunur [128]. Burada ρ spektral yarıçaptır.

3
SIR, *SEIR* ve *BSEIR* MATEMATİKSEL MODELLERİNİN KARARLILIK ANALİZİ

Bu bölümde Türkiye'deki Tüberküloz hastalığını analiz etmede kullandığımız *SIR*, *SEIR* ve *BSEIR* modelleri kalitatif (nitel) olarak incelendi. Bu modellerde kullanılan parametreler ve popülasyon sınıfları tablo 2.1 ve 2.2'de verilen anlamları ile kullanılmaktadır.

3.1 *SIR* Modeli

SIR matematiksel modelinin kullanılan en eski modellerden biri olması sebebiyle ele alınan birçok matematiksel modele *SIR* modelinin bir varyasyonu denilebilir. Bölüm 2'de gösterilen *SIR* modeline doğum (b) ve ölüm parametresi (μ) dahil edilirse;

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= bN - \frac{\beta SI}{N} - \mu S \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta SI}{N} - \gamma I - \mu I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R \end{aligned} \tag{3.1}$$

denklem sistemi elde edilir [113]. Burada $S(0) > 0$, $I(0) > 0$ ve $R(0) > 0$ başlangıç koşulları mevcuttur. Bu modelde, göç gibi nüfusa etki eden durumlar göz ardı edilmiştir aynı zamanda doğum oranı ile ölüm oranı da birbirine eşit olarak alınmıştır ($b = \mu$). N toplam popülasyon ($S + I + R = N$) değeri sabit olduğundan $\frac{d}{dt}(S(t) + I(t) + R(t)) = 0$ eşitliği sağlanır. (4.3) denklem sisteminde popülasyon sınıfları toplam popülasyonun bir oranı olarak düşünülürse ($s = S/N, i = I/N, r =$

$R/N, n = N/N = 1$) elde edilen yeni sistem aşağıdaki gibidir:

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= -\beta si + \mu(1-s) \\ \frac{di}{dt} &= \beta si - \gamma i - \mu i \\ \frac{dr}{dt} &= \gamma i - \mu r. \end{aligned} \tag{3.2}$$

Burada, $s+i+r = 1$ olduğundan $r = 1-s-i$ eşitliği yazılabilir. Böylece (3.2) denklem sistemi

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= -\beta si + \mu(1-s) \\ \frac{di}{dt} &= \beta si - \gamma i - \mu i \end{aligned} \tag{3.3}$$

şeklinde iki boyutlu sisteme indirgenmiş olur. si düzlemine (3.3) sisteminin faz düzlemi denir. si faz düzlemindeki

$$T = \{(s,i) \mid s \geq 0,\ i \geq 0,\ s+i \leq 1\} \tag{3.4}$$

bölgesi pozitif invaryanttır (hiçbir koşulda hiçbir değişken dönüşümüyle pozitifliği bozulmayan) ve tek çözüm içerir. Böylece model matematiksel ve epidemiyolojik olarak iyi yapılandırılmıştır denir [53].

(3.3) sisteminin denge noktaları

$$\frac{ds}{dt} = 0 \quad \text{ve} \quad \frac{di}{dt} = 0$$

eşitlikleri yardımıyla bulunur.

$$\begin{aligned} \frac{di}{dt} &= \beta si - \gamma i - \mu i \\ &= i(\beta s - \gamma - \mu) = 0 \end{aligned} \tag{3.5}$$

eşitliğinin sağlanması için

$$i_1^* = 0 \quad , \quad s_2^* = \frac{\gamma + \mu}{\beta}$$

olması gerekmektedir. Bu değerler $\frac{ds}{dt} = 0$ eşitliğinde yerine yazılırsa

$$s_1^* = 1 \quad , \quad i_2^* = \frac{\mu(\beta - \gamma - \mu)}{\beta(\gamma + \mu)}$$

değerleri elde edilir. (3.3) sisteminin denge noktaları

$$\begin{aligned} D_1 &= (s_1^*, i_1^*) = (1, 0) \\ D_2 &= (s_2^*, i_2^*) = \left(\frac{\gamma + \mu}{\beta}, \frac{\mu(\beta - \gamma - \mu)}{\beta(\gamma + \mu)} \right) \end{aligned} \tag{3.6}$$

olarak bulunur. Burada D_1 noktasına hastalıktan bağımsız denge noktası (disease-free equilibrium) ve D_2 noktasına ise endemik denge noktası (endemic equilibrium) denir. Bunun sebebi D_1 noktasının hastalığın kaybolduğunu ve D_2 noktasının ise hastalığın kalıcı olduğunu gösteriyor olmasıdır. (3.3) diferansiyel denklem sistemi

$$\begin{aligned} f(s, i) &= \frac{ds}{dt} \\ g(s, i) &= \frac{di}{dt} \end{aligned}$$

olarak yazılırsa Jakobiyen matrisi

$$J(s, i) = \begin{bmatrix} f_s(s, i) & f_i(s, i) \\ g_s(s, i) & g_i(s, i) \end{bmatrix} \tag{3.7}$$

eşitliği yardımıyla

$$J(s, i) = \begin{bmatrix} -\beta i - \mu & -\beta s \\ \beta i & \beta s - \gamma - \mu \end{bmatrix} \tag{3.8}$$

matrisi elde edilir. (3.6)'de bulunan denge noktaları jakobiyen matrisinde yerine yazılırsa

$$J(s_1^*, i_1^*) = \begin{bmatrix} -\mu & -\beta \\ 0 & \beta - \gamma - \mu \end{bmatrix} \tag{3.9}$$

$$J(s_2^*, i_2^*) = \begin{bmatrix} \frac{-\mu\beta}{\gamma+\mu} & \gamma - \mu \\ \frac{\mu(\beta-\gamma-\mu)}{\gamma+\mu} & 0 \end{bmatrix} \tag{3.10}$$

matrisleri elde edilir.

(3.3) diferansiyel denklem sisteminin denge noktalarının kararlı olması için özdeğerlerin negatif veya negatif reel kısma sahip olması gerekmektedir [21].

Şimdi sırasıyla D_1 ve D_2 denge noktalarının Routh-Hurwitz kriteri yardımıyla kararlılık analizini yapalım:

D_1 noktası için karakteristik denklem

$$det(J-\lambda I)=\begin{vmatrix}-\mu-\lambda & -\beta \\ 0 & \beta-\gamma-\mu-\lambda\end{vmatrix}=0$$

eşitliği yardımıyla

$$\lambda^2-(\beta-\gamma-2\mu)\lambda-\mu(\beta-\gamma-\mu)=0 \tag{3.11}$$

şeklindedir. Routh-Hurwitz kriteri gereğince (3.11) karakteristik denkleminin katsayılarına

$$-(\beta-\gamma-2\mu)=a_1 \quad ve \quad -\mu(\beta-\gamma-\mu)=a_2$$

diyelim. $a_1>0$, $a_2>0$ koşullarının sağlanması için

$$\beta<\mu+\gamma$$

olmalıdır. Buradan şu sonuca varılabilir,

$$D_1 \quad \text{denge noktası yerel asimtotik kararlıdır} \Longleftrightarrow \frac{\beta}{\mu+\gamma}<1$$

sağlanmalıdır. D_2 denge noktası için karakteristik denklem

$$det(J-\lambda I)=\begin{vmatrix}\frac{-\mu\beta}{\gamma+\mu}-\lambda & \gamma-\mu \\ \frac{\mu(\beta-\gamma-\mu)}{\gamma+\mu} & -\lambda\end{vmatrix}=0$$

eşitliği yardımıyla

$$\lambda^2-\mu\left(\frac{\beta-\mu-\gamma}{\mu+\gamma}+1\right)\lambda+\mu(\beta-\mu-\gamma)=0 \tag{3.12}$$

şeklindedir. Routh-Hurwitz kriterinde yer alan a_1 ve a_2 katsayıları

$$a_1=-\mu\left(\frac{\beta-\mu-\gamma}{\mu+\gamma}+1\right)$$
$$a_2=\mu(\beta-\mu-\gamma)$$

dır. $a_1>0$, $a_2>0$ koşullarının sağlanması için

$$\beta>\mu+\gamma$$

olmalıdır. Bu durumda,

$$D_2 \text{ denge noktası yerel asimtotik kararlıdır} \Longleftrightarrow \frac{\beta}{\mu+\gamma}>1$$

sağlanmalıdır. Her iki denge noktasının kararlılığını belirlemede eşik değeri olan temel çoğalma katsayısı (basic reproduction number) $R_0 = \frac{\beta}{\mu+\gamma}$ olarak ifade edilir [129]. $R_0 < 1$ olduğunda D_1 noktası kararlı olacağı için hastalık zamanla yok olur. $R_0 > 1$ olursa D_2 noktası kararlı olur ve hastalığın zamanla yayılması beklenir.

Ele aldığımız SIR modeli ile ilgili detaylı analizler [53, 130, 131] çalışmalarında görülebilir.

3.2 $SEIR$ Modeli

$SEIR$ matematiksel modelinde popülasyon; hassaslar (S), kuluçka döneminde olanlar (E), hastalar (I) ve bağışıklık kazanmış olanlar (R) olmak üzere dört sınıfa ayrılır. Ele alınan $SEIR$ modeli $S(0) > 0$, $E(0) > 0$, $I(0) > 0$ ve $R(0) > 0$ başlangıç koşulları ile verilmiş göç parametresi göz ardı aşağıdaki denklem sistemidir:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= bN - \frac{\beta SI}{N} - \mu S \\ \frac{dE}{dt} &= \frac{\beta SI}{N} - \varepsilon E - \mu E \\ \frac{dI}{dt} &= \varepsilon E - \gamma I - \mu I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R. \end{aligned} \tag{3.13}$$

Bu modelde, göç gibi nüfusa etki eden farklı parametreler göz ardı edilmiş ve doğum oranı ile ölüm oranı birbirine eşit olarak alınmıştır ($b = \mu$). Bu durumda, toplam popülasyon (N) sabittir ve

$$\frac{d}{dt}(S(t) + E(t) + I(t) + R(t)) = 0$$

eşitliği sağlanır. (4.4) denklem sisteminde popülasyon sınıfları toplam popülasyonun bir oranı olarak düşünülürse ($s = S/N$, $e = E/N$, $i = I/N$, $r = R/N$, $n = N/N = 1$) elde edilen yeni sistem,

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= -\beta si - \mu(1-s), \\ \frac{de}{dt} &= \beta si - e(\varepsilon + \mu), \\ \frac{di}{dt} &= \varepsilon e - i(\gamma + \mu), \\ \frac{dr}{dt} &= \gamma i - \mu r, \end{aligned} \tag{3.14}$$

şeklindedir. (3.14) diferansiyel denklem sisteminde, $s+e+i+r=1$ olduğu için $r=1-s-i-e$ yazılabilir. Bu durumda (3.14) sistemi

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= -\beta si-\mu(1-S),\\ \frac{de}{dt} &= \beta si-e(\varepsilon+\mu),\\ \frac{di}{dt} &= \varepsilon e-i(\gamma+\mu),\end{aligned} \tag{3.15}$$

şeklinde üç boyutlu sisteme indirgenmiş olur. Sistemin denge noktalarının kararlılığını analiz etmede etkin rol oynayan R_0 değeri, "next-generation matrix" metodu yardımıyla,

$$R_0=\rho(FV^{-1})=\frac{\beta\varepsilon}{(\mu+\varepsilon)(\mu+\gamma)} \tag{3.16}$$

olarak bulunur, burada ρ spektral yarıçap, $F=\begin{bmatrix}\beta & 0\\ 0 & 0\end{bmatrix}$ ve $V=\begin{bmatrix}0 & \varepsilon+\mu\\ \gamma+\mu & -\varepsilon\end{bmatrix}$ dir [132].

İlk olarak sistemin denge noktalarını ve bu denge noktalarına ait Jakobiyen matrislerinin nasıl bulunduğunu gösterelim. (3.15) sisteminin denge noktaları

$$\frac{ds}{dt}=0,\quad \frac{de}{dt}=0\quad \text{ve}\quad \frac{di}{dt}=0$$

eşitlikleri yardımıyla

$$\begin{aligned}D_1&=(s_1^*,e_1^*,i_1^*)=(1,0,0)\\ D_2&=(s_2^*,e_2^*,i_2^*)=\left(\frac{1}{R_0},\frac{\mu(R_0-1)}{(\varepsilon+\mu)R_0},\frac{\mu(R_0-1)}{\beta}\right)\end{aligned} \tag{3.17}$$

olarak bulunur. Bu modelde de aynı SIR modelinde olduğu gibi, D_1 noktasına hastalıktan bağımsız denge noktası (disease-free equilibrium) ve D_2 noktasına ise endemik denge noktası (endemic equilibrium) denir. D_1 noktası hastalığın kaybolduğunu, D_2 noktası hastalığın kalıcı olduğunu gösterir. (3.15) denklem sisteminde

$$\begin{aligned}f(s,e,i)&=\frac{ds}{dt}\\ g(s,e,i)&=\frac{de}{dt}\\ h(s,e,i)&=\frac{di}{dt}\end{aligned}$$

olarak alınırsa Jakobiyen matrisi

$$J(s,e,i) = \begin{bmatrix} f_s(s,e,i) & f_e(s,e,i) & f_i(s,e,i) \\ g_s(s,e,i) & g_e(s,e,i) & g_i(s,e,i) \\ h_s(s,e,i) & h_e(s,e,i) & h_i(s,e,i) \end{bmatrix} \tag{3.18}$$

eşitliği yardımıyla

$$J(s,e,i) = \begin{bmatrix} -\beta i - \mu & 0 & -\beta s \\ \beta i & -\mu - \varepsilon & \beta s \\ 0 & \varepsilon & -\mu - \gamma \end{bmatrix} \tag{3.19}$$

gibi yazılabilir. (3.17)'de bulunan denge noktaları jakobiyen matrisinde yerine yazılırsa

$$J(s_1^*, e_1^*, i_1^*) = \begin{bmatrix} -\mu & 0 & -\beta \\ 0 & -\mu - \varepsilon & \beta \\ 0 & \varepsilon & -\mu - \gamma \end{bmatrix}, \tag{3.20}$$

$$J(s_2^*, e_2^*, i_2^*) = \begin{bmatrix} -\mu R_0 & 0 & \frac{-(\mu+\varepsilon)(\mu+\gamma)}{\varepsilon} \\ \mu(R_0 - 1) & -\mu - \varepsilon & \frac{(\mu+\varepsilon)(\mu+\gamma)}{\varepsilon} \\ 0 & \varepsilon & -\mu - \gamma \end{bmatrix}, \tag{3.21}$$

matrisleri elde edilir. (3.15) diferansiyel denklem sisteminin denge noktalarının kararlı olması için özdeğerlerin negatif veya negatif reel kısma sahip olması gerekmektedir [21]. Hastalıktan bağımsız denge noktası (D_1) için karakteristik denklem

$$det(J - \lambda I) = \begin{vmatrix} -\mu - \lambda & 0 & -\beta \\ 0 & -\mu - \varepsilon - \lambda & \beta \\ 0 & \varepsilon & -\mu - \gamma - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

determinantı yardımıyla

$$(\mu + \lambda)\left[\lambda^2 + (\gamma + 2\mu + \varepsilon)\lambda + (\mu + \varepsilon)(\mu + \gamma)(1 - R_0)\right] = 0 \tag{3.22}$$

olarak yazılabilir. Bu denklemin kökleri aynı zamanda (3.15) sisteminin özdeğerleridir. Bu özdeğerler

$$\lambda_1 = -\mu$$

$$\lambda_2 = \frac{-(\gamma + 2\mu + \varepsilon) - \sqrt{(\gamma + 2\mu + \varepsilon)^2 - 4(\mu + \varepsilon)(\mu + \gamma)(1 - R_0)}}{2}$$

$$\lambda_3 = \frac{-(\gamma + 2\mu + \varepsilon) + \sqrt{(\gamma + 2\mu + \varepsilon)^2 - 4(\mu + \varepsilon)(\mu + \gamma)(1 - R_0)}}{2}$$

şeklindedir. Parametreler pozitif olarak tanımlı olduğu için λ_1 ve λ_2 özdeğerlerinin negatif olduğu açıktır. Bu durumda, λ_3 değerinin negatif reel kısma sahip olması için gerek ve yeter şart $R_0 < 1$ olmasıdır. Sonuç olarak

$$D_1 \text{ denge noktası yerel asimtotik kararlıdır} \Longleftrightarrow R_0 < 1$$

önermesi sağlanır.

Endemik denge noktası (D_2) için karakteristik denklem

$$det(J-\lambda I) = \begin{vmatrix} -\mu R_0 - \lambda & 0 & \frac{-(\mu+\varepsilon)(\mu+\gamma)}{\varepsilon} \\ \mu(R_0-1) & -\mu-\varepsilon-\lambda & \frac{(\mu+\varepsilon)(\mu+\gamma)}{\varepsilon} \\ 0 & \varepsilon & -\mu-\gamma-\lambda \end{vmatrix} = 0$$

determinantı yardımıyla

$$\lambda^3+(\varepsilon+\gamma+\mu(2+R_0))\lambda^2+\mu R_0(\varepsilon+\gamma+2\mu)\lambda+\mu(R_0-1)(\mu+\varepsilon)(\mu+\gamma)=0 \quad (3.23)$$

olarak bulunur. Routh-Hurwitz kriterini uygulamak için karakteristik polinomun katsayılarına

$$\varepsilon+\gamma+\mu(2+R_0)=a_1, \quad \mu R_0(\varepsilon+\gamma+2\mu)=a_2 \quad ve \quad \mu(R_0-1)(\mu+\varepsilon)(\mu+\gamma)=a_3$$

diyelim. Burada $a_1a_2-a_3>0$ eşitsizliği sağlanır. $a_3=\mu(R_0-1)(\mu+\varepsilon)(\mu+\gamma)>0$ olması için gerek ve yeter şart $R_0>1$ olmasıdır. Sonuç olarak

$$D_2 \text{ denge noktası yerel asimtotik kararlıdır} \Longleftrightarrow R_0 > 1$$

önermesi sağlanır. Her iki denge noktasının kararlılığını belirlemede R_0 önemli bir eşik değeridir. $R_0<1$ olduğunda D_1 noktası kararlı olacağı için hastalık zamanla yok olur. $R_0>1$ olursa D_2 noktası kararlı olur ve hastalığın kalıcı olması beklenir.

3.3 *BSEIR* Modeli

BSEIR matematiksel modelinde popülasyon; başarılı şekilde aşılananlar (B), hassaslar (S), kuluçka döneminde olanlar (E), hastalar (I) ve bağışıklık kazanmış olanlar (R) olmak üzere beş sınıfa ayrılır. Bu model aşağıdaki diferansiyel denklem sistemi ile

tanımlanır [2];

$$\begin{aligned}
\frac{dB}{dt} &= \Lambda p - kB, \\
\frac{dS}{dt} &= kB + \Lambda(1-p) - \beta SI/N - \mu S, \\
\frac{dE}{dt} &= \beta SI/N - (\varepsilon + \mu)E, \\
\frac{dI}{dt} &= \varepsilon E - (\gamma + \mu + d)I, \\
\frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R.
\end{aligned} \tag{3.24}$$

Burada $\Lambda = b \times N$ parametresi nüfusa dahil olan birey sayısını temsil etmektedir. Modelde yer alan B sınıfı ise BCG aşısı ile başarılı bir şekilde aşılananların dahil olduğu sınıftır. Bu aşılama doğumdan 2 ay sonra yapıldığı için yenidoğan bireyler başarılı bir şekilde aşılandığı takdirde bu sınıfa dahil olurlar. Aşılamanın sadece 10 ila 15 yıl arasında koruyuculuğu olduğu bilinmektedir. Bu süre zarfında aşı olan bireyler enfekte bireyler ile temas hâlinde olsalar bile enfekte olmazlar. Ayrıca aynı süreçte bireylerin doğal ölüm oranının yeteri kadar düşük olduğu göz önünde bulundurulduğundan $B(t)$ sınıfının zamana göre değişiminde doğal ölüm oranı ihmal edilmektedir.

Temel çoğalma sayısı olan R_0 değerini "next-generation matrix" metodunu kullanarak bulabiliriz [128]:

$$R_0 = \rho(FV^{-1}) = \frac{\beta\varepsilon k}{(\gamma+\mu+d)(\varepsilon+\mu)(\mu p+k)}, \tag{3.25}$$

burada ρ spektral yarıçap, $F = \begin{bmatrix} 0 & \frac{\beta k}{\mu p+k} \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$ ve $V = \begin{bmatrix} \varepsilon+\mu & 0 \\ -\varepsilon & \mu+d+\gamma \end{bmatrix}$ dir.

(4.5) denklem sisteminde popülasyon sınıfları, toplam popülasyonun bir oranı olarak düşünülürse ($\mathscr{B} = B/N,\ s = S/N,\ e = E/N,\ i = I/N,\ r = R/N$) elde edilen yeni

sistem,

$$\begin{aligned}
\frac{d\mathscr{B}}{dt} &= bp - k\mathscr{B} \\
\frac{ds}{dt} &= k\mathscr{B} + b(1-p) - \beta si - \mu s \\
\frac{de}{dt} &= \beta si - (\varepsilon + \mu)e \\
\frac{di}{dt} &= \varepsilon e - (\gamma + \mu + d)i \\
\frac{dr}{dt} &= \gamma i - \mu r
\end{aligned} \tag{3.26}$$

gibi de yazılabilir. (3.26) sisteminin denge noktaları

$$\frac{d\mathscr{B}}{dt} = \frac{ds}{dt} = \frac{de}{dt} = \frac{di}{dt} = \frac{dr}{dt} = 0$$

eşitlikleri yardımıyla elde edilir. Hastalıktan bağımsız denge noktası

$$D_1 = \left(\mathscr{B}_1^*, s_1^*, e_1^*, i_1^*, r_1^*\right) = \left(\frac{bp}{k}, \frac{b}{\mu}, 0, 0, 0\right)$$

ve endemik denge noktası

$$D_2 = \left(\mathscr{B}_2^*, s_2^*, e_2^*, i_2^*, r_2^*\right) = \left(\frac{bp}{k}, \frac{(\mu+d+\gamma)(\varepsilon+\mu)}{\beta\varepsilon}, \frac{(\mu+d+\gamma)i_2^*}{\varepsilon}, i_2^*, \frac{\gamma i_2^*}{\mu}\right)$$

olarak hesaplanır. Burada $i_2^* = \frac{\varepsilon\beta b - \mu(\varepsilon+\mu)}{\varepsilon+\mu}$ dır.

(3.26) denklem sisteminde

$$\begin{aligned}
f(\mathscr{B}, s, e, i, r) &= \frac{d\mathscr{B}}{dt} \\
g(\mathscr{B}, s, e, i, r) &= \frac{ds}{dt} \\
h(\mathscr{B}, s, e, i, r) &= \frac{de}{dt} \\
w(\mathscr{B}, s, e, i, r) &= \frac{di}{dt} \\
u(\mathscr{B}, s, e, i, r) &= \frac{dr}{dt}
\end{aligned}$$

olarak düşünülürse sistemin Jakobiyen matrisi

$$J(\mathscr{B},s,e,i,r)=\begin{bmatrix} f_{\mathscr{B}} & f_s & f_e & f_i & f_r \\ g_{\mathscr{B}} & g_s & g_e & g_i & g_r \\ h_{\mathscr{B}} & h_s & h_e & h_i & h_r \\ w_{\mathscr{B}} & w_s & w_e & w_i & w_r \\ u_{\mathscr{B}} & u_s & u_e & u_i & u_r \end{bmatrix} \tag{3.27}$$

ve dolayısıyla

$$J(\mathscr{B},s,e,i,r)=\begin{bmatrix} -k & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k & -(\beta i+\mu) & 0 & -\beta s & 0 \\ 0 & \beta i & -(\varepsilon+\mu) & \beta s & 0 \\ 0 & 0 & \varepsilon & -(\gamma+\mu+d) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \gamma & -\mu \end{bmatrix} \tag{3.28}$$

şeklinde elde edilir. (3.26) sisteminin D_1 denge noktasında hesaplanan jakobiyen matrisi aşağıdaki gibidir:

$$J(D_1)=\begin{bmatrix} -k & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k & -\mu & 0 & \frac{-\beta b}{\mu} & 0 \\ 0 & 0 & -(\varepsilon+\mu) & \frac{\beta b}{\mu} & 0 \\ 0 & 0 & \varepsilon & -(\gamma+\mu+d) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \gamma & -\mu \end{bmatrix}.$$

Hastalıktan bağımsız denge noktası (D_1) için karakteristik denklemi

$$det(J-\lambda I)=\begin{vmatrix} -k-\lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k & -\mu-\lambda & 0 & \frac{-\beta b}{\mu} & 0 \\ 0 & 0 & -(\varepsilon+\mu+\lambda) & \frac{\beta b}{\mu} & 0 \\ 0 & 0 & \varepsilon & -(\gamma+\mu+d+\lambda) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \gamma & -\mu-\lambda \end{vmatrix}=0$$

determinantı yardımıyla

$$(-k-\lambda)(-\mu-\lambda)^2(\lambda^2+a_1\lambda+a_2)=0$$

olarak elde ederiz, burada

$$a_1 = \gamma + 2\mu + d + \varepsilon,$$
$$a_2 = (\varepsilon + \mu)(\gamma + \mu + d) - \frac{\varepsilon \beta b}{\mu}.$$

$\lambda_1 = -k$, $\lambda_2 = -\mu$ ve $\lambda_3 = -\mu$ özdeğerleri negatiftir. Diğer iki kök ise

$$\lambda^2 + a_1\lambda + a_2 = 0. \tag{3.29}$$

eşitliği yardımıyla bulunur. Routh-Hurwitz kriteri yardımıyla görülmektedir ki $a_1 > 0$ ve $a_2 > 0$ olduğu takdirde (3.29) denkleminin kökleri (λ_4 ve λ_5) negatif reel kısma sahip olur. Parametreler pozitif olduğu için $a_1 > 0$ şartı sağlanmaktadır. $a_2 > 0$ şartının sağlanması için ise $R_0 > 1$ olması gerekmektedir. Buradan, D_1 denge noktası lokal asimtotik kararlı olması için gerek ve yeter koşul $R_0 > 1$ olmasıdır, aksi takdirde kararsızdır sonucuna ulaşılır.

4
TÜRKİYE'DEKİ TÜBERKÜLOZ HASTALIĞININ SIR, $SEIR$ ve $BSEIR$ MODELLERİ YARDIMIYLA İNCELENMESİ

4.1 Giriş

Bu bölümde Türkiye'deki TB hastalığının SIR, SEIR ve $BSEIR$ modelleri ile analizi ele alınacak, TB hastalığının seyri, R_0 değeri ve modellerde yer alan parametrelerin hastalığın yayılımı üzerine etkisi hakkında detaylı bilgi verilecektir.

Ele alınan modeller sayısal olarak MATLAB R2019b yazılımı ile analiz edilmiş, çözümlere ulaşmak için "$ode15s$" ve "$nlinfit$" komutları kullanılmıştır. İlk olarak "$nlinfit$" komutu yardımıyla bazı parametre değerleri elde edilmiştir. Bunun için MATLAB programına kullanılan matematiksel model yazılmış, bu modelde yer alan popülasyonların başlangıç değerleri (bizim uygulamamızda 2005 yılı başlangıç değeri olarak kabul edilmektedir) ve bazı parametre değerleri (tespit edilebilen parametre değerleri; ölüm oranı gibi) girilmiştir. $2005-2015$ yılları arasında Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan verem savaş raporlarından [97–107] alınan hasta sayısı verilerine en küçük kareler yöntemi kullanılarak kuadratik objektif fonksiyonun

$$\phi = \sum_{i=1}^{n} (I_c^i - I_d^i)^2 \tag{4.1}$$

en aza indirilmesi yoluyla uyarlanmıştır. Burada I_d^i raporlanmış TB hasta sayısını, I_c^i, t_i zamanındaki çözüm modelini ve n mevcut veri sayısını göstermektedir. (4.1) ile verilen fonksiyonu en aza indirmek için kullanılan "$nlinfit$" komutu, MATLAB R2019b'deki Levenberg-Marquardt algoritması aracılığıyla lineer olmayan regresyon problemlerini çözer. Böylece, en uygun yaklaşımı sağlayan parametre değerleri elde edilmiş olur. Sonrasında ele aldığımız modelin temsil ettiği diferansiyel denklem sisteminin çözümü "$ode15s$" komutu yardımıyla yapılmıştır. MATLAB'de başlangıç değer problemlerini çözmek için "$ode15s$","$ode23$","$ode23s$" ve "$ode45$" gibi komutlar kullanılmaktadır. Bu komutlar arasında yer alan "$ode45$" komutu katı olmayan diferansiyel denklem sistemleri için kullanılırken "$ode15s$" komutu ise katı

diferansiyel denklem sistemleri için kullanılır. "$ode15s$" komutunun seçilme nedeni SIR, $SEIR$ ve $BSEIR$ modellerini oluşturan diferansiyel denklem sistemlerinin katı (stiff) olmasıdır. Katı diferansiyel denklemler, adım boyutu çok küçük alınmadıkça belirli sayısal yöntemlerin sayısal olarak kararsız olduğu denklemlerdir. Bu denklemler önemli ölçüde farklı varyasyon oranlarıyla karakterize edildiğinden sistemi çözmede "$ode45$" başarısız olabilir. "$ode15s$" komutu, yarı sabit adım metodunu kullanarak maksimum $k = 5$ mertebesine sahip geri farklar (backward differentiation) yöntemini uygular. Bu yöntemler Geri Yönlü Fark Formüllerine (BDF) dayalı sayısal entegrasyon yöntemleridir. Fonksiyonun t_n anındaki türevine t_n ve t_n zamanından önceki fonksiyon değerleri yardımıyla yaklaşır. Raporlanan insidans (belirli bir nüfusta belirli bir zaman dilimi içerisinde hastalığın yeni olgu sayısını ifade eder) verilerinin zaman çizelgeleri yıllara göredir. Bu yüzden, $ode15s$ komutu yardımıyla elde edilen sayısal çözümlerin zaman çizelgeleri, yıllara göre vektör şeklinde integrasyon aralığı belirtilerek alınmıştır.

Şimdi de modellerde yer alan popülasyon sınıflarının başlangıç değerlerinin ve bazı ("$nlinfit$" komutunu kullanmaya gerek kalmadan elde edilebilen) parametre değerlerinin nasıl bulunduğundan bahsedelim:

Her üç model için, ölüm parametresi (μ) hesap edilirken 2010 yılı referans alınmıştır. Sağlık istatistikleri yıllığına göre 2010 yılında Türkiye'de vefat edenlerin sayısı 366.471 ve toplam popülasyon 73.722.988 dir [133]. Bu sebeple ölüm parametresi yaklaşık olarak $\mu = \frac{366.471}{73.722.988} = 0,005$ alınmıştır.

Popülasyon sınıflarının başlangıç değerleri hesap edilirken her üç model için 2005 yılındaki toplam popülasyon $N(0) = 68860540$ ve hasta sayısı $I(0) = 20535$ olarak alınmıştır [97]. Bağışıklığa sahip bireylerin 2005 yılındaki başlangıç değeri $R(0) = 1230000$ olarak hesap edilirken 2005 yılı öncesi için tedavi başarı oranı, ortalama yaşam süresi, doğal ölüm oranı göz önüne alınarak tahmin edilmiştir. $SEIR$ ve $BSEIR$ modellerinde yer alan $E(0)$ başlangıç değeri, literatürdeki çalışmalar göz önüne alınarak kuluçka dönemindeki popülasyonun hasta popülasyon ile karşılaştırılmasıyla Türkiye'ye uyarlanmıştır. Hassas popülasyonun başlangıç değeri olan $S(0)$ ise SIR, $SEIR$ ve $BSEIR$ modelleri için sırasıyla aşağıdaki gibi hesaplanmıştır:

$$\begin{aligned} S(0) &= N - I(0) - R(0) \\ S(0) &= N - I(0) - R(0) - E(0) \\ S(0) &= N - I(0) - R(0) - E(0) - B(0). \end{aligned}$$

Başlangıç değerlerinin belirlenmesi ve parametrelerin elde edilmesiyle birlikte

bulunan çözümler, 2016−2018 yıllarında T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan Verem Savaş Raporlarında [134–136] yer alan hasta sayısı verileri ile karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucu her üç modelin de tahminlerinin raporlanan çözüme oldukça yakın olduğu gözlemlenmiştir. Sayısal çözümlerin hata oranı bulunurken

$$h(t) = \frac{|\, I_c(t) - I_d(t) \,|}{I_d(t)} \tag{4.2}$$

eşitliği ile verilen hata fonksiyonu kullanılmıştır, burada $I_c(t)$ ve $I_d(t)$ ifadeleri sırasıyla, t zamanında modelden elde edilen tahmini değeri ve raporlanan değeri göstermektedir.

4.2 SIR Modeli ile Analiz

SIR modelinde nüfus; Hassas (**S**usceptible), Hasta (**I**nfected) ve İyileşen (**R**ecovery) olarak üç gruba ayrılır. Şimdi kısaca SIR matematiksel modelin nasıl oluşturulduğunu açıklayalım:

İlk olarak hassas popülasyon sınıfının zamana göre değişimini ifade eden $\frac{dS}{dt}$ türevinin neye eşit olduğunu gösterelim. $\frac{\beta SI}{N}$ ifadesi hassas bireyler ile hasta bireylerin arasındaki etkileşim sonucunda birim zamanda hasta olan birey sayısıdır. Hasta olan bireyler hassasların yer aldığı sınıftan ayrılacağı için bu ifade hassas bireylerin zamana göre değişimini negatif olarak etkiler. Benzer şekilde, μS ifadesi hassas popülasyonda birim zamanda ölen kişi sayısını gösterdiği için hassas popülasyonu negatif olarak etkiler. Yenidoğan her birey hassas olarak kabul edildiği için yenidoğan birey sayısını veren bN ifadesi pozitif olarak eklenir. Bu durumda hassas popülasyonun zamana göre değişimi

$$\frac{dS}{dt} = bN - \frac{\beta SI}{N} - \mu S$$

olarak elde edilir. SIR modelinde yer alan hasta popülasyon sınıfının zamana göre değişimini ifade eden $\frac{dI}{dt}$ türevinin neye eşit olduğunu gösterelim. $\frac{\beta SI}{N}$ ifadesi yeni hasta olan birey sayısını gösterdiği için hasta bireylerin zamana göre değişimine pozitif olarak eklenir. Birim zamanda hasta popülasyonda ölen kişi sayısını gösteren μI ifadesi ve iyileşen kişi sayısını gösteren γI ifadesi, hasta popülasyonun zamana göre değişimini negatif olarak etkiler ve

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \gamma I - \mu I$$

şeklinde elde edilir. Son olarak iyileşen popülasyon sınıfının zamana göre değişimini ifade eden $\frac{dR}{dt}$ türevinin neye eşit olduğunu gösterelim. İyileşen bireyler bu gruba dahil olacağı için γI terimi iyileşen bireylerin zamana göre değişimine pozitif olarak

eklenir. μR terimi ise iyileşen popülasyondaki bireyler arasında birim zamanda hayatını kaybedenlerin (hastalık harici yani doğal yollarla ölenlerin) sayısını gösterdiği için negatif olarak eklenir. Bu durumda iyileşen popülasyonun zamana göre değişimi

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R$$

olarak yazılır. Böylece Türkiye'deki TB hastalığını analiz ederken kullandığımız SIR modeli

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= bN - \frac{\beta SI}{N} - \mu S \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta SI}{N} - \gamma I - \mu I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R \end{aligned} \tag{4.3}$$

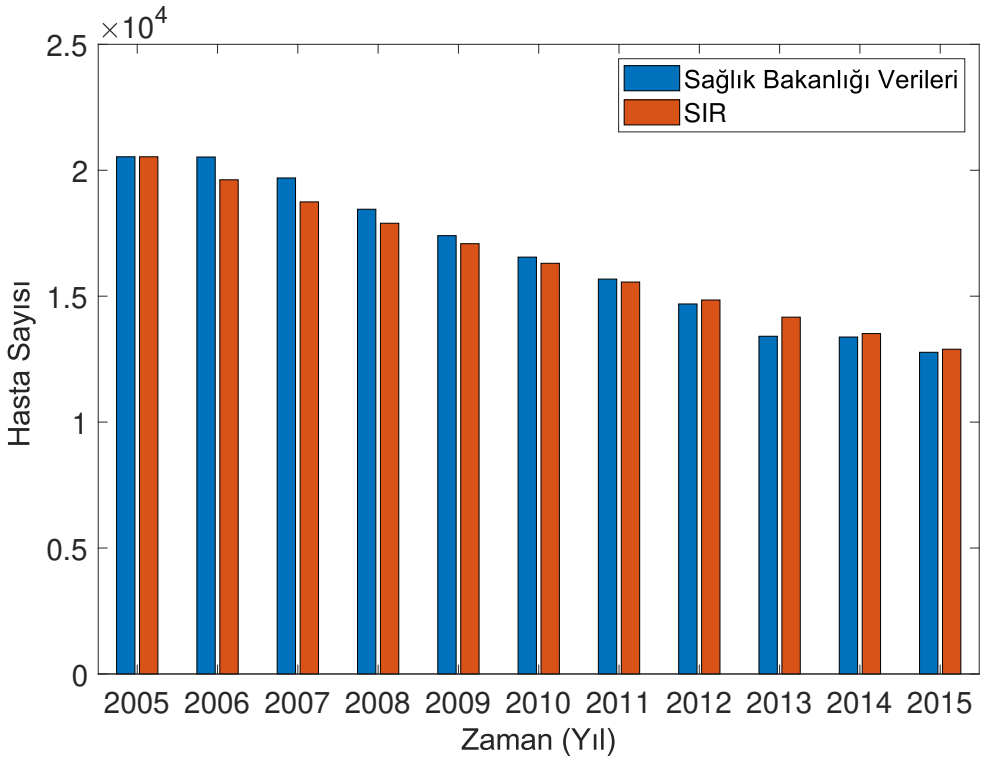
şeklindedir.

Hasta ve iyileşen sınıfların başlangıç değerleri (yani 2005 yılındaki değerler) bölüm 4.1'de verilmiştir. Hassas popülasyonun başlangıç değeri ise $S(0) = N - I(0) - R(0)$ eşitliği yardımıyla $S(0) = 67610005$ olarak hesap edilir. SIR modelinde yer alan bütün parametre ve başlangıç değerleri tablo 4.1'de verilmektedir. Toplam popülasyon sabit olarak düşünüldüğü için doğum parametresi ölüm parametresine eşit olarak alınmıştır ($b = \mu$).

Tablo 4.1 SIR modelinde kullanılan parametre ve başlangıç değerleri

Parametre ve Başlangıç Değ.	**Tanım**	**Değer**
β	Temas oranı	0.872
γ	İyileşme oranı	0.897
μ	Doğal ölüm oranı	0.0049
$S(0)$	Hassas popülasyonun başlangıç değeri	67610005
$I(0)$	Hasta popülasyonun başlangıç değeri	20535
$R(0)$	İyileşen popülasyonun başlangıç değeri	1230000

β ve γ parametreleri 2005-2015 yılları arasındaki raporlanan hasta sayısı verilerine uyarlanarak MATLAB programı yardımıyla "$nlinfit$" komutu kullanılarak elde edilmiştir. SIR modelinden elde edilen hasta sayısı verileri ve raporlanan hasta sayısı verileri, şekil 4.1'de çubuk (bar) diyagramı ile gösterilmiştir. Parametreleri uyarlarken kullanılan hasta sayısı verileri ile elde edilen sayısal çözüm birbirine oldukça yakın çıkmaktadır. Bu ise uyarlanan parametrelerin doğruluğu hakkında bize bilgi vermektedir.



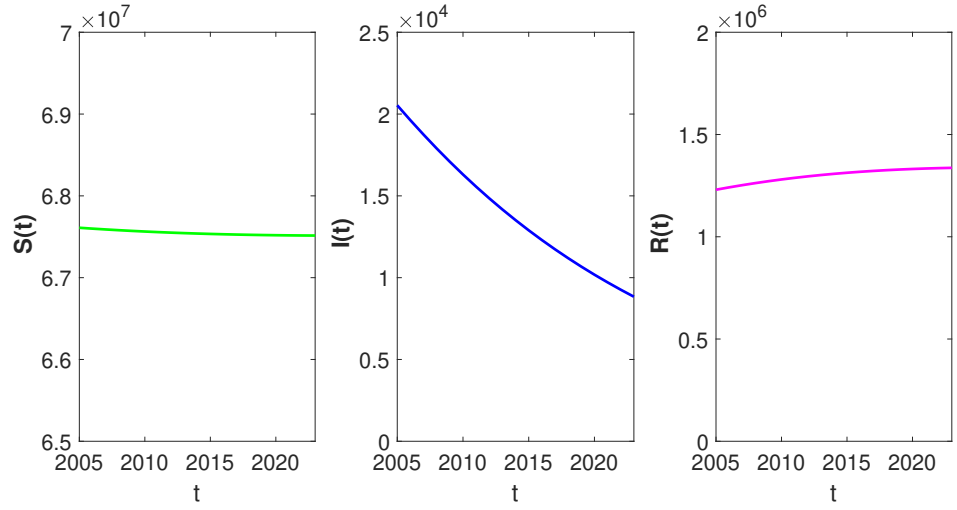
Şekil 4.1 Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan ve SIR modelinden elde edilen TB hasta sayısı verileri

2005-2018 yıllarındaki Sağlık Bakanlığı'nın yayımladığı Verem Savaş Raporunda yer alan TB hasta sayısı verileri yardımıyla 2005-2023 yıllarındaki hasta sayısı verileri tahmin edilmiş, bu tahmin sonucunda oluşan hatalar (4.2) eşitliği yardımıyla hesaplanmıştır. Özellikle 2016-2018 yıllarındaki hatalar model tahminlerinin doğruluğunu analiz etmek açısından oldukça önemlidir. Çünkü model tahminlerinin doğruluğunu ölçmek için 2016-2018 yıllarındaki raporlanan hasta sayısı verileri sayısal çözüm oluşturulurken ele alınmamıştır. Raporlanan hasta sayısı verileri, SIR yardımıyla elde edilen hasta sayısı verileri ve bu ikisi arasındaki hatalar tablo 4.2'de gösterilmektedir.

Tablo 4.2 SIR modelinden elde edilen ve Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan TB verileri ve bu veriler arasındaki hata oranları

Yıl	VSR veri	SIR veri	Hata
2005	20535	20535	-
2006	20526	19621	0.04410
2007	19694	18743	0.04830
2008	18452	17896	0.03014
2009	17402	17084	0.01825
2010	16551	16306	0.01479
2011	15679	15561	0.00750
2012	14691	14848	0.01071
2013	13409	14167	0.05655
2014	13378	13516	0.01031
2015	12772	12894	0.00956
2016*	**12417**	**12300**	**0.00942**
2017*	**12046**	**11733**	**0.02598**
2018*	**11786**	**11192**	**0.05040**
2019	-	**10675**	-
2020	-	**10182**	-
2021	-	**9713**	-
2022	-	**9264**	-
2023	-	**8836**	-

SIR modeli hassas bireyler, hasta bireyler ve iyileşen (bağışıklık kazanan) bireyler olmak üzere popülasyonu üç sınıfa ayırır. Her bir sınıfın 2005-2023 yılları arasındaki değişimi şekil 4.2'de yer almaktadır.



Şekil 4.2 *SIR* modelinde yer alan Hassas (S(t)), Hasta (I(t)) ve İyileşen (R(t)) popülasyon sınıflarının zamana göre değişimi

SIR modeli ile raporlanan sonuçlar arasındaki farkı daha detaylı görebilmek için çizilen rezidü grafiği şekil 4.3'de verilmiştir. Bu grafiğe bakıldığında, 2005-2010 ve 2016-2018 yıl dilimlerinde raporlanan hasta sayısı tahmin edilen hasta sayısından daha çok iken 2012-2015 yılları arasında ise tam tersi bir durum söz konusudur. Ayrıca tahmin edilen hasta sayısı ile raporlanan hasta sayısı arasındaki farkın 1000 kişinin üzerine çıkmadığı görülmektedir.

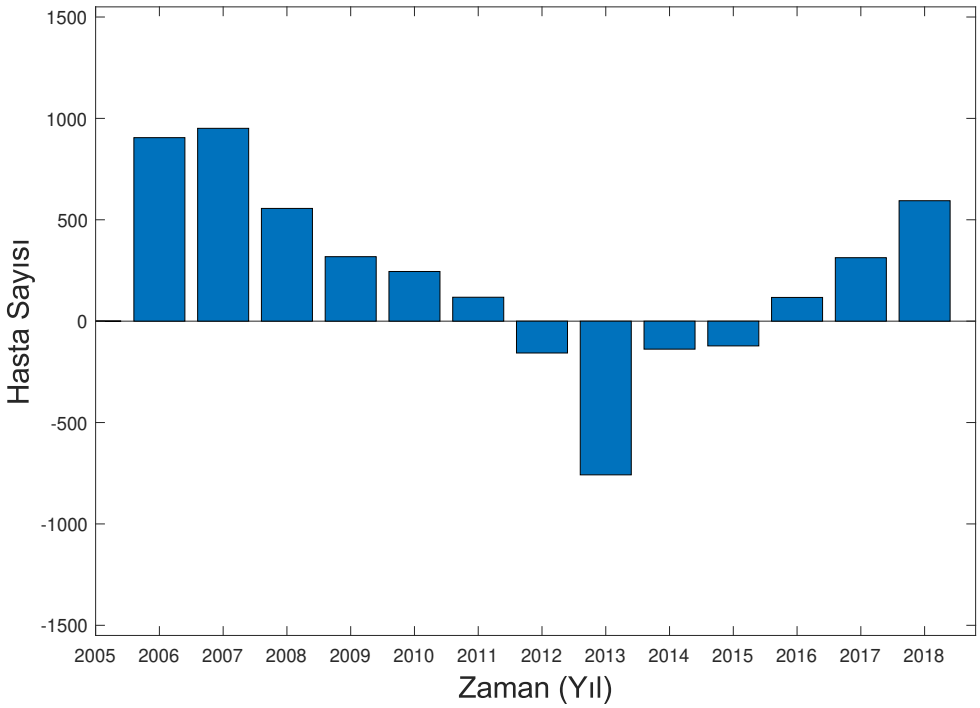
Türkiye'deki TB verileri ile *SIR* modelinden elde edilen temel çoğalma sayısı

$$R_0 = \frac{\beta}{\mu + \gamma} = 0.9664$$

olarak hesap edildi. $R_0 < 1$ olduğundan Bölüm 4.3'de yer alan diferansiyel denklem sisteminin hastalıktan bağımsız denge noktası olan

$$D_1 = (S, I, R) = (1, 0, 0)$$

lokal asimtotik kararlıdır. Bu ise bize hastalığın zamanla yok olacağını söyler. Fakat modelde yer alan parametrelerdeki küçük değişiklikler hasta sayısını etkilemektedir. R_0 değerine de doğrudan etki eden bu parametrelerin hasta sayısı üzerindeki etkisini detaylı bir şekilde incelemek için duyarlılık analizini yapmak oldukça önemlidir. Parametrelerdeki değişimin hastalığın yayılımına hangi oranda etki ettiğinin bilinmesi, alınması gereken önlemleri tespit etmede önemli bir etkendir. *SIR* modelinde yer alan parametreler doğal ölüm oranı (μ), temas oranı (β) ve iyileşme oranı (γ) olmak üzere 3 tanedir. Doğal ölüm parametresindeki değişim, hastalık ile yakından ilgili

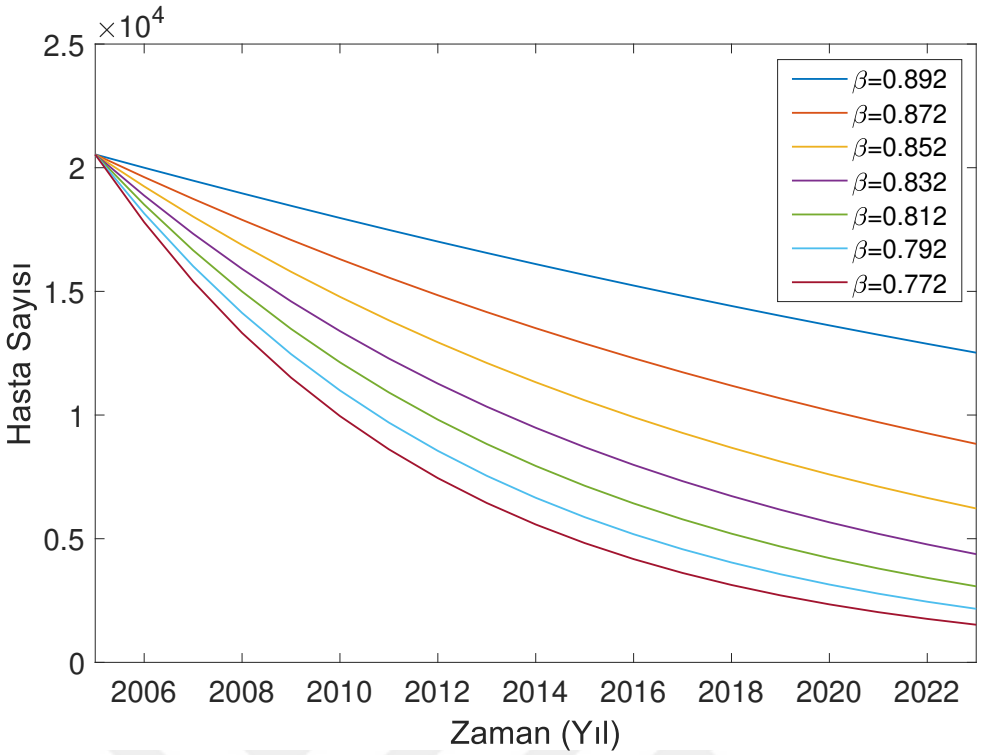


Şekil 4.3 Sağlık Bakanlığı TB hasta sayısı verileri ile SIR modelinden elde edilen çözümler arasındaki farkı gösteren rezidü grafiği

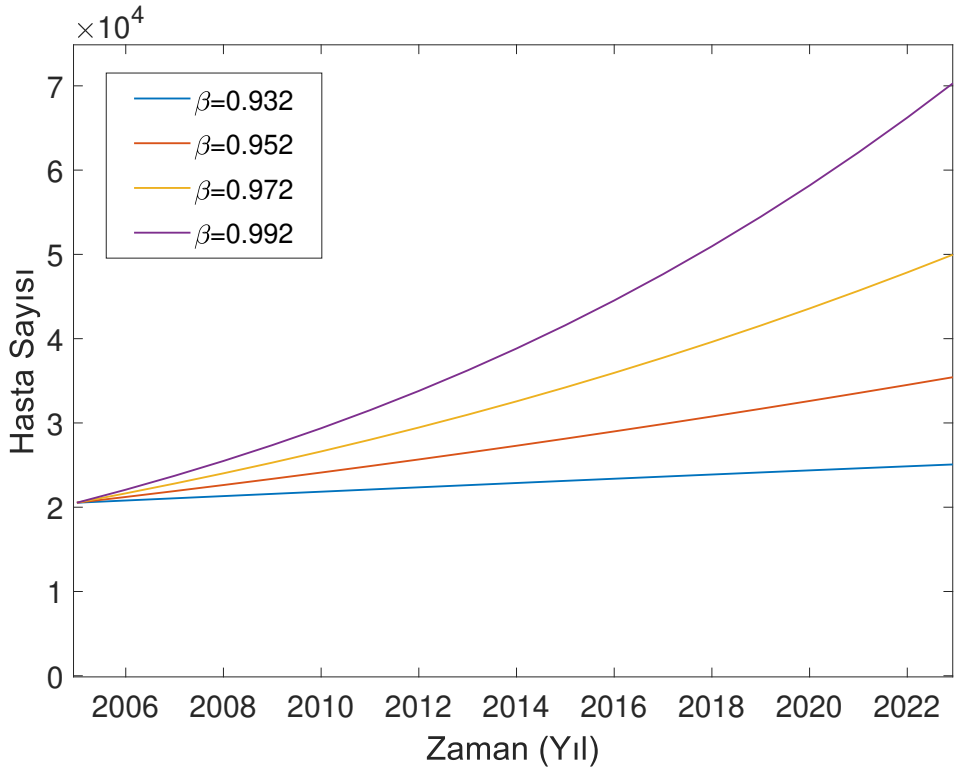
olmayan bir durumdur fakat temas oranı ve iyileşme oranı tamamen Türkiye'deki TB hastalığına özgü olarak belirlenir. Bu sebeple, β ve γ parametrelerindeki değişimin hasta sayısı üzerindeki etkisinin nasıl olacağı çok önemli bir olgudur. Şekil 4.4 ve 4.5'de farklı β değerleri için SIR modelinden elde edilen TB hasta sayısı verileri gösterilmiştir. Özellikle şekil 4.5'e bakıldığında $R_0 > 1$ olması hâlinde β değerindeki küçük değişimlerin hasta sayısını büyük ölçüde artırdığı görülmektedir.

Şekil 4.6 ve 4.7'de ise farklı γ değerleri için SIR modelinden elde edilen TB hasta sayısı verileri gösterilmektedir.

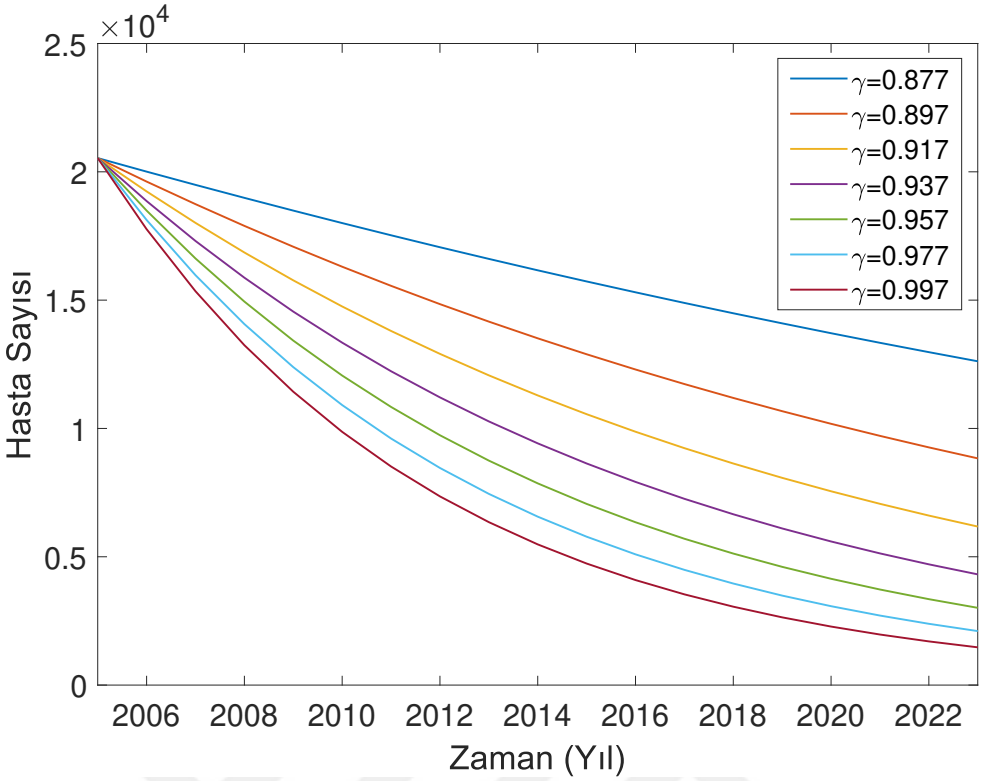
SIR modelinden elde edilen iyileşme oranı tablo 4.1'de de verildiği üzere $\gamma = 0.897$ olarak hesap edilmiştir. Bu oran daha yukarıları çekilmesi hâlinde hasta sayısındaki düşüşün çok daha hızlı olacağı şekil 4.6'da görülmektedir. Tam tersi bir durumda yani γ parametresinin azaldığı senaryoda ise hasta sayısındaki artış kaçınılmaz olmaktadır. COVID-19 pandemisi ile birlikte TB hastalarının teşhisi eskisi kadar kolay ve hızlı yapılamamaktadır. Bu ise tedavi imkanını azaltmaktadır. Türk Toraks Derneğinin yayımladığı bir yazıda [12], COVİD-19 salgınının tüm dünyada TB'ye karşı yapılan savaşı 10 yıl gerilettiği vurgulanmaktadır. TB hastalarına yeterli derecede hızlı bir şekilde ulaşamamak tedavi oranını da düşüreceği için COVID-19'un Türkiyedeki TB üzerindeki olası negatif etkilerini şekil 4.7'de görebiliriz.



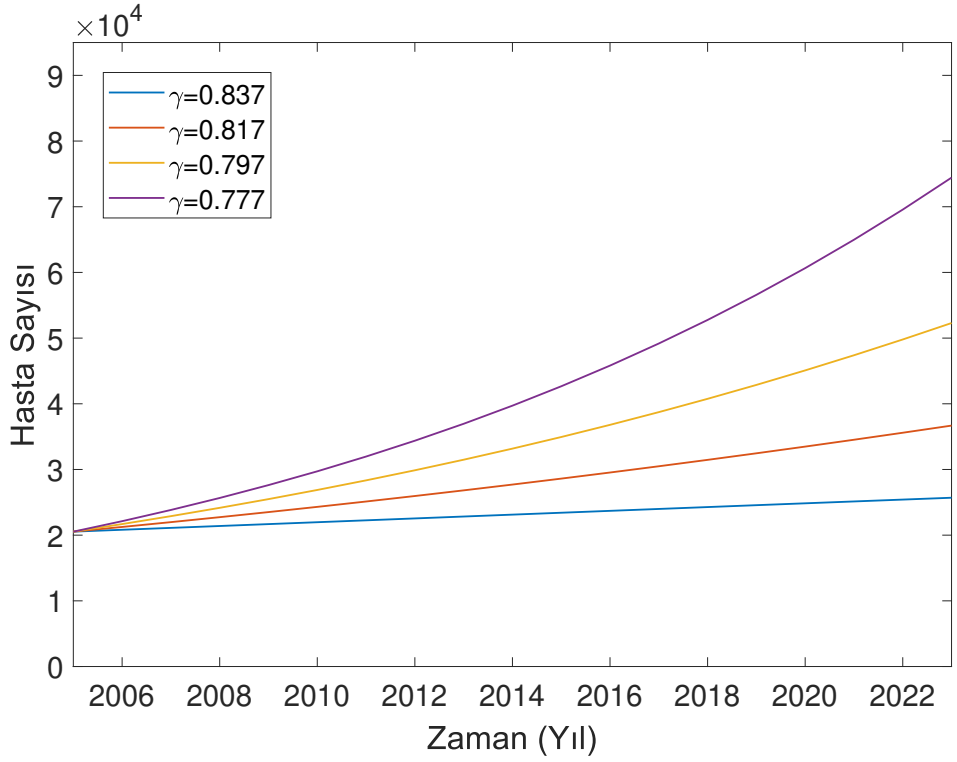
Şekil 4.4 β parametresinin farklı değerleri için SIR modeli ile elde edilen hasta sayıları ($R_0 < 1$)



Şekil 4.5 β parametresinin farklı değerleri için SIR modeli ile elde edilen hasta sayıları ($R_0 > 1$)

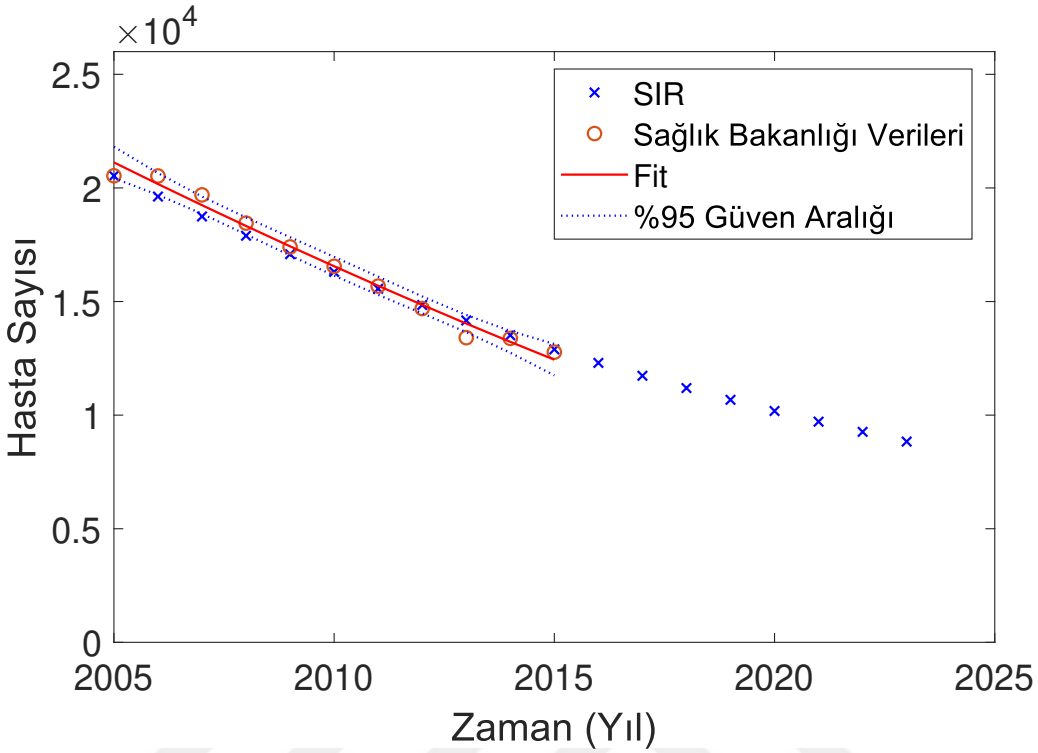


Şekil 4.6 γ parametresinin farklı değerleri için SIR modeli ile elde edilen hasta sayıları ($R_0 < 1$)



Şekil 4.7 γ parametresinin farklı değerleri için SIR modeli ile elde edilen hasta sayıları ($R_0 > 1$)

SIR modelinin istatiksel bir değerlendirmesi için %95 güven aralığı şekil 4.8'de gösterildi.



Şekil 4.8 SIR modelinden elde edilen çözümlerin %95 Güven Aralığı (Confidence Interval)

4.3 $SEIR$ Modeli ile Analiz

Bu kısımda Türkiye'deki TB hastalığı analiz edilirken 4.4'de verilen $SEIR$ modeli ele alınmıştır. $SEIR$ modelinde nüfus; hassaslar, kuluçka döneminde olanlar, hastalar ve iyileşenler olarak dört farklı gruba ayrılır. Şimdi kısaca $SEIR$ matematiksel modelin nasıl oluşturulduğunu açıklayalım:

Hassas popülasyon sınıfının zamana göre değişimini ifade eden $\frac{dS}{dt}$ türevi SIR modeli ile benzer şekilde elde edilmektedir:

$$\frac{dS}{dt} = bN - \frac{\beta SI}{N} - \mu S$$

$SEIR$ modelinde hastalığı kapan bireyler hasta popülasyona dahil olmadan önce inkübasyon süresi (bir enfeksiyon etkeninin vücuda girişinden hastalık belirtilerinin ortaya çıkışına kadar geçen süre; kuluçka süresi) boyunca kuluçka döneminde olan bireylerin bulunduğu E sınıfına dahil olurlar. E popülasyon sınıfında yer alan bireyler ε oranıyla hasta sınıfına dahil olacağı için εE terimi negatif olarak eklenir ve E sınıfının

zamana göre değişimi

$$\frac{dE}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \varepsilon E - \mu E$$

olarak yazılır. Hasta sınıfına inkübasyon dönemini bitirenler (εE) dahil olurken iyileşenler (γI) ve hayatını kaybedenler (μI) bu sınıftan ayrılırlar. Bu durumda hasta popülasyonun zamana göre değişimi

$$\frac{dI}{dt} = \varepsilon E - \gamma I - \mu I$$

şeklinde elde edilir. İyileşen popülasyonun zamana göre değişimine bakıldığında, birim zamanda iyileşen birim sayısını veren γI terimi pozitif olarak eklenirken bu sınıfta bulunup doğal ölüm yolu ile hayatını kaybeden bireyler negatif olarak eklenir:

$$\frac{dR}{dt} = \gamma R - \mu R$$

Böylece Türkiye'deki TB hastalığını analiz ederken kullandığımız $SEIR$ modeli

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= bN - \frac{\beta SI}{N} - \mu S \\
\frac{dE}{dt} &= \frac{\beta SI}{N} - \varepsilon E - \mu E \\
\frac{dI}{dt} &= \varepsilon E - \gamma I - \mu I \\
\frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R.
\end{aligned} \tag{4.4}$$

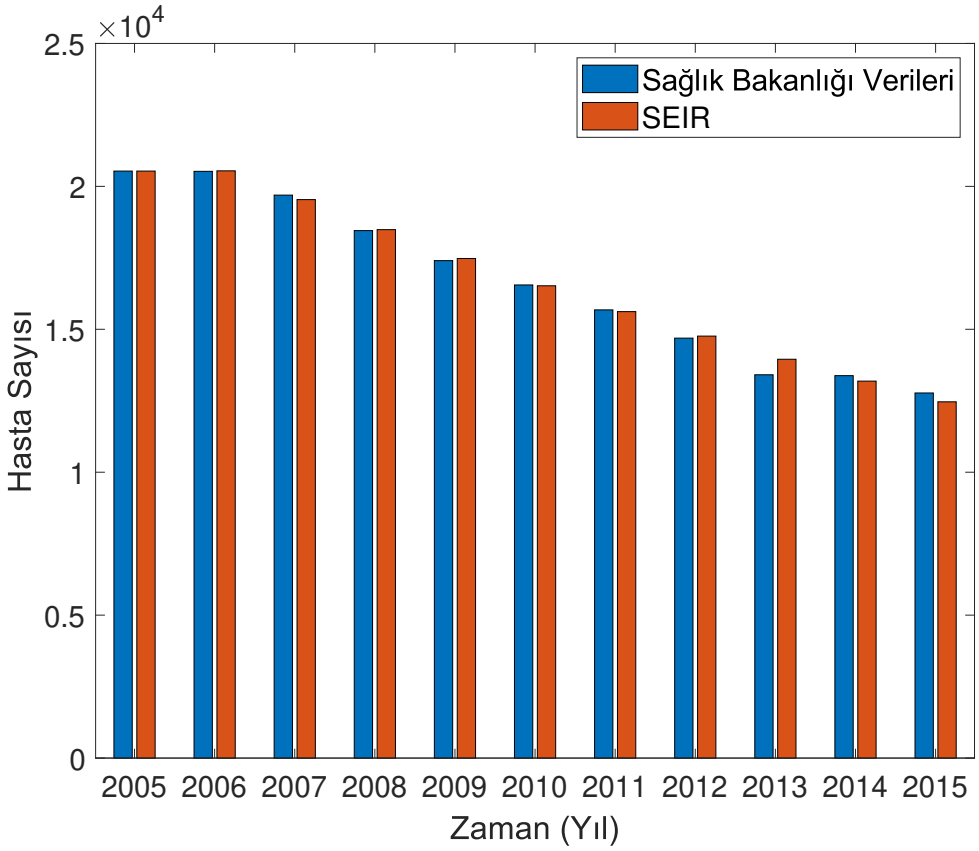
olarak ifade edilir.

Hasta ve İyileşen sınıfların başlangıç değerleri her üç modelde de olduğu gibi $I(0) = 20535$, $R(0) = 1230000$ şeklinde ele alınmıştır. $E(0)$ ile gösterilen "kuluçka dönemindeki bireylerin başlangıç değeri", literatürdeki çalışmalar göz önüne alınarak kuluçka dönemindeki popülasyonun hasta popülasyon ile karşılaştırılmasıyla Türkiye'ye uyarlanmıştır. Hassas popülasyonun başlangıç değeri ise $S(0) = N - E(0) - I(0) - R(0)$ eşitliği yardımıyla $S(0) = 67595153$ olarak hesap edilir. Modelde var olan parametre değerleri ve belirlenen başlangıç değerleri tablo 4.3'te yer almaktadır.

Tablo 4.3 $SEIR$ modelinde kullanılan parametre ve başlangıç değerleri

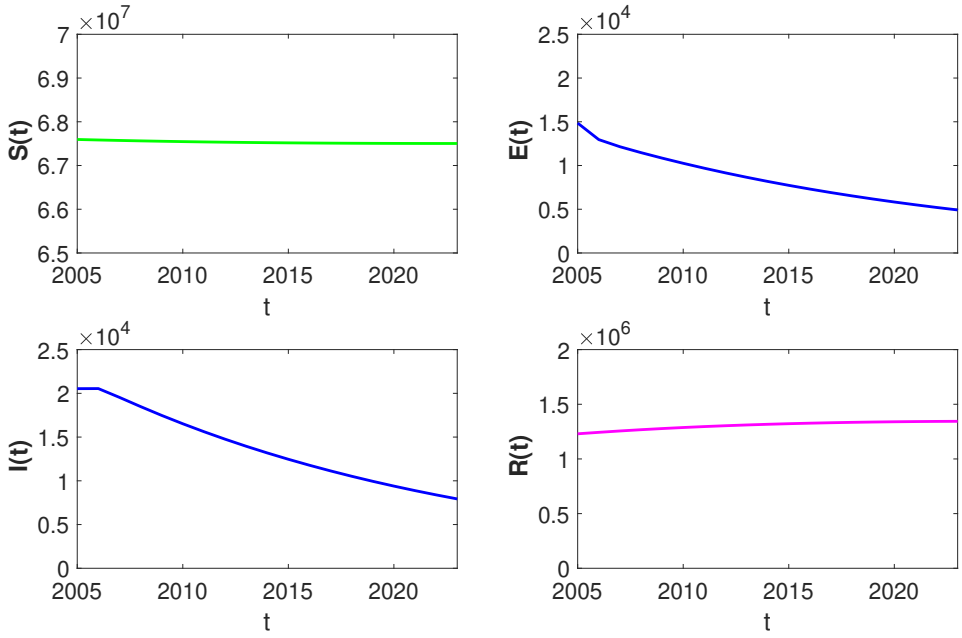
Par. & Baş. Değ.	Tanım	Değer
β	Temas oranı	0.872
γ	İyileşme oranı	0.938
ϵ	Kuluçka döneminden hastalığa geçiş oranı	1.428
μ	Doğal ölüm oranı	0.0049
$S(0)$	Hassas popülasyonun başlangıç değeri	67595153
$E(0)$	Kuluçka dönemi popülasyonun başlangıç değeri	14852
$I(0)$	Hasta popülasyonun başlangıç değeri	20535
$R(0)$	İyileşen popülasyonun başlangıç değeri	1230000

Tablo 4.3'te yer alan β, ε ve γ parametreleri 2005-2015 yılları arasında raporlanan hasta sayısı verilerine uyarlanarak elde edilmiştir. $SEIR$ modelinden elde edilen sayısal çözüm değerleri ile raporlanan hasta sayıları şekil 4.9'da gösterilmiştir. Raporlanan hasta sayısı verileri ile elde edilen sayısal çözümün birbirine yakın olması uyarlanan parametrelerin doğruluğu hakkında bize bilgi vermektedir.



Şekil 4.9 Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan ve $SEIR$ modelinden elde edilen TB hasta sayısı verileri

SEIR modelinde yer alan tüm popülasyon gruplarının 2005-2023 yılları arasındaki değişimi şekil 4.10 ile verilmiştir. Bu grafikten de görüleceği üzere kuluçka döneminde bulunan birey sayısı hasta sayısı ile orantılı bir şekilde azalmaktadır.



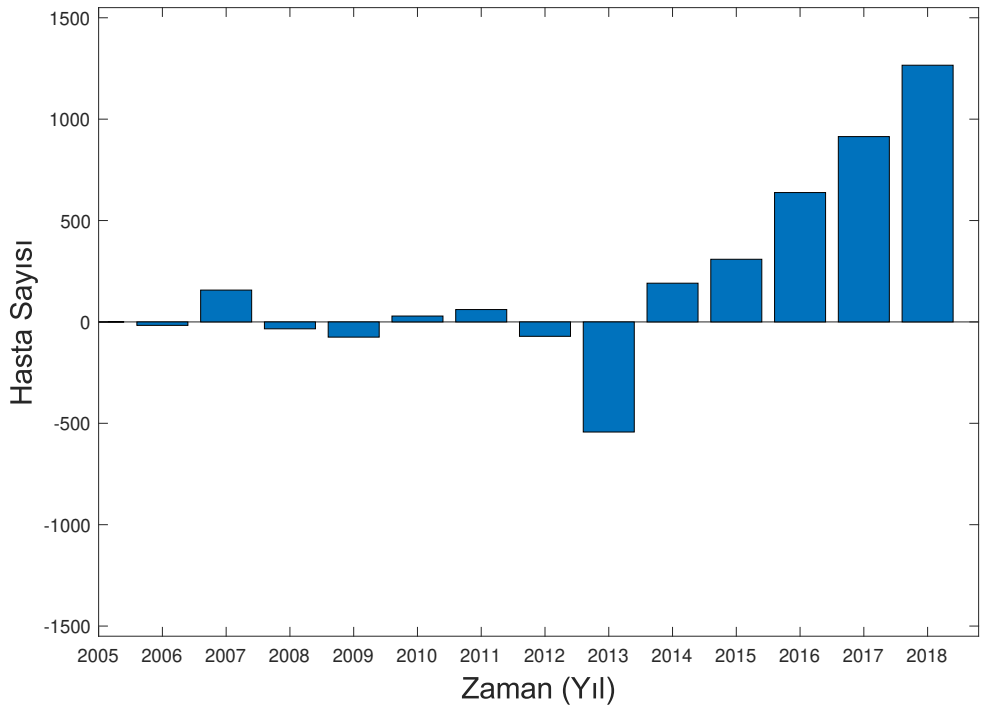
Şekil 4.10 *SEIR* modelinde yer alan Hassas (S(t)), Kuluçka Dönemi (E(t)), Hasta (I(t)) ve İyileşen (R(t)) popülasyon sınıflarının zamana göre değişimi

Sağlık Bakanlığı'nın Verem Savaş Raporlarında yayımladığı 2005-2018 yılları arasındaki TB hasta sayısı verileri ile *SEIR* modeli yardımıyla elde edilen 2005-2023 TB hasta sayısı verileri tablo 4.4'te yer almaktadır. Bu tabloda yer alan hata oranı (4.2) eşitliğinde verilen hata fonksiyonu yardımıyla hesaplanmıştır. Hata oranlarının düşük olması ele alınan matematiksel modelin ne kadar geçerli bir model olduğunu bize göstermektedir.

SEIR modeli ile Raporlanan Sonuçlar arasındaki farkın daha detaylı görülebilmesi için rezidü grafiği çizilmiştir (şekil 4.11). Bu grafiğe bakıldığında, 2005-2012 yılları arasındaki farkın çok az olduğu görülmektedir. 2014-2018 yıllarına gelindiğinde ise raporlanan hasta sayısı verilerinin tahmin edilen hasta sayısından daha fazla olduğu ve bu fazlalığın her geçen yıl arttığı gözlemlenmektedir.

Tablo 4.4 *SEIR* modelinden elde edilen ve Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan TB verileri ve bu veriler arasındaki hata oranları

Yıl	**VSR veri**	***SEIR* veri**	**Hata**
2005	20535	20535	-
2006	20526	20543	0.00085
2007	19694	19537	0.00797
2008	18452	18486	0.00183
2009	17402	17477	0.00432
2010	16551	16522	0.00177
2011	15679	15618	0.00390
2012	14691	14762	0.00483
2013	13409	13952	0.04052
2014	13378	13187	0.01427
2015	12772	12463	0.02421
2016*	**12417**	**11779**	**0.05138**
2017*	**12046**	**11132**	**0.07588**
2018*	**11786**	**10520**	**0.10742**
2019	-	**9942**	-
2020	-	**9396**	-
2021	-	**8879**	-
2022	-	**8391**	-
2023	-	**7930**	-



Şekil 4.11 Sağlık Bakanlığı TB hasta sayısı verileri ile *SEIR* modelinden elde edilen çözümlerin arasındaki farkı gösteren rezidü grafiği

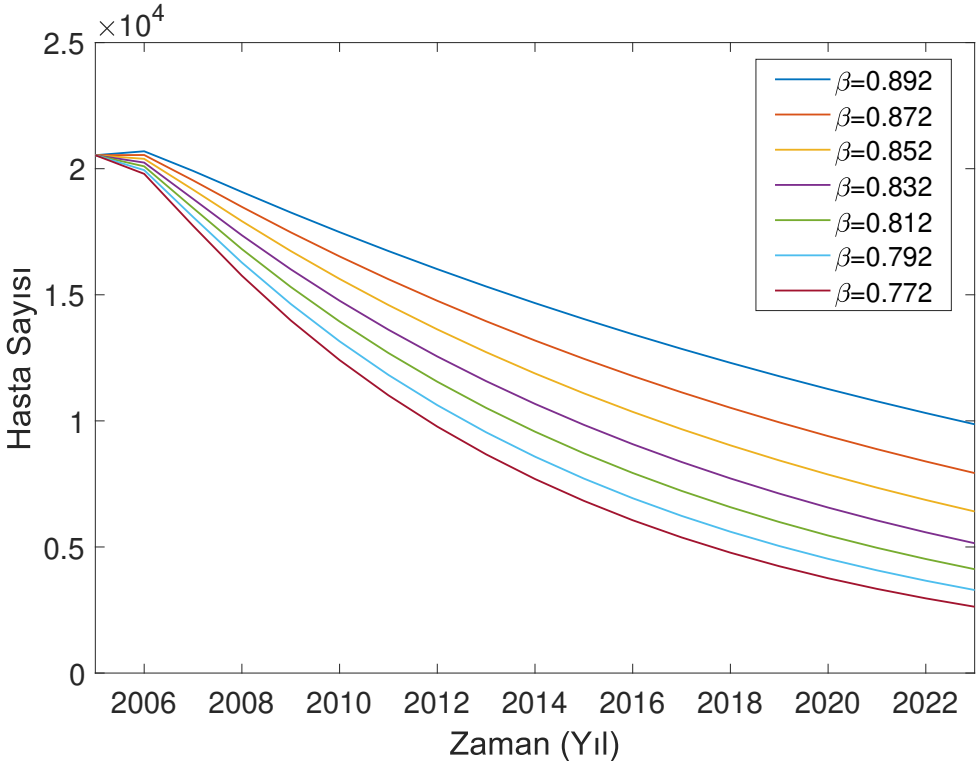
Türkiye'deki TB verileri ile $SEIR$ modelinden elde edilen temel çoğalma sayısı

$$R_0 = \frac{\beta\varepsilon}{(\mu+\varepsilon)(\mu+\gamma)} = 0.9211$$

olarak hesap edildi. Bölüm 3.2'de yer alan diferansiyel denklem sisteminin hastalıktan bağımsız olan

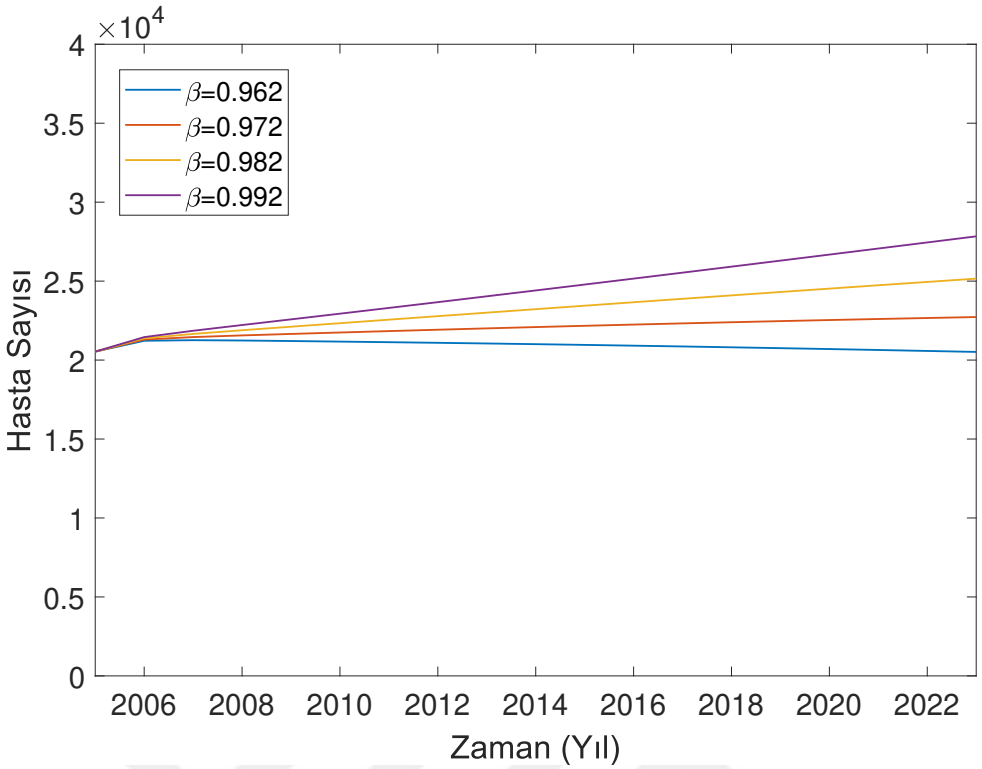
$$D_1 = (S, E, I, R) = (1, 0, 0, 0)$$

denge noktası $R_0 < 1$ olduğundan dolayı lokal asimtotik kararlıdır. Bu ise bize hastalığın zamanla yok olacağını söyler. Fakat modelde yer alan bazı parametrelerdeki küçük değişiklikler hasta sayısına ve R_0 değerine doğrudan etki etmektedir. Bu parametrelerin hasta sayısı üzerindeki etkisini detaylı bir şekilde incelemek için duyarlılık analizini yapmak oldukça önemlidir. $SEIR$ modelinde yer alan doğal ölüm parametresindeki (μ) değişim, hastalık ile ilgili olmayan bir durumdur. ε parametresi ise değişmesi için herhangi bir etkide bulunamayacağımız bir değerdir. Ancak, temas oranı ve iyileşme oranı tamamen Türkiye'deki TB hastalığına özgü olarak belirlenir. Bu sebeple, β ve γ parametrelerindeki değişimin hasta sayısı üzerindeki etkisinin nasıl olacağı önem arz etmektedir. Şekil 4.12 ve 4.13'de farklı β değerleri için $SEIR$ modelinden elde edilen TB hasta sayısı verileri gösterilmiştir.



Şekil 4.12 β parametresinin farklı değerleri için $SEIR$ modeli ile elde edilen hasta sayıları ($R_0 < 1$)

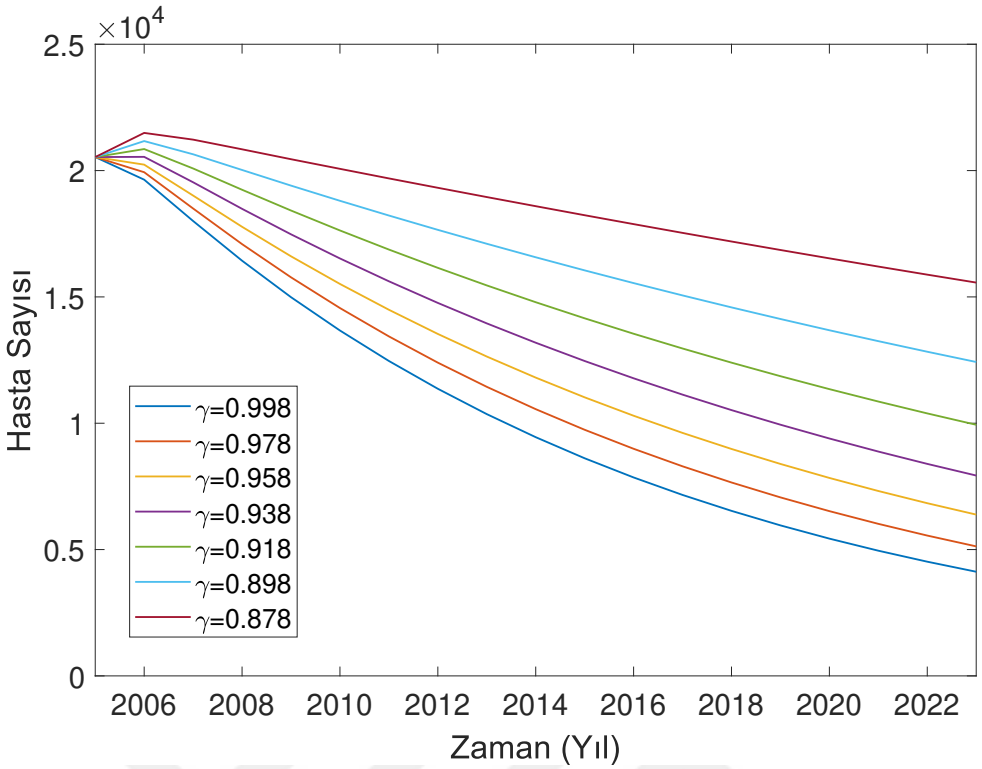
Şekil 4.14 ve 4.15'de farklı γ değerleri için $SEIR$ modelinden elde edilen TB hasta



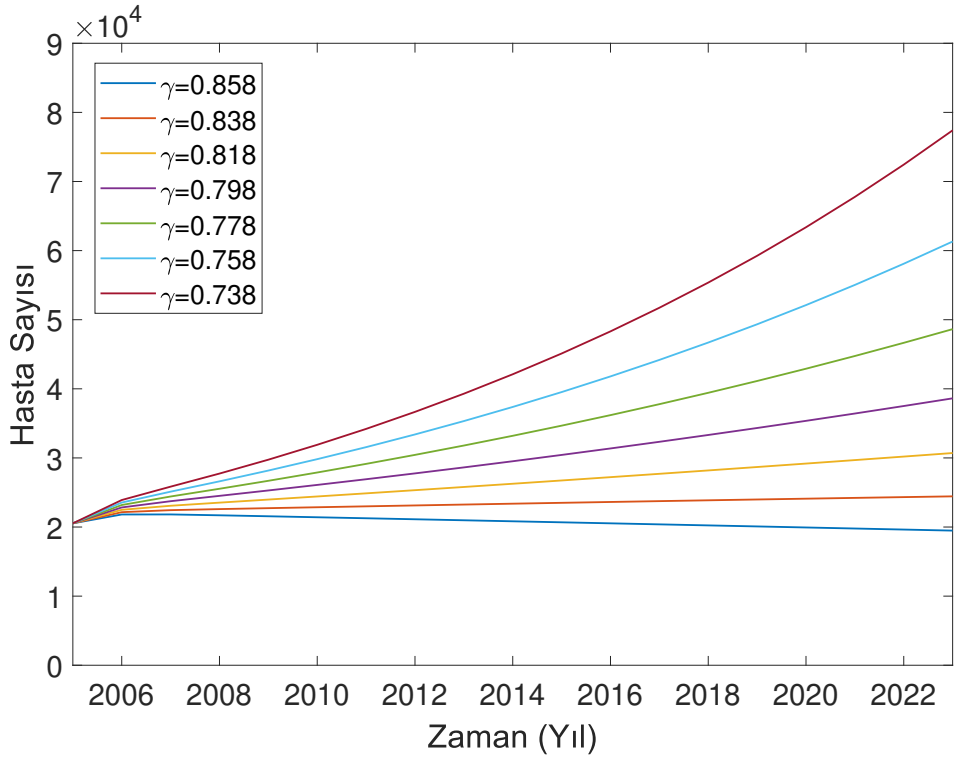
Şekil 4.13 β parametresinin farklı değerleri için $SEIR$ modeli ile elde edilen hasta sayıları ($R_0 > 1$)

sayısı verileri gösterilmektedir. İyileşme oranının azalması durumunda hasta sayısının hızlı bir şekilde artacağı şekil 4.15'de açık bir şekilde görülmektedir. İyileşme oranının belirli bir seviyenin üzerinde tutulması gerekir, bu seviye R_0 değerine göre belirlenebilir, yani $R_0 < 1$ olması için $\gamma > 0.86$ olması sağlanmalıdır. Aksi hâlde şekil 4.15'den de görüleceği üzere hasta sayısında beklenmedik artışlar olabilir. 2020 yılı TB hasta sayısı verileri yayımlanmadığı için COVID-19'un TB hasta sayısını teşhis etmedeki etkisi henüz belli değildir. TB hastalarını teşhis etmedeki gecikme iyileşme oranını da olumsuz yönde etkileyecektir ve hasta sayısındaki artış kaçınılmaz olacaktır.

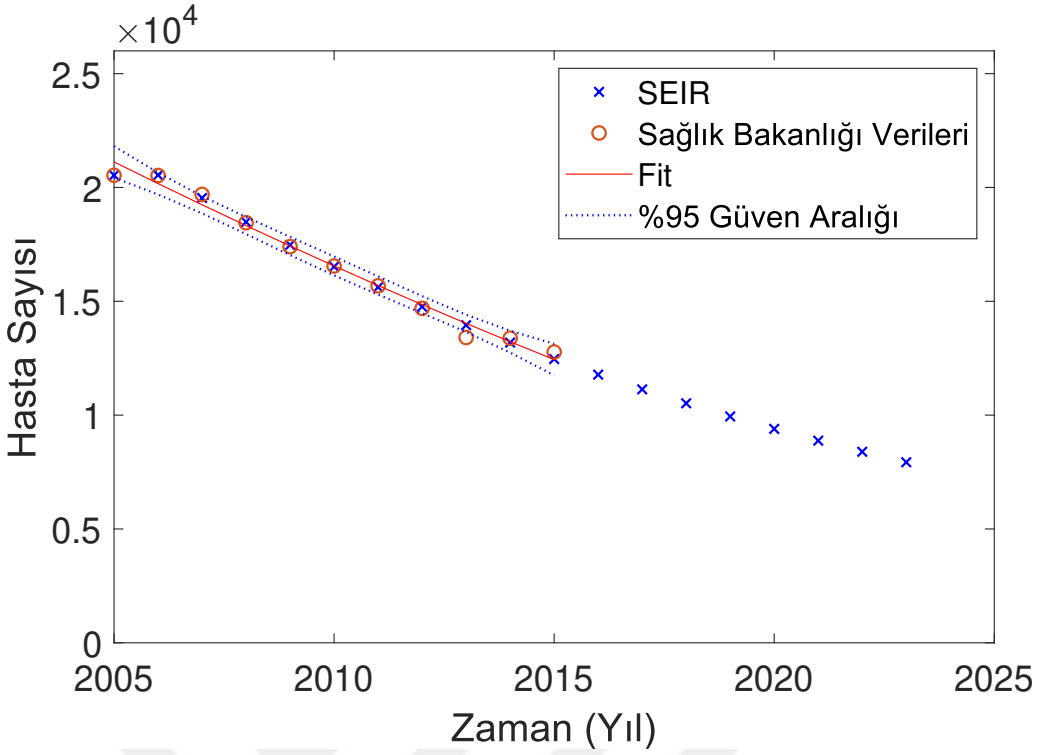
$SEIR$ modelinin istatiksel bir değerlendirmesi için %95 güven aralığı şekil 4.16'de gösterildi.



Şekil 4.14 γ parametresinin farklı değerleri için $SEIR$ modeli ile elde edilen hasta sayıları ($R_0 < 1$)



Şekil 4.15 γ parametresinin farklı değerleri için $SEIR$ modeli ile elde edilen hasta sayıları ($R_0 > 1$)



Şekil 4.16 *SEIR* modelinden elde edilen çözümlerin %95 Güven Aralığı (Confidence Interval)

4.4 *BSEIR* Modeli ile Analiz

BSEIR modeli; toplam nüfusu Aşılananlar (B), Hassaslar (S), Kuluçka döneminde olanlar (E), Hastalar (I) ve İyileşenler (R) olarak beş farklı sınıfa ayırır. Şimdi kısaca *BSEIR* matematiksel modelin nasıl oluşturulduğunu açıklayalım:

İlk olarak B sınıfının zamana göre değişimini inceleyelim. Türkiye'de BCG aşısı sadece yenidoğan bireylere yapıldığı için yenidoğan bireyler arasında başarılı bir şekilde aşılananlar (Λp) bu sınıfa dahil olurlar. Aşının etkisini kaybetmesi k oranıyla gerçekleştiği için birim zamanda kB birey bu sınıftan ayrılır. Yenidoğan bireylerde doğal ölüm oranı çok az olduğu için doğal ölümün bu sınıfa etkisi göz ardı edilmiştir. B sınıfının zamana göre değişimi

$$\frac{dB}{dt} = \Lambda p - kB$$

şeklinde elde edilir. Hassas popülasyonun zamana göre değişimine baktığımızda; başarılı bir şekilde aşılanamayan bireyler ($\Lambda(1-p)$) ve başarılı bir şekilde aşılanıp belli bir süre sonra aşının etkisini kaybetmesi sonucu hastalığa karşı duyarlı olan bireyler (kB) bu sınıfa dahil olurlar. Ayrıca, hasta bireyler ile kurduğu temas sonucu hasta olan bireyler $\left(\frac{\beta SI}{N}\right)$ ve bu sınıfta bulunduğu süreçte doğal yollardan hayatını kaybeden

bireyler (μS) bu sınıftan ayrılırlar. Bu durumda,

$$\frac{dS}{dt} = kB + \Lambda(1-p) - \beta SI/N - \mu S$$

eşitliği elde edilmiş olur. $BSEIR$ modelinde de kuluçka dönemi bulunduğu için hastalığı kapan bireyler ilk olarak E sınıfına dahil olurlar. Kuluçka dönemi sona eren (εE) ve bu sınıfta bulunup doğal yoldan hayatını kaybeden bireyler (μE), E sınıfından ayrılırlar. E sınıfının zamana göre değişimi

$$\frac{dE}{dt} = \beta SI/N - (\varepsilon + \mu)E$$

olarak elde edilir. Kuluçka dönemini bitiren bireyler I sınıfına dahil olurken; iyileşen (γI), doğal yoldan hayatını kaybeden (μI) ve tüberküloz hastalığından dolayı hayatını kaybeden (dI) bireyler bu sınıftan ayrılırlar. Hasta popülasyon sınıfının zamana göre değişimi

$$\frac{dI}{dt} = \varepsilon E - (\gamma + \mu + d)I$$

şeklinde elde edilir. İyileşen (R) sınıfın zamana göre değişimi ise

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R$$

olarak yazılabilir. Türkiye'deki TB hastalığını analiz etmede kullanılan $BSEIR$ matematiksel modeli

$$\begin{aligned}
\frac{dB}{dt} &= \Lambda p - kB, \\
\frac{dS}{dt} &= kB + \Lambda(1-p) - \beta SI/N - \mu S, \\
\frac{dE}{dt} &= \beta SI/N - (\varepsilon + \mu)E, \\
\frac{dI}{dt} &= \varepsilon E - (\gamma + \mu + d)I, \\
\frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R.
\end{aligned} \tag{4.5}$$

şeklinde ifade edilir. I, E ve R sınıflarının başlangıç değerleri (yani 2005 yılındaki $I(0)$, $E(0)$ ve $R(0)$ değerleri), SIR ve $SEIR$ modellerindeki gibi alınmıştır. B sınıfının başlangıç değeri Türkiye İstatistik Kurumu (TUİK) tarafından yayımlanan yenidoğan sayısı göz önünde bulundurularak tahmin edilmiş ve $B(0) = 4500000$ olarak alınmıştır. Hassas popülasyonun başlangıç değeri ise $S(0) = N - B(0) - E(0) - I(0) - R(0)$ eşitliği yardımıyla $S(0) = 63095153$ olarak hesap edilmiştir. Bu modelde SIR ve $SEIR$ modellerinden farklı olarak doğum parametresi ile ölüm parametresi birbirine eşit değildir. Bu sebeple, N toplam popülasyonu sabit değildir. Sağlık

İstatistikleri Yıllığına [133] göre doğum oranı $b = 0,01737$ olduğu için bir yılda popülasyona dahil olan birey sayısı $\Lambda = 1.280.806$ ($\Lambda = N \times b$) olarak hesap edilmiştir. Modelde yer alan tüm parametre ve başlangıç değerleri tablo 4.5'te verilmektedir.

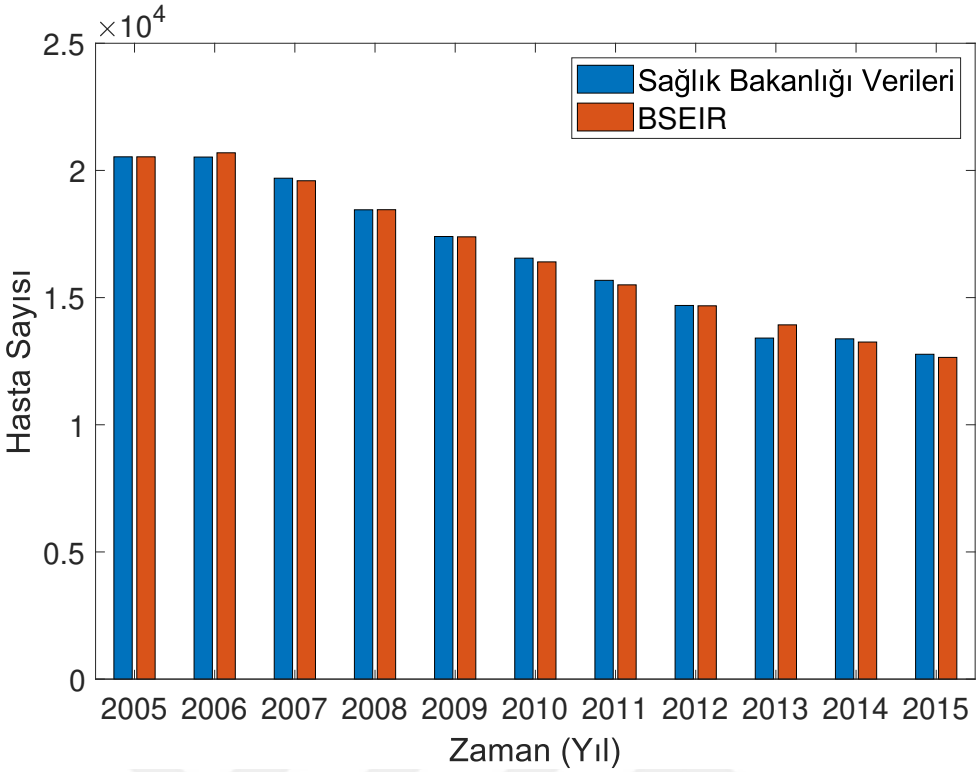
Tablo 4.5 $BSEIR$ modelinde kullanılan parametre ve başlangıç değerleri

Par. & Baş. Değ.	**Tanım**	**Değer**
p	Başarılı aşılanma oranı	0.948
k	Aşının etkisini kaybetme oranı	0.054
β	Temas oranı	0.955
γ	İyileşme oranı	0.935
ϵ	Kuluçka döneminden hastalığa geçiş oranı	1.435
μ	Doğal ölüm oranı	0.0049
d	Hastalığa bağlı ölüm oranı	0.03
$B(0)$	Aşılanan popülasyonun başlangıç değeri	4500000
$S(0)$	Hassas popülasyonun başlangıç değeri	63095153
$E(0)$	Kuluçka dönemi popülasyonun başlangıç değeri	14852
$I(0)$	Hasta popülasyonun başlangıç değeri	20535
$R(0)$	İyileşen popülasyonun başlangıç değeri	1230000

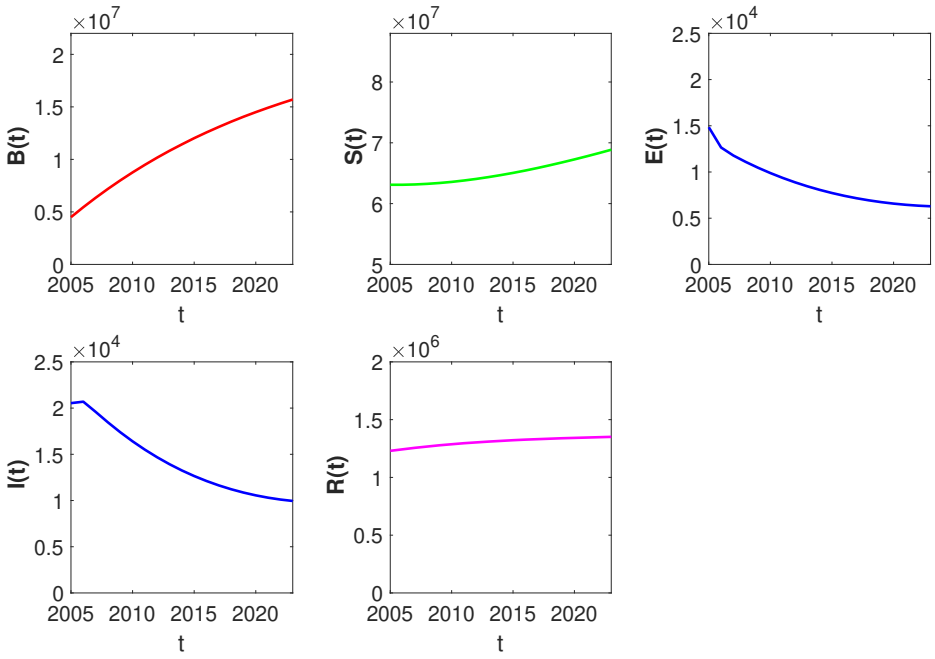
2005-2015 yılları arasında raporlanan hasta sayıları ile $BSEIR$ modelinden elde edilen sayısal çözüm değerleri çubuk diyagramında verilmiştir (şekil 4.17). Elde edilen sayısal çözümlerin raporlanan hasta sayılarına yakın çıkması uyarlanan parametrelerin ne kadar doğru olduğunu bize göstermektedir.

Şekil 4.18'de $BSEIR$ modelinde yer alan tüm popülasyon gruplarının zaman içerisindeki değişimi yer almaktadır.

$BSEIR$ modelini $SEIR$ modelinden ayırt eden en önemli özellik aşı parametresidir. Türkiyede TB'nin önlenmesi için BCG aşısı yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu aşı TB'nin önlenmesinde yaklaşık olarak % 80 etkilidir ve koruyuculuk süresi yaklaşık 10 yıldır [137]. Bu nedenle aşılama, TB hastalığı için göz ardı edilmemesi gereken en önemli parametrelerden biridir. Aşılama sonucunda popülasyona dahil olan bireylerin bir kısmı aşılananlar grubuna dahil edilir. $B(t)$ sınıfının popülasyonunun zamanla arttığı şekil 4.18'de görülmektedir. Ancak, toplam nüfus sabit olmadığı için (doğum oranı ölüm oranından yüksek olduğundan nüfus zamanla artmaktadır) $S(t)$ sınıfının popülasyonu da artış göstermektedir. Buna rağmen, aşılama faktörü nedeniyle nüfus artışının hasta sayısı üzerinde olumsuz bir etkisi gözükmemektedir. İyileşme oranının yüksek olması ve aşının etkisinden dolayı enfekte sayısı zamanla azalmaktadır.



Şekil 4.17 Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan ve *BSEIR* modelinden elde edilen TB hasta sayısı verileri



Şekil 4.18 *BSEIR* modelinde yer alan B(t), S(t), E(t), I(t) ve R(t) popülasyon sınıflarının zamana göre değişimi

Sağlık Bakanlığı'nın yayımladığı Verem Savaş Raporunda yer alan veriler ile *BSEIR*

modeli yardımıyla elde edilen verilerin karşılaştırılması tablo 4.6'da gösterilmiştir. Bu iki veri arasındaki hata oranları, (4.2) formülü ile verilen hata fonksiyonu yardımıyla hesaplanmıştır.

Tablo 4.6 $BSEIR$ modelinden elde edilen TB hasta sayısı verileri ile Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan veriler ve aralarındaki hata oranları

Yıl	**VSR veri**	$BSEIR$ **veri**	**Hata**
2005	20535	20535	-
2006	20526	20693	0.00816
2007	19694	19594	0.00507
2008	18452	18456	0.00021
2009	17402	17389	0.00075
2010	16551	16404	0.00886
2011	15679	15501	0.01134
2012	14691	14677	0.00095
2013	13409	13928	0.03881
2014	13378	13253	0.00917
2015	12772	12649	0.00949
2016*	**12417**	**12111**	**0.02464**
2017*	**12046**	**11635**	**0.03412**
2018*	**11786**	**11220**	**0.04802**
2019	-	**10861**	-
2020	-	**10558**	-
2021	-	**10306**	-
2022	-	**10105**	-
2023	-	**9952**	-

$BSEIR$ modeli ile raporlanan veriler arasındaki farkı daha detaylı gösterebilmek için rezidü grafiği oluşturuldu (şekil 4.19). Şekilden görüldüğü üzere raporlanan hasta sayısı ile modelden elde edilen veriler arasındaki fark en fazla 500 civarındadır. Bu değer SIR ve $SEIR$ modellerinde 1000 idi.

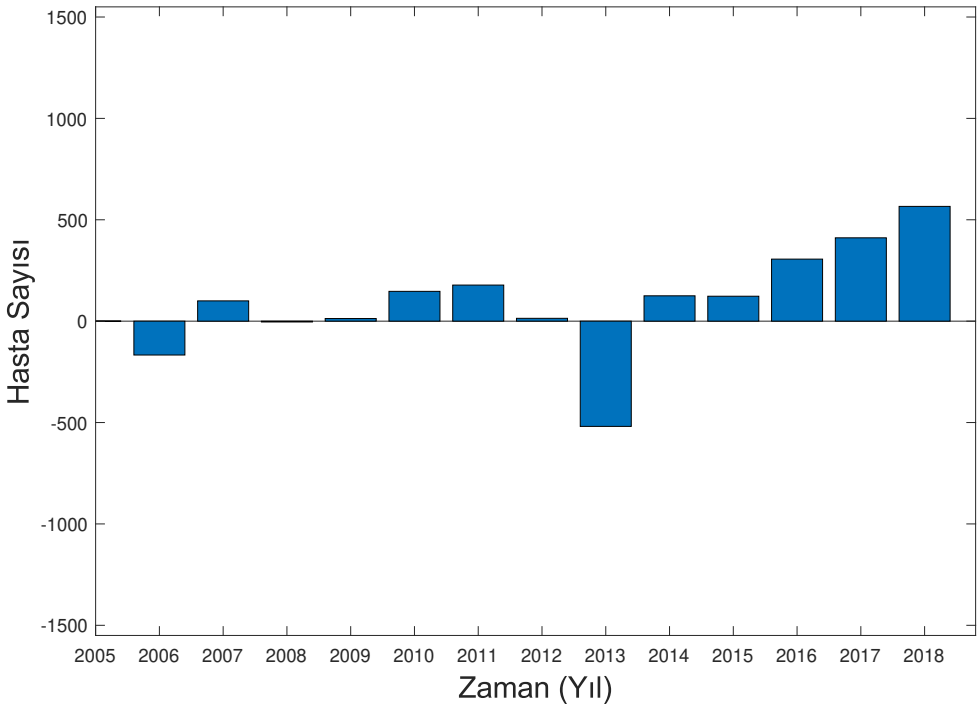
Türkiye'deki TB verileri ile $BSEIR$ modelinden elde edilen temel çoğalma sayısı

$$R_0 = \frac{\beta \varepsilon k}{(\mu+\gamma+d)(\varepsilon+\mu)(\mu p+k)} = 0.9045$$

olarak hesap edilmiştir. $R_0 < 1$ olduğundan (4.5) diferansiyel denklem sisteminin hastalıktan bağımsız olan

$$D_1 = (B,S,E,I,R) = \left(\frac{bp}{k}, \frac{b}{\mu}, 0, 0, 0\right)$$

denge noktası lokal asimtotik kararlıdır. Hastalık zamanla yok olma eğilimindedir ancak modelde yer alan bazı parametre değerlerindeki değişiklikler hasta sayısını

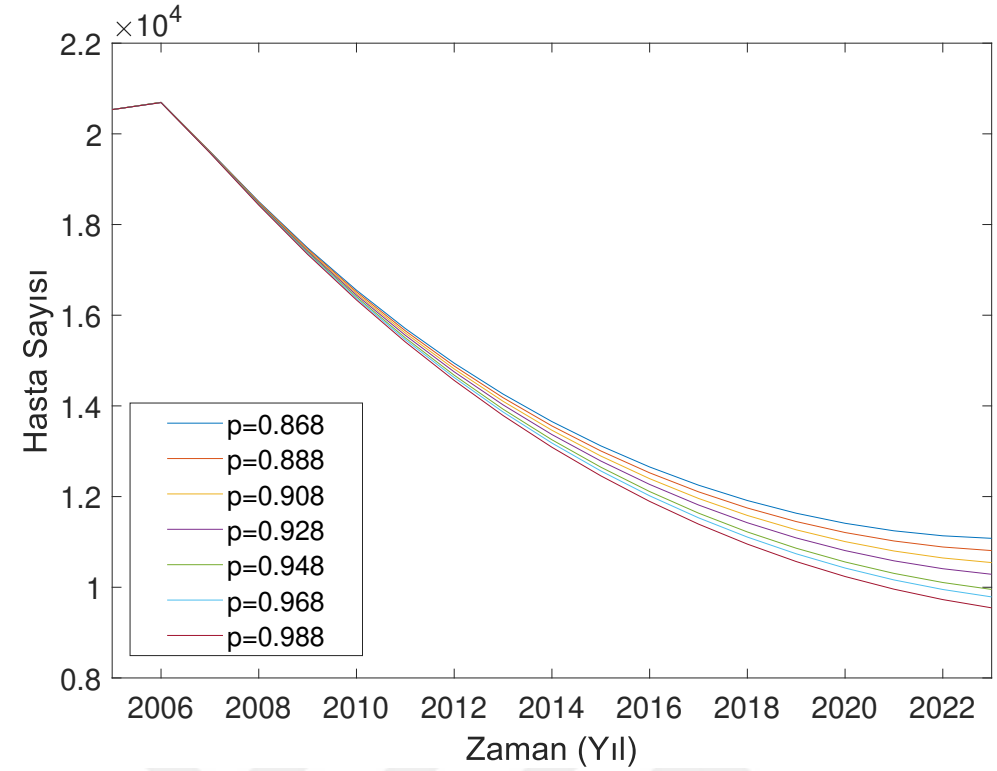


Şekil 4.19 Sağlık Bakanlığı TB hasta sayısı verileri ile $BSEIR$ modelinden elde edilen çözüm değerleri arasındaki farkı gösteren rezidü grafiği

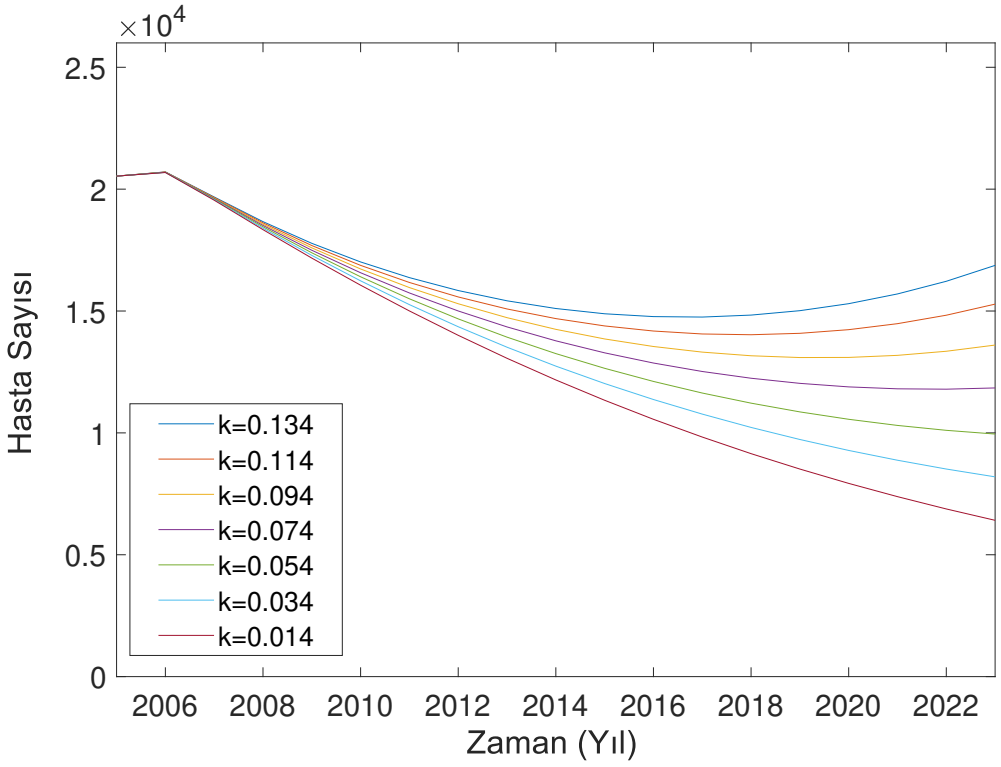
büyük oranda etkilemektedir. R_0 değerine de doğrudan etki eden bu parametrelerin hasta sayısı üzerindeki etkisini detaylı bir şekilde incelemek için duyarlılık analizini yapmak oldukça önemlidir. Doğal ölüm μ parametresindeki değişim, hastalık ile ilgili olmayan bir durumdur. ε parametresi ise değişmesi için herhangi bir etkide bulunamayacağımız bir değerdir. Aşılanma oranı (p), aşının etkisini kaybetme oranı (k), temas oranı (β) ve iyileşme oranının (γ) hasta sayısı üzerindeki etkisinin nasıl olacağı çok önemli bir olgudur. p, k, β ve γ parametreleri için yapılan duyarlılık analizleri şekil 4.20, 4.21, 4.22, 4.23 ve 4.24'de gösterilmiştir.

Her üç modelde de yer alan β ve γ parametrelerine yapılan duyarlılık analizi ile görülmektedir ki, $R_0 > 1$ olması hâlinde bu parametrelerdeki değişim hasta sayısını önemli ölçüde etkilemektedir. $R_0 < 1$ olacak derecede temas oranını düşük tutmak, iyileşme oranını ise yüksek tutmak gerekmektedir. Aksi hâlde, TB hastalığının hızlı bir şekilde yükselişe geçip hayatı olumsuz yönde etkilemesi kaçınılmaz olur.

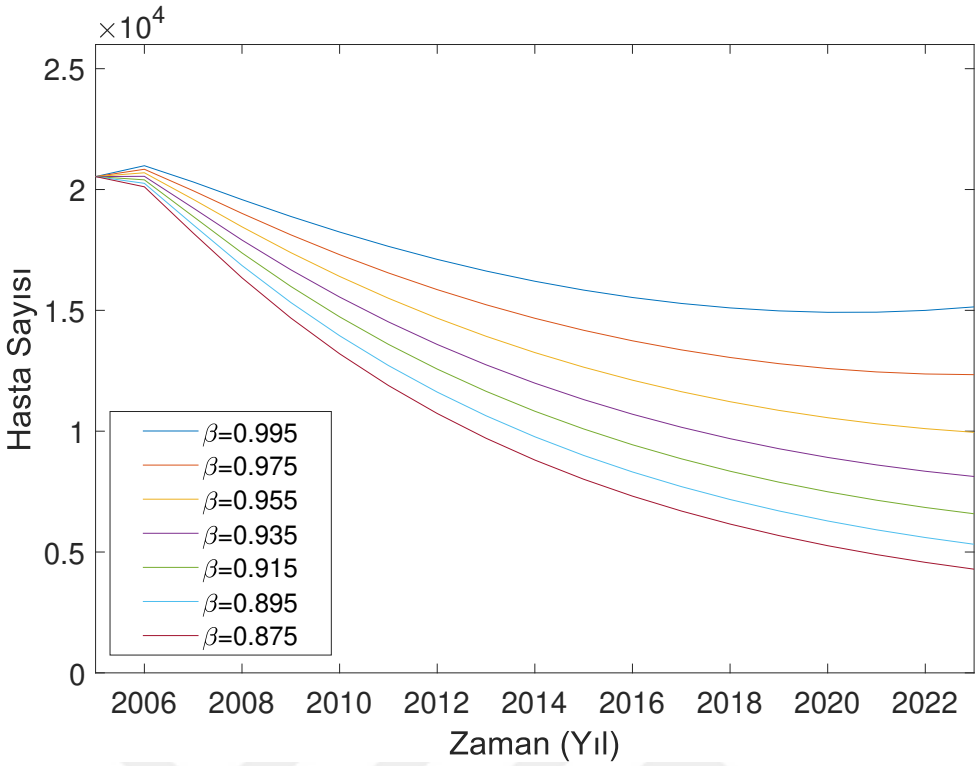
$BSEIR$ modelinin istatiksel bir değerlendirmesi için %95 güven aralığı şekil 4.25'de gösterildi.



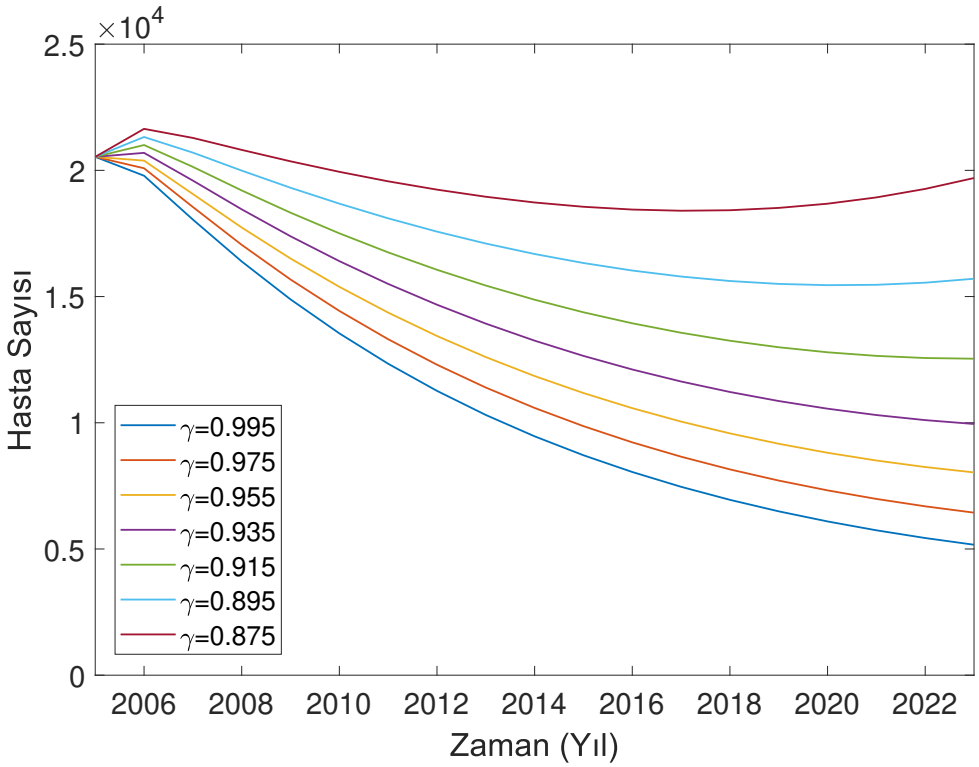
Şekil 4.20 p parametresinin farklı değerleri için $BSEIR$ modelinden elde edilen hasta sayıları ($R_0 < 1$)



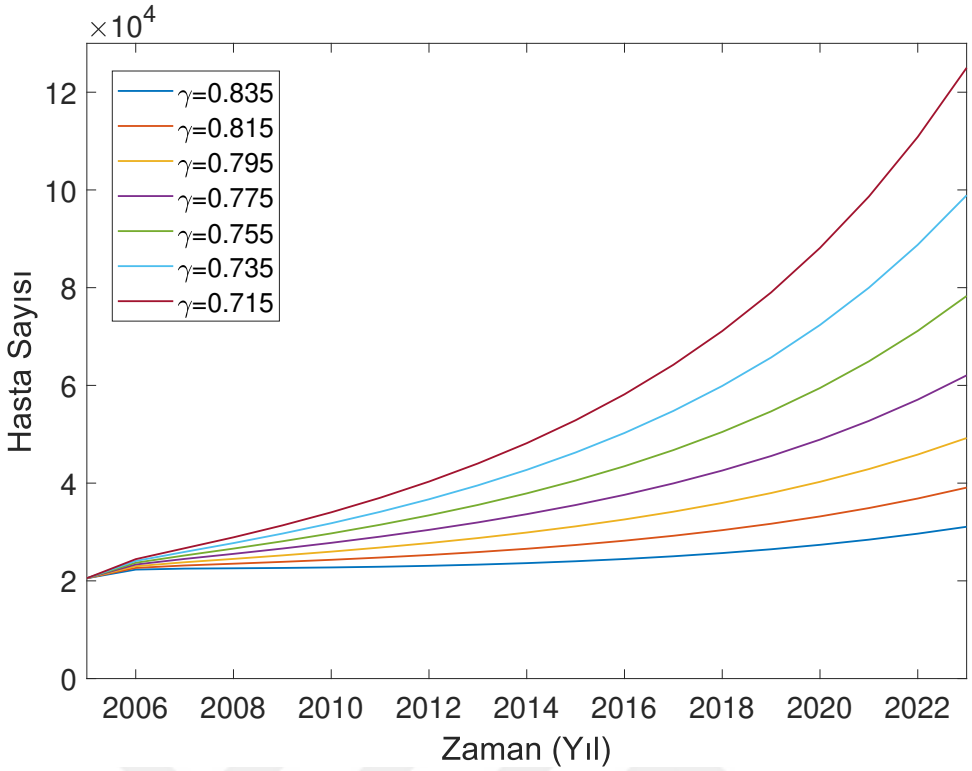
Şekil 4.21 k parametresinin farklı değerleri için $BSEIR$ modelinden elde edilen hasta sayıları ($R_0 < 1$)



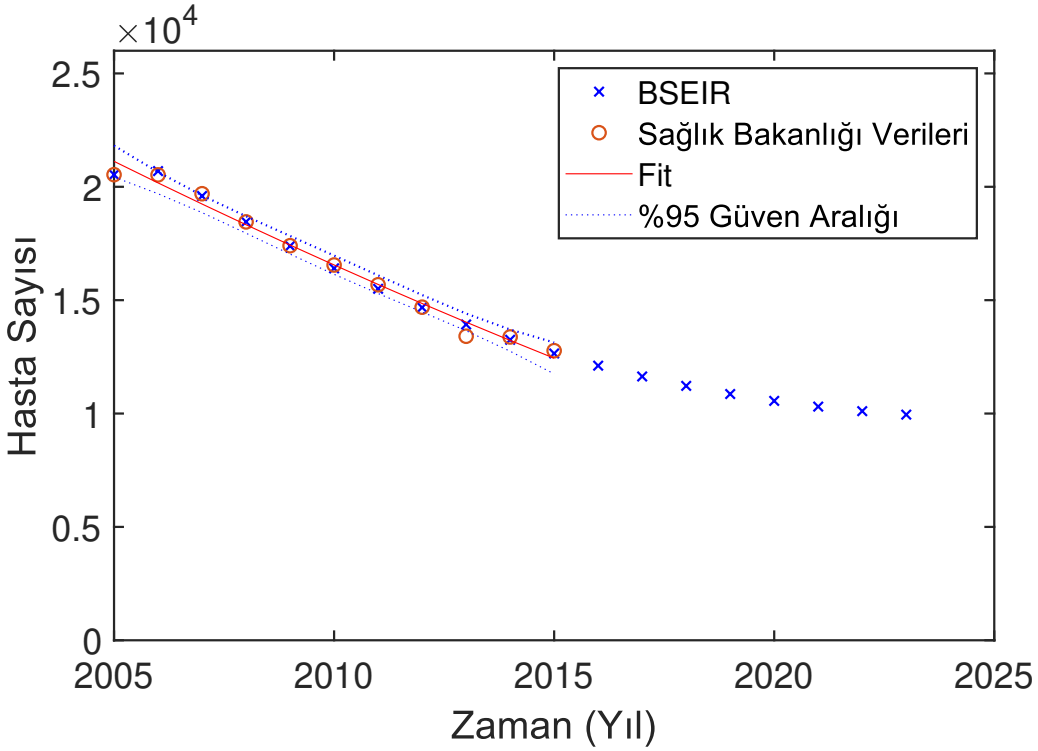
Şekil 4.22 β parametresinin farklı değerleri için $BSEIR$ modelinden elde edilen hasta sayıları ($R_0 < 1$)



Şekil 4.23 γ parametresinin farklı değerleri için $BSEIR$ modelinden elde edilen hasta sayıları ($R_0 < 1$)



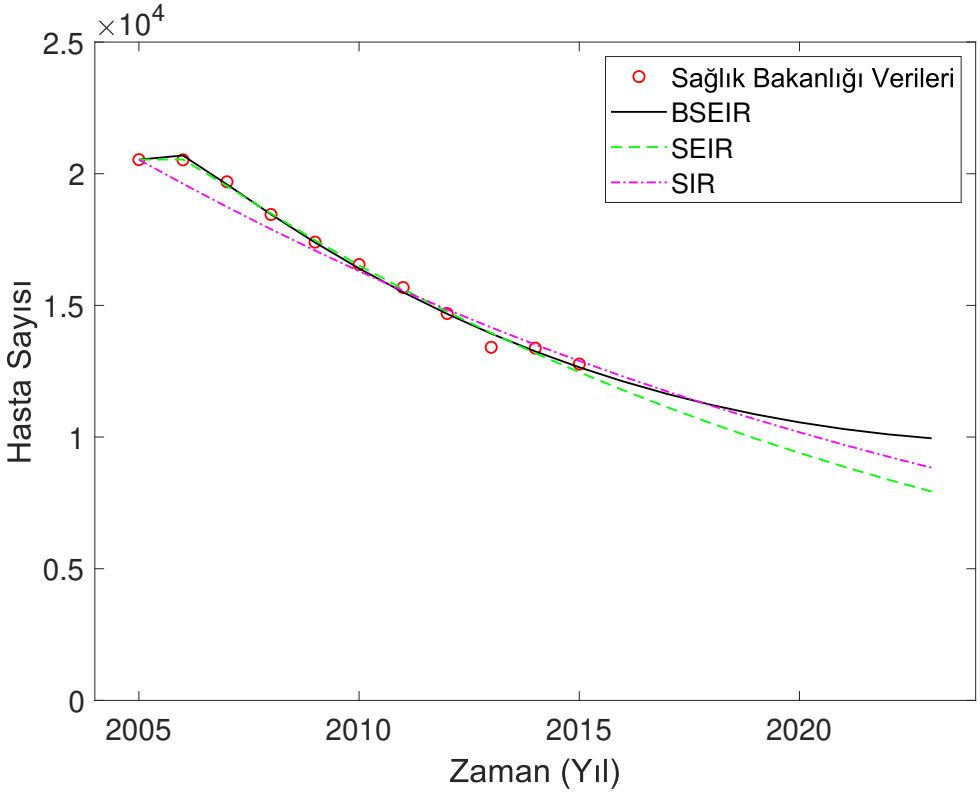
Şekil 4.24 γ parametresinin farklı değerleri için $BSEIR$ modelinden elde edilen hasta sayıları ($R_0 > 1$)



Şekil 4.25 BSEIR modelinden elde edilen çözümlerin %95 Güven Aralığı (Confidence Interval)

4.5 Ele Alınan Matematiksel Modellerin Etkinliğinin Karşılaştırılması

Sağlık Bakanlığı verileri ile üç modelden elde edilen çözüm değerlerinin grafikleri tek bir şekil altında gösterilmiştir (şekil 4.26). Bu grafiğe bakıldığında $BSEIR$ modelinden elde edilen verilerin raporlanan verilere en iyi yaklaşımda bulunduğu görülmektedir.



Şekil 4.26 Ele alınan üç modelden (SIR, $SEIR$ ve $BSEIR$) elde edilen hasta sayısının ve Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan hasta sayısının karşılaştırılması

Tablo 4.2, 4.4 ve 4.6'daki hata oranlarına bakıldığında, her üç model içinde elde edilen hasta sayısı verilerinin rapor edilen verilere çok yakın olduğu görülmektedir. Dolayısıyla, elde edilen çözümlerin Türkiye'deki TB'nin gelecekteki davranışını tahmin etmede ne kadar güvenilir olduğunu göstermektedir. SIR, $SEIR$ ve $BSEIR$ modelleri için 2005 ile 2018 yılları arasında L_2 normu yardımıyla elde edilen ortalama hata yüzdeleri sırasıyla % 0,83, % 0,83 ve % 0,45 olarak hesaplanmıştır. Bu hesaplama, $BSEIR$ modelinden elde edilen sonuçların SIR ve $SEIR$ modellerinden daha güvenilir olduğunu ispatlar niteliktedir. Ayrıca şekil 4.19, BSEIR modelinden elde edilen tahminler ile raporlanan hasta sayıları arasındaki farkın çok az olduğunu gözler önüne sermektedir. Bu sebeple denilebilir ki: SIR, $SEIR$ ve $BSEIR$ modelleri arasından Türkiye'deki TB hastalığını analiz etmek için en iyi tahminler $BSEIR$ modeli tarafından sağlanmaktadır. $BSEIR$ modeli, TB için çok önemli bir parametre olan aşı

parametresini içermektedir. Bu modelde popülasyona dahil olan aşılanmış bireyler bir süre TB olma riski taşımazlar. Sonrasında ise aşının etkisini kaybetmesiyle beraber hastalığı kapma riski bulunan sınıfa yani Hassaslar Sınıfına dahil olurlar. Bu sürecin göz ardı edildiği SIR ve $SEIR$ modelleri, hasta sayısı tahminlerinde $BSEIR$ modelinden daha büyük bir hata oranı ile karşı karşıya kalırlar.

4.6 Parametrelerin Temel Çoğalma Sayısı (R_0) Üzerine Etkisi

Hastalığın yayılması konusunda fikir sahibi olmamızda kritik öneme sahip olan R_0 değerini etkileyen parametreleri tespit etmek ve bu etkinin hangi oranda olduğunu bilmek hastalığı önleme stratejilerini geliştirmek için oldukça önemlidir. Her üç model için de $R_0 > 1$ olması istenilmeyen bir durumdur. Parametrelerin R_0 üzerindeki etkisinin hangi ölçüde olduğunu belirlemek R_0 değerini 1'in altına düşürmek (eğer 1'in altında ise 1'in üstüne çıkarmamak) için alınması gereken önlemler noktasında oldukça önemli bir rol üstlenir.

Parametrelerdeki değişimin temel çoğalma sayısı ile arasındaki ilişkiyi görebilmek için SIR, $SEIR$ ve $BSEIR$ modellerinden elde edilen R_0 değerlerinin p, k, β, γ parametrelerine göre kısmi türevleri incelenmeli;

$$\frac{\partial R_0}{\partial \beta} = \frac{1}{\gamma+\mu} > 0 \qquad (SIR)$$

$$\frac{\partial R_0}{\partial \beta} = \frac{\varepsilon}{(\mu+\varepsilon)(\mu+\gamma)} > 0 \qquad (SEIR)$$

$$\frac{\partial R_0}{\partial \beta} = \frac{\varepsilon k}{(\gamma+\mu+d)(\varepsilon+\mu)(\mu p+k)} > 0 \qquad (BSEIR)$$

olduğundan, temas oranını temsil eden β parametresindeki artış R_0 değerinin artmasına ve hastalığın daha hızlı yayılmasına sebep olacaktır. Temas oranını düşürmek ise R_0 değerinde azalmaya sebep olacağı için hastalığın daha yavaş yayılmasını, bazı durumlarda ise yok olmasını sağlayacaktır. Aynı durum $BSEIR$ modelinde yer alan k parametresi için de geçerlidir. Kısmi türev

$$\frac{\partial R_0}{\partial k} = \frac{\varepsilon\beta\mu p}{(\gamma+\mu+d)(\varepsilon+\mu)(\mu p+k)^2} > 0 \qquad (BSEIR)$$

olduğu için k parametresindeki artışın R_0 değerini artıracağını söylemek mümkündür.

γ parametresine göre kısmi türevlere bakıldığında

$$\frac{\partial R_0}{\partial \gamma} = \frac{-\beta}{(\gamma+\mu)^2} < 0 \qquad (SIR)$$
$$\frac{\partial R_0}{\partial \gamma} = \frac{-\beta\varepsilon}{(\mu+\varepsilon)(\mu+\gamma)^2} < 0 \qquad (SEIR)$$
$$\frac{\partial R_0}{\partial \gamma} = \frac{-\varepsilon\beta k}{(\gamma+\mu+d)^2(\varepsilon+\mu)(\mu p+k)} < 0 \qquad (BSEIR)$$

olduğu görülür. Bu eşitsizliklerden, γ parametresindeki artışın R_0 değeri üzerine negatif bir etki oluşturduğu görülmektedir. Benzer durum $BSEIR$ modelinde yer alan başarılı aşılanma oranı (p parametresi) için de geçerlidir:

$$\frac{\partial R_0}{\partial p} = \frac{-\varepsilon\beta k}{(\gamma+\mu+d)(\varepsilon+\mu)(\mu p+k)^2} < 0. \qquad (BSEIR)$$

R_0 değerinin düşmesi hasta artış hızının azalması anlamına geleceği için, bu parametrelerdeki artış hastalığın yok olması için önemli bir adım olacaktır.

Şimdi, parametrelerin R_0 üzerindeki etkisinin hangi ölçüde olduğunu Tanım 4.1 olarak verilen duyarlılık indeksi yardımıyla hesap edelim.

Tanım 4.1 (**Duyarlılık İndeksi**)**.** Verilen herhangi bir σ parametresine göre R_0 değerinin normalleştirilmiş ileri duyarlılık indeksi şu şekilde tanımlanır [128]:

$$S_\sigma^{R_0} = \frac{\sigma}{R_0}\frac{\partial R_0}{\partial \sigma}. \qquad (4.6)$$

Türkiye'deki TB hastalığının analizi için ele alınan SIR, $SEIR$ ve $BSEIR$ modellerinde yer alan temel parametrelerin (4.6) formülü ile hesaplanan duyarlılık indeksleri tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7 Modellerdeki parametrelerin R_0 değerine karşı duyarlılık indeksi

Parametre	**SIR**	**SEIR**	**BSEIR**
p	-	-	-0.0792
k	-	-	+0.0792
β	+1	+1	+1
γ	-0.9946	-0.7989	-0.9640
μ	-0.0062	-0.0086	-0.0087
ε	-	+0.0034	+0.0034

Bu tabloda yer alan bilgilere bakıldığında β parametresindeki %10 luk bir artışın R_0 içinde %10 luk bir artışa sebep olacağı görülmektedir. γ parametresindeki %10 luk bir artma R_0 değerinde SIR, $SEIR$ ve $BSEIR$ modelleri için sırasıyla %9,946,

%7.989 ve %9,640 oranında azalmaya sebep olacaktır. Temas oranını temsil eden β parametresinin R_0 üzerinde en büyük etkiye sahip olduğu görülmektedir. Temas oranını azaltmak R_0 değerini düşürmenin en etkili yoludur. COVID-19 salgın hastalığı sebebiyle son iki yıldır temas oranını azaltmanın zorluklarını neredeyse tüm dünya deneyimlemektedir. Ekonomik ve psikolojik açıdan birçok olumsuz etkisi olan bu durumun TB sebebiyle de yaşanmaması için R_0 değerini 1'in altında tutma çalışmalarına hızla devam edilmelidir.

5
SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Türkiye'deki TB hastalığı üç farklı matematiksel model ile (SIR, $SEIR$ ve $BSEIR$) analiz edilmiştir. Sonuçlar $BSEIR$ modeli ile elde edilen tahminlerin diğer modellere göre daha doğru olduğunu göstermektedir. Türkiye'de BCG aşısı uzun süredir uygulandığından $BSEIR$ modeli hastalığın dinamikleri için daha gerçekçi tahminler ortaya koymaktadır. Modellerin dinamik davranışının sınıflandırılmasında anahtar bir role sahip olan temel çoğalma sayısı her üç model için $R_0 < 1$ olarak hesaplanmıştır. Bu durum, Türkiye'de TB hastalığının yeni bir salgın oluşturmayacağı anlamına gelmektedir. Ancak gerekli önlemler alınmazsa sık göç alan ve COVİD-19 salgını ile boğuşan Türkiye için TB hasta sayısı yeniden artışa geçebilir. Rezidü grafiklerine bakıldığında özellikle son yıllarda raporlanan hasta sayılarının, modellerden elde ettiğimiz hasta sayılarından yüksek çıktığı görülmektedir. Bu sonuç ise dikkat edilmesi gereken en önemli sorunlardan biridir.

Ele alınan salgın modellerinin ve metodolojimizin bazı kısıtlamaları mevcuttur. İç göç, dış göç, yaş, mevsimsellik, ekonomi gibi faktörlerin göz ardı edilmesi, popülasyondaki bireylerin homojen yapıda kabul edilmesi bunlara başlıca örneklerdir. Bu dezavantajlara ek olarak SIR modeli kuluçka dönemini göz ardı etmektedir. Tuberküloz için oldukça önemli bir yer tutan bu sınıfın eksikliği SIR modelinden elde edilen tahminlerin doğruluğunu olumsuz yönde etkilemektedir. Aşı parametresinin SIR ve $SEIR$ modellerinde yer almaması da bu modellerin hata yüzdesini artırmaktadır. Metodolojimizin bir diğer sınırlaması ise 2005 yılından önceki verilerin doğruluğu tartışma konusu olduğu için çalışmamızda değerlendirmeye alınmamasıdır. 2005 yılı öncesi için hastanelerde ve laboratuvarlarda tanı almış fakat kayda geçmemiş hastalar olduğu bilinmektedir [97]. 2005 yılından sonra başlatılan "Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi (DGTS)" ile daha sağlıklı veriler elde edilmiştir.

15 Mart 2011 tarihinde patlak veren Suriye iç savaşı birçok mültecinin Türkiye'ye akın etmesine sebebiyet vermiştir. O zamandan bugüne Suriye'den Türkiye'ye göç devam etmektedir. Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan verem savaş raporlarında kayıtlara geçen Suriyeli TB hasta sayısı 2012'de 23, 2013'te 177, 2014'te 433, 2015'te

489, 2016'da 508, 2017'de ise 587 olarak tespit edilmiştir [103–107, 134, 135]. Ancak bu bilgilerin sadece tespit edilen veriler olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Verem 50 yıldır tedavisi mümkün ve korunabilir bir hastalıktır. Buna rağmen hâlâ dünyada en yaygın ve ölümcül bulaşıcı hastalıklardan biridir. 2015'te dünya çapında en büyük 10 ölüm nedeni arasında yer alan TB, her yıl milyonlarca insanın sağlığına zarar vermektedir. DSÖ'nün 2016 yılında yayımladığı raporda dünyadaki TB insidansının yüz binde 142 ve mortalitenin (ölümün) yüz binde 24 olduğu açıklanmıştır. Bu değerin TB epidemisinin tahmin edilenden daha yüksek olduğu da aynı raporda yer almaktadır. 2019'da yaklaşık 10 milyon kişi bu hastalığa yakalanmış, 1,4 milyon kişi yaşamını yitirmiştir. 2000 yılından günümüze yapılan çalışmalar sonucu 63 milyon insanın tüberkülozdan ölmesi engellenmiştir.

Tedavinin geç uygulanması ya da yetersiz tedavi sonucu TB hastalığına karşı ilaç direnci gelişebilir. Bu durumda tedavi çok daha zor bir hâl alır. TB hastalarına ulaşmayı zorlaştıran ve tedavi hizmetlerinin aksamasına sebep olan COVİD-19 salgınının küresel verem savaşına etkisi beklenenden büyük olmuştur. Türk Toraks Derneğinin bildirdiğine göre tüm dünyada bir yılda 12 yıllık ilerlemeyi ortadan kaldırmıştır. TB tanı ve tedavisinde dünya genelinde %20 civarında bir düşüş olmuştur. Hindistan ve Güney Afrika'dan gelen veriler dikkate alındığında TB ile birlikte COVİD-19'a yakalanan hastaların 3 kat daha fazla oranda yaşamlarını yitirdikleri tespit edilmiştir. COVİD-19'a yönelik önlemler kapsamında 3 ay kapanma ve 10 ay toparlanma süresini konu alan bir modelleme çalışmasına göre tüberküloz hastalarının sağlık hizmetlerine erişimi, tanı ve tedavisi aksayacağından önümüzdeki 5 yılda ek 6,3 milyon yeni tüberküloz vakası olabileceği ve tüberküloz nedeniyle 1,4 milyon ek ölüm gerçekleşebileceği öngörülmüştür.

COVİD-19 salgını, tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de tüberküloz kontrolünü olumsuz etkilemiştir. Verem Savaş Dispanserlerinde yapılan muayene sayısı ve temaslı muayene sayısı, bakteriyolojik inceleme sayısı ve korumaya alınan kişi sayısı yaklaşık %40 düzeyinde azalırken yeni kayda geçen tüberkülozlu hasta sayısı yaklaşın %26 oranında azalmıştır. Türkiye'deki 2020 yılına ait tüberküloz verileri henüz açıklanmadığı için COVİD-19 salgınının tüberküloza etkisinin boyutları henüz tam olarak bilinmemektedir. COVİD-19 nedeniyle hastalar sağlık kurumlarına başvurmamakta veya geç başvurmaktadırlar. TB ile ilgili sağlık personellerinin filyasyon için görevlendirilmesi, hastalara gerekli zamanın ayrılamıyor olması, hastaların yeterince takip edilememesi ve laboratuvar işlemlerinin azalması önemli sorunların başında gelmektedir. Pandemi döneminde tüberküloz tanı ve tedavisinde gerilememek için tecrübeli ve eğitimli sağlık personellerinin tüberküloz kontrolünde çalışmaya devam etmesi büyük önem taşımaktadır. Salgının bu dönemdeki olumsuz

etkilerini düzeltmek için yoğun bir çaba harcamak gerekmektedir. Gelecekte yaşanabilecek başka salgınlara şimdiden hazırlıklı olunmalıdır. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de tüberkülozun COVİD-19 salgını ile nasıl bir seyir izleyeceği konusunda bilimsel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu tez, bu tür çalışmalara girizgah niteliğindedir ve TB hastalığının seyrini açıklamaya ve önlem stratejisini belirlemeye oldukça fazla katkı sağlayacaktır. Ayrıca TB hastalığının seyrini belirlemek için kullanılan modeller ve yapılan analizler COVID-19 salgın hastalığına da uyarlanabilir.

KAYNAKÇA

[1] E. Yurdakul, "Tarihte önemli bulaşıcı hastalık salgınları," *Türkiye Klinikleri Halk Sağlığı Dergisi*, vol. 1, no. 3, pp. 1–6, 2015.

[2] J. Frith *et al.*, "The history of plague–part 1. the three great pandemics," *Journal of Military and Veterans' Health*, vol. 20, no. 2, pp. 11–16, 2012.

[3] *World health organisation*. [Online]. Available: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids (visited on 04/18/2021).

[4] A. Nikiforuk, "Mahşerin dördüncü atlısı," *İstanbul: İletişim Yayınları*, 2013.

[5] *World health organisation*. [Online]. Available: https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/world-malaria-report-2019 (visited on 04/18/2021).

[6] H. Parıldar, "Tarihte bulaşıcı hastalık salgınları," *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi*, vol. 30, pp. 19–26, 2020.

[7] *Sars*. [Online]. Available: https://www.cdc.gov/sars/index.html (visited on 04/18/2021).

[8] F. G. Oysul, B. Bakır, "Orta doğu solunum sendromu-mers," *Turkiye Klinikleri J Public Health-Special Topics*, vol. 1, no. 3, pp. 46–52, 2015.

[9] *World health organization - coronavirus disease*. [Online]. Available: https://covid19.who.int/ (visited on 04/18/2021).

[10] Y. Demirbilek, G. Pehlivantürk, Z. Ö. Özgüler, E. A. Meşe, "Covıd-19 outbreak control, example of ministry of health of turkey," *Turkish journal of medical sciences*, vol. 50, no. SI-1, pp. 489–494, 2020.

[11] *Türkiye istatistik kurumu (tuik*. [Online]. Available: https://data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=Nufus-ve-Demografi-109 (visited on 04/18/2021).

[12] *Türk toraks derneği*. [Online]. Available: https://www.toraks.org.tr/site/news/10294 (visited on 05/14/2021).

[13] I. W. Sherman, *Twelve diseases that changed our world*. John Wiley & Sons, 2007.

[14] İ. Vidinel, "Türkiye'de tüberküloz hastalığına tarihsel bir bakış," *Toraks Kitapları Tüberküloz. İstanbul, AVES Yayıncılık*, pp. 17–24, 2010.

[15] H. Özkaya, "Cumhuriyet döneminde bulaşıcı hastalıklarla mücadele," *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, vol. 20, no. 2, pp. 77–84, 2016.

[16] N. Yıldırım, "Salgın afetlerinde istanbul," *Afetlerin Gölgesinde İstanbul içinde (ss. 109-184). İstanbul, İST: İBB Kültür AŞ*, 2010.

[17] A. C. Tekin, "1939-1950 yılları arasında türkiye'de veremle mücadele faaliyetleri," *Journal of Universal History Studies*, vol. 1, no. 1, pp. 1–21, 2018.

[18] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek, *Mathematical epidemiology of infectious diseases: model building, analysis and interpretation*. John Wiley & Sons, 2000, vol. 5.

[19] N. M. Ferguson, "Mathematical prediction in infection," *Medicine*, vol. 37, no. 10, pp. 507–509, 2009.

[20] A.-J. Valleron, "Les rôles de la modélisation en épidémiologie," *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences-Series III-Sciences de la Vie*, vol. 323, no. 5, pp. 429–433, 2000.

[21] L. J. Allen, F. Brauer, P. Van den Driessche, J. Wu, *Mathematical epidemiology*. Springer, 2008, vol. 1945.

[22] G. Giordano, F. Blanchini, R. Bruno, P. Colaneri, A. Di Filippo, A. Di Matteo, M. Colaneri, *et al.*, "A sıdarthe model of covıd-19 epidemic in ıtaly," *arXiv preprint arXiv:2003.09861*, 2020.

[23] A. Atangana, S. İ. Araz, "Mathematical model of covıd-19 spread in turkey and south africa: Theory, methods, and applications," *Advances in Difference Equations*, vol. 2020, no. 1, pp. 1–89, 2020.

[24] F. Ndaırou, I. Area, J. J. Nieto, D. F. Torres, "Mathematical modeling of covıd-19 transmission dynamics with a case study of wuhan," *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 135, p. 109 846, 2020.

[25] C. Yang, J. Wang, "A mathematical model for the novel coronavirus epidemic in wuhan, china," *Mathematical biosciences and engineering: MBE*, vol. 17, no. 3, p. 2708, 2020.

[26] S. Kim, Y. B. Seo, E. Jung, "Prediction of covıd-19 transmission dynamics using a mathematical model considering behavior changes in korea," *Epidemiology and health*, vol. 42, 2020.

[27] P. Samui, J. Mondal, S. Khajanchi, "A mathematical model for covıd-19 transmission dynamics with a case study of ındia," *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 140, p. 110 173, 2020.

[28] K. Chatterjee, K. Chatterjee, A. Kumar, S. Shankar, "Healthcare impact of covıd-19 epidemic in ındia: A stochastic mathematical model," *Medical Journal Armed Forces India*, vol. 76, no. 2, pp. 147–155, 2020.

[29] S. K. Biswas, J. K. Ghosh, S. Sarkar, U. Ghosh, "Covıd-19 pandemic in ındia: A mathematical model study," *Nonlinear dynamics*, vol. 102, no. 1, pp. 537–553, 2020.

[30] K. Sarkar, S. Khajanchi, J. J. Nieto, "Modeling and forecasting the covıd-19 pandemic in ındia," *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 139, p. 110 049, 2020.

[31] O. P. Neto, D. M. Kennedy, J. C. Reis, Y. Wang, A. C. B. Brizzi, G. J. Zambrano, J. M. de Souza, W. Pedroso, R. C. de Mello Pedreiro, B. de Matos Brizzi, *et al.*, "Mathematical model of covıd-19 intervention scenarios for são paulo—brazil," *Nature Communications*, vol. 12, no. 1, pp. 1–13, 2021.

[32] D. Okuonghae, A. Omame, "Analysis of a mathematical model for covıd-19 population dynamics in lagos, nigeria," *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 139, p. 110 032, 2020.

[33] S. Djilali, B. Ghanbari, "Coronavirus pandemic: A predictive analysis of the peak outbreak epidemic in south africa, turkey, and brazil," *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 138, p. 109 971, 2020.

[34] M. Niazkar, G. Eryılmaz Türkkan, H. R. Niazkar, Y. A. Türkkan, "Assessment of three mathematical prediction models for forecasting the covıd-19 outbreak in ıran and turkey," *Computational and mathematical methods in medicine*, vol. 2020, 2020.

[35] M. Demir, M. M. Wise, S. Lenhart, *et al.*, "Modeling covıd-19: Forecasting and analyzing the dynamics of the outbreak in hubei and turkey," *medRxiv*, 2020.

[36] A. C. Acar, A. G. Er, H. C. Burduroğlu, S. N. Sülkü, Y. A. Son, L. Akin, S. Ünal, "Projecting the course of covıd-19 in turkey: A probabilistic modeling approach," *Turkish journal of medical sciences*, vol. 51, no. 1, pp. 16–27, 2021.

[37] V. M. Veliov, "Optimal control of heterogeneous systems: Basic theory," *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, vol. 346, no. 1, pp. 227–242, 2008.

[38] S. Blount, A. Galambosi, S. Yakowitz, "Nonlinear and dynamic programming for epidemic intervention," *Applied Mathematics and Computation*, vol. 86, no. 2-3, pp. 123–136, 1997.

[39] E. Massad, N. R. S. Ortega, L. C. de Barros, C. J. Struchiner, *Fuzzy logic in action: Applications in epidemiology and beyond*. Springer Science & Business Media, 2009, vol. 232.

[40] M. L. Brandeau, F. Sainfort, W. P. Pierskalla, *Operations research and health care: a handbook of methods and applications*. Springer Science & Business Media, 2004, vol. 70.

[41] M. Bicknell-Johnson, C. P. Spears, "Classes of ıdentities for the generalized fibonacci numbers gñ= gñ-1̃+ gñ-č from matrices with constant valued determinants," *Fibonacci Quarterly*, vol. 34, pp. 121–128, 1996.

[42] D. Bernoulli, "Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, et des avantages de l'inoculation pour la prévenir," *Histoire de l'Acad., Roy. Sci.(Paris) avec Mem*, pp. 1–45, 1760.

[43] W. H. Hamer, *Epidemic disease in England: the evidence of variability and of persistency of type*. Bedford Press, 1906.

[44] R. Ross, *The prevention of malaria*. John Murray, 1911.

[45] R. Ross, H. P. Hudson, "An application of the theory of probabilities to the study of a priori pathometry.—part ıı," *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character*, vol. 93, no. 650, pp. 212–225, 1917.

[46] R. Ross, "An application of the theory of probabilities to the study of a priori pathometry.—part ı," *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character*, vol. 92, no. 638, pp. 204–230, 1916.

[47] E. Martini, *Berechnungen und Beobachtungen zur Epidemiologie und Bekämpfung der Malaria auf Grund von Balkanerfahrungen*. W. Gente, 1921.

[48] A. J. Lotka, "Martini's equations for the epidemiology of immunising diseases," *Nature*, vol. 111, no. 2793, pp. 633–634, 1923.

[49] A. J. Lotka *et al.*, "Contribution to the analysis of malaria epidemiology. i. general part.," *American Journal of Hygiene*, vol. 3, no. Supp, 1923.

[50] A. J. Lotka, *Elements of physical biology*. Williams & Wilkins, 1925.

[51] W. O. Kermack, A. G. McKendrick, "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*, vol. 115, no. 772, pp. 700–721, 1927.

[52] M. A. Deakin, "A standard form for the kermack-mckendrick epidemic equations," *Bulletin of mathematical biology*, vol. 37, pp. 91–95, 1975.

[53] H. W. Hethcote, "Qualitative analyses of communicable disease models," *Mathematical Biosciences*, vol. 28, no. 3-4, pp. 335–356, 1976.

[54] A. Liddo, "A sır vector disease modelwith delay," *Math Model*, vol. 7, pp. 793–802, 1986.

[55] V. Capasso, G. Serio, "A generalization of the kermack-mckendrick deterministic epidemic model," *Mathematical biosciences*, vol. 42, no. 1-2, pp. 43–61, 1978.

[56] L. Allen, M. Jones, C. Martin, "A discrete-time model with vaccination for a measles epidemic," *Mathematical biosciences*, vol. 105, no. 1, pp. 111–131, 1991.

[57] M. El Doma, "Analysis of a general age-dependent vaccination model for a vertically transmitted disease," International Centre for Theoretical Physics, Tech. Rep., 1995.

[58] M. S. Bartlett, "Stochastic population models; in ecology and epidemiology," Tech. Rep., 1960.

[59] N. T. Bailey *et al.*, *The mathematical theory of infectious diseases and its applications*. Charles Griffin & Company Ltd, 5a Crendon Street, High Wycombe, Bucks HP13 6LE., 1975.

[60] R. M. Anderson, R. M. May, *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford university press, 1992.

[61] D. Mollison, M. Denis, *Epidemic models: their structure and relation to data*. Cambridge University Press, 1995, vol. 5.

[62] D. J. Daley, J. Gani, *Epidemic modelling: an introduction*, 15. Cambridge University Press, 2001.

[63] F. Brauer, C. Castillo-Chávez, "Mathematical models in population biology and epidemiology," 2001.

[64] H. Andersson, T. Britton, *Stochastic epidemic models and their statistical analysis*. Springer Science & Business Media, 2012, vol. 151.

[65] D. Greenhalgh, "Some results for an seır epidemic model with density dependence in the death rate," *Mathematical Medicine and Biology: A Journal of the IMA*, vol. 9, no. 2, pp. 67–106, 1992.

[66] Y. A. Kuznetsov, C. Piccardi, "Bifurcation analysis of periodic seır and sır epidemic models," *Journal of mathematical biology*, vol. 32, no. 2, pp. 109–121, 1994.

[67] Y. L. Michael, S. James, "Global stability for the seır model in epidemiology," *Mathematical Biosciences*, vol. 125, pp. 155–164, 1995.

[68] J. L. Aron, I. B. Schwartz, "Seasonality and period-doubling bifurcations in an epidemic model," *Journal of theoretical biology*, vol. 110, no. 4, pp. 665–679, 1984.

[69] E. A. Newton, P. Reiter, "A model of the transmission of dengue fever with an evaluation of the impact of ultra-low volume (ulv) insecticide applications on dengue epidemics," *The American journal of tropical medicine and hygiene*, vol. 47, no. 6, pp. 709–720, 1992.

[70] M. Y. Li, J. R. Graef, L. Wang, J. Karsai, "Global dynamics of a seır model with varying total population size," *Mathematical biosciences*, vol. 160, no. 2, pp. 191–213, 1999.

[71] C. Castillo-Chavez, Z. Feng, *et al.*, "Mathematical models for the disease dynamics of tuberculosis," 1996.

[72] G. Röst, "Seır epidemiological model with varying infectivity and infinite delay," *Mathematical Biosciences and Engineering*, vol. 5, no. 2, pp. 389–402, 2008.

[73] I. Dontwi, W. Obeng-Denteh, E. Andam, L. Obiri-Apraku, "A mathematical model to predict the prevalence and transmission dynamics of tuberculosis in amansie west district, ghana," *Journal of Advances in Mathematics and Computer Science*, pp. 402–425, 2014.

[74] Y. Yang, S. Tang, X. Ren, H. Zhao, C. Guo, "Global stability and optimal control for a tuberculosis model with vaccination and treatment," *Discrete & Continuous Dynamical Systems-B*, vol. 21, no. 3, p. 1009, 2016.

[75] S. Side, W. Sanusi, M. K. Aidid, S. Sidjara, "Global stability of sır and seır model for tuberculosis disease transmission with lyapunov function method," *Asian Journal of Applied Sciences*, vol. 9, no. 3, pp. 87–96, 2016.

[76] J. Zhang, Y. Li, X. Zhang, "Mathematical modeling of tuberculosis data of china," *Journal of theoretical biology*, vol. 365, pp. 159–163, 2015.

[77] C. Xu, X. Wei, J. Cui, X. Wang, D. Xu, "Mixing in regional-structure model about the influence of floating population and optimal control about tb in guangdong province of china," *International Journal of Biomathematics*, vol. 10, no. 08, p. 1 750 106, 2017.

[78] C. C. McCluskey, "Global stability for an seır epidemiological model with varying infectivity and infinite delay," 2009.

[79] D.-p. Gao, N.-j. Huang, "A note on global stability for a tuberculosis model," *Applied Mathematics Letters*, vol. 73, pp. 163–168, 2017.

[80] Y. Yang, J. Wu, J. Li, X. Xu, "Tuberculosis with relapse: A model," *Mathematical Population Studies*, vol. 24, no. 1, pp. 3–20, 2017.

[81] M. Bannon, "Bcg and tuberculosis," *Archives of disease in childhood*, vol. 80, no. 1, pp. 80–83, 1999.

[82] H. McShane, "Vaccine strategies against tuberculosis," *Swiss medical weekly*, vol. 139, no. 1112, 2009.

[83] C. Castillo-Chavez, Z. Feng, "Global stability of an age-structure model for tb and its applications to optimal vaccination strategies," *Mathematical biosciences*, vol. 151, no. 2, pp. 135–154, 1998.

[84] C.-H. Xiong, X.-F. Liang, H.-Q. Wang, "A systematic review on the protective efficacy of bcg against children tuberculosis meningitis and millet tuberculosis," *Zhongguo yi miao he mian yi*, vol. 15, no. 4, pp. 358–362, 2009.

[85] S. Liu, Y. Bi, Y. Liu, "Modeling and dynamic analysis of tuberculosis in mainland china from 1998 to 2017: The effect of dots strategy and further control," *Theoretical Biology and Medical Modelling*, vol. 17, pp. 1–10, 2020.

[86] S. Liu, Y. Li, Y. Bi, Q. Huang, "Mixed vaccination strategy for the control of tuberculosis: A case study in china," *Mathematical Biosciences & Engineering*, vol. 14, no. 3, p. 695, 2017.

[87] E. S. Adeleye, "Modelling the impact of bcg vaccines on tuberculosis epidemics," *Journal of Mathematical Modelling and Application*, vol. 1, no. 9, pp. 49–55, 2014.

[88] Y. M. Rangkuti, M. S. Sinaga, F. Marpaung, S. Side, "A vseır model for transmission of tuberculosis (tb) disease in north sumatera, ındonesia," in *AIP Conference proceedings*, American Institute of Physics, vol. 1635, 2014, pp. 201–208.

[89] A. Egonmwan, D. Okuonghae, "Mathematical analysis of a tuberculosis model with imperfect vaccine," *International Journal of Biomathematics*, vol. 12, no. 07, p. 1 950 073, 2019.

[90] K. Ergen, A. Çilli, N. Yahnıoğlu, "Predicting epidemic diseases using mathematical modelling of sır," *Acta Physica Polonica A*, vol. 128, no. 2B, B–273, 2015.

[91] A. Çilli, K. Ergen, "Investigation of various ınfectious diseases in turkey by mathematical models sı and sıs," *International Journal of Computational and Experimental Science and Engineering*, vol. 5, no. 2, pp. 72–75, 2019.

[92] E. Boncukcu, K. Köklü, E. Boncukcu, "A comprehensive overview and latest studies on the mathematical models about tb disease in turkey," in *6th International Congress on Fundamental and Applied Sciences 2019*, ICFAS, 2019, p. 1029.

[93] Y. Ucakan, S. Gulen, K. Koklu, "Analysing of tuberculosis in turkey through sır, seır and bseır mathematical models," *Mathematical and Computer Modelling of Dynamical Systems*, vol. 27, no. 1, pp. 179–202, 2021.

[94] S. Gülen, Y. Ucakan, K. Köklü, "Analyzing of sır models of tuberculosis in turkey," in *International Conference on Mathematics*, ICOM, 2018, p. 318.

[95] Y. Ucakan, S. Gülen, K. Köklü, "Türkiye'deki tüberküloz hastalığının seır matematiksel modeli ile modellenmesi," in *32. Ulusal Matematik Sempozyumu*, 2019, p. 20.

[96] Y. Ucakan, K. Köklü, E. Eroğlu, "Finding and analyzing the reproduction number r_0 of the established system considering the constant vaccination situation of tuberculosis in turkey," in *International Conference on Mathematics and Engineering*, ICOME, 2017, p. 406.

[97] F. Gümüşlü, Ş. Özkara, S. Özkan, F. Baykal, Ü. Güllü, "Türkiye'de verem savaşı, 2007 raporu," *Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Ankara*, 2007.

[98] H. Bozkurt, M. H. Türkkanı, S. Musaonbaşıoğlu, Ü. Güllü, F. Baykal, C. Hasanoğlu, Ş. Özkara, "Türkiye'de verem savaşı, 2009 raporu," *Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Ankara*, 2009.

[99] F. Gümüşlü, Ş. Özkara, S. Özkan, F. Baykal, Ü. Güllü, "Türkiye'de verem savaşı, 2008 raporu," *Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Ankara*, 2008.

[100] H. Bozkurt, M. H. Türkkanı, S. Musaonbaşıoğlu, A. Yıldırım, F. Baykal, Ş. Özkara, "Türkiye'de verem savaşı, 2010 raporu," *Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Ankara*, 2010.

[101] H. Bozkurt, M. H. Türkkanı, S. Musaonbaşıoğlu, A. Yıldırım, F. Baykal, "Türkiye'de verem savaşı, 2011 raporu," *Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Ankara*, 2011.

[102] T. Buzga, M. A. Torunoğlu, S. Musaonbaşıoğlu, A. Yıldırım, S. M. Mutlu, F. Baykal, "Türkiye'de verem savaşı, 2012 raporu," *Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Ankara*, 2013.

[103] S. Özkan, S. Musaonbaşıoğlu, A. Yıldırım, S. M. Mutlu, F. Baykal, "Türkiye'de verem savaşı, 2013 raporu," *Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Ankara*, 2014.

[104] İ. Şencan, S. Musaonbaşıoğlu, E. Kabasakal, A. Yıldırım, S. M. Mutlu, F. Baykal, "Türkiye'de verem savaşı, 2014 raporu," *Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Ankara*, 2015.

[105] İ. Şencan, M. A. Toruoğlu, E. Kabasakal, A. Yıldırım, S. M. Mutlu, F. Baykal, "Türkiye'de verem savaşı, 2015 raporu," *Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Ankara*, 2016.

[106] H. İlter, E. Kabasakal, A. Yıldırım, S. M. Mutlu, F. Baykal, "Türkiye'de verem savaşı, 2016 raporu," *Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Ankara*, 2017.

[107] H. İlter, E. Kabasakal, A. Yıldırım, F. Baykal, S. M. Mutlu, "Türkiye'de verem savaşı, 2017 raporu," *Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Ankara*, 2017.

[108] F. Brauer, J. A. Nohel, *The qualitative theory of ordinary differential equations: an introduction*. Courier Corporation, 1989.

[109] S. Çaylan, "Dinamik sistemlerin kararlılık analizi," 2004.

[110] J. K. Hale, H. Koçak, *Dynamics and bifurcations*. Springer Science & Business Media, 2012, vol. 3.

[111] D. K. Arrowsmith, C. M. Place, C. Place, *et al.*, *An introduction to dynamical systems*. Cambridge university press, 1990.

[112] Y. Ucakan, "Examination of sırs mathematic model and stability analyse," in *International Congress on Fundemantal and Applied Sciences,*, ICFAS, 2016, p. 118.

[113] H. W. Hethcote, "The mathematics of infectious diseases," *SIAM review*, vol. 42, no. 4, pp. 599–653, 2000.

[114] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek, J. A. Metz, "On the definition and the computation of the basic reproduction ratio r 0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations," *Journal of mathematical biology*, vol. 28, no. 4, pp. 365–382, 1990.

[115] G. Macdonald, "The analysis of equilibrium in malaria," *Tropical Disease Bulletin*, vol. 49, no. 9, pp. 813–829, 1952.

[116] *Health care worker information*. [Online]. Available: `https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/guidelines/chapter23.pdf` (visited on 04/14/2021).

[117] F. M. Guerra, S. Bolotin, G. Lim, J. Heffernan, S. L. Deeks, Y. Li, N. S. Crowcroft, "The basic reproduction number (r0) of measles: A systematic review," *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 17, no. 12, e420–e428, 2017.

[118] *Australian government department of health, mumps laboratory case definition (lcd)*. [Online]. Available: `https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/0FCCCA91ED937F22CA257F0700150816/%5C$File/mumps.pdf` (visited on 04/14/2021).

[119] R. Gani, S. Leach, "Transmission potential of smallpox in contemporary populations," *Nature*, vol. 414, no. 6865, pp. 748–751, 2001.

[120] M. Kretzschmar, P. F. Teunis, R. G. Pebody, "Incidence and reproduction numbers of pertussis: Estimates from serological and social contact data in five european countries," *PLoS Med*, vol. 7, no. 6, e1000291, 2010.

[121] G. Chowell, C. Castillo-Chavez, P. W. Fenimore, C. M. Kribs-Zaleta, L. Arriola, J. M. Hyman, "Model parameters and outbreak control for sars," *Emerging infectious diseases*, vol. 10, no. 7, p. 1258, 2004.

[122] S. A. Truelove, L. T. Keegan, W. J. Moss, L. H. Chaisson, E. Macher, A. S. Azman, J. Lessler, "Clinical and epidemiological aspects of diphtheria: A systematic review and pooled analysis," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 71, no. 1, pp. 89–97, 2020.

[123] N. M. Ferguson, D. A. Cummings, C. Fraser, J. C. Cajka, P. C. Cooley, D. S. Burke, "Strategies for mitigating an influenza pandemic," *Nature*, vol. 442, no. 7101, pp. 448–452, 2006.

[124] C. Fraser, C. A. Donnelly, S. Cauchemez, W. P. Hanage, M. D. Van Kerkhove, T. D. Hollingsworth, J. Griffin, R. F. Baggaley, H. E. Jenkins, E. J. Lyons, *et al.*, "Pandemic potential of a strain of influenza a (h1n1): Early findings," *science*, vol. 324, no. 5934, pp. 1557–1561, 2009.

[125] A. Khan, M. Naveed, M. Dur-e-Ahmad, M. Imran, "Estimating the basic reproductive ratio for the ebola outbreak in liberia and sierra leone," *Infectious diseases of poverty*, vol. 4, no. 1, pp. 1–8, 2015.

[126] A. Kucharski, C. L. Althaus, "The role of superspreading in middle east respiratory syndrome coronavirus (mers-cov) transmission," *Eurosurveillance*, vol. 20, no. 25, p. 21 167, 2015.

[127] *Covid-19, a global pandemic*. [Online]. Available: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms-updates/update-28-covid-19-what-we-know-may-2020.pdf?sfvrsn=ed6e286c_2 (visited on 04/14/2021).

[128] P. Van den Driessche, J. Watmough, "Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission," *Mathematical biosciences*, vol. 180, no. 1-2, pp. 29–48, 2002.

[129] K. Dietz, "The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases," *Statistical methods in medical research*, vol. 2, no. 1, pp. 23–41, 1993.

[130] H. W. Hethcote, "Three basic epidemiological models," in *Applied mathematical ecology*, Springer, 1989, pp. 119–144.

[131] T. Harko, F. S. Lobo, M. Mak, "Exact analytical solutions of the susceptible-ınfected-recovered (sır) epidemic model and of the sır model with equal death and birth rates," *Applied Mathematics and Computation*, vol. 236, pp. 184–194, 2014.

[132] O. Bjørnstad, "Seır model," *McMaster University*, pp. 1–8, 2005.

[133] *Sağlık istatistikleri yıllığı, 2010*. [Online]. Available: http://sbu.saglik.gov.tr/ekutuphane/kitaplar/saglikistatistikleriyilligi2010.pdf (visited on 04/14/2021).

[134] F. Kara, E. Kabasakal, A. Yıldırım, S. M. Mutlu, F. Baykal, "Türkiye'de verem savaşı, 2018 raporu," *Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Ankara*, 2018.

[135] E. Kabasakal, A. Yıldırım, S. M. Mutlu, F. Baykal, "Türkiye'de verem savaşı, 2019 raporu," *Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Ankara*, 2019.

[136] *World health organisation, global tuberculosis report 2019*. [Online]. Available: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports (visited on 05/14/2021).

[137] S. Whang, S. Choi, E. Jung, "A dynamic model for tuberculosis transmission and optimal treatment strategies in south korea," *Journal of theoretical biology*, vol. 279, no. 1, pp. 120–131, 2011.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Makale

1. Y. Ucakan, S. Gulen, K. Koklu, “Analysing of Tuberculosis in Turkey Through SIR, SEIR and BSEIR Mathematical Models,”Mathematical and Computer Modelling of Dynamical Systems, vol. 27, no. 1, pp. 179–202, 2021.

Konferans Bildirisi

1. Y. Ucakan, "Examination of SIRS mathematic model and stability analyse," in *International Congress on Fundemantal and Applied Sciences*, ICFAS, 2016, p. 118.

2. Y. Ucakan, K. Koklu, E. Eroglu, "Finding and analyzing the reproduction number R_0 of the established system considering the constant vaccination situation of tuberculosis in Turkey," *International Conference on Mathematics and Engineering*, ICOME, 2017, p. 406.

3. S. Gulen, Y. Ucakan, K. Koklu, “Analyzing of SIR models of tuberculosis in Turkey," in *International Conference on Mathematics*, ICOM, 2018, p. 318.

4. Y. Ucakan, S. Gulen, K. Koklu, “Türkiye’deki tüberküloz hastalığının SEIR matematiksel modeli ile modellenmesi" in *32. Ulusal Matematik Sempozyumu*, 2019, p. 20.