

# HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI TOPLUM İÇİN BİLGİLENDİRME DİZİSİ (2020/2021-10)

## COVID-19 MORTALİTE TAHMİN MODELLERİ

COVID-19 ile ilişkili vaka, ölüm tahminleri ve alternatif senaryolar, sağlık hizmeti sunan yerel, ulusal ve uluslararası kuruluşlar ve aktörler için kritik bilgiler sağlamaktadır:

- Kısa vadede, tedavi hizmeti sunan kuruluşların, olası talep artışına hazırlı olması gerekir:
  - Doktor, hemşire ve diğer sağlık çalışanları gibi insan kaynakları için;
  - Hastane yatakları, yoğun bakım ünitesi yatakları, ventilatörler gibi altyapı kaynakları için erken dönemde ihtiyaç planlaması yapılmalıdır.
- Orta vadeli tahminler, okulların, üniversitelerin, iş yerlerinin hangi koşullar altında açılacağı konusunda verilecek kararlarda önemlidir. Dolayısıyla müdahale öncesi ve sonrası dönemlerin karşılaştırılması önemlidir
- Altı aydan bir yıla kadar uzun vadeli tahminler, bulaşı azaltmaya yönelik çabalar ile işsizlik ve yoksulluk gibi ekonomik sonuçların dengelenmesi için gereken politik tercihler açısından önemlidir.
- Aşı ve yeni terapötik ürünlerin yeterli dağıtımı için uygun bölgelerin seçilmesi gerekir. Aşı uygulamaları başladıktan sonra bağışıklığın gelişimi ve toplumsal immüniteye ulaşma zamanını belirlemekte kullanılabilir.
- Bu tür modeller, bundan sonra oluşabilecek salgınlar için de hazır bir şablon oluşturabilir.

Var olan COVID-19 modelleri, birbirlerinden **metodoloji (buna paralel kullanılan parametreler, veri kaynakları), varsayım(lar), tahmin aralığı ve tahmin edilen değişkenler** açısından farklılık göstermektedir.

Üç örnekle bulaşıcı hastalık yayılımına dair temel tahmin modelleri basitten karmaşığa doğru incelenirse:

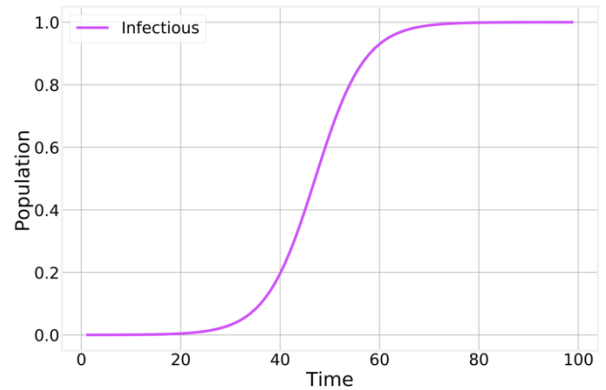
### 1) SI Model: Susceptible-Infected Model<sup>1</sup>

#### Varsayımları:

- Toplum ikiye ayrılır:  
**Sağlıklı (Duyarlı) – İnfeksiyöz (Bulaştırıcı)**
- Duyarlı birey, bulaştırıcı bireyle temas ederse, verilen olasılık içinde infekte olur
- İnfekte olan, hep infekte kalır

#### Modelin Girdileri (input):

- N: evrenin büyüklüğü
- $\beta$  : enfeksiyon hızı
- $I_t/N$  : İnfekte kişilerin payı (duyarlı bir kişinin infekte biriyle karşılaşma olasılığını temsil eder)



"Yeterince zaman sonra herkes infekte olur."

$$S + I \xrightarrow{\beta} I$$

The transition in the SI model

<sup>1</sup> [İnternet] Epidemiology101 - DataforScience – <https://github.com/DataForScience/Epidemiology101> Erişim tarihi: 13.12.2020

# HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI TOPLUM İÇİN BİLGİLENDİRME DİZİSİ (2020/2021-10)

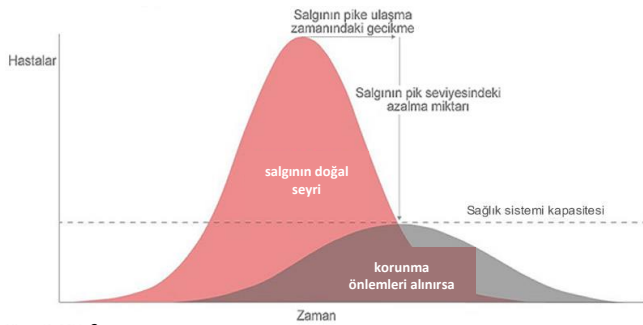
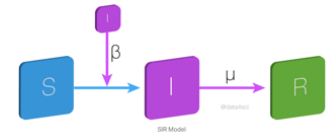
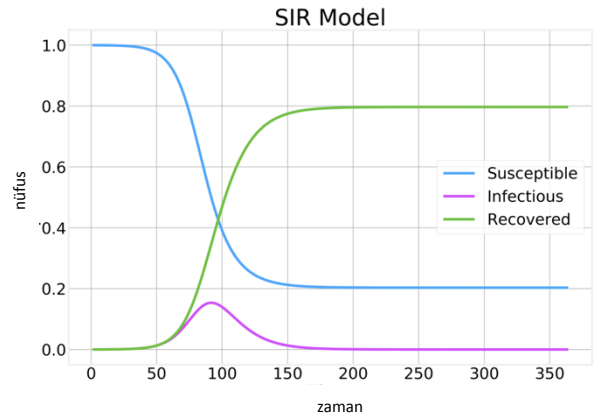
## 2) SIR Model: Susceptible-Infectious-Recovered<sup>1</sup>

### Varsayımları:

- Toplum üçe ayrılır:

### Sağlıklı (Duyarlı) – İnfeksiyöz (Bulaştırıcı) – İyileşmiş (İmmün)

- Duyarlı bireylerin sayısı sadece azalabilir
- İyileşenlerin sayısı yalnızca artabilir
- İnfeksiyöz bireylerin sayısı, azalmaya başlamadan önce belirli bir noktaya kadar (zirve – pik) artar.
- Evrenin çoğunluğu infekte olur ve sonunda iyileşir.
- Tepe değerine (peak) ulaşılabilecek süreyi tahmin etmek, sınırlı kaynakların zamanında ve verimli yönlendirilmesi açısından önemlidir.



Bu nedenle tepe değerine ulaşılabilecek süreyi öteleyerek "eğriyi düzleştirmek", salgına yanıtta mevcut sağlık sistemi kapasitesi ile organizasyonun daha iyi yapılmasını sağlar.<sup>2</sup>

SI Model (Susceptible-Infected) ve SIR Model (Susceptible-Infectious-Recovered)'de temel **kısıtlılıkları** vardır:

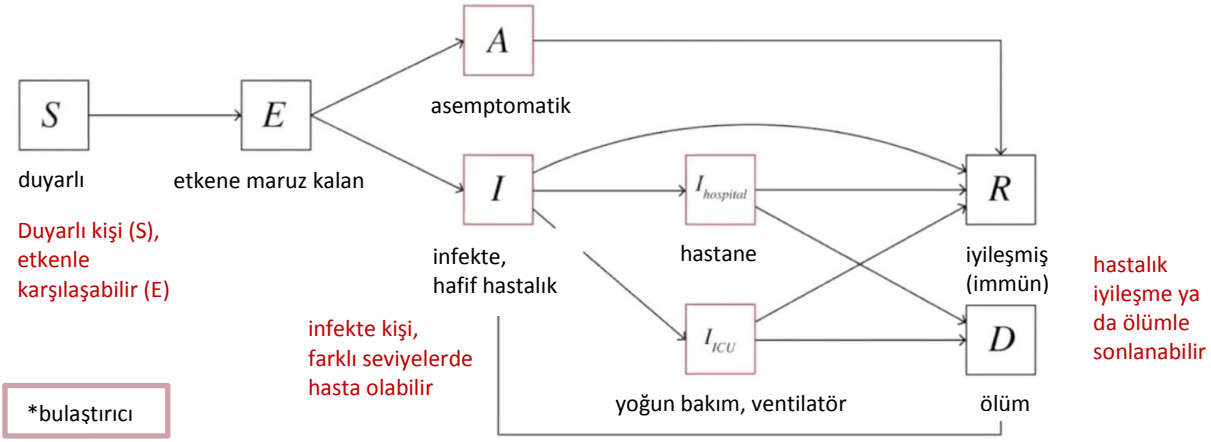
- **Tek tip bulaştırıcılık** olduğu varsayılır. Fakat gerçek koşullarda, farklı bağışıklık sistemleri etkene farklı yanıtlar verir; COVID-19'a neden olan virüsle karşılaşan insanların %10 ile %70'inin asemptomatik (hiçbir belirti göstermiyor) olabileceği<sup>3</sup> veya hafif derecede bulaştırıcı veya süper bulaştırıcı olabileceği göz ardı edilmiştir.
- Evren, toplumun belirli özelliklerine göre **kompartmentalara** (S-I) veya (S-I-R) ayrılmış; fakat gerçek koşullarda toplum çok daha fazla alt katmana ayrılır (örn. geçici olarak bağışık olanlar, aşılana vb) ve bu farklılıklar göz ardı edilmiştir; bu kompartımanlarda **nüfusun sabit olduğu** varsayılır; fakat dışarıdan ve kompartımanlar arası mobilite göz ardı edilmiştir.
- Bu temel modellerde **inkübasyon periyodu veya latent periyot yoktur**; etkenle karşılaşan herkesin vaka olduğu varsayılmıştır.

<sup>2</sup> [İnternet] Görsel, CDC'den Türkçe diline uyarlanmıştır: Interim pre-pandemic planning guidance: community strategy for pandemic influenza mitigation in the United States—early, targeted, layered use of nonpharmaceutical interventions. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2007. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/11425> Erişim tarihi: 01.01.2020

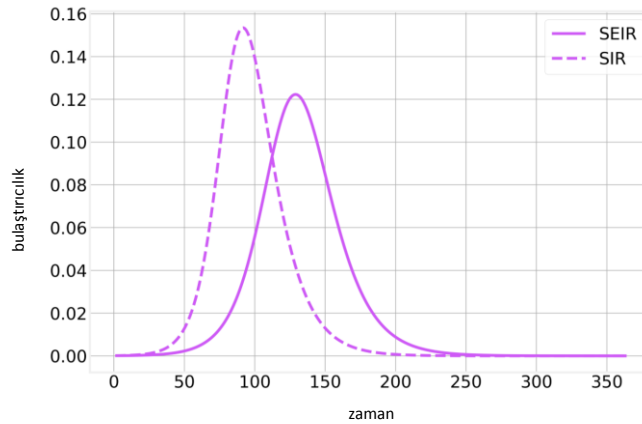
<sup>3</sup> [İnternet] COVID-19 Pandemic Planning Scenarios, CDC <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/planning-scenarios.html> Erişim tarihi: 01.01.2020

# HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI TOPLUM İÇİN BİLGİLENDİRME DİZİSİ (2020/2021-10)

## 3) SEIR Model: Susceptible - Exposed - Infectious - Recovered



- SI ve SIR modellerine ek olarak, SEIR modeline **E: Etkene Maruz Kalan (Exposed)** kompartımanı eklenmiştir. Bu durumda, duyarlı kişi hastalık etkeniyle karşılaştığı an hasta olmaz; karşılaşma anıyla, bulaştırıcılık arasında belirli bir süre (inkübasyon periyodu) geçer. SIR ve SEIR modelleri arasında inkübasyon periyoduna bağlı olarak epidemik pik zamanındaki farklılık ve asemptomatik kompartımanından dolayı saptanan vaka sayısındaki azalış grafikte görülebilir:



- SEIR modeli, girdi olarak vakalar, hastane yatışları, ölüm sayıları gibi hasta kayıtlarını, duyarlı nüfusun büyüklüğü gibi demografik verileri, ölüm hızı, yatış hızı gibi daha önce yapılan bilimsel araştırmalarda tanımlanmış hastalığa dair tahminleri, yapılan müdahalelerin etkinliğine dair tahminleri kullanır.



Vakalar  
Hastane yatışları  
Ölümler



Demografik Veri  
örn., nüfusun büyüklüğü



Bilimsel araştırmalara  
dayalı olarak hastalığa  
dair tahminler:  
örn., ölüm hızı, yatış hızı



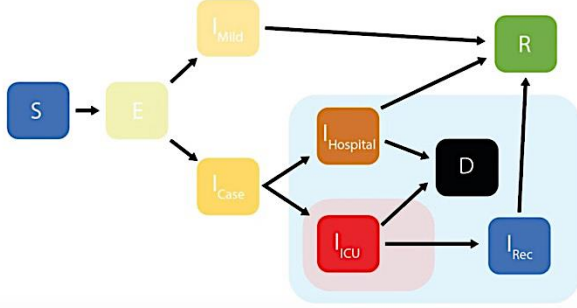
Yapılan müdahalelerin  
etkinliğine dair  
tahminler

# HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI TOPLUM İÇİN BİLGİLENDİRME DİZİSİ (2020/2021-10)

Örnek olarak, [Imperial College London \(ICL\)](https://mrc-ide.github.io/global-lmic-reports/parameters.html) tarafından kullanılan<sup>4</sup>

SEIR Modelinin Yapısı ve modelin kullandığı parametreler aşağıda sunulmuştur:

- S = Susceptibles
- E = Exposed (Latent Infection)
- $I_{Mild}$  = Mild Infections (Not Requiring Hospitalisation) – including asymptomatic infection
- $I_{Case}$  = Infections that will subsequently require hospitalisation
- $I_{Hospital}$  = Hospitalised Infection (Requires General Hospital Bed)
- $I_{ICU}$  = Hospitalised Infection in critical care/ICU (Requires critical care/ICU Bed)
- $I_{Rec}$  = Hospitalised Infection Recovering from critical care/ICU Stay (Requires General Hospital Bed)
- R = Recovered
- D = Dead



Parametre	Değer
hastalığın bulaşma katsayısı, $R_0$	3.0
ortalama inkübasyon süresi	4,6 gün
ikilenme süresi	6,75 gün
hafif infekte evresinde ( $I_{Mild}$ ) ortalama süre	2,1 gün
infekte vaka evresinde ( $I_{Case}$ ) ortalama süre	4,5 gün
yatarak tedavi evresinde ( $I_{Hosp}$ ) ortalama süre, eğer hayatta kalırsa	9 gün
yatarak tedavi evresinde ( $I_{Hosp}$ ) ortalama süre, eğer ölürse	9 gün
yoğun bakım evresinde ( $I_{icu}$ ) ortalama süre, eğer hayatta kalırsa	14,8 gün
yoğun bakım evresinde ( $I_{icu}$ ) ortalama süre, eğer ölürse	11,1 gün
YBÜ sonrası iyileşme evresi ( $I_{Rec}$ ) ortalama süre	3 gün
YBÜ gereken ama erişemeyen ve ölen yatan hasta için ortalama süre	1 day
YBÜ gereken ama erişemeyen ve hayatta kalan yatan hasta için ortalama süre	7,4 gün
Oksijen gereken ama erişemeyen ve ölen yatan hasta için ortalama süre	4,5 gün
Oksijen gereken ama erişemeyen ve hayatta kalan yatan hasta için ortalama süre	4,5 gün
YBÜ ihtiyacı olup erişemeyenler için ölüm ihtimali	95%
Yatarak tedavi ihtiyacı olup erişemeyenler için ölüm ihtimali	60%

**Modeller, varsayımlara ve girdilere göre farklı çıktılar üretmektedir:**

1) **Mevcut verilerle (in sample data) model oluşturulur >>**

(Geçmiş verilerden yola çıkarak şimdiyi doğru tahmin ediyor mu?)

örneğin, COVID-19'u açıklayan bir model kurgulanırken etki eden **parametreler belirlenir**  
**Doğrulanmış vakalar ve ölümler, müdahaleler...**

2) **Yeni verilerle (out-of-sample) modelin geçerliliği test edilir. >>**

(Geçmiş verilerden yola çıkarak geleceği doğru tahmin ediyor mu?)

örneğin, X modelinin farklı coğrafya ve zamanlar için kullanılması

**Friedman ve ark. (2020) tarafından<sup>5</sup>, uluslararası COVID-19 mortalite tahmin modellerinin öngörü performansının incelendiği bir araştırmada, yüzlerce tahmin modeli içerisinde hangilerinin**

- Mortalitenin büyüklüğünü tahmin etme,
- Ölümler için pik zamanlamasını tahmin etme yönünden daha uygun olduğu değerlendirilmiştir.

Değerlendirilen modellerin belirlenmesi için 686 makale incelenmiş;

- 1) Tahmin bileşeni içeren (n=383),
- 2) En az 5 konum için projeksiyonlar yapan (n=59),
- 3) COVID-19 mortalitesi için projeksiyonlar yapan (n=39),
- 4) Geleceğe yönelik en az 4 haftalık projeksiyonlar yapan (n=35),
- 5) Tarih etiketli veri setlerinin erişime açık olan **toplam 8 modelin performansı değerlendirilmiştir** (Tablo1).

<sup>4</sup> MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis, Imperial College London <https://mrc-ide.github.io/global-lmic-reports/parameters.html> Erişim tarihi: 13.12.2020

<sup>5</sup> Friedman J, Liu P, Troeger CE, et al. (2020) Predictive performance of international COVID-19 mortality forecasting models. Preprint. medRxiv. doi.org/10.1101/2020.07.13.20151233

# HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI

## TOPLUM İÇİN BİLGİLENDİRME DİZİSİ (2020/2021-10)

Tablo 1. Değerlendirilen Modellerin Yapısı ve Varsayımları

Model	Data Access	Model Type	Mortality Input Data	Model Outputs	Geographies	Range	Modellerin Yapısı ve Varsayımları
IHME - CurveFit	<a href="http://www.healthdata.org/covid/data-downloads">http://www.healthdata.org/covid/data-downloads</a>	Statistical Curve Fit	JHU+ local and national governments	Hospital and ICU Admissions, Ventilator, Hospital Beds Utilization; Confirmed Daily and Cumulative Cases; Daily and Cumulative Mortality	34 Countries*	Aug 4 <sup>th</sup> **	Sosyal mesafeden yola çıkarak hastane kaynaklarının kullanımının tepe noktasını tahmin etmeyi amaçlar.
IHME - CF SEIR	<a href="http://www.healthdata.org/covid/data-downloads">http://www.healthdata.org/covid/data-downloads</a>	Curve Fit + SEIR	JHU+ local and national governments	Hospital and ICU Admissions, Ventilator, Hospital Beds Utilization; Confirmed Daily and Cumulative Cases; Daily and Cumulative Mortality	52 Countries*	Aug 4 <sup>th</sup> **	Hibrit Model: CurveFit (sonraki 8 gün için) ve SEIR modeli (8 günden sonrası). Ek parametreler: Mobilite, test, sıcaklık, nüfus yoğunluğu
IHME – MS SEIR	<a href="http://www.healthdata.org/covid/data-downloads">http://www.healthdata.org/covid/data-downloads</a>	Mortality Spline + SEIR	JHU+ local and national governments	Hospital and ICU Admissions, Ventilator, Hospital Beds Utilization; Confirmed Daily and Cumulative Cases; Daily and Cumulative Mortality	163 Countries*	Feb 1st	Ortak değişkenleri (nüfus, test, kısıtlamalar, flu/pnömoni mevsimi, maske kullanımı vs.) düzeltilmiş SEIR modeli, testlerle ve yatışlarla uyumlu günlük ölüm tahminlerine dayalıdır
Youyang Gu	<a href="https://github.com/youyanggu/covid19-projections">https://github.com/youyanggu/covid19-projections</a>	SEIR	JHU	Daily and Cumulative Mortality; Daily, Active, and Cumulative Cases	73 Countries*	Nov 1 <sup>st</sup> **	SEIR modeli, üç R <sub>0</sub> değerini kullanır: 1) Etki Azaltma Öncesi 2) Etki Azaltma Sonrası 3) Yeniden Açma Sonrası
MIT - DELPHI	<a href="https://github.com/COVIDAnalytics/DELPHI">https://github.com/COVIDAnalytics/DELPHI</a>	SEIR	JHU	Cumulative Mortality; Active Cases, Cumulative Detected Cases, Active Hospitalized Cases; Cumulative Hospitalized Cases	159 Countries*	Jan 15th	SEIR modelinin meta-analiz temelli etkili parametrelerle düzeltilmesi: temas oranı, düşük saptama, hastaneye yatış, toplumsal-kamu müdahalesi yanıtı
Imperial-LMIC	<a href="https://github.com/mrc-ide/global-lmic-reports">https://github.com/mrc-ide/global-lmic-reports</a>	SEIR	Euro-CDC	Daily and Cumulative Cases; Daily and Cumulative Mortality; ICU incidence, ICU Demand, Hospital Incidence, Hospital Demand	176 Countries	Jan 22nd	Sağlık hizmeti kapasitesi ve hastalık şiddeti parametreleri ile yaşa standardize edilmiş bir SEIR modeli olan SQUIRE kullanılarak modellenmiştir. Google mobilite verilerine dayalı mobiliteye bağlı R <sub>0</sub> 'i içerir. Temel senaryo, mevcut hareketlilik seviyelerini ve müdahalelerin devam ettiğini varsayar.
LANL -GR	<a href="https://covid-19.bsvgateway.org/">https://covid-19.bsvgateway.org/</a>	Dynamic Growth	JHU	Confirmed Daily and Cumulative Cases; Daily and Cumulative Mortality	153 Countries*	Dec 15th	Gözlenen vakalardaki eğilimlere göre düzeltilmiş, dinamik bir büyüme parametresine göre vakaları tahmin eder. Tahmini CFR bağlı mortalitenin, tahmin dönemi boyunca tutarlı olacağı varsayılmıştır.
USC SIKJalpha	<a href="https://github.com/scc-usc/ReCOVER-COVID-19">https://github.com/scc-usc/ReCOVER-COVID-19</a>	SIKJalpha	JHU	Confirmed Daily and Cumulative Cases; Daily and Cumulative Mortality	177 Countries*	Feb 10th	Zamana bağlı değişkenlik gösteren enfeksiyon oranları ve hareketliliği modelleyen SIKJalpha modelinin uygulaması. CFR'yi farklı enfeksiyon sürelerine bağlı vakalara göre modeller.

- Bulgular sunulurken, performans ölçütü olarak MAPE (medyan mutlak yüzde hatası/Median Absolute Percent Error) kullanılmıştır. Bu ölçüt, beklenen ve gözlenen değerler arasındaki sapmanın derecesini gösterir.
- Buna göre, modellerin MAPE'si bir haftalık ekstrapolasyonda (bilinene dayalı tahmin) %1,8'den, on iki hafta sonrası için %24,6'ya; tahmin edilen hafta sayısı ilerledikçe MAPE artma eğilimindedir.

Bu durum, zaman içerisinde değişen 3 faktörle ilişkili olabilir:

- Virüse atfedilen ve lokasyona atfedilen özellikler: nüfus yoğunluğu ve toplu taşıma kullanımı vs.
  - Bireysel davranışa atfedilen özellikler: Sosyal mesafe veya maske kullanımı
  - Kamu önlemlerine atfedilen özellikler: Bir dizi mevzuatının uygulanması- kapatma ve kısıtlamalar
- Altı haftalık MAPE, Sahra Altı Afrika'da en yüksek (%34,8) ve yüksek gelirli ülkelerde (%6,3) en düşüktür.

Bu durum, vakaların doğru saptanması için veri kalitesi, altyapı (personel, test kiti, tesis) olanakları ve politik iradeye bağlı olabilir.

## HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI TOPLUM İÇİN BİLGİLENDİRME DİZİSİ (2020/2021-10)

- Küresel düzeyde, insan davranışı ve kamusal müdahaleleri modellemenin karmaşıklığına rağmen, birkaç model altı haftada yaklaşık %10 MAPE'ye sahiptir ve şaşırtıcı derecede iyi performans göstermiştir.
- On iki haftalık ekstrapolasyonda, küresel düzeyde ele alınan modeller arasında en iyi tahmin performansı, %23,7'lik bir MAPE ile **IHME-MS-SEIR** modeli için gözlenmiştir, ancak lokasyon bazında, en iyi performans gösteren model bölgelere göre değişiklik göstermiştir.
  - Bir çok model başlangıçta Çin, Avrupa, ABD'den elde edilen erken salgın verilerine göre kalibre edilmiştir.
  - Farklı bölgeler, salgının farklı evrelerindedir. - *Bu durum ülke içinde de gözlenebilir.*
  - Belirlenen coğrafya için hangi modelin en iyi çalıştığı mevcut veriler ile sınanmalı ve gelecek tahminleri buna göre oluşturulmalıdır.

### **ÖNERİLER:**

- **Modellemenin ne amaçla yapıldığı ve ne süre için kullanılacağı kararı önemlidir.**
- **Bir modelin doğru çalışabilmesi için model varsayımlarının ve kullanılacak verilerin tam ve doğru olması gerekir:**
  - Veri tabanı sahibi otorite tahmin modelleri için girdi olarak kullanılacak verileri, epidemiyolojik kalite standartlarına uygun bir biçimde, açık olarak paylaşmalıdır.
  - Bireyler ve hükümetler, topluluklarındaki kötüleşen koşullara tepki verir, davranışları değiştirir ve faaliyetleri kısıtlamak için yetki verir (kısıtlayıcı bir dönüşüm, etkiye-tepki). Bu içsel-davranışsal tepki genellikle ekonomik analizlere dahil edilir, ancak COVID-19'un yayılma dinamikleri modellemesinde rutin olarak yer almamaktadır.
    - Yapılacak tanımlayıcı araştırmalar (nicel ve nitel) ile salgının seyrini etkileyebilecek coğrafya temelli parametreler belirlenmeli ve öngörüler yerel dinamiklerle oluşturulmalıdır.
  - Yapılan kamusal her müdahalenin etkisi değerlendirilmeli ve takip edilmelidir.
  - Modellemelerin (sosyodemografik özellikler, salgın boyutu, sağlık hizmetleri içeriği ve erişim vb. açısından) heterojen topluluklarda, topluluğa özel olarak ya da bunu değerlendirmeye katarak çalışmak önemlidir.
  - Tanı, tedavi ve aşı uygulamalarının salgına etkileri ile, salgının tamamlanmasına kadar geçecek süre tahminleri konusunda da modellemeler yararlı olabilir.
  - Salgının dinamik bir süreç olması nedeniyle modellemelerde zaman içinde düzenlemeler yapılması gereklidir.