

ABD ve Hindistan'da Toplam COVID-19 Vaka Sayılarının ARIMA Bazlı Tahmini

ARIMA-Based Forecasting of Total COVID-19 Cases in the USA and India

Pınar CİHAN

Bilgisayar Mühendisliği Bölümü
Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi
Tekirdağ, Türkiye
pkaya@nku.edu.tr

Özetçe—Koronavirüs salgını ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde başladı. Salgın daha sonra tüm dünyaya hızla yayıldı. Virüs dünya çapında eşi benzeri görülmemiş tahribata yol açtı. Araştırmacılar pandeminin gelecekteki eğilimini tahmin etmek için çeşitli matematiksel ve makine öğrenmesine dayalı tahmin modellerini kullanmaktadırlar. Bu çalışmada, salgından en çok etkilenen Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Hindistan'da önümüzdeki iki hafta beklenen günlük onaylanmış COVID-19 vaka sayısını tahmin etmek için Otoregresif Entegre Hareketli Ortalama (ARIMA) modelleri geliştirilmiştir. En düşük ortalama mutlak yüzde hata (MAPE) değerine sahip ARIMA(0,2,1) ve ARIMA(1,2,3) modelleri sırasıyla ABD ve Hindistan için en iyi modeller olarak seçilmiştir ($MAPE_{ABD}=1.04\%$, $MAPE_{HINDISTAN}=0.41\%$). Bu modellere göre 04 Şubat 2021 tarihinde ABD'de toplam vaka sayısı 27.201 milyon, Hindistan'da ise 10.788 milyon olacağı öngörülmektedir. Bu çalışma, ARIMA modellerinin gelecekte COVID-19 prevalansını tahmin etmek için uygun olduğunu göstermektedir. Analiz sonuçları, bu ülkelerdeki salgının eğilimlerini anlamaya ışık tutabilir.

Anahtar Kelimeler — COVID-19; ARIMA; tahmin; ABD, Hindistan.

Abstract— The coronavirus pandemic first started in Wuhan, China. The pandemic then spread rapidly all over the world. The virus wreaked unprecedented havoc worldwide. Researchers are using a variety of mathematical and machine learning-based prediction models to predict the future trend of the pandemic. In this study, autoregressive integrated moving average (ARIMA) models were developed to forecast the expected daily confirmed COVID-19 cases for the next two weeks in the United States (USA) and India, which are most affected by the pandemic. ARIMA (0,2,1) and ARIMA (1,2,3) models with the lowest mean absolute percent error (MAPE) were selected as the best models for USA and India, respectively ($MAPE_{USA}=1.04\%$, $MAPE_{INDIA}=0.41\%$). According to these models, it is predicted that the total number of cases in the USA will be 27.201 million and 10.788 million in India on February 04, 2021. This study shows that ARIMA models are suitable for predicting the prevalence of COVID-19 in the future. Analysis results can shed light on understanding the trends of the pandemic in these countries.

Keywords — COVID-19; pandemic; forecasting; ARIMA; USA, India.

I. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Koronavirüs olarak bilinen 2019-nCoV veya COVID-19, hayvanlardan insanlara bulaştığından şüphelenilen *Coronaviridae* ailesine ait yeni ve oldukça bulaşıcı bir virüstür [1]. Bu virüs, zatürre, ağır solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği ve ölüme sebep olabilmektedir. Virüsün çok hızlı bir şekilde tüm dünyaya yayılmasıyla birlikte Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edildi. Bu salgın sadece dört ayda 185 ülkeye yayıldı ve 25.01.2021 itibarı ile virüs 100 milyondan fazla insana bulaşarak 2.2 milyondan fazla insanın ölümüne sebep oldu. Dünyada vaka sayısı bakımından birinci sırada ABD ikinci sırada ise Hindistan yer almaktadır sırasıyla 24.775 milyon ve 10.667 milyon (25.01.2021). Günümüzde COVID-19 salgınının yayılmasını azaltmak veya durdurmak için klinik çalışmaların yanı sıra yapay zeka yöntemlerinden de yararlanılmaktadır. Salgını tahmin etmek, vaktinden önce zirveyi belirlemek, ölüm ve vaka oranını tahmin etmek için çeşitli modeller yetkililer ve medya tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır [2].

Son zamanlarda zaman serisi yöntemleri ve makine öğrenmesi gibi yöntemler kullanılarak COVID-19 salgını verileriyle çeşitli çalışmalar yapılmaktadır [3]. Geleceğe yönelik tahminler, salgını hafifletmek için gereken müdahalelerin yapılmasında veya sağlık sektörünün yükünü hafifletmek için önlemlerin alınmasında etkili olabilir.

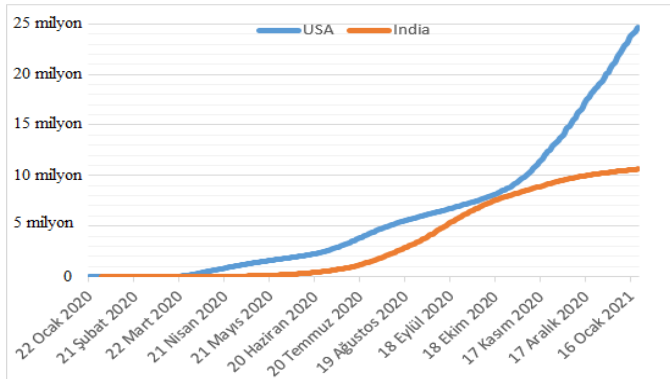
Otomatik regresif entegre hareketli ortalama (ARIMA) modeli, zaman serisi yöntemlerinden olup basit yapısı ve veri setini açıklayabilme becerisi nedeniyle bir çok alanda başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Ceylan [4], İtalya, İspanya ve Fransa'daki COVID-19 vaka sayısını ileriki on gün ARIMA modelleri ile tahmin etmiştir. Çalışmada vaka sayısını tahmin etmede en iyi modeller İtalya için ARIMA(0,2,1), İspanya için ARIMA(1,2,0) ve Fransa için ARIMA(0,2,1) olarak belirlenmiştir. Bu modellerin vaka sayısını tahmin etmede

ortalama mutlak yüzde hatası sırasıyla %4.75, %5.85 ve %5.63 olarak belirlenmiştir. Alzahrani vd. [5], ileriki dört hafta için Sudi Arabistan'daki COVID-19 vaka sayısını ARIMA modeli kullanarak tahmin etmişlerdir. Sudi Arabistan için ARIMA(2,1,1) modelinin gerçek değere en yakın tahminlerde bulunduğu belirlenmiş olup ileri bir ay için COVID-19 vaka sayısı bu modelle tahmin edilmiştir. Dehesh vd. [6], Çin, İtalya, Güney Kore, İran ve Taylan'daki ileriki on yedi gün için COVID-19 vaka sayısını %95 güven aralığında tahmin etmişlerdir. Bu ülkeler için en başarılı modeller sırasıyla ARIMA(2,2,2), ARIMA(2,1,0), ARIMA(1,0,0), ARIMA(2,3,0) ve ARIMA(3,1,0) olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmada, Dünyada vakaların en yüksek olduğu iki ülke olan ABD ve Hindistan'daki ileriki on dört gün için COVID-19 vaka sayısını tahmin etmek amaçlanmıştır. Bu ülkeler için en başarılı ARIMA modelleri belirlendikten sonra ileriki günler için vaka sayıları %80 ve %95 güven aralığında tahmin edilmiştir.

II. METODOLOJİ (METHODOLOGY)

Bu çalışmada kullanılan COVID-19 günlük vaka sayıları "Our World in Data" web sitesinden alınmıştır [7]. Web sitesi farklı ülkelere ait günlük vaka sayısı, toplam vaka sayısı, ölüm sayısı, toplam ölüm sayısı, test sayısı gibi bilgileri içermekte olup bu bilgiler günlük güncellenmektedir. Şekil 1'de, bu çalışma kullanılan ABD ve Hindistan'a ait günlük toplam vaka sayılarına ait örnek bir grafik verilmiştir. Zaman serileri her ülkenin ilk COVID-19 vakasının doğrulandığı gün başlar ve 21 Ocak 2021'de sonlanır. ABD'de ilk vaka 22 Ocak 2020, Hindistan'da ise 30 Ocak 2020 tarihinde görülmüştür. Çalışmada ABD için 366, Hindistan için 358 güne ait veri kullanılmıştır. Her ülkenin son otuz gününe ait vaka sayıları örneklem dışı bırakılarak modellerin tahmin başarısını değerlendirmede kullanıldı.



Şekil 1. ABD ve Hindistan için kümülatif doğrulanmış COVID-19 vakaları (Cumulative confirmed COVID-19 cases for the USA and India)

A. ARIMA modeli

ARIMA, diğer adıyla Box-Jenkind modeli hem otoregresif (AR) hem de hareketli ortalama (MA) modellerini birleştiren bir zaman serisi yöntemidir. Zaman serisi, en basit ifadeyle, zaman içinde sıralanan bir dizi veri noktası olarak ifade edilir [8]. Zaman serisi analizindeki amaç, güvenilir ve anlamlı istatistikleri ortaya çıkararak bu bilgiyi serinin gelecekteki değerlerini tahmin etmek için kullanmaktır. ARIMA, zaman serisi modellerinde en çok kullanılanıdır [4]. ARMA(p,q)

modeli AR(p) ve MA(q) modellerinin bir kombinasyonudur. AR ve MA yalnızca tek değişkenli durağan zaman serilerine uygulanabilir. Bir zaman serisinin durağanlığını test etmek için birim kökün varlığını test etmek gerekir. Eğer seri durağan değilse, onu durağan hale getirmek için d (d = 1,2,3...) kez fark alma gerekir. Böyle bir zaman serisi modeline ARIMA (p, d, q) modeli denir. Burada "d" seriyi durağan hale getirmek için fark alma derecesini göstermektedir. "p" otoregresif model (AR) sırasını göstermekte olup matematiksel olarak denklem (1) deki gibi ifade edilebilir:

$$Y_t = c + \sum_{i=1}^p \phi_i Y_{t-i} + \omega_t \quad (1)$$

"q" hareketli ortalama (MA) sırasını göstermekte olup matematiksel olarak denklem (2) deki gibi ifade edilebilir:

$$Y_t = \sum_{i=1}^q \theta_i Y_{t-i} \quad (2)$$

ARMA(p,q) modeli denklem (3) deki gibi ifade edilir:

$$ARMA(p,q): Y_t = c + \sum_{i=1}^p \phi_i Y_{t-i} + \sum_{i=1}^q \theta_i Y_{t-i} + \omega_t \quad (3)$$

Y_t serinin kendisini,

c bir sabiti veya kaymayı,

p gecikme sayısını,

q denklemde kullanılacak geçmiş hata terimlerinin sayısını,

ϕ_i AR modelinin parametrelerini,

θ_i MA modelinin parametrelerini,

ω_t beyaz gürültü olan hata terimini göstermektedir.

B. ARIMA modelleme adımları

Veri durağanlaştırma. İlk olarak zaman serilerinin durağanlığını kontrol etmek gerekmektedir. Seriyi grafik olarak çizerek veya artırılmış dicky fuller testi (ADF) ile durağanlık test edilebilir.

Model parametrelerini tanımlama. Grafiksel olarak AR ve MA terimleri, otokorelasyon fonksiyonu (ACF) ve kısmi otokorelasyon fonksiyonu (PACF) grafiklerinden çıkarılabilir. Bu grafiklerin yapısı incelendiğinde net olarak modelin yapısını görmek bazen mümkün olmamaktadır. Bu nedenle çalışmada model parametrelerini belirlemek için R programladaki auto.arima () fonksiyonu kullanılmıştır.

Model seçimi. En iyi model, Akaike bilgi kriterine (Akaike Information Criterion, AIC) ve Bayesian bilgi kriterlerine göre belirlenmektedir. En küçük AIC ve BIC değeri, kestirim için en uygun modeli vermektedir [9].

Model doğrulama. Belirlenen ARIMA modelinin tahmin doğruluğunu değerlendirmek için veri setindeki örneklerin son bir ayı örneklem dışı bırakılarak model performansını ölçmede, geri kalan diğer günler ise model oluşturmak için kullanılmıştır. Çünkü bir modelin tahmin doğruluğu, gerçek değer ile tahmin edilen değer karşılaştırılmasıyla test edilebilir. Bu çalışmada örneğin ABD için 22 Ocak – 22 Aralık 2020 tarihleri arasındaki 336 güne ait vaka sayısı ile model oluşturuldu, 23 Aralık 2020 –

21 Ocak 2021 tarihleri arasındaki 30 güne ait vaka sayısı ile modelin tahmin performansı ölçüldü.

ARIMA modellerinin tahmin performansını değerlendirmek için literatürde sıkça kullanılan ölçüm kriterleri kullanılmıştır. Bunlar, determinasyon katsayısı (coefficient of determination, R^2), hata kareler ortalamasının karekökü (Root Mean Squared Error, RMSE) ve ortalama mutlak yüzde hata (Mean Absolute Percentage Error, MAPE) ölçütleridir. Bu ölçütler matematiksel olarak sırasıyla denklem (4), (5) ve (6)'daki gibi ifade edilirler.

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (z_i - \tilde{z}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (z_i - \bar{z})^2} \quad (4)$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (z_i - \tilde{z}_i)^2} \quad (5)$$

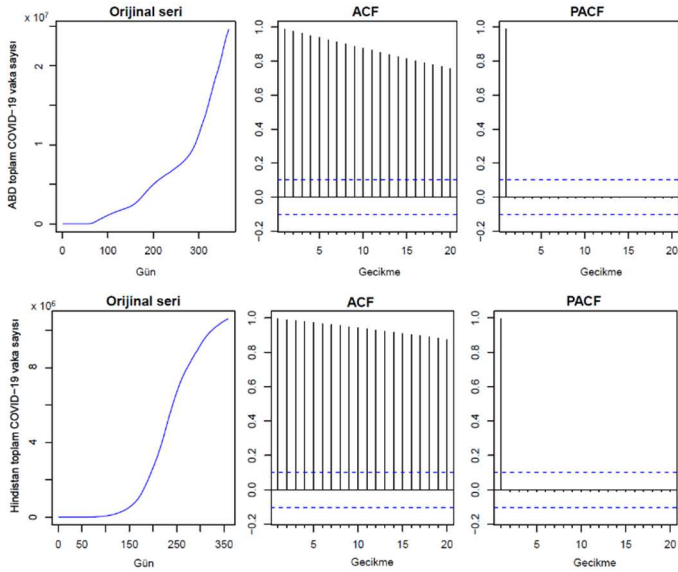
$$MAPE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left| \frac{z_i - \tilde{z}_i}{z_i} \right| \times \%100 \quad (6)$$

Burada, N zaman noktalarının sayısı, z_i t zamanındaki gerçek değer, \tilde{z}_i t zamanındaki tahmini değerdir.

Vaka sayısı tahmini. En iyi tahmin uyumu gösteren ARIMA modelleri ile ileriki on dört gün için (22 Ocak – 04 Şubat 2021) ülkelerin vaka sayısı tahmin edildi.

III. UYGULAMA (APPLICATION)

ARIMA modelinin uygulanabilmesi için veri setinin durağan olması gerekmektedir. Yani, zamanla varyansın ve ortalamasının sabit olması gerekir. Zamana göre değişen bir özellik varsa seri durağan değildir dolayısıyla serinin durağanlığının sınanması ve durağanlaştırılması gerekmektedir. Şekil 1'de ABD ve Hindistan'nın kümülatif COVID-19 vaka sayısı, ACF ve PACF grafikleri verilmiştir.



Şekil 2. ABD ve Hindistan için orijinal seri, ACF ve PACF grafikleri (Original series, ACF and PACF charts for USA and India)

Ülkelerin zaman serisi grafiklerinde x eksenini günleri, y eksenini ise COVID-19 vaka sayısını göstermektedir. Zaman serisi grafikleri incelendiğinde serilerin durağan olmadıkları, yukarı doğru bir eğilimin olduğu görülmektedir. ACF ve PACF grafiklerinde x eksenini gecikme sayısını (lag) y eksenini ise korelasyon katsayısını (değerleri 1 ve -1 arasında)

göstermektedir. ACF grafikleri incelendiğinde çok yüksek bir değerden başlayıp çok yavaş küçülmesi, birçok gecikmenin güven sınırlarını aştığından serinin durağan olmadığı görülmektedir. ACF ve PACF değerlerine bakıldığında serilerde mevsimsel bir etkinin olmadığı görülmektedir. Zaman serilerinin durağanlığının kesinleştirilmesi için ADF testi uygulanmış olup sonuçlar Tablo I'de verilmiştir.

TABLO I. SERİLERİN ADF TEST SONUÇLARI (ADF TEST RESULTS OF SERIES)

	Veri	ADF	P değeri	Durağanlık
Orijinal	ABD	-2.20	0.49	×
	Hindistan	-1.60	0.75	×
1.Fark	ABD	-1.64	0.73	×
	Hindistan	-2.01	0.57	×
2.Fark	ABD	-5.49	<0.01	✓
	Hindistan	-7.49	<0.01	✓

ADF testinde, p değerinin 0.01 den büyük olması, serinin birim kök içerdiğini yani durağan olmadığını göstermektedir. ABD ve Hindistan orijinal serileri birim kök içerdiğinden durağan olmadığı belirlenmiştir. Bu nedenle serilerin 1. kez farkı alınmıştır. 1. Dereceden farkı alınan seriler için tekrar ADF testi uygulandı ve sonuçlar fark alınmış serilerin de durağan olmadığını göstermektedir. Zaman serilerinin 2. kez farkı alındıktan sonra durağanlık sağlanmıştır. Bu da ARIMA modelinde "d" parametresinin 2 olduğu anlamına gelmektedir. Durağanlığı sağlanan seriler için en iyi ARIMA modelleri belirleme aşamasına geçilebilir. ARIMA modellerinin parametrelerini belirlemek için R programındaki *auto.arima* fonksiyonu kullanılmıştır. Bu fonksiyon en düşük AIC ve BIC değerine göre en uygun ARIMA modellerini belirlemektedir. ABD ve Hindistan için belirlenen ARIMA modellerinin terim, katsayı, standart hata (se), AIC ve BIC değerleri Tablo II'de sunulmuştur.

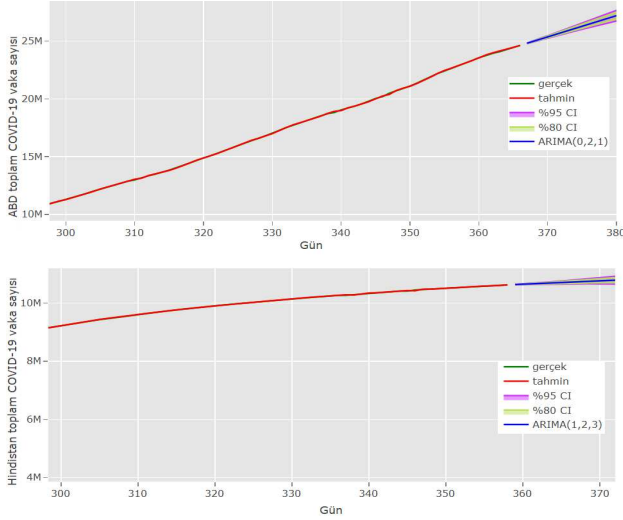
TABLO II. ARIMA MODELLERİNİN PARAMETRELERİ (PARAMETERS OF ARIMA MODELS)

Ülke	Model	Terim	Katsayı	Se	AIC	BIC
ABD	ARIMA (0,2,1)	MA(1)	-0.60	0.04	8086.2	8094.0
Hindistan	ARIMA (1,2,3)	AR(1)	0.85	0.09	6973.1	6992.5
		MA(1)	-1.36	0.10		
		MA(2)	0.14	0.11		
		MA(3)	0.33	0.06		

ABD için belirlenen ARIMA (0,2,1) modelinin yorumu şu şekildedir. p=0: model önceki günlerin vaka sayısını kullanmaz, d=2: model verileri durağan hale getirmek için 2 kere fark almasına gerek vardır, q=1: model 1 gecikmeli tahmin hatası kullanır. Belirlen ARIMA modellerinin COVID-19 vaka sayısını tahmin etmedeki performansını değerlendirmek için örneklem dışı bırakılan son bir aya ait COVID-19 vaka sayısı tahmin edilerek gerçek değerleri ile karşılaştırıldı. Elde edilen R^2 , RMSE ve MAPE sonuçları Tablo III'de sunulmuştur.

TABLO III. COVID-19 VAKALARINI TAHMİN ETMEK İÇİN ÖNERİLEN MODELLERİN PERFORMANSLARI (PERFORMANCES OF THE PROPOSED MODELS TO PREDICT THE COVID-19 CASES)

03/02/2021	10.777	10.699-10.854	10.658-10.895
04/02/2021	10.788	10.700-10.875	10.654-10.922



Model	R ²	RMSE	MAPE
ARIMA (0,2,1)	0.9976	306969	%1.04
ARIMA (1,2,3)	0.9964	54772	%0.41

ARIMA(0,2,1) ve ARIMA(1,2,3) modelleri ile ileriki on dört gün ABD ve Hindistan'daki günlük toplam COVID-19 vaka sayısı %80 ve %95 güven aralığında tahmin edilmiş olup Tablo IV. ve Şekil 3'de verilmiştir. Buna göre 04/02/2021 tarihinde ABD'de toplam vaka sayısı 27.201 milyon, Hindistan'da ise 10.788 milyon olacaktır.

TABLO IV. ABD VE HİNDİSTAN'DAKİ İLERİKİ ON DÖRT GÜN İÇİN %80-95 GÜVEN ARALIĞINDA TOPLAM COVID-19 VAKA SAYISI TAHMİNİ (FORECASTED TOTAL NUMBER OF COVID-19 CASES IN 80-95% CI FOR THE NEXT FOURTEEN DAYS IN USA AND INDIA)

ABD - ARIMA(0,2,1)			
Tarih	Tahmin	%80 CI	%95 CI
22/01/2021	24.812	24.791-24.832	24.780-24.844
23/01/2021	24.995	24.960-25.031	24.941-25.049
24/01/2021	25.179	25.128-25.230	25.101-25.257
25/01/2021	25.363	25.295-25.431	25.259-25.467
26/01/2021	25.547	25.460-25.633	25.414-25.678
27/01/2021	25.730	25.624-25.836	25.568-25.893
28/01/2021	25.914	25.787-26.041	25.720-26.108
29/01/2021	26.098	25.949-26.247	25.870-26.326
30/01/2021	26.282	26.109-26.454	26.019-26.545
31/01/2021	26.466	26.269-26.662	26.166-26.765
01/02/2021	26.649	26.428-26.870	26.311-26.988
02/02/2021	26.833	26.586-27.080	26.455-27.211
03/02/2021	27.017	26.743-27.291	26.598-27.436
04/02/2021	27.201	26.899-27.503	26.739-27.663
Hindistan - ARIMA(1,2,3)			
Tarih	Tahmin	%80 CI	%95 CI
22/01/2021	10.638	10.633-10.644	10.630-10.647
23/01/2021	10.651	10.640-10.661	10.636-10.666
24/01/2021	10.663	10.649-10.677	10.642-10.684
25/01/2021	10.675	10.657-10.692	10.648-10.701
26/01/2021	10.687	10.665-10.708	10.654-10.719
27/01/2021	10.698	10.672-10.725	10.658-10.738
28/01/2021	10.710	10.678-10.741	10.661-10.758
29/01/2021	10.721	10.683-10.759	10.664-10.779
30/01/2021	10.732	10.688-10.777	10.665-10.800
31/01/2021	10.744	10.692-10.795	10.665-10.823
01/02/2021	10.755	10.695-10.814	10.664-10.846
02/02/2021	10.766	10.697-10.834	10.662-10.870

Şekil 3. ARIMA modelleri için zaman serisi grafikleri (Time-series plots for the ARIMA models)

IV. SONUÇ (RESULT)

Korona virüs 2019 (COVID-19) Aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıktı. Virüs kısa sürede tüm dünyayı etkisi altına alarak Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edildi. Tüm ülkeler virüsün yayılmasını engellemek için maske, el hijyeni, mesafe, seyahat yasakları ve sokağa çıkma yasakları gibi önlemler aldı. Ancak virüs mutasyonlar geçirerek hızla yayılmaya devam etmektedir. ABD ve Hindistan salgından en çok etkilenen ülkelerdir. Bu çalışmada ARIMA zaman serisi yöntemi kullanarak ABD ve Hindistan'da ileriki on dört gün için toplam COVID-19 vaka sayısı tahmin edildi. Toplam COVID-19 vaka sayısını tahmin etmede ABD için %1.04 MAPE ile ARIMA(0,2,1) ve Hindistan için %0.41 MAPE ile ARIMA(1,2,3) en başarılı tahmin modelleri olarak belirlendi. Literatürde farklı ülkeler için vaka sayısını tahmin etmede belirlenen ARIMA modelleri için en düşük MAPE değerleri 4.75, 5.85, ve 5.63 [4] iken bu çalışmada belirlenen ARIMA modelleri için en düşük MAPE değerleri 0.41 ve 1.04 ile tahmin performansı oldukça yüksektir. Bu modeller ile ileriki on dört gün için COVID-19 vaka sayısı %80 ve %95 güven aralığında tahmin edildi. Buna göre 04/02/2021 tarihinde ABD'de toplam vaka sayısı 27.201 milyon, Hindistan'da ise 10.788 milyon olacağı öngörülmektedir.

KAYNAKLAR (REFERENCES)

- [1] Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J. et al., "A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019", *New England journal of medicine*, 382:727-733, 2020.
- [2] Remuzzi, A. and Remuzzi, G., "COVID-19 and Italy: what next?", *The Lancet*, 2020.
- [3] Cihan, P., "Fuzzy Rule-Based System for Predicting Daily Case in COVID-19 Outbreak", in *2020 4th International Symposium on Multidisciplinary Studies and Innovative Technologies (ISMSIT)*, 1-4, 2020.
- [4] Ceylan, Z., "Estimation of COVID-19 prevalence in Italy, Spain, and France", *Science of The Total Environment*, 729: 138817, 2020.
- [5] Alzahrani, S. I., Aljamaan, I. A. and Al-Fakih, E. A., "Forecasting the spread of the COVID-19 pandemic in Saudi Arabia using ARIMA prediction model under current public health interventions" *Journal of infection and public health*, 13:914-919, 2020.
- [6] Dehesh, T., Mardani-Fard, H. and Dehesh, P., "Forecasting of covid-19 confirmed cases in different countries with arima models" *MedRxiv*, 2020.
- [7] Roser, M., Ritchie, H., Ortiz-Ospina, E. and Hasell, J., "Coronavirus pandemic (COVID-19)" *Our world in data*, 2020.
- [8] Fanoodi, B., Malmir, B. and Jahantigh, F. F., "Reducing demand uncertainty in the platelet supply chain through artificial neural networks and ARIMA models" *Computers in biology and medicine*, 113:103415, 2019.

- [9] Akaike, H., "A new look at the statistical model identification", *IEEE transactions on automatic control*, 19:716-723, 1974.