Türkiye Klinikleri Biyoistatistik Dergisi
Turkiye Klinikleri Journal of Biostatistics Turkiye Klinikleri J Biostat. 2021;13(3):301-10

ORİJİNAL ARAŞTIRMA ORIGINAL RESEARCH DOI: 10.5336/biostatic.2021-85512

Erken Uyarı ve İzleme Yöntemleri ile Artçı COVID-19 Dalgalarının Tespit Edilmesi: Retrospektif Çalışma

Detecting the Next Waves of COVID-19 Using Early Detection and Surveillance Methods: Retrospective Research

Zeynep Filiz EREN[a]

[a]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Muğla, TÜRKİYE

ÖZET Amaç: Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilen, 15 Mayıs 2021 tarihi itibarıyla dünyada yaklaşık 3 milyon ölen; 160 milyon doğrulanan; Türkiye'de ise yaklaşık 45.000 ölen; 5 milyon doğrulanan vakası bulunan koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] salgını, artçı dalgalar şeklinde devam etmektedir. Amaç, bu salgınları erken uyarı sistemleri kullanarak zamanında tespit edebilmek; ilgili sonuçları "Covid19Takip" adlı arayüz ile anlaşılır şekilde sunmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Açık kaynaklı R yazılımı ve "Duyarlı-Enfekte-İyileşmiş" modeli kullanılmış, değişik senaryolar için "enfekte kişi sayısı"nı içeren zaman serileri simüle edilmiştir. Sonrasında: (1) Johns Hopkins Üniversitesi resmî web sitesinde gerçek zamanlı derlenen Türkiye verilerine; (2) elde edilen sentetik verilere, istatistiksel erken uyarı sistemlerinden Erken Sapma Raporlama Sistemi [Early Aberration Reporting System (EARS)] C2 algoritması uygulanmıştır. Erken uyarı ve takip sisteminin sonuçları Covid19Takip arayüzüne entegre edilmiştir. **Bulgular:** EARS C2 yöntemi, hem sentetik verilerde hem de gerçek verilerde, salgının artış göstermeye başladığı günlerde, zamanında alarm üreterek erken uyarı vermiş, kısıtlamalar geldikten sonraki dönemlerde alarm üretmeyi kesmiştir. **Sonuç:** Erken uyarı ve takip sistemi ile Türkiye'deki COVID-19 salgınının şimdiye kadar ki durumu ve gelecekteki olası dalgalarına ait uygulamalar yapılmıştır. Arayüzle gerçek zamanlı sunulan sonuçlar, salgına ilişkin erken tedbirler almak konusunda sağlık otoritelerine ve topluma destek olacak niteliktedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19; koronavirüs; pandemik; erken uyarı sistemleri; Early Aberration Reporting System

ABSTRACT Objective: Declared as a pandemic by the World Health Organization, as of May 15; around 3 million people, out of 5 million confirmed cases out of the world have died because of coronavirus disease-2019 (COVID-19). In Turkey around 45,000 people have died out of 5 million confirmed cases. In this study, we aim to detect the next possible waves of pandemic using early detection systems and share the results in the "Covid19Takip" interface. **Material and Methods:** We simulated "number of infected people" time series for different scenarios using the open-source software R and Susceptible-Infected-Recovered model. We then apply a statistical early detection system using Early Aberration Reporting System (EARS) C2 algorithm, for (1) simulated data and (2) Turkey data, which is acquired from the website of the Johns Hopkins University in real time. The outputs of the early detection and surveillance system is shared through "Covid19Takip" interface. **Results:** EARS C2 could successfully detect the waves on time; and stopped giving signals after new restrictions were taken. **Conclusion:** An early detection and surveillance algorithm is applied to previous Turkish case counts and possible future waves of pandemic. The early detection and surveillance results which are shared through the interface will be beneficial to health authorities and the society in taking early precautions regarding the epidemic.

Keywords: COVID-19; coronavirus; pandemic; early detection systems; Early Aberration Reporting System

Kasım 2019 tarihinde Çin'in Wuhan şehrinde başlayan koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 [severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)] enfeksiyonu, hızla yayılıp tüm dünyayı etkisi altına almış, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak sınıflandırılmıştır. Pandemi, 15 Mayıs 2021

Correspondence: Zeynep Filiz EREN
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Muğla, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: zferendogu@mu.edu.tr

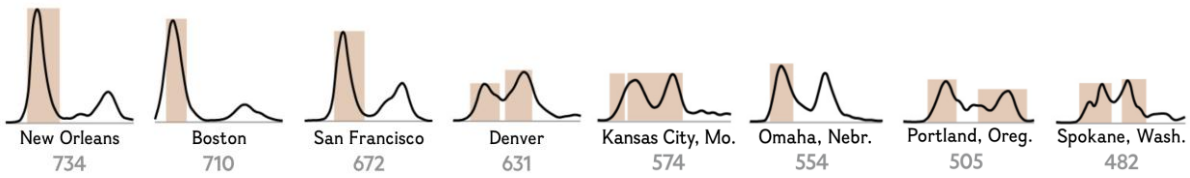
Peer review under responsibility of Turkiye Klinikleri Journal of Biostatistics.

Received: 22 Jul 2021 ***Accepted:*** 21 Sep 2021 ***Available online:*** 29 Sep 2021

2146-8877 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

tarihi itibarıyla dünya çapında 160 milyondan fazla kişinin enfekte olmasına, 3 milyondan fazla kişinin ölmesine neden olmuştur. Tüm dünyayı etkileyen bu salgın, Türkiye'de de ciddi bir yayılım göstermiş ve aynı tarih itibarıyla 5 milyondan fazla kişinin enfekte olmasına, 4.000'den fazla kişinin ölmesine neden olmuştur. SARS-CoV-2 virüsünün tamamen yeni bir virüs olması, mutasyona uğraması, devam eden aşı çalışmalarının kısıtlı kitleye uygulanması ve henüz toplumsal bağışıklık olmaması nedeniyle pandeminin gidişatı, dalga sayısı ve süresi hakkında öngörüde bulunmak zordur.

Gelinen son noktada, bazı ülkelerin salgının yayılımını engelleme ve salgının olası etkilerini azaltma konusunda başarılı oldukları görülmektedir. Ancak Türkiye'de 1. salgın dalgası için alınan kısıtlama, tedbir ve aşılamanın sonuçları umut verici olsa da "normalleşme" kapsamında kısıtlamaların gevşetilmesi veya virüsün form değiştirmesi durumunda vaka sayısında tekrar artış gözlenmiştir.[1,2] Olası mutasyonlardan sonraki etkisi hakkında sınırlı bilgiye sahip olduğumuz bu hastalığın yayılımının dikkatle incelenmeye devam edilmesi gereklidir. Yakın geçmişte yaşanan pek çok pandemide, alınan önlemlerin toplum tarafından kısa dönemli benimsenip daha sonra terk edilmesi, sosyoekonomik ve eğitim düzeyi düşük gruplarda salgın riskinin çeşitli nedenlerle azaltılamaması, coğrafi farklılıklar, mevsimsellik veya salgına neden olan virüsün yeni konağına uyarlanması neticesinde salgınların 2-5 yıl boyunca dalgalar hâlinde tekrar ettiği rapor edilmiştir.[3] Örneğin 1957 salgını (Asya gribi) ilk 5 yıl boyunca 3 kış dalgası şeklinde; 1968 salgını (Hong Kong gribi) İngiltere'de ılımlı bir ilk dalga ve ertesi kış şiddetli bir 2. dalga şeklinde; 2009 salgını (kuş gribi) ise ilkbaharda ve yaz başında ilk dalga ve ertesi sonbahar bir büyük dalga şeklinde gözlenmiştir.[4-8] Bunların dışında SARS salgını, Çin'de 2002 Kasım ve 2003 Şubat; Kanada'da ise 2003 Şubat ve Mayıs aylarında 2 salgın dalgası şeklinde, Orta Doğu solunum sendromu ise Suudi Arabistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Irak, Katar vb. Orta Doğu ülkelerinde farklı zamanlarda birden fazla dalgalar hâlinde gözlenmiştir.[9] 1918 grip salgını (İspanyol gribi), çoğu ülkede yaz aylarında hafif bir ilk dalga ve ertesi kış 2 şiddetli dalga şeklinde görülmüştür.[9] Şekil 1'de ABD'nin bazı eyaletlerinde İspanyol gribi salgınının 1918-1919 kışında, 2 dalga hâlinde olduğu görülmektedir. Genel olarak, eyaletler arası farklılıkların oldukça fazla olduğu ve alınan tedbirler neticesinde bazı eyaletlerde 2. dalganın daha az insanı etkilediği söylenebilir.



ŞEKİL 1: İspanyol gribi salgını sırasında ABD'deki bazi eyaletlere ait 24 haftalık (Eylül 1918-Şubat 1919) ölüm oranları (Her 100.000 kişide). Gri bölgeler, sosyal mesafe kurallarının uygulanma süresini, sayılar ise ortalama ölüm oranlarını göstermektedir.[10]

COVID-19 salgınının da tıpkı önceki pandemiler gibi artçı dalgaları olabileceğinden sıklıkla söz edilmektedir.[11] Temel üreme sayısı (R_0, Basic reproduction number), yukarıda belirtilen enfeksiyonların çoğundan daha yüksek olan COVID-19'dan dünya nüfusunun yaklaşık %50-60 oranında enfekte olması beklenirken, henüz bu oranın %15-20 civarında kalması, artçı enfeksiyon dalgaları olabileceği fikrini yaratmaktadır.[12,13] Küresel bağışıklığın sağlanması için aşılanmayla ve hastalığı doğal yollarla geçirmiş olma oranının %55-80 civarına ulaşmış olması gerektiği ve bunun net olarak öngörülemeyen bir zaman alacağı bildirilmektedir.[14]

Bu bilgiler, DSÖ tarafından Mart 2020 yılında; "European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)" tarafından ise Nisan 2020 yılında yayımlanan COVID-19 izleme (surveyans) stratejileri ile de örtüşmektedir. DSÖ ve ECDC'ye göre her ülke bu konuda, kendi ulusal risk değerlendirmesini yapmalı ve uzun dönemli salgın izleme stratejisini hayata geçirmelidir. Bu izleme stratejisi, epidemiyolojik modelleme ve erken uyarı sisteminin şehir, bölge, eyalet veya ülke bazlı uygulamalarını içerir.

Günümüzde, epidemiyolojik modelleme ve istatistiksel izleme yöntemleri, pek çok farklı hastalık salgınının modellenmesi ve erken tespiti için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada, COVID-19 salgınının izlenmesi ve yeni bir dalga olması durumunda, gerçek zamanlı erken uyarı üreten bir sistem kurmak hedeflenmektedir. Çalışma, iki farklı kısımdan oluşmaktadır. İlk kısımda simüle edilmiş olası artçı COVID-19 dalgalarına ilişkin veriler kullanılmış; bu veriler için gerçek zamanlı istatistiksel izleme yöntemi (EARS C2) kullanılmıştır. Sentetik verilerin kullanılması, istatistiksel izleme yöntemlerinin farklı gelecek senaryoları için ortaya koyduğu başarılı sonuçlar açısından, bu konuda çalışan araştırmacılara referans olabilecek niteliktedir. İkinci kısımda ise istatistiksel izleme yöntemi, Türkiye'ye ait gerçek COVID-19 zaman serisi verilerine uygulanmıştır. İlk vakanın olduğu 11 Mart 2020 yılından itibaren veriler, günden güne işlendikçe, gerçek zamanlı tespit sisteminin verdiği uyarılar gözlenmektedir. Gerçek verilerin kullanılması, bir yılı aşkın zamandır uygulanan kısıtlamaların (sosyal mesafe, eğitime ara verilmesi ve kısmi sokağa çıkma yasağı gibi) kısa vadede etkilerinin ortaya konmasına yardımcı olmaktadır.

Türkiye'ye özel gerçek zamanlı tespit sistemi, Covid19Takip web arayüzüne entegre edilmiş, kamuoyunun erişimine sunulmuştur. Covid19Takip'e https://covid19-takip.com adresinden ücretsiz olarak erişilebilir.[15]

Erken uyarı sisteminin güncel olarak ilgililere sunulmasıyla, çeşitli kademelerdeki karar vericilere, toplum sağlığı için doğru kararlar alma ve bu kararları politikalara yansıtma konusunda karar desteği sağlamak hedeflenmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

VERİ SETİ

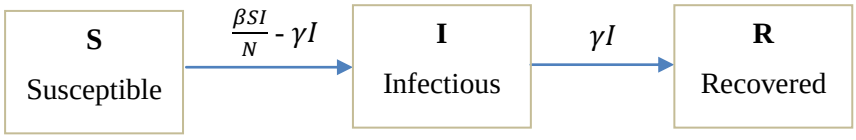
Çalışmanın ilk kısmında, resmî istatistikleri Johns Hopkins Üniversitesi tarafından derlenen, her 15 dk'da bir güncellenen ve tüm araştırmacıların kullanımına sunulan veri tabanından, Türkiye'ye ait COVID-19 zaman serisi verileri kullanılmıştır.[16] Veri seti, toplam, iyileşen ve ölen vaka sayılarını 22 Ocak 2020 tarihinden itibaren içeren bir zaman serisidir.

İkinci kısmında ise R yazılımı ve Duyarlı-Enfekte-İyileşmiş [Susceptible-Infected-Recovered (SIR)] modeli kullanılarak, 3 değişik senaryo için "enfekte kişi sayısı"nı içeren zaman serileri simüle edilmiş ve bu veri setleri kullanılmıştır.

SIR MODELİ

Epidemiyolojide kullanılan yöntemler, salgına ilişkin parametrelerin belirlenmesi, salgının davranışının modellenmesi ve geleceğe yönelik öngörüler yapılması için kullanılmaktadır. SIR modeli, bunların temeli olan ve en yaygın kullanılan modeldir. Kermack ve McKendrick tarafından önerilen ve daha sonra Anderson ve May tarafından geliştirilen, epidemiyolojide enfeksiyon hastalıklarının modellenmesi için yaygın olarak kullanılan matematiksel bir modeldir.[17-19] Popülasyona giriş ve çıkışların, doğumların, ölümlerin olmadığı ve $t = 0$ anında bazı sağlam insanların ve enfekte olanların olduğu ancak iyileşenler grubunda kimsenin bulunmadığı varsayılmaktadır.[20]

SIR modelinde, nüfusu oluşturan bireyler, t anında şu şekilde sınıflanır: $S(t)$ hastalığa henüz yakalanmamış ancak bu hastalığa karşı duyarlı olan; $I(t)$ enfekte olmuş ve duyarlı bireylere bu hastalığı bulaştırma riski taşıyan; $R(t)$ ise tekrar enfekte olma olasılığı olmayan veya enfeksiyonu yayma olasılığı olmayan. Modelde, enfeksiyon hızı, enfekte popülasyondan çıkma hızı, ve enfekte insanların değişim hızını barındıran bir diferansiyel denklem sistemiyle ($\frac{\partial S}{\partial t} = \frac{-\beta SI}{N}$, $\frac{\partial I}{\partial t} = \frac{\beta SI}{N} - \gamma I$, $\frac{\partial I}{\partial t} = \frac{\beta SI}{N} - \gamma I$, $\beta = \gamma * R_0$, $\gamma = \frac{1}{\psi}$), Şekil 2'deki gibi eş zamanlı modellenir:[20,21]



ŞEKİL 2: SIR modelinin akış çizelgesi. S bireyler β hızıyla hastalığa yakalanıp I bireye geçiş yapar, I bireyler γ hızıyla hastalıktan kurtulur (ölüm dâhil) ve R bireye geçiş yapar.

Matematiksel modeller, parametrelerinde yapılacak en ufak değişikliğe çok hassastır. Örneğin temel üreme sayısı (basic reproduction number) olarak bilinen R_0'ın %10 artırılması, tahmin edilen enfekte sayısının %80 artmasına sebep olabilir.

Bu modellerde, popülasyonun homojen ve genişliğinin sabit olduğu, R_0'ın, ölüm oranının ve temas sayısının sabit olduğu gibi varsayımlar bulunmaktadır. Gerçek hayatta popülasyon da hastalığın dinamikleri de sürekli ve rassal olarak değişmekte; ayrıca alınan tedbirler (sokağa çıkma yasağı, uzaktan eğitim, seyahat yasakları, aşılanma vb.) de modelin parametrelerini etkilemektedir.[22] Bu etkinin modele yansıtılması için istatistiksel modellerin ve olasılıksal süreçlerin de beraberinde kullanılması önerilmektedir.[23]

EARS C2 YÖNTEMİ

Son yıllarda, epidemi ve pandemilerin yarattığı, ekonomik ve sosyal etkilerin azaltılması amacıyla salgınların erken tespiti için istatistiksel yöntemlere ilgi artmıştır. Bu amaçla çoğunlukla gelişmiş ülkelerde gözetim sistemleri kurulmaktadır.[24] Araştırmacılar, bu sistemlerde genellikle, doğrulanmış vaka sayılarını ve/veya tıp otoritelerince söz konusu enfeksiyon için tespit edilmiş ve kabul görmüş semptomları (örneğin öksürük, ateş, ishal vb.) kullanırlar. Daha modern izleme sistemlerinde arama motorlarından derlenen sorgu verileri, sosyal medya verileri, okul devamsızlığı ve reçetesiz ilaç satışları gibi verilerin de kullanılabileceği gösterilmiştir.

Literatürde, farklı salgın tespit algoritmalarından bahsedilmektedir.[25] Erken uyarı sisteminde kullanılan modelleme yöntemleri, farklı varsayımlar ve genellikle salgının geçmişine ait büyük miktarda veri gerektirir. ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezlerine ait Erken Sapma Raporlama Sistemi [Early Aberration Reporting System (EARS)] yöntemi, anlaşılır, kolay kullanımlı ve geçmişe ait sınırlı sayıda veri olması durumunda da yüksek performansla çalışabilir oluşu nedeniyle en çok tercih edilen yöntemlerdendir.[26-29] Bu sebeplerden ötürü çalışmada, bu yöntem tercih edilmiştir.

EARS C2 yönteminde, t zamanında gözlenen hasta sayısı I_t, hareketli ortalama $\bar{I}_{3,t} = \sum_{t-3}^{t-9} I_i$ ve standart sapma $S_{3,t}^2 = \frac{1}{6}\sum_{t-3}^{t-9}\left[I_i - \bar{I}_{3,t}\right]^2$ olduğunda, $C2$ istatistiği aşağıdaki şekilde bulunur:

$$C2_t = \frac{I_t - \bar{I}_{3,t}}{S_{3,t}^2}$$

$C2_t > 3$ olduğu durumlarda EARS sinyal üretir.

UYGULAMA

Uygulama iki bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde Türkiye'ye ait gerçek veriler kullanılarak, erken uyarı ve takip sistemi uygulaması yer almaktadır. İkinci bölümde ise sentetik veriler türetilmiş, farklı salgın senaryoları için erken uyarı ve takip sistemi uygulamaları yapılmıştır.

Gerçek veriler için erken uyarı ve takip sistemi:

Veri Seti:

Türkiye'ye ait COVID-19 zaman serisi verileri kullanılmıştır.[16] Veri seti; toplam, iyileşen ve ölen vaka sayılarını 22 Ocak 2020 tarihinden itibaren içeren bir zaman serisidir.

Gerçek veriler için çalışmanın adımları şu şekilde özetlenebilir:

i. Türkiye'ye ait günlük enfekte kişi sayıları tespit edilmiş,

ii. R yazılımındaki "surveillance" kütüphanesi ve EARS C2 algoritması kullanılarak, erken uyarı sinyalleri elde edilmiş,[30]

iii. Veri görselleştirme araçları kullanılarak Covid19Takip'e entegre edilmiştir.

Sentetik veriler için erken uyarı ve takip sistemi:

Veri Setleri:

Olası artçı dalgaların şiddeti ve süresi, alınan tedbirlerdeki değişikliklere (eğitime ara verilmesi, sosyal mesafenin artırılması, ulaşım kısıtlamaları vb.) ve aşının yaygınlaşması veya bir ilaç bulunması durumuna göre farklılık gösterecektir.[31] Çalışmada, tek bir ihtimal yerine, farklı senaryolar için olası artçı salgınlara ait sentetik veriler türetilmesinin daha çok bilgi vereceği düşünülmüştür. Bu nedenle SIR modelleri ile 3 farklı senaryo için enfekte kişi sayısı verileri simüle edilmiştir:

- Veri Seti-1: İlk dalgası mart ayında başlayan salgın, nisan ayında tepe noktasına ulaşmış ve sonra yaz ayları boyunca azalmıştır. Eylül ayında okulların yeniden açılması ve temas sayısının artması ile şiddetli bir yeni dalga ile kendini göstermiştir. ($\beta = 2, \gamma = 0.08$);
- Veri Seti-2: Salgın mart ve nisan aylarında artış gösterdikten sonra, yaz ayları boyunca gerilemiştir. Toplumsal önlemler devam etmektedir; ancak virüsün form değiştirmesiyle ekimden sonra orta şiddetli bir yeni dalga oluşmuştur ($\beta = 0.15, \gamma = 0.08$);
- Veri Seti-3: Mart ve nisan aylarında artış gösteren salgın, yaz ayları boyunca düşmüştür. Eylül ayında okulların açılması ve mevsimsel nedenlerle virüsün bulaş hızı yeniden artmış; ancak aşılanma ile bu dalga hafif şekilde seyretmiştir. ($\beta = 2, \gamma = 0.5$).

Sentetik veriler için çalışmanın adımları şu şekilde özetlenebilir:

i. Duyarlı ve enfekte sayıları sırasıyla: $S(0) = 1{,}8$ milyon, $I(0) = 1$ olarak alınmış,

ii. Üç farklı senaryoya ait değişkenler (Toplam temas sayısı= N, bulaşma riski= $P(\%)$ ve iyileşme süresi= T gün) için $\beta = N * P$ ve $\gamma = \frac{1}{T}$ parametreleri hesaplanmış,

iii. Belirlenen parametreler ile R yazılımındaki deSolve kütüphanesi ve SIR modeli kullanılarak, $t = 365$ uzunluğunda, enfekte kişi sayısını içeren 3 farklı zaman serisi simüle edilmiş,[32]

iv. Türetilen zaman serilerine, normal dağılan, sıfır ortalamalı, vaka sayısı arttıkça standart sapması da onunla orantılı olarak artan bir gürültü değişkeni eklenerek ($Y(t) = I(t) + \epsilon(t)$) daha gerçekçi sentetik veriler elde edilmiş,

v. R yazılımındaki "surveillance" kütüphanesi ve EARS C2 algoritması kullanılarak, erken uyarı sinyalleri elde edilmiştir.[30]

Bu çalışma için Sağlık Bakanlığından onay alınmıştır.

BULGULAR

GERÇEK VERİLER İLE TÜRKİYE'YE ÖZEL ERKEN UYARI SİSTEMİ

Türkiye'de ilk vakası 11 Mart 2020 yılında görülen salgına ilişkin önemli tarihler Tablo 1'de, enfekte kişi sayısına ait zaman serisi ve EARS C2 ile üretilen günlük alarmlar ise Şekil 3'te; verilmektedir.

TABLO 1: Türkiye'deki salgına ilişkin önemli tarihler.[33]

A- 11 Mart 2020: Türkiye'de ilk COVID-19 vakası.

B- 16 Mart 2020: İlk, orta ve liselerde yüz yüze eğitime ara verildi.

C- 17 Mart 2020: Sinema, kafe, gazino spor merkezlerinin vs. faaliyetleri durduruldu.

D- 22 Mart 2020: Bazı vatandaşların ikametlerinden çıkmaları kısıtlandı.

E- 10-12 Nisan 2020: İlk sokağa çıkma kısıtlaması 30 büyükşehirde başladı.

F- 23 Nisan 2020: Salgında ilk dalganın ilk piki görüldü.

G- 10 Mayıs 2020: "Kontrollü sosyal hayat" dönemi başladı.

H- 27 Mayıs 2020: Oteller ve pansiyonlar COVID-19 tedbirleri alarak misafir kabul etmeye başladı.

I- 1 Haziran 2020: "Yeni normalleşme" dönemi başladı: Normal mesai dönemi, şehirler arası seyahat serbetsliği, kreşlerin açılması, restoran, kafe ve pastane, müze ören yerleri, plajlar, milli parklar ve bahçelerin faaliyete geçmesi vb.

J- 21 Temmuz 2020: Lokanta, restoran, kafe gibi işletmelerin çalışma saatine yönelik kısıtlamalar kaldırıldı.

K- 26 Ağustos 2020: Kamu kurum ve kuruluşlarında çalışanlara esnek çalışma imkânı sağlandı.

L- 12 Ekim 2020: 2, 3, 4, 8 ve 12. sınıflarda yeniden yüz yüze eğitime geçildi.

M- 17 Kasım 2020: Yeni vaka sayılarının artmasıyla birlikte tekrar kısıtlama kararları alındı.

N- 20 Kasım 2020: 4 Ocak'ta eğitim öğretim faaliyetlerine uzaktan eğitimle devam edilmesi kararı alındı.

0- 25 Kasım 2020: COVID-19 polimeraz zincir reaksiyon testi pozitif çıkanların sayısı ilk kez açıklandı: 28.351.

P- 1 Aralık 2020: Hafta içi 21.00-05.00 saatlerinde uygulanacak sokağa çıkma kısıtlaması başladı.

R- 2 Ocak 2021: COVID-19 virüsünün İngiltere, Güney Afrika ve Brezilya'da rastlanan varyantlarının benzeri Türkiye'de ilk kez görüldü.

S- 14 Ocak 2021: Aşılama takvimi doğrultusunda, sağlık çalışanları "CoronaVac" aşılarının ilk dozunu oldu ve aşılama süreci Sağlık Bakanlığınca belirlenen öncelik sıralamasına göre uygulamaya girdi.

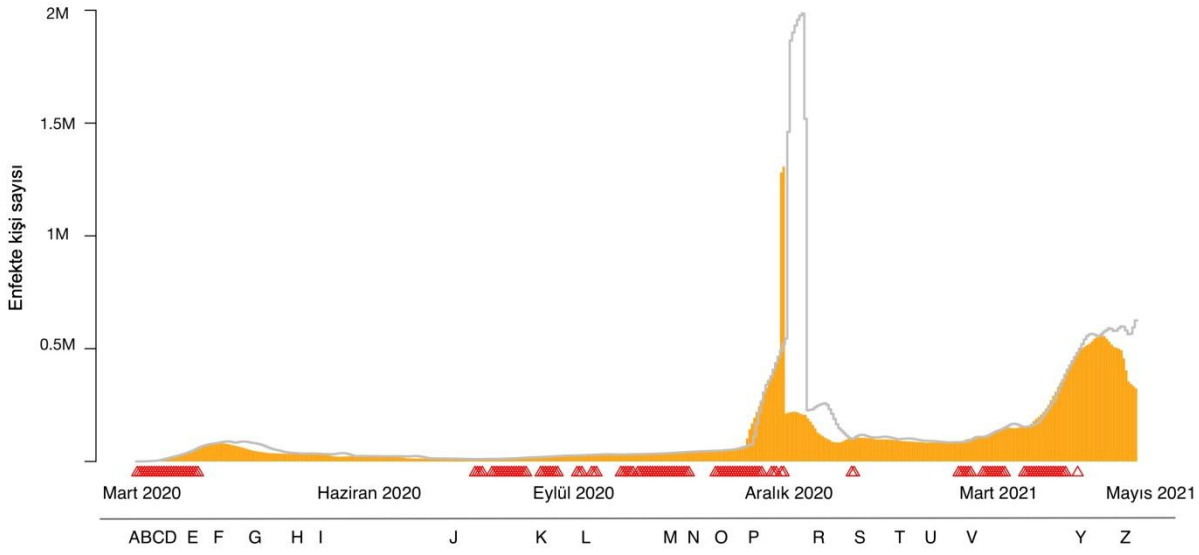
T- 3 Şubat'ta virüsün Güney Afrika ve Brezilya varyantı Türkiye'de de görüldü.

U- 15 Şubat 2021: Köy okulları ve ana sınıflarında yüz yüze eğitime başlandı.

V- 1-2 Mart 2021: "Kontrollü normalleşme" süreci başladı, il hıfzıssıhha kurullarının bölgesel kararlar almasına imkân tanındı.

Y- 14 Nisan 2021: İki haftalık kısmi kapanma uygulamasına geçildi.

Z- 29 Nisan 2021: 17 Mayıs'a kadar tam kapanma ilan edildi. Tüm kademelerde eğitime ara verildi ve sınavlar ertelendi. Şehirler arası toplu taşıma araçlarının %50 kapasiteyle çalışacağı duyuruldu. Zincir marketlerin pazar günü kapalı olacağı açıklandı.



ŞEKİL 3: EARS C2 yönteminin gerçek veri seti için uygulanması: Algoritmanın, her 2 dalga için de zamanında erken uyarı üretebildiği gözlenmektedir. Grafikte turuncu çizgiler enfekte kişi sayısını ($I(t)$), gri çizgiler kontrol limitini, X eksenindeki kırmızı üçgenle belirtilen günler ise vaka sayısının beklenen vaka sayısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu günleri göstermektedir. Şekildeki harfler Tablo 1'de açıklanmıştır.

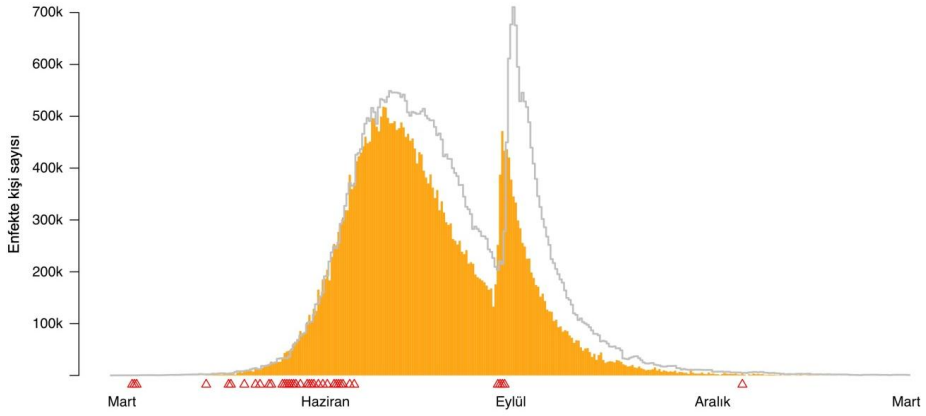
Sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:

- 11 Mart 2021 tarihinden sonra, hızlı şekilde yüz yüze eğitime ara verilmesi, kafe, restoran, sinema, spor merkezleri gibi işletmelerin faaliyetlerinin durdurulması gibi önlemler alınmıştır. Tüm bu tedbirlere rağmen vaka sayıları 23 Nisan 2020 tarihine kadar hızla artmış, sonrasında kararlı bir düşüş başlamıştır. EARS C2 algoritması, 19 Mart-13 Nisan 2020 tarihleri arasında her gün kesintisiz sinyal üretmiştir.
- 10 Mayıs'ta başlayıp 21 Temmuza kadar uzanan dönemde, kademeli olarak eğitim-iş ve sosyal hayatın yeniden kontrollü şekilde normalleşmesi söz konusu olmuştur. Bu dönemdeki normalleşmenin kademeli şeklide gerçekleşmesi, mevsimsel sıcaklıkların artması, okulların kapalı olması gibi faktörler sayesinde, vaka sayılarındaki durağan dönem ancak Ağustos ayına kadar sürdürülebilmiştir. 21 Temmuz'a kadar süren normalleşmenin ardından, Ağustos ayında başlayan ve gözle henüz görülemeyen artışın başlangıcı EARS C2 yöntemi tarafından tespit edilmiş ve yöntem, 5 Ağustos 2020 günü aralıklarla da olsa alarm üretmeye başlamıştır.
- 12 Ekim 2020'de 2, 3, 4, 8 ve 12. sınıflarda yeniden yüz yüze eğitime geçilmesi kararı alınmıştır. EARS C2 algoritması, Ekim ayının neredeyse her gününde erken uyarı alarmı üretmiştir.
- Yeni vaka sayılarındaki artış nedeniyle 17 Kasım-1 Aralık 2020 tarihinde tekrar kademeli kısıtlama kararları alınmış, EARS C2 algoritması 11 Kasım-7 Aralık 2020 tarihleri arasında neredeyse kesintisiz ürettiği alarmı, 7 Aralık'tan itibaren kesmiştir.
- 3 Şubat 2021 tarihinde virüsün Güney Afrika ve Brezilya varyantı Türkiye'de de görülmüştür. 15 Şubat 2021'de bazı okul ve sınıflarda yüz yüze eğitimin başlamış; 1 Mart 2021 tarihinden itibaren de yeniden "kontrollü normalleşme" süreci başlayarak il hıfzıssıhha kurullarının bölgesel kararlar almasına imkân tanınmıştır. EARS C2 algoritması 19 Şubat-10 Nisan 2021 tarihleri arasında uzun süreli alarmlar üretmiştir.
- 14 Nisan 2021 tarihinde, 2 haftalık kısmi kapanma uygulamasına geçilmiş. 29 Nisan-17 Mayıs 2021 arasında da tam kapanma ilan edilmiştir. EARS C2 algoritması bu tarihler arasında herhangi bir sinyal türetmemiştir

SENTETİK VERİLER İLE ERKEN UYARI SİSTEMİ

Veri Seti-1 İçin Erken Uyarı Sistemi:

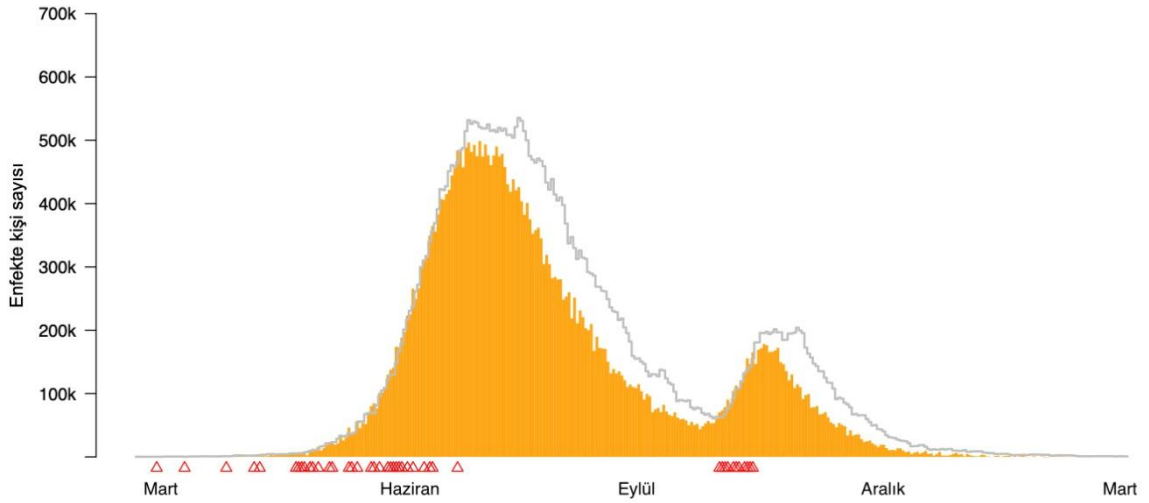
Simüle edilen verilere göre her 2 dalgayı gösteren zaman serisi ve EARS C2 yöntemine ait erken uyarılar Şekil 4'te görülmektedir. Algoritma, hem en baştaki artışı hem de Eylül ayındaki yeni dalganın başlangıç anını, zamanında ve net bir şekilde yakalayabilmektedir.



ŞEKİL 4: EARS C2 yönteminin Veri seti-1 için uygulanması: Algoritmanın, her 2 dalga için de zamanında erken uyarı üretebildiği gözlenmektedir. Grafikte turuncu çizgiler enfekte kişi sayısını ($I(t)$), gri çizgiler kontrol limitini, X eksenindeki kırmızı üçgenle belirtilen günler ise vaka sayısının beklenen vaka sayısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu günleri göstermektedir.

Veri Seti-2 İçin Erken Uyarı Sistemi:

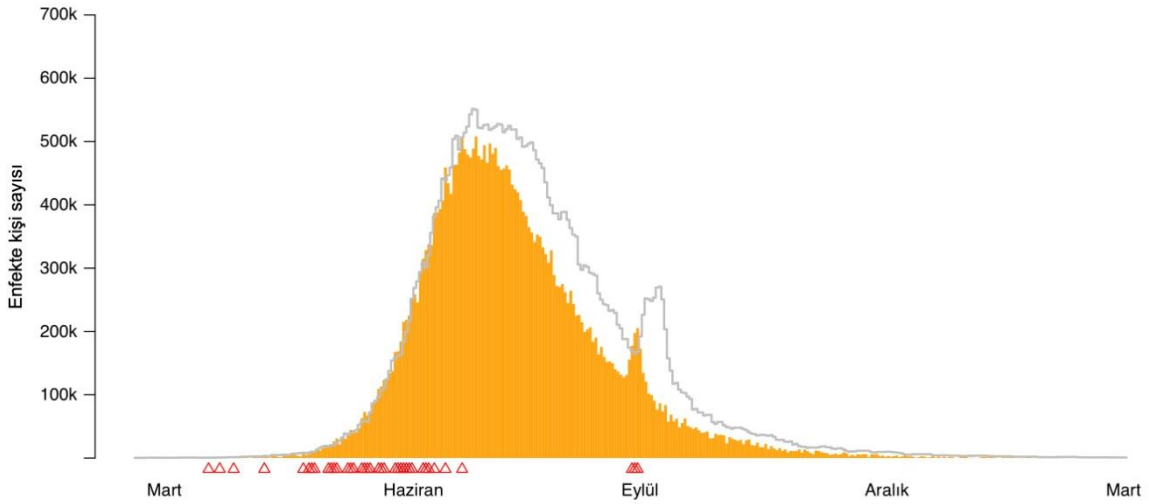
Bir yıl boyunca, her 2 dalgayı gösteren zaman serisi ve EARS C2 yöntemine ait erken uyarılar Şekil 5'te görülmektedir. Algoritma, bahar ayındaki şiddetli artışta da Ekim ayındaki yeni dalganın başlangıç zamanında da net bir şekilde sinyal türetmektedir.



ŞEKİL 5: EARS C2 yönteminin Veri seti-2 için uygulanması: Algoritmanın, her 2 dalga için de zamanında erken uyarı üretebildiği gözlenmektedir. Grafikte turuncu çizgiler enfekte kişi sayısını (*I(t)*), gri çizgiler kontrol limitini, X eksenindeki kırmızı üçgenle belirtilen günler ise vaka sayısının beklenen vaka sayısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu günleri göstermektedir.

Veri Seti-3 İçin Erken Uyarı Sistemi:

Her 2 dalgayı gösteren zaman serisi ve EARS C2 yöntemine ait erken uyarılar Şekil 6'da görülmektedir. Algoritma, hem ilk şiddetli dalgada hem de hafif atlatılan 2. dalganın başlangıç zamanında erken uyarı üretmektedir.



ŞEKİL 6: EARS C2 yönteminin Veri seti-3 için uygulanması: Algoritmanın, her 2 dalga için de zamanında erken uyarı üretebildiği gözlenmektedir. Grafikte turuncu çizgiler enfekte kişi sayısını (*I(t)*), gri çizgiler kontrol limitini, X eksenindeki kırmızı üçgenle belirtilen günler ise vaka sayısının beklenen vaka sayısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu günleri göstermektedir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, önce Türkiye'deki COVID-19 salgınına ait gerçek veriler için daha sonra ise epidemiyolojik SIR model kullanılarak simüle edilmiş veriler için istatistiksel erken uyarı sistemlerinden, EARS C2 yöntemi kullanılmıştır. Gerçek verilere ait olan erken uyarı ve takip sisteminin sonuçları "Covid19Takip" arayüzüne entegre edilmiştir.[15]

Bu yöntemlerin birtakım kısıtları bulunmaktadır. Öncelikle SIR modelinde, salgının diğer salgınlara göre daha uzun süreli olması, enfekte olanların bağışıklık kazanıp yeniden duyarlı olmayacaklarının varsayılması, bu dönemde ülkede doğum-ölüm olaylarının yok sayılması ve hastalığın kuluçka döneminin göz ardı edilmesi, modelin geçerliliğini ve/veya güvenirliliğini COVID-19 uydulamalarında kısıtlamaktadır.[34] Bunun yanı sıra olası artçı salgınlara ait türetilen veriler, ülkenin içinde bulunduğu duruma, güncellenen tedbirlere, enfekte olanların kazanacağı bağışıklık süresine, enfeksiyonun zaman içinde geliştirebileceği karakteristiklere ve geliştirilen tedavi yöntemlerine göre farklılık gösterebilir.[12,35]

Erken uyarı sistemi olan EARS yöntemi, geçmiş verilerin sınırlı sayıda olması durumunda iyi sonuçlar veren bir yöntem olması sebebiyle çalışma için tercih edilmiştir.[29] Ancak salgına ait farklı zaman serilerinde, alternatif erken uyarı yöntemleri (CUSUM, EWMA vb.) denenerek, performansları hassasiyet (sensitivity), seçicilik (specificity) ve zamanındalık (timeliness) gibi ölçütlerle karşılaştırılabilir.

SONUÇ

Çalışmada, Türkiye'deki COVID-19 salgınına ait gerçek vaka sayısı verileri kullanılmış, erken uyarı ve takip sistemlerinden EARS C2 ile artçı dalgaların erken tespit edilebilirliği, ilgili veri görselleştirme yöntemleri ile sunulmuştur. Simüle edilmiş verilerle elde edilen sonuçlar da, gerçek verilerle alınan sonuçları destekler niteliktedir. "COVID19Takip" adlı arayüzde gerçek zamanlı sunulan sonuçlar, salgına ilişkin erken tedbirler almak konusunda sağlık otoritelerine ve topluma destek olacak niteliktedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Taşdelen B, Derici Yıldırım D. Türkiye'de COVID-19 vaka sayılarının Poisson regresyon ile tahmini ve alınan önlemlerin insidans hızı tahminlerine etkisi [Predicting COVID-19 cases in Turkey with Poisson regression and the effect of preventions on ıncidence rate ratio estimation]. Turkiye Klin J Biostat. 2020;12(3):293-302. [Crossref]
2. Karasoy O, Eren Doğu ZF. COVID-19takip: Türkiye'de COVID-19 salgınının gerçek zamanlı izlenmesi için web arayüzü [COVID-19takip: A real time web interface for tracking COVID-19 outbreak in Turkey]. Turkiye Klin J Biostat. 2020;12(1):97-106. [Crossref]
3. Miller MA, Viboud C, Balinska M, Simonsen L. The signature features of influenza pandemics-implications for policy. N Engl J Med. 2009;360(25):2595-8. Erratum in: N Engl J Med. 2012;366(8):771. [Crossref] [PubMed]
4. Cobos AJ, Nelson CG, Jehn M, Viboud C, Chowell G. Mortality and transmissibility patterns of the 1957 influenza pandemic in Maricopa County, Arizona. BMC Infect Dis. 2016;16(1):405. [Crossref] [PubMed] [PMC]
5. Truelove SA, Chitnis AS, Heffernan RT, Karon AE, Haupt TE, Davis JP. Comparison of patients hospitalized with pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection during the first two pandemic waves in Wisconsin. J Infect Dis. 2011;203(6):828-37. [Crossref] [PubMed] [PMC]

6. Mummert A, Weiss H, Long LP, Amigó JM, Wan XF. A perspective on multiple waves of influenza pandemics. PLoS One. 2013;8(4):e60343. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Cowling BJ, Park M, Fang VJ, Wu P, Leung GM, Wu JT. Preliminary epidemiological assessment of MERS-CoV outbreak in South Korea, May to June 2015. Euro Surveill. 2015;20(25):7-13. Erratum in: Euro Surveill. 2015;20(26). pii: 21175. [Crossref] [PubMed] [PMC]
8. He D, Chiu AP, Lin Q, Cowling BJ. Differences in the seasonality of Middle East respiratory syndrome coronavirus and influenza in the Middle East. Int J Infect Dis. 2015;40:15-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
9. Olson DR, Simonsen L, Edelson PJ, Morse SS. Epidemiological evidence of an early wave of the 1918 influenza pandemic in New York City. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(31):11059-63. [Crossref] [PubMed] [PMC]
10. National Geographic [İnternet]. Copyright © 1996-2015 National Geographic Society. How some cities 'flattened the curve' during the 1918 flu pandemic. Erişim tarihi: 10.05.2021 Erişim linki: [Link]
11. Biskup E, Prewitt E. Looking to the future to prepare for Covid-19's second wave. NEJM Catal Innov Care Deliv. 2020;1(3). [Crossref] [PMC]
12. Köse SK, Demir E, Gülçin A. Estimation of the time dependent reproduction number of novel coronavirus (COVID 19) for Turkey in the late stage of the outbreak. Turkiye Klin J Biostat. 2021;13(1):103-11. [Crossref]
13. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: A modelling study. Lancet. 2020;395(10225):689-97. [Crossref] [PubMed] [PMC]
14. Kim W, Han SK, Oh KJ, Kim TY, Ahn H, Song C. The dual analytic hierarchy process to prioritize emerging technologies. Technol Forecast Soc Change. 2010;77(4):566-77. [Crossref]
15. Karasoy O, Eren-Doğu ZF. Covid19Takip. 2020. [Erişim tarihi: 5 Mayıs 2021]. Erişim tarihi: 10.05.2021 Erişim linki: [Link]
16. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. Lancet Infect Dis. 2020;20(5):533-4. Erratum in: Lancet Infect Dis. 2020;20(9):e215. [Crossref] [PubMed] [PMC]
17. Kermack WO, McKendrick AG. A contribution to the mathematical theory of epidemics. Proc R Soc london Ser A, Contain Pap a Math Phys Character. 1927;115(772):700-21. [Crossref]
18. Anderson RM, May RM. Population biology of infectious diseases: Part I. Nature. 1979;280(5721):361-7. [Crossref] [PubMed]
19. May RM, Anderson RM. Population biology of infectious diseases: Part II. Nature. 1979;280(5722):455-61. [Crossref] [PubMed]
20. Çetin E, Kiremitci B, Yurt İD. Matematiksel epidemiyoloji: Pandemik A/H1N1 Gribi vakası [Mathematical epidemiology: Pandemic A/H1N1 case]. Istanbul Univ J Sch Bus Adm. 2009;38(2):197-209. [Link]
21. Keeling MJ, Rohani P. Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals. 1st ed. USA: Princeton University Press; 2011. [Crossref]
22. Dye C, Gay N. Epidemiology. Modeling the SARS epidemic. Science. 2003;300(5627):1884-5. [Crossref] [PubMed]
23. Koopman JS, Lynch JW. Individual causal models and population system models in epidemiology. Am J Public Health. 1999;89(8):1170-4. [Crossref] [PubMed] [PMC]
24. Noufaily A, Morbey RA, Colón-González FJ, Elliot AJ, Smith GE, Lake IR, et al. Comparison of statistical algorithms for daily syndromic surveillance aberration detection. Bioinformatics. 2019;35(17):3110-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
25. Unkel S, Farrington CP, Garthwaite PH, Robertson C, Andrews N. Statistical methods for the prospective detection of infectious disease outbreaks: A review. J R Stat Soc Ser A (Statistics Soc. 2012;175(1):49-82. [Crossref]
26. Chu A, Savage R, Whelan M, Rosella LC, Crowcroft NS, Willison D, et al. Assessing the relative timeliness of Ontario's syndromic surveillance systems for early detection of the 2009 influenza H1N1 pandemic waves. Can J Public Health. 2013;104(4):340-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
27. Collier N. What's unusual in online disease outbreak news? J Biomed Semantics. 2010;1(1):2. [Crossref] [PubMed] [PMC]
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Syndromic surveillance for bioterrorism following the attacks on the World Trade Center-New York City, 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2002;51 Spec No:13-5. [PubMed]
29. Hafen RP, Anderson DE, Cleveland WS, Maciejewski R, Ebert DS, Abusalah A, et al. Syndromic surveillance: STL for modeling, visualizing, and monitoring disease counts. BMC Med Inform Decis Mak. 2009;9:21. [Crossref] [PubMed] [PMC]
30. Höhle M. Surveillance: An R package for the monitoring of infectious diseases. Comput Stat. 2007;22(4):571-82. [Crossref]
31. Rigdon SE, Fricker Jr RD. Monitoring the Health of Populations by Tracking Disease Outbreaks: Saving Humanity from the Next Plague. 1st ed. Boca Raton: CRC Press; 2020. [Crossref]
32. Soetaert KER, Petzoldt T, Setzer RW. Solving differential equations in R: package deSolve. J Stat Softw. 2010;33(9). [Crossref]
33. Anadolu Ajansı [İnternet]. [Erişim tarihi: 5 Mayıs 2021]. Türkiye'nin 1 yıllık Kovid-19'la mücadele sürecinin "tedbir karnesi." 2021. Erişim linki: [Link]
34. Kudryashov NA, Chmykhov MA, Vigdorowitsch M. Analytical features of the SIR model and their applications to COVID-19. Appl Math Model. 2021;90:466-73. [Crossref] [PubMed] [PMC]
35. Anastassopoulou C, Russo L, Tsakris A, Siettos C. Data-based analysis, modelling and forecasting of the COVID-19 outbreak. PLoS One. 2020;15(3):e0230405. [Crossref] [PubMed] [PMC]