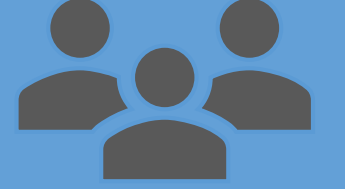


# 3. Gün

## 1. Ders:

# Stokastikliğe Giriş



**Bulaşıcı hastalık dinamiklerinin R'de modellenmesi üzerine kısa kurs**

Ankara, Türkiye, Eylül 2025

Dr Juan F Vesga

# Oturumun amaçları

- Stokastikliğin ne olduğunu ve neden önemli olduğunu anlamak
- Salgın kalıcılığı kavramlarını ve stokastikliğin aşağıdaki gibi hastalık dinamikleri üzerindeki önemli sonuçlarından bazılarını öğrenmek:
  - Değişkenlik
  - Kalıcılık ve kritik topluluk boyutu
  - Azalarak bitme olasılığı

# Stokastiklik nedir?

## *Deterministik modeller*

- ❑ "Ortalama" davranışı bulmaya çalışın.
- ❑ ...ancak gerçek hayatta bulaşma/demografik süreçler rastgeledir.

## *Stokastiklik*

- ❑ Rastgelelik.
- ❑ Hastalık bulaşması gerçekte ayrı, rastgele enfeksiyon/iyileşme ve başka olaylardan oluşan bir süreçtir.
- ❑ Stokastik modeller genellikle 'rastgele' çıktı verir bu yüzden ortalama davranışı, değişkenleri, korelasyonları vb. hesaplamak için pek çok bağımsız denemeye ihtiyaç vardır.

## *Karmaşıklıştıran faktörler*

- ❑ Heterojenlik (davranışsal, mekansal, zamansal).

# Stokastik mi yoksa deterministik mi?

- **Stokastik model** bir **popülasyondan** ve çok sayıda **olay türünden** oluşmaktadır.
- Popülasyon kişilerden veya belirli durumlarda alt popülasyonlardan oluşabilir. Ör. duyarlı, enfekte, 'iyileşmiş' vb.
- Olay türleri enfeksiyon, iyileşme, ölüm vb. olabilir.
- Basit temel fikir - herhangi bir zaman aralığında her bir olay türünün gerçekleşme ihtimali vardır (ör. doğum/ölüm).
- **Deterministik modeller** bir zaman aralığında gerçekleşen belirli bir türdeki olayların **ortalama** sayısını söyleyerek yaklaşık olarak değerlendirme yapar. Bunlar aynı zamanda popülasyon boyutlarının tam sayı değil reel sayı olduğunu varsaymaktadır.

# Basit bir doğum-ölüm süreci (1)

## Deterministik olarak

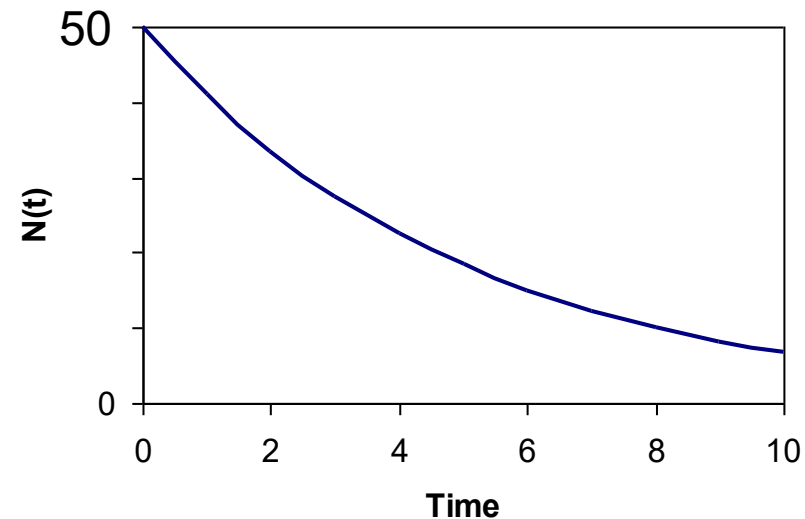
$$\frac{dN}{dt} = \omega N - \mu N$$

- çözümlerle

$$N(t) = N_0 \exp[(\omega - \mu)t]$$

$\omega > \mu$  için  $N$  üstel olarak artar.  $\omega < \mu$  için  $N$  asimptotik olarak sıfıra düşer.  $\omega = \mu$  için  $N$  sabit kalır.

Burada  $N(t)$   $t$  zamanda hayatta olan ortalama kişi sayısını gösterir. Hayatta olan insanların *reel* sayısını yorumlarken dikkatli olmalısınız çünkü bu durumda model size bir bireyin bir kısmının canlı, bir kısmının da ölü olabileceğini söyler.



# Basit bir doğum-ölüm süreci (2)

## Stokastik olarak

Stokastik modeli simüle edebilmek için bunun tam tanımına ihtiyacımız vardır. Mevcut durum için:

Popülasyon:  $N$  özdeş bireyler.

Ad	Popülasyonun başına gelen olay	Oran/birey
Doğum	$N \rightarrow N + 1$	$\omega$
Ölüm	$N \rightarrow N - 1$	$m$

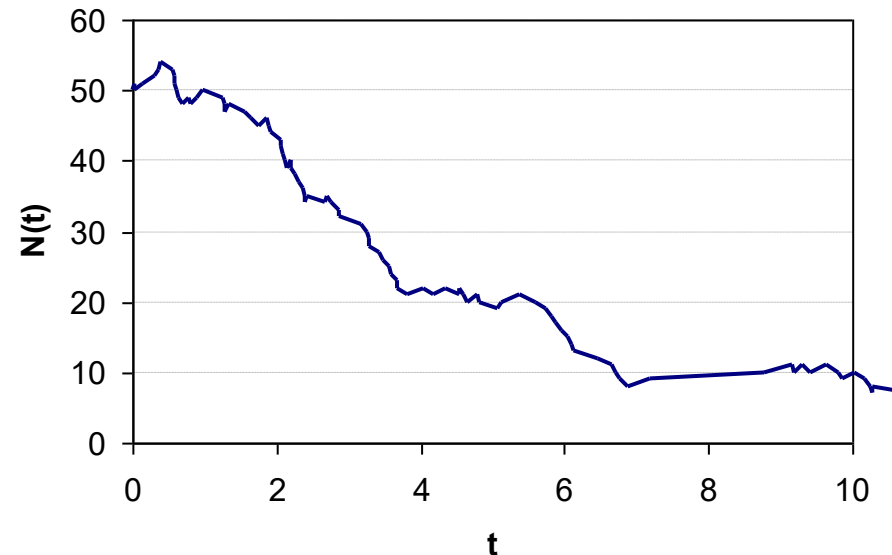
# Basit bir doğum-ölüm süreci (3)

## Stokastik olarak

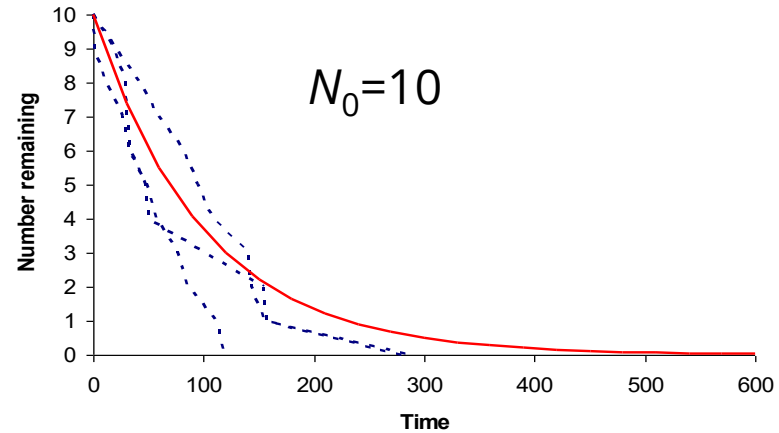
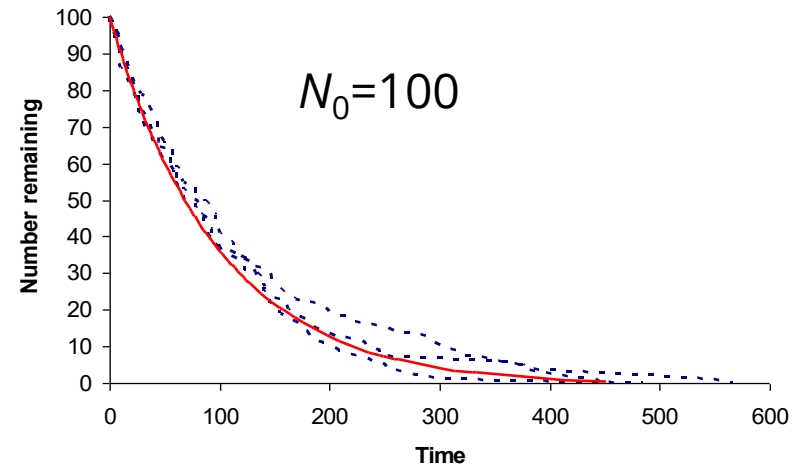
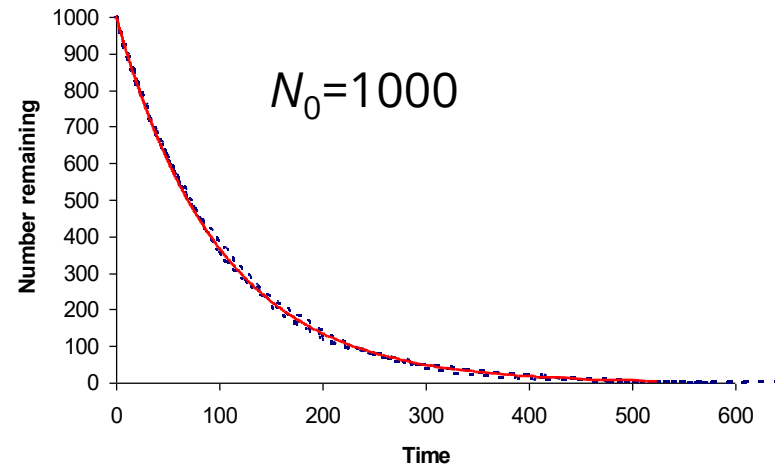
$t$  zamanı ile  $t+dt$  zamanı arasında kısa bir süre sonra iki olaydan biri meydana gelebilir:

- *Doğum* – birey başına  $\omega dt$  olasılıkla
- *Ölüm* – birey başına  $\mu dt$  olasılıkla

Stokastik simülasyon tek bir gerçekleştirme oluşturmak için bu olayların rastgele seçilmesini gerektirir:



# Popülasyon boyutu ve stokastiklik





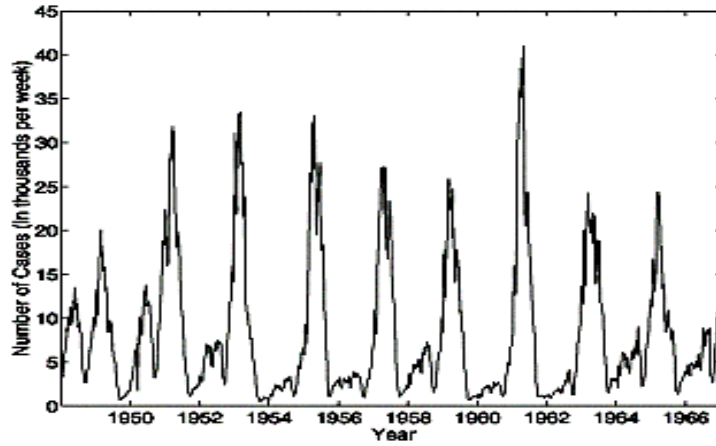
# **Stokastiklik ve kalıcılık**

# Kalıcılık nedir?

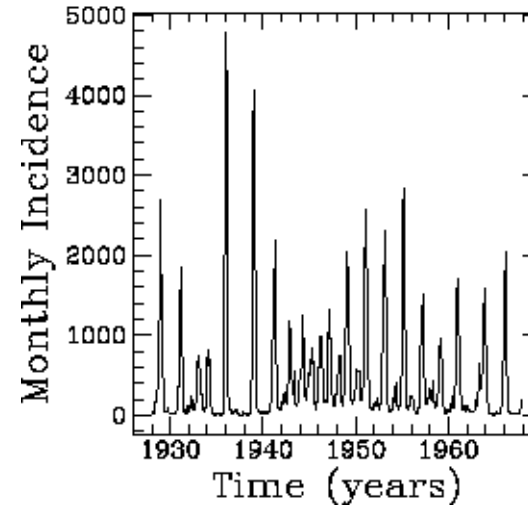
- Bir hastalığın endemik kalabilmesi.
- **Deterministik** modeller bize  $R_0 > 1$ 'in kalıcılık için tek kriter olduğunu söylemektedir.
- Aslında, **rastgele dalgalanmalar** çoğu zaman hastalıkların yok olmasına katkıda bulunur.
- Popülasyon boyutu (N) esas noktadır (ve alan).
- Stokastik etkiler temelde farklı dinamikler verebilir
  - özellikle döngüsel salgınlar için!

# Örnek: Kızamık dinamikleri

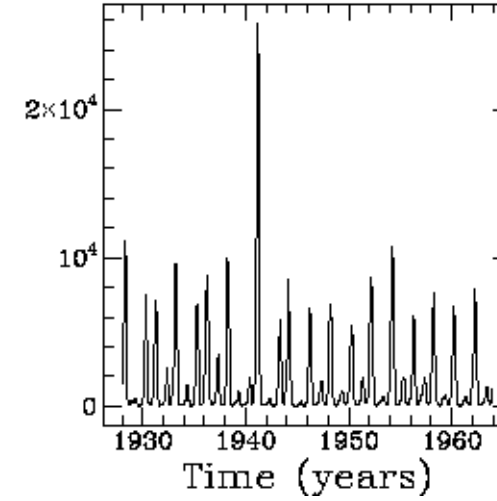
*BK*



*Kopenhag*



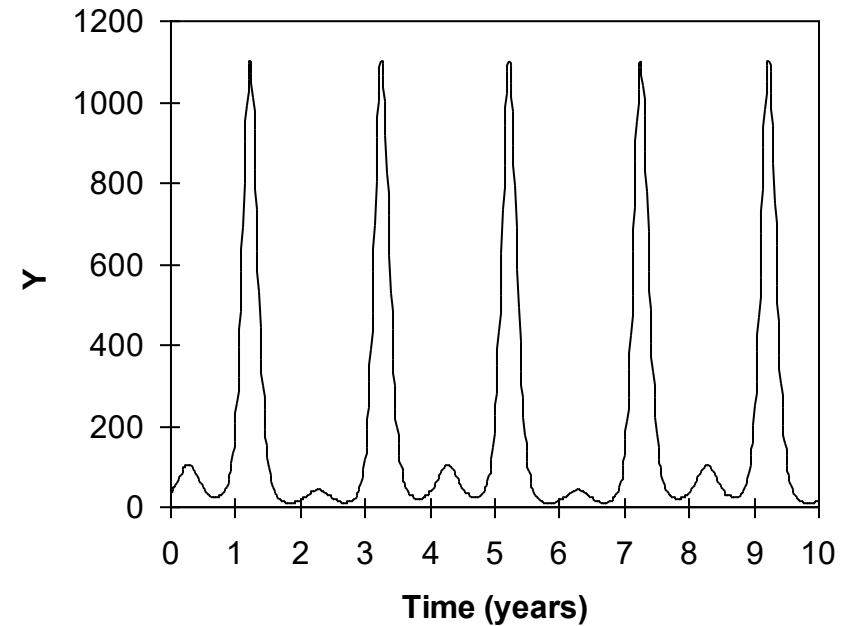
*New York*



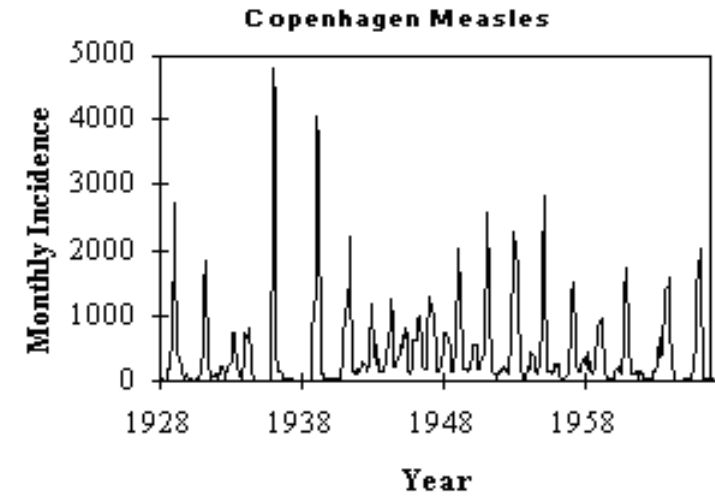
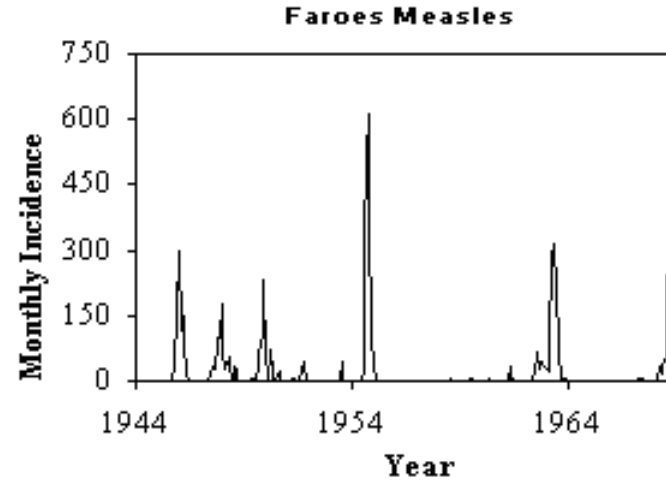
Ağırlıklı olarak iyi yıllık döngüler, ancak güçlü yıllık ve üç yıllık bileşenler

# Deterministik Kızamık modeli

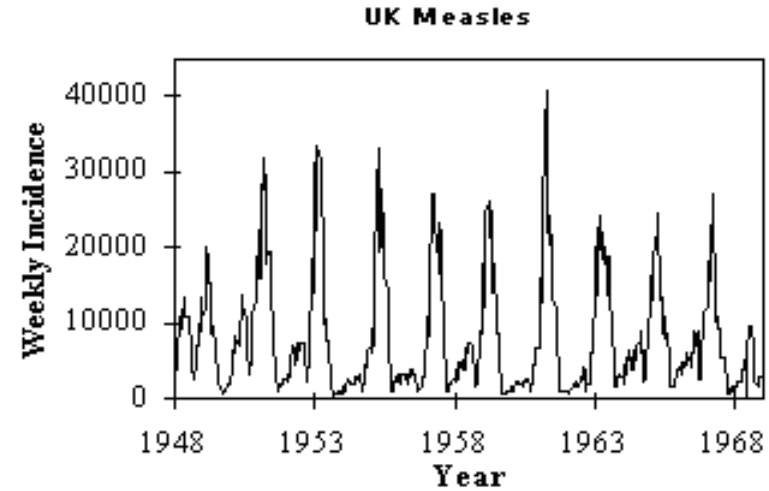
- Mevsimsel olarak zorunlu model - bulaşma her yıl değişkenlik gösterir.
- **Denge** eşdeğeri **sınır döngüsüdür** - sürekli insidans salınımları - eğriyle aynı dönemde olmak zorunda değil.
- Döngüler tamamen düzenlidir.



# Stokastiklik etkisi

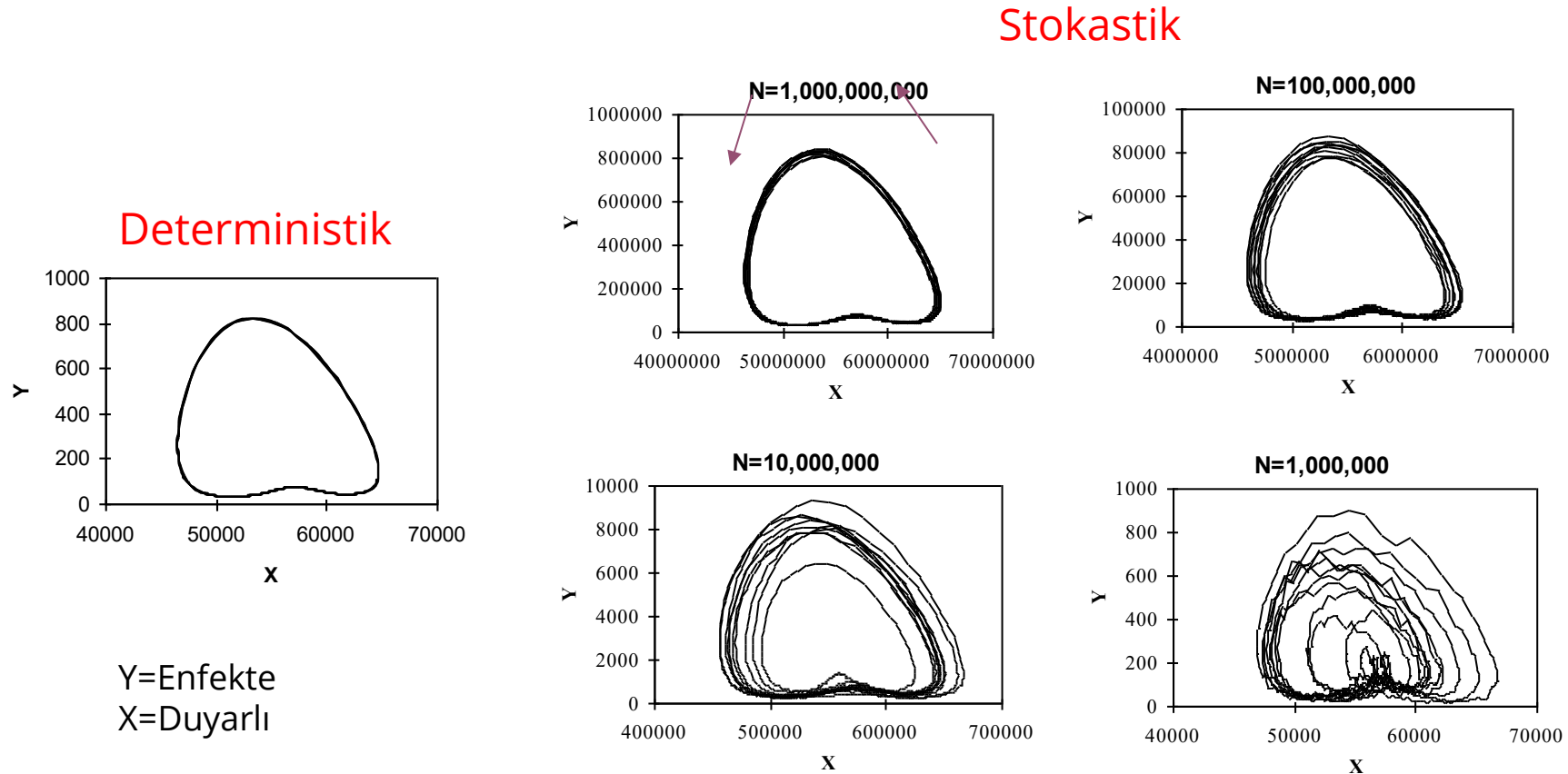


- *Enfektiflerin sayısı çok aşırı düştüğünde salgının tesadüfen sona ermesi muhtemeldir.*
- *Bu yüzden popülasyon boyutu azaldıkça salgınlar daha sık sona erer.*



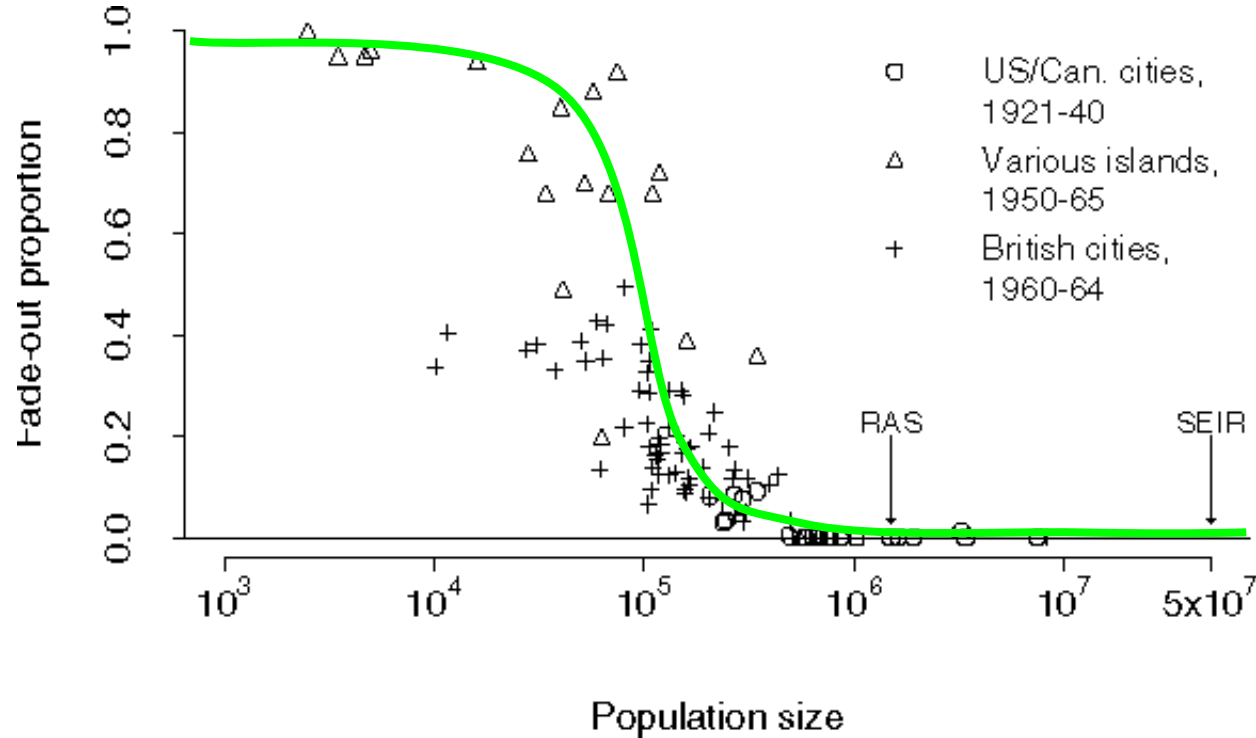
# Stokastikliğin SEIR dinamikleri üzerindeki etkisi

İki yıllık salgınların faz uzay grafikleri:



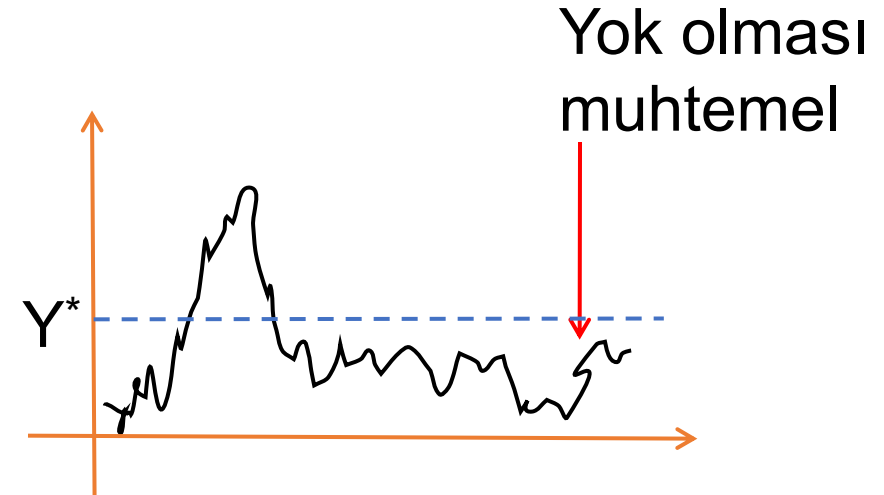
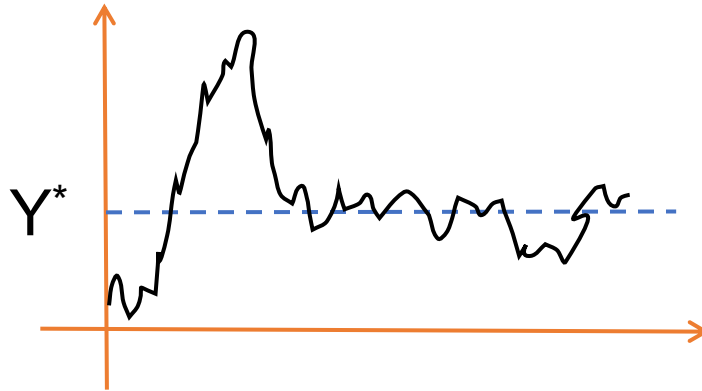
# Kritik Topluluk Boyutu

***CCS = azalmaların nadir hale geldiği minimum popülasyon boyutu***



# Kalıcılığa Geri Dönüş

- Salgın tahmin/kontrol stratejisi tasarımında stokastik etkilerin dikkate alınması gerekir.
- Farklı patojenlerin farklı kalıcılık stratejileri vardır.
- Temel şart, hastalığın tesadüfen yok olmasının pek muhtemel olmadığı seviyede  $Y$  enfektiflerin prevalansını korumaktır.



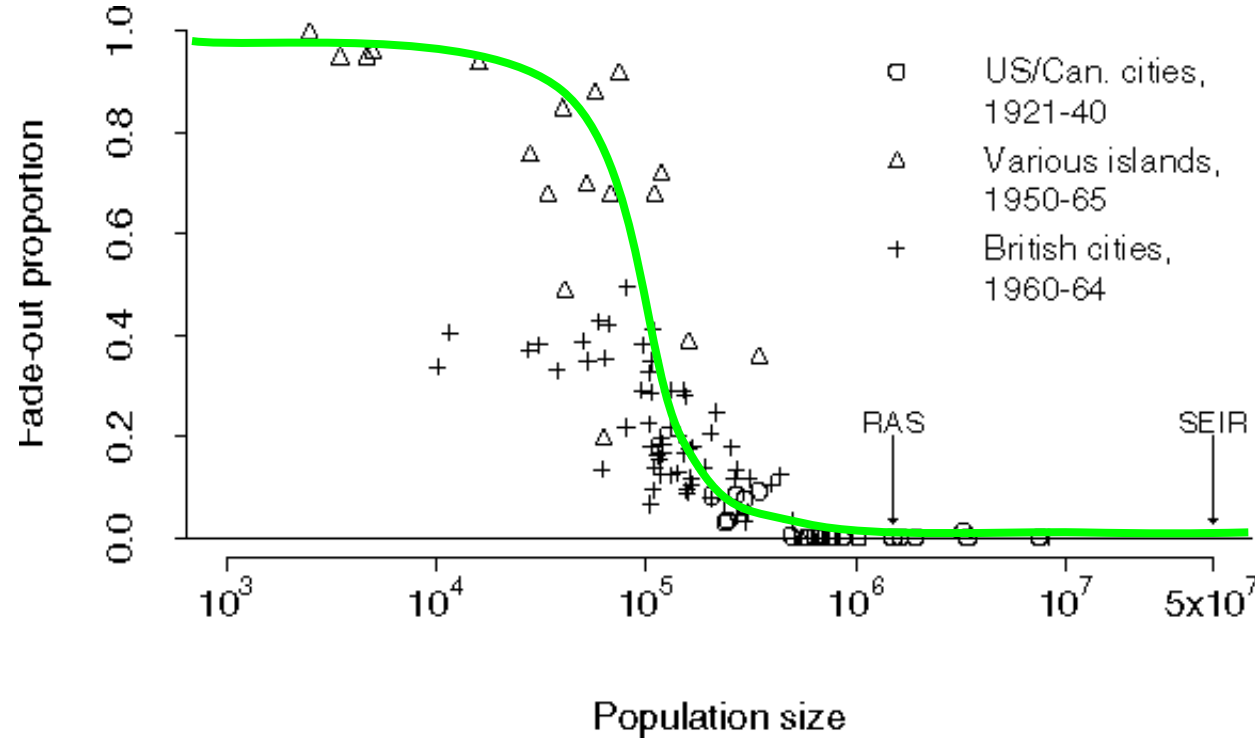


# Hastalık kalıcılığı için basit bir kriter

- Verilen rastgele dalgalanmalar yaklaşık olarak Poisson'dur, bunların varyansı  $N$  ile orantılıdır.
- *yani* dalgalanmalar  $SD \sim \sqrt{N}$ 'ye sahiptir
- Enfektiflerin sayısı ( $Y$ ) 0'a düştüğünde hastalık yok olur.
- Temel kural şudur:  $E[Y] > \sqrt{N}$  ise hastalığın yok olmasının olası değildir.
- Bu yüzden, hastalıklar belirli bir popülasyon boyutu için mümkün olan en yüksek sayıda enfektifi koruyabiliyorsa avantaja sahiptir.
- Bu nedenle enfeksiyon dönemi ve bağışıklık önemlidir.

# Kritik topluluk boyutu

**CCS = azalmaların nadir hale geldiği minimum popülasyon boyutu**

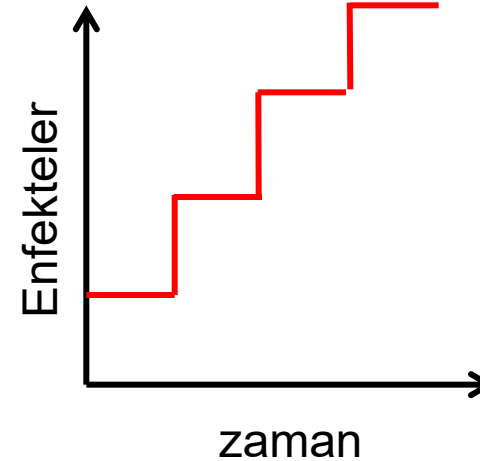
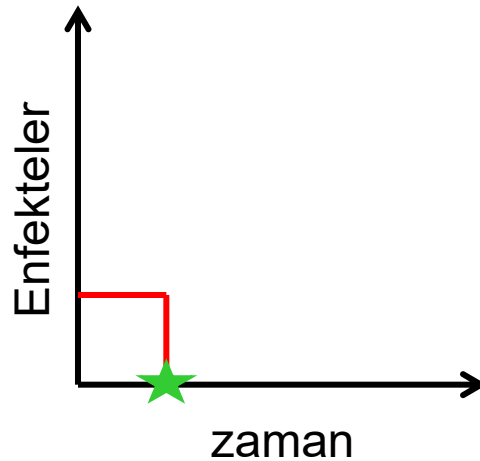
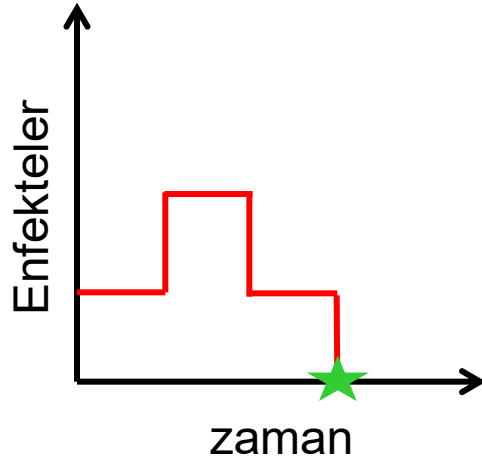


Veri: Bolker and Grenfell Phil Trans Roy Soc 1995

# Kalıcılığı geliştirme mekanizmaları

- Antijenik varyasyonun (ya da kalıcı konak bağışıklığı oluşturmamak) çok sayıda avantajı vardır - STD'lerin çok küçük topluluklarda bile bulunmasının nedeni budur.
- Kızamık, kızamıkçık gibi enfeksiyon dönemi kısa olan SIR hastalıklar kalıcı olmak için çok geniş (>500.000) popülasyonlara ihtiyaç duyar - aksi takdirde duyarlı popülasyonu çok hızlı tüketirler.
- Konağın yaşam süresine kıyasla uzun bir enfeksiyon dönemi (veya suçiçeği gibi hastalık nüksü) de etkili bir stratejidir - kronik olmanın bir bedeli vardır.
- İnfluenza gibi hastalıklar SIR/SIS kampları arasında azalır - antijenik sürüklenme için oldukça büyük popülasyonlar gerekir ancak hastalık, kızamığa kıyasla daha küçük popülasyonlarda kalıcı olur.
- Bu sadece soyut bir konu değildir, hastalık eradikasyon programlarının ne kadar gerçekçi olabileceğine dair değerlendirmeler için oldukça önemlidir.

# Azalarak bitme olasılığı

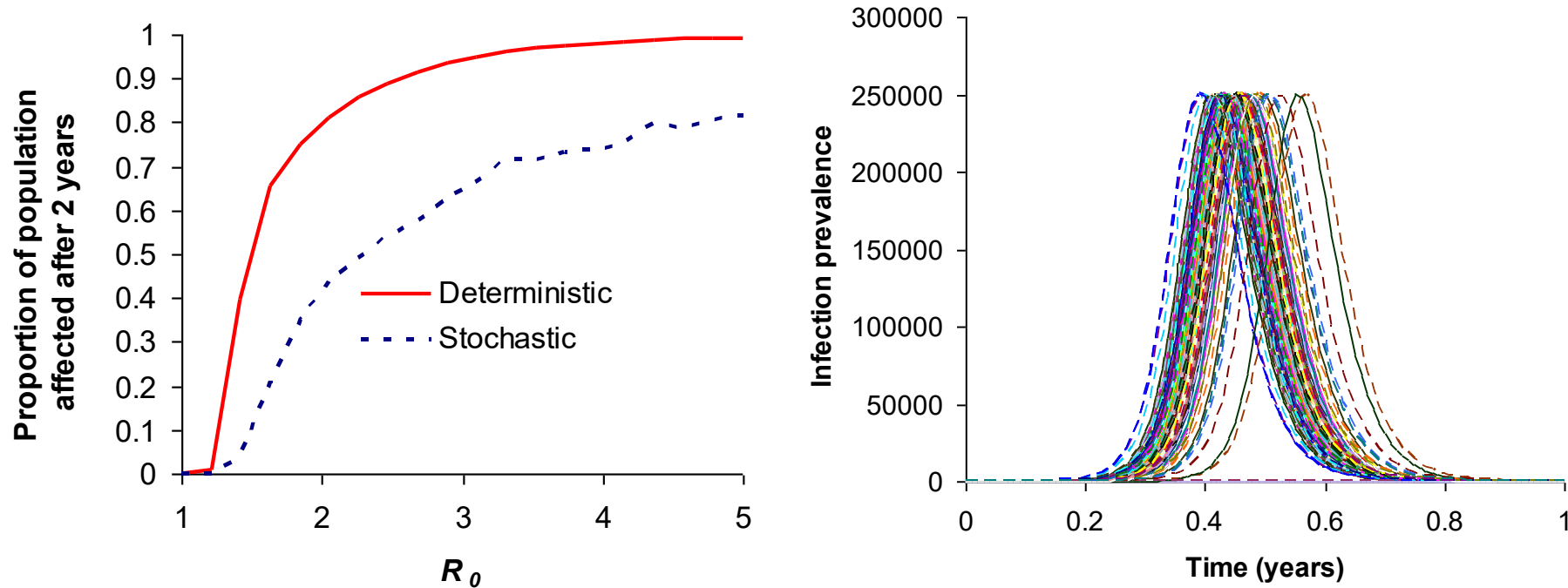


- Deterministik modelde  $R_0 > 1$  ise çıkan bir salgın asla azalmayacaktır. Aslında salgın, tesadüfi olaylardan dolayı asla başlamayabilir, örneğin ilk enfekte vaka asla diğer bireylerle temas etmeyebilir.
- Stokastik modeller salgının azalarak bitmesine izin verir (yani  $I = 0$ ).
- Büyük bir popülasyonda tek bir vakayla başlayan ( $R_0 > 1$ ) bir salgın için şu şekilde gösterilebilir:

$$\text{Fade out probability} = \frac{1}{R_0}$$

# Salgınlar sırasında stokastikliğin önemi

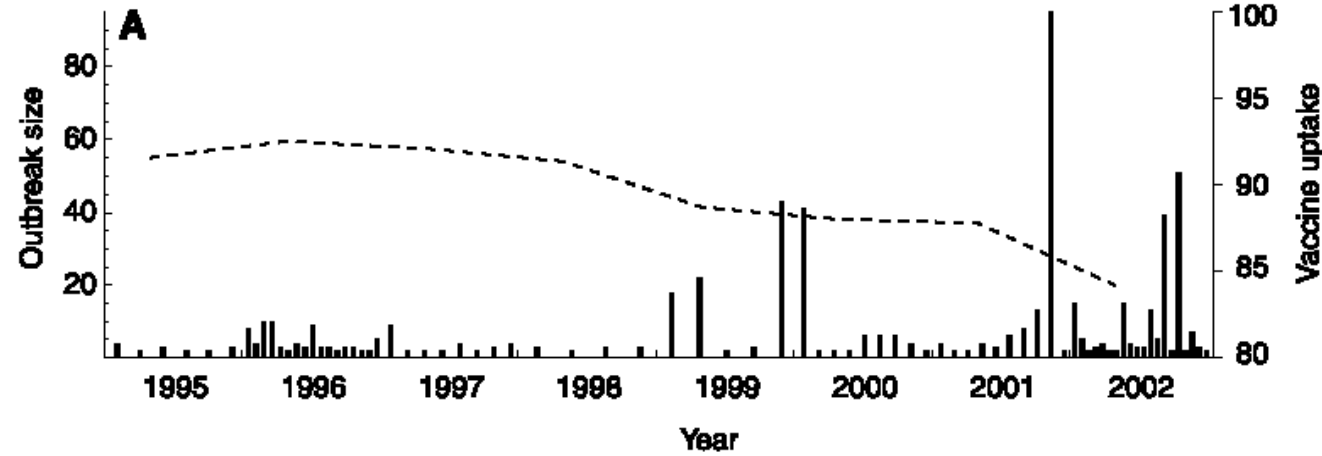
Yeni bir salgının ilk ortaya çıkışı yalnızca birkaç insanı (1 veya 2) enfekte ederse bu durumda oluşum aşamasında hastalığın tesadüfen sona erme olasılığı önemlidir ve erken yayılma oranı oldukça değişkendir.



Stokastiklik bir salgının sonunda da önemlidir

# Azalan MMR alımının etkisi: stokastik modellerin kullanımına bir örnek

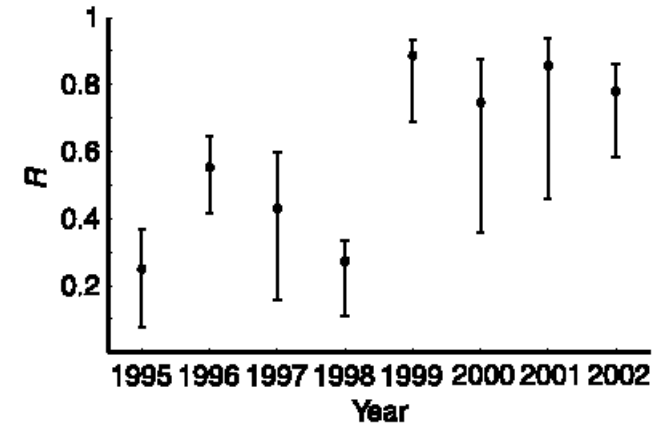
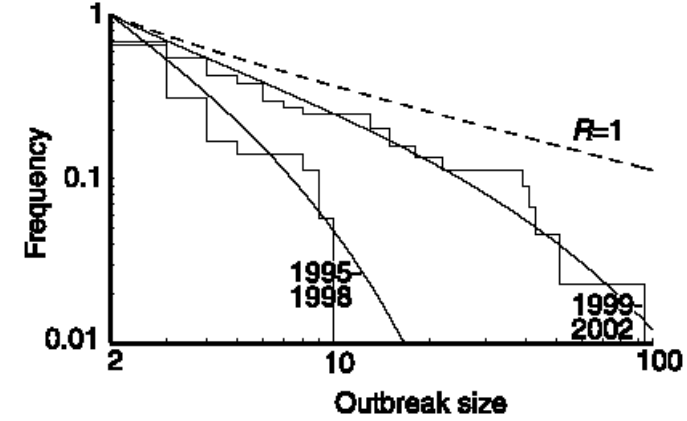
- MMR alım seviyeleriyle ilgili mevcut endişeler, büyük bir kızamık salgını ihtimalini tahmin etmeye öncelik verilmesini gerektirmektedir.
- Son birkaç yılda görülen küçük salgınlara ilgili veriler bize bir şey söyleyebilir mi?



Kaynak:[Jansen, V.A.A. et al, Science (2002), 301:804]

# Salgın boyutu dağılımlarından $R$ 'yi çıkarmak

- Kritik altı bulaşma için salgın boyutu dağılımlarından  $R$ 'yi tahmin etmek mümkündür ( $m=2/(1-R)$ , burada  $m$  ortalama salgın boyutudur).
- Bu analiz, 1995-98 dönemine kıyasla 1999-2002 döneminde bulaşma seviyesinin önemli ölçüde arttığını göstermektedir.
- $R$  artık tehlikeli bir şekilde 1'e yakın, yani her an büyük bir kızamık salgını meydana gelebilir.
- Salgın boyutu rastgele bir değişken olduğundan bu doğası itibariyle stokastik bir analizdir.



# Ekstra materyal

Kalıcılık ve SIR/SIS için biraz matematik



# SIR/SIS kalıcılık kriteri

Sadece prevalans ve epidemiyolojik parametreler arasındaki ilişkiyi inceleyerek pek çok sonuç çıkarılabilir.

## SIS (STD'ler vb.)

$$\begin{aligned}\dot{X} &= \mu N - \mu X - \frac{\beta}{N} XY + \nu Y \\ \dot{Y} &= \frac{\beta}{N} XY - (\nu + \mu) Y\end{aligned}$$

$$Y^* = \left[ 1 - \frac{1}{R_0} \right] N$$

## SIR (kızamık vb.)

$$\begin{aligned}\dot{X} &= \mu N - \mu X - \frac{\beta}{N} XY \\ \dot{Y} &= \frac{\beta}{N} XY - (\nu + \mu) Y \\ \dot{Z} &= \nu Y - \mu Z\end{aligned}$$

$$Y^* = \left[ \frac{\mu}{\mu + \nu} \right] \left[ 1 - \frac{1}{R_0} \right] N$$

$$\begin{aligned}R_0 &= \frac{\beta}{\nu + \mu} \\ X^* &= \frac{N}{R_0}\end{aligned}$$

Sürü bağışıklığı eşiği  $S < N/R_0$

# SIR/SIS kalıcılık kriteri

$Y^* > \sqrt{N}$  olduğu  $N$  değeri nedir?  $N_{crit}$

**SIS (STD'ler vb.)**

$$N_{crit} = \frac{1}{\left[1 - \frac{1}{R_0}\right]^2}$$

$\approx 100$  for STD with  $R_0 = 1.1$

**SIR (kızamık vb.)**

$$N_{crit} = \frac{\left[\frac{\mu + \nu}{\mu}\right]^2}{\left[1 - \frac{1}{R_0}\right]^2} \approx 5 \text{ million for measles}$$