

PAPER DETAILS

TITLE: BULASICI HASTALIKLARIN YAYILIMININ TAHMININDE DETERMINISTIK MODELLERIN
KULLANILMASI

AUTHORS: Haldun AKPINAR

PAGES: 97-103

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/165714>

BULAŞICI HASTALIKLARIN YAYILIMININ TAHMİNİNDE DETERMINİSTİK MODELLERİN KULLANILMASI

Haldun AKPINAR

Marmara Üniversitesi, İ.İ.B.F., Almanca İşletme Enformatiği Bölümü, Profesör Dr.

USING OF DETERMINISTIC MODELS FOR ESTIMATION OF DISSEMINATION OF CONTAGIOUS DISEASES

Abstract: Since 1927 to date, various compartmental models, under the title of SIR, SIS, SIRS, SEIR, SEIRS, MSEIR and MSEIRS have been developed and epidemical processes have been analyzed in detail. In all compartmental models, it is assumed that, population has a homogenous structure, individual members will show the identical reaction against contagious diseases and transform from one state to another as a masses. According to this assumption, for each individual, transformation from susceptible state to infectious state takes place in the same way. This assumption is necessary in order to be able to perform the calculations and at the least to be able to express this complex system mathematically.

Keywords : Contagious Diseases, SIR, MSEIRS

I. GİRİŞ

Yüzyıllar boyunca bulaşıcı hastalıklar, savaşlar ve büyük kıtlıklarla eriyen dünya nüfusu, ancak 1804 yılında tahminen 1 milyar, 1927 yılında ise 2 milyar düzeyine erişmiştir. [1] Birleşmiş Milletler Nüfus Bölümü (*United Nations Population Division*) sembolik olarak 31 Ekim 2011 tarihini dünya nüfusunun 7 milyara eriştiği gün ilan etmiştir. [2]

Tanımlanamayan ve bu nedenle günahkâr bir yaşamın ilahi cezası olduğuna inanılarak orta çağda genelde **plague** (*bela, felaket*) olarak isimlendirilen bulaşıcı hastalıklar, bir taraftan dünya nüfusunu azaltırken, diğer taraftan dünya tarihinin şekillenmesinde çok önemli roller üstlenmiştir.

MS II. Yüzyılda muhtemelen kızamık ve çiçek salgını olan **Antonine Plague**, Roma İmparatorluğu'nda sert nüfus azalışlarına ve ekonomik zorluklara neden olmuştur. İmparatorluğun düzeninin bozulmasına neden olan bulaşıcı hastalıklar, Roma İmparatorluğu'nun çöküşünde etken olmuştur. [3]

Doğu Roma İmparatorluğu'nda Justinian'ın hükümdarlığı döneminde 541 yılında başlayan veba salgını [4] 750 yılına kadar özellikle Akdeniz bölgesini 18 dalga ile vurmuş ve tahminen nüfusun % 20-30 oranında azalmasına neden olmuştur. [5]

BULAŞICI HASTALIKLARIN YAYILIMININ TAHMİNİNDE DETERMINİSTİK MODELLERİN KULLANILMASI

Özet:1927'den günümüze değin kompartman modelleri ana başlığı altında SIR, SIS, SIRS, SEIR, SEIRS, MSEIR ve MSEIRS gibi değişik modeller ortaya konulmuş ve bulaşıcı hastalıklara ilişkin süreçler matematik modellerde çok daha ayrıntılı incelenmişlerdir. Kompartman modellerin tamamında nüfusun homojen bir yapıya sahip olduğu ve bireylerin bulaşıcı hastalıklara karşı aynı tepkileri verecekleri ve kitlesel olarak bir durumdan diğerine geçecekleri varsayılmaktadır. Bu varsayıma göre her birey için hastalığa duyarlı durumdan bulaştırıcı duruma geçiş aynı şekilde gerçekleşmektedir. Bu varsayım hesaplamayı mümkün hale getirmek, bu karmaşık sistemi en azından matematiksel olarak ifade edebilmek için gereklidir.

Anahtar Kelimeler : Bulaşıcı Hastalıklar, SIR, MSEIRS

1347-1351 yılları arasında büyük bir yıkıma neden olan ve **Kara Ölüm** olarak isimlendirilen veba, 1340'lı yıllarda 70 milyon olan Avrupa nüfusunun yaklaşık üçte birini yok etmiştir. [6]

1519 yılında günümüz Meksika'sında bulunan Yucatan Yarımadası'nda karaya çıkan Hernan Cortés ve 600 savaşçısının milyonlarca nüfusu bulunan Aztek'lere karşı zafer kazanabilmesi, ancak çiçek hastalığına karşı bağışıklığı bulunmayan Aztek'lerin bu hastalıktan kırılması ve Aztek'lerin bu hastalıktan etkilenmeyen İspanyolları kutsal güç olarak kabul etmeleri ile açıklanabilir. Aynı durum birkaç yıl sonra Francisco Pizarro'nun İnka ülkesini işgalinde de önemli rol oynamıştır. Kızamık ve difteri gibi bulaşıcı hastalıklarla birlikte yerli halkın % 90'ı hayatını kaybetmiş, 1519-1530 yılları arasında Meksika'da 30 milyon olan yerli nüfusu 3 milyona düşmüştür. [5]

İlk olarak İspanya'da raporlanması nedeni ile **İspanyol Gribi** olarak isimlendirilen bulaşıcı hastalık Haziran 1918 – Aralık 1920 arasında o zamanki dünya nüfusunun yaklaşık % 3'ünü oluşturan en az 50 milyon insanın ölümüne neden olmuş, dünyanın hemen her köşesinde 500 milyon insan bu virüsten etkilenmiştir. [5]

Tarihin akışında çok önemli kırılmalara neden olan bulaşıcı hastalıklardan bu güne kadar sadece çiçek hastalığının 1979 yılında kökünün dünyadan kazındığı

iddia edilmektedir. Ancak çiçek virüsünün özellikle biyolojik bir silah olarak dünyada her an yeni salgınlara yol açabileceğini düşünmemek mümkün değildir. Türkiye’de en son çiçek vakası 1957 yılında görülmüş ve 1980 yılında çiçek aşısına son verilmiştir. 2003 yılında ABD – Irak savaşı sırasında biyolojik savaşa önlem olarak 10 bin doz çiçek aşısı Dünya Sağlık Teşkilatı’ndan getirilmiştir. [7]

1960’lı yıllarda sağlık koruma programlarının (*sanitation*), antibiyotiklerin ve aşılama programlarının etkinliğinin artması, yakın zamanda bulaşıcı hastalıkların üstesinden gelineceği düşüncesine yol açmış ve özellikle endüstrileşmiş ülkelerde kardiyovasküler ve kanser gibi kronik hastalıkların daha fazla ön plana çıkmasına neden olmuştur. Dünya Sağlık Teşkilatı’nın 2008 yılı verilerine göre üst düzey gelir grubundaki ülkelerde ilk on ölüm nedeni arasında alt solunum yolları enfeksiyonları % 3,8 payı ile ancak 5. sırada yer almıştır. Bununla birlikte bu durumun düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkeler için geçerli olmadığı açıktır. [8]

Ayrıca enfeksiyon hastalıkları ajanları yeni ortamlara adapte olmakta ve gelişmekte, yeni ekosistemler, global ısınma, artan uluslararası seyahatler, ekonomik yapıdaki değişiklikler yeni enfeksiyon hastalıklarının ortaya çıkmasına veya yeni ortamlarda gelişmesine olanak sağlamaktadır. [9] Tüberküloz [10], pnömeni [11] ve bel soğukluğunda [12] kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişmiş, sıtma, deng humması, sarı humma özellikle iklim değişikliğinin yaşandığı bölgelerde yeniden yaygınlaşmıştır. Yeni araştırmalarla *prion* olarak isimlendirilen enfeksiyon ajanları, daha önceden bilinen virüs, bakteri ve parazit (*Protozoon*, *Helmint vb.*) gibi ajanlara katılmışlardır. Yaklaşık son 40 yılda Lyme (1975), lejyoner (1976), toksik şok sendromu (1978), hepatit C (1989), hepatit E (1990), hantavirus (1993) [13], hepatit G (1995), Nipah (1998), SARS (2003) gibi yeni bulaşıcı hastalıklar teşhis edilmiştir. [14]

Acquired ImmunoDeficiency Syndrome (AIDS) için etiyolojik ajan olan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) ilk olarak 1981 yılında teşhis edilerek tüm dünyayı saran, 2009 yılı verilerine göre, tahminen toplam 25 milyon insanın ölümüne neden olan ve 33 milyon insanın birlikte yaşamak ve ölümüne mücadele etmek zorunda kaldığı önemli bir bulaşıcı hastalık olmuştur. [15]

Tarih boyunca özellikle veba, çiçek, kolera ve influenza salgınlara verilen büyük kayıplar, 17. Yüzyıldan başlayarak bulaşıcı hastalıkların yayılımının takibi ve önlenmesi için çeşitli modellerin geliştirilmesine neden olmuştur. Başlangıçta sadece basit veri toplama ve ölüm sayılarındaki artma ve azalmaların izlenmesini hedefleyen modeller, günümüzde enformasyon ve iletişim teknolojilerinin tüm olanakları kullanılarak tasarlanmaktadır. Bu kapsamda özellikle sistem dinamiği

(*System Dynamics*) ve ajan temelli (*Agent Based*) simülasyon modelleri, coğrafi enformasyon sistemleri, mekânsal veri madenciliği (*Spatial Data Mining*), karmaşık ağlar (*Complex Networks*), *heuristic* yöntemler ve dinamik sistem yaklaşımları önemli rol oynamaktadır. Ancak bütün bu yöntemlerin temelleri 1920’li yıllarda atılan diferansiyel denklemlerle çözüm aranan matematik modellere dayanmaktadır. Bu nedenle bu makalede yukarıda belirtilen konularda yapılacak olan çalışmalara temel teşkil etmesi amacı ile bulaşıcı hastalıkların takibinde deterministik modeller incelenmektedir.

II. BULAŞICI HASTALIKLARDA DETERMINİSTİK MODELLER

II.1. Tarihi Gelişimi

Ölüm istatistiklerinin dünyada ilk örneği 17. Yüzyılın başından 1830’lu yıllara kadar Londra’da hastalık sonucu ölüm sayılarının haftalık olarak işlendiği “*Bills of Mortality*” kayıtlarıdır. Londra’da 1592 veba salgınının ardından tutulmaya başlanan kayıtlar, 1603 yılındaki salgından sonra ölüm sayılarındaki artış ve azalışları tam olarak bildirecek şekilde haftalık olarak kilise yazmanları (*Parish Clerks*) tarafından toplanmış ve işlenmiştir.

İlk demograflardan birisi olarak kabul edilen John Graunt, 1662 yılında yayımladığı “*Natural and Political Observations made upon the Bills of Mortality*” isimli kitabında, Londra’da II. Charles döneminde vebanın salgına dönüşmeye başladığı uyarısını verecek bir sistemin kurulmasını önermiştir. [16]

Bulaşıcı hastalıklar ile ilgili ilk matematik model 1766 yılında yayımladığı “*An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the advantages of inoculation to prevent it*” çalışması ile Daniel Bernoulli’ye aittir. Çalışmada, bu dönemde çiçek hastalığı için geliştirilen bir aşılama yöntemi olan *variolation* tartışmaları matematik bir modelle değerlendirilmiştir. *Variolation*, hafif düzeyde çiçek hastalığı enfeksiyonu taşıyan bir bireyden alınan yara kabuğu veya cerahatin sağlıklı bireylere burun veya ağız yoluyla verilmesi şeklindeki bir aşılama tekniğidir. *Variolation* enfekte olmuş bireylerin % 30 olan ölüm risklerini % 1’e kadar indirse de, kimi zaman hastalığa belki de hiç yakalanmayacak olan bireylerin ölümüne de yol açması nedeni ile tartışma konusu olmuştur. Bernoulli kurduğu modelle, yaygın olarak yapılacak aşılama sonucunda, toplum için ortalama beklenen ömrün 26 yıl 7 aydan 29 yıl 9 aya çıkacağını ispatlamıştır. [17]

1906 yılında Hamer kızamık salgınlarının tekrarını incelemek üzere kesikli bir zaman modeli tasarlamış ve analiz etmiştir. Model birim zamanda ortaya çıkan yeni vaka sayısının, hastalığa duyarlı ve hastalık taşıyan bireylerin sayısına bağlı olduğunu varsayan ilk model

olması nedeni ile önem taşımaktadır. [18] Sıtmada yeni vakaların sayısı ve kontrolü ile ilgilenen Ross, 1911 yılında diferansiyel eşitlik modeli geliştirmiştir. [19]

Bu çalışmaları takiben en büyük katkıyı, matematik modellerin bulaşıcı hastalıkların yayılımının tahmininde ilk örnek olarak gösterilen ve 1927 yılında birincisi yayımlanan “*A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics*” isimli makaleleri ile A. G. McKendrick ve W. O. Kermack yapmıştır. [3] Bu çalışmayı 1932 ve 1933 yıllarında yayımladıkları çalışmalar takip etmiştir. [20–22]

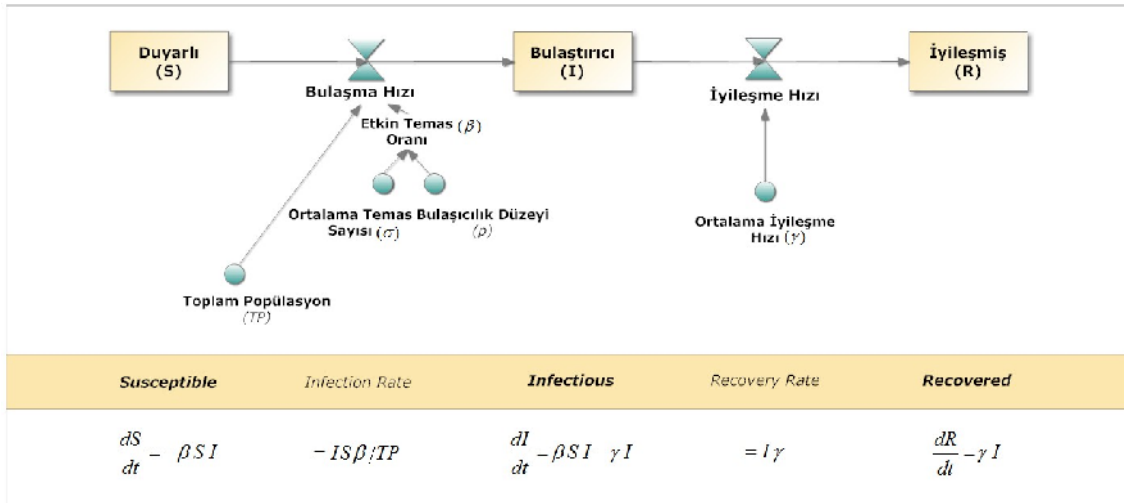
Kermack – McKendrick Modeli kapalı bir toplulukta zaman içerisinde bulaşıcı bir hastalığın yayılımını açıklamaya çalışmaktadır. Özellikle 1665-1666 Londra veba, 1865 Londra kolera ve 1906 Mumbai (Bombay) veba salgınlarında gözlenen hasta sayılarındaki hızlı yükseliş ve düşüşlerin nedenlerine deterministik modeller ile öneriler getirilmektedir.

II.2. SIR Model

Kermack ve McKendrick tarafından geliştirilen temel modelden hareketle SIR olarak isimlendirilen modelde dış çevreye kapalı, doğum ve doğal veya başka

hastalıklardan kaynaklanan diğer ölüm olaylarının bulunmadığı, enfeksiyon ajanının kuluçka (*Incubation*) süresinin anlık, bireylerin yaş, coğrafi ve sosyal konumunun homojen, nüfusun sabit olduğu ve hastalığın sadece insandan insana geçtiği bir popülasyonda, bulaşıcı bir hastalığın evreleri basit diferansiyel denklemlerle modellenmiştir. Modelde bulaşıcı bir hastalığa maruz kalan popülasyon üç gruba ayrılmıştır. (Şekil 1)

Birinci grupta hastalığa henüz yakalanmamış, ancak bu hastalığa karşı bağışıklığa sahip olmaması nedeni ile hastalığa yakalanma ihtimali olan **hastalığa duyarlı bireyler** (*Susceptible Individual*) yer almaktadır. Hastalığa duyarlı birey, belirli bir patojene maruz kaldığında, bu etkenle oluşacak enfeksiyonun, kendisine bulaşmasını engelleyecek yeterli bağışıklığa sahip olmayan kişidir. [23] Bazı bireyler belirli bulaşıcı hastalıklara karşı doğal bağışıklığa sahip olsalar da, bu durumdaki bireyler popülasyonun çok küçük bir kısmını oluşturacakları için modellemede göz ardı edilebilirler. Popülasyon içerisinde belirli bir hastalığa karşı duyarlı olan bireylerin oranı, popülasyonun *uniform* (dikdörtgen) dağıldığı varsayıldığında; A ortalama yaşı ve L doğumda beklenen yaşam süresini (*Life Expectancy at Birth*) göstermek üzere A / L eşitliği ile tahmin edilebilir.



Şekil 1. SIR Model

İkinci grupta enfekte olmuş, hastalığı taşıyan ve hastalığı duyarlı bireylere bulaştırabilen **bulaştırıcı bireyler** (*Infectious*) bulunmaktadır. Üçüncü grubu ise hastalığa karşı bağışıklık kazanarak iyileşen veya hastalık sonucunda ölenler oluşturmaktadır. Bu grup hastalığı sona erenleri nitelendirmek üzere orijinal modelde **Removed** olarak isimlendirilmiş olmakla birlikte, hastalığa karşı bağışıklık kazanarak iyileşenleri göstermek üzere **Recovered** olarak da isimlendirilmektedir. Bazı yazarlar tarafından modelde popülasyonun sabit olması nedeni ile, popülasyonda ölümlerden kaynaklanan azalmanın kabul edilemeyeceği, bunu kabul etmenin kötü bir modelleme

yaklaşımı olacağı ifade edilmektedir. Ayrıca kazanılan bağışıklığın geçici olduğu hastalıklarda, iyileşenlerin sayısının tekrar modele dahil edilmesi gerektiği ifade edilmektedir. [24]

Modelde kullanılan grupların ilk harflerinden hareketle (*Susceptible - Infectious - Removed / Recovered*) bu temel modele **SIR Model** adı verilmiştir. Ayrıca popülasyonun sınıflandırıldığı bu gruplar, kompartıman olarak isimlendirildiği için SIR Model ve daha sonra bu temelden geliştirilen tüm modeller

akademik yazında **kompartment modeller** adı altında toplanmıştır.

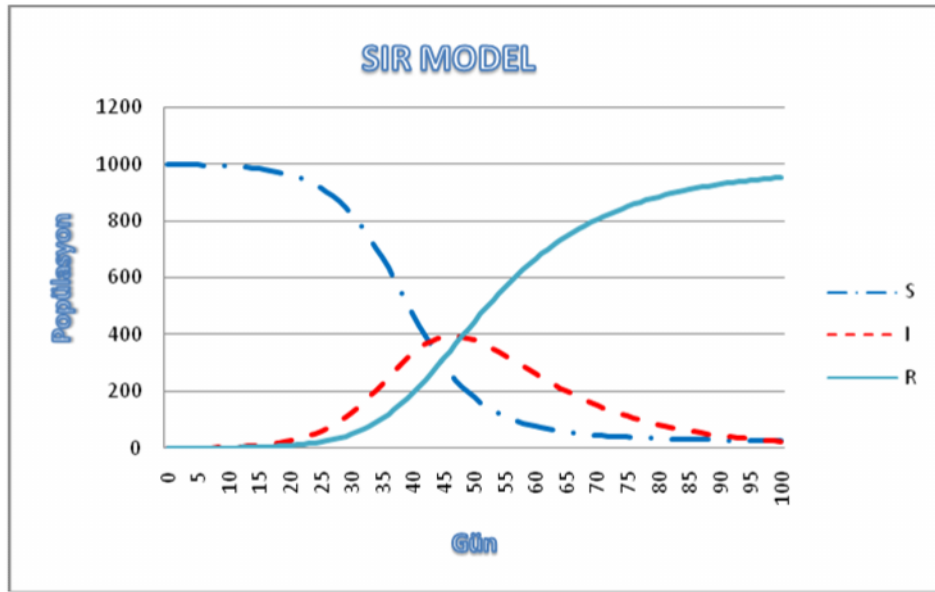
Modelde popülasyon kavramı ile belirli bir coğrafi bölgede yaşayan insan sayısı (nüfus) kastedilmektedir. Nüfusun tamamının belirli bir bulaşıcı hastalığa duyarlı olmadığı diğer modellerde kavram kargaşasına yol açmamak için, bu temel modelde de popülasyon ve hastalığa duyarlı birey sayısı iki farklı kavram olarak ele alınmıştır. Ancak bu modelde popülasyon (N) ve hastalığa duyarlı birey sayısı (S) eşit olarak kabul edilmektedir. Modelde,

- S(t), t anında hastalık kapmamış ancak bu hastalığa karşı duyarlı olan,
- I(t), t anında enfekte olmuş ve hastalığı hastalığa duyarlı bireylere bulaştırma kapasitesine sahip olan,
- R(t), tekrar enfekte olma olasılığı olmayan veya enfeksiyonu yama olasılığı olmayan bireylerin sayısını göstermek üzere, bireylerin toplam sayısı popülasyona eşit olacaktır.

$$S(t) + I(t) + R(t) = \text{Sabit} = N$$

Modelde tanımlanan t zaman dilimi içerisinde (örneğin 1 gün) bir kompartımandan diğerine olan geçişlerin sayısı olan bulaşma hızının (S durumundan I durumuna) ve iyileşme hızının (I durumundan R durumuna) hesaplanması gerekmektedir.

Modelde hastalığa duyarlı bireylerin, bulaştırıcı durumundaki bireyler tarafından enfekte edilebilmesi için, her iki kompartımanda yer alan bireylerin birbirleri ile temas edeceği ve her temas sırasında bulaşıcılık düzeyinin (p) söz konusu olacağı varsayılmıştır. Genelde akademik yazında etkin temas oranı (*Effective Contact Rate*) olarak isimlendirilen ve β ile gösterilen değer, temas sayısı (σ) ve bulaşıcılık düzeyinin çarpımı sonucunda hesaplanmaktadır. Bu durumda tanımlanan t zaman dilimi içerisinde S kompartımanından, I kompartımanına geçecek bireylerin sayısı olan bulaşma hızı, $= \beta * S * I$ eşitliğinden hesaplanabilecektir.



Şekil 2. SIR Modelde Örnek Bir Bulaşıcı Hastalığın Seyri

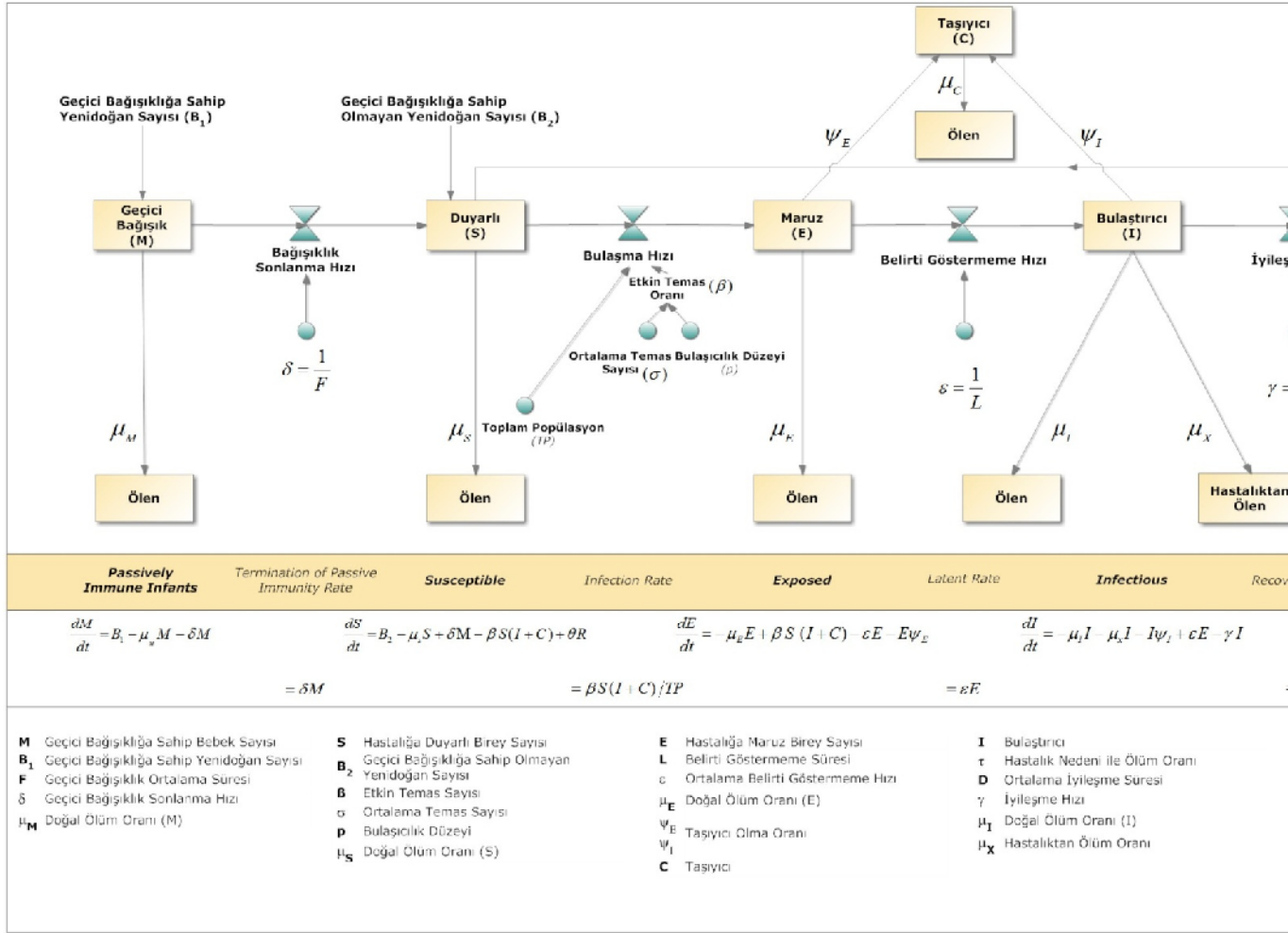
Modelde bulaştırıcı durumunda bulunan bir bireyin, ortalama bir süre içerisinde iyileşeceği ve I kompartımanından, R kompartımanına geçeceği öngörülmüştür.

Ortalama iyileşme süresi D ile gösterildiğinde, $\gamma = 1/D$ olmak üzere, iyileşme hızı (*recovery rate*) $= \gamma * I$ olacaktır.

Bu durumda belirtilen t zaman diliminde bir kompartımandan diğerine geçen bireylerin sayısını hesaplamak için üç basit diferansiyel denkleme şekil 1'de yer verilmiştir.

Toplam popülasyonun 1000, I(0) değerinin 1, toplam temas sayısının 5, bulaşma riskinin % 5 ve ortalama iyileşme süresinin 15 gün olarak tanımlandığı bir SIR modelde, 100 günlük süre için bulaşıcı hastalığın Şekil 2'de görüldüğü gibi seyretmesi beklenecektir.

Temel modellerden bir diğeri ise bireylerin bağışıklık kazanmadığı ve iyileşmesi ile birlikte tekrar hastalığa duyarlı birey olduğu **SIS** modelidir. SIR ve SIS gibi iki temel modelin dışında akademik yazında, bu iki modeldeki temel sınırlandırmaları kaldırmaya yönelik bir çok model hazırlanmıştır. Bunların başlıcaları SIRS, SEIS, SEIR, SEIRS, MSIR, MSEIR ve MSEIRS'dir.



Şekil 3. MSEIRS Model

II.3. MSEIRS Model

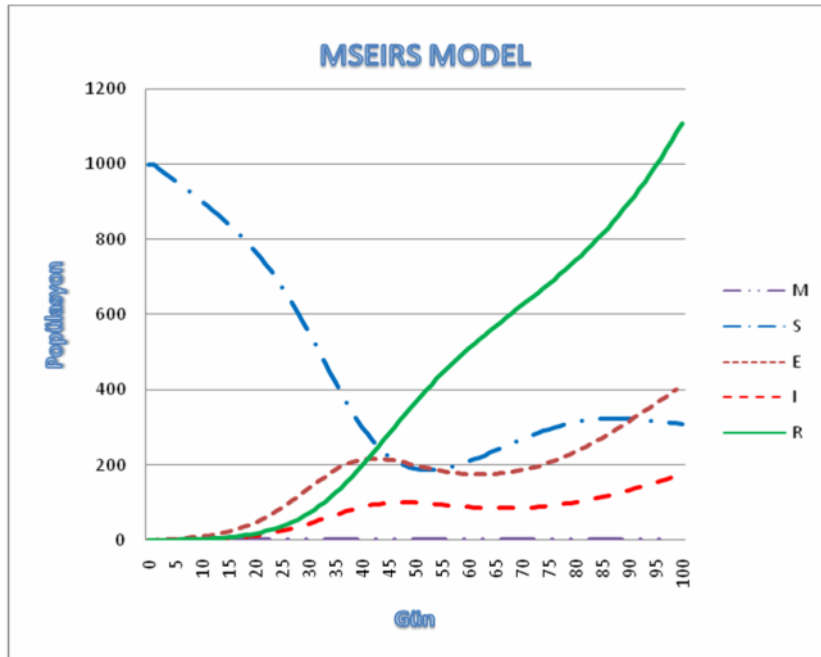
Deterministik modeller içerisinde tüm modellerin özelliklerini içermesi nedeni ile bu kısımda MSEIRS model tanıtılmaktadır. Bu modelde SIR modele ilave olarak M (*Maternally Derived Immunity – Doğumdan Kazanılmış Bağışık*) ve E (*Exposed – Maruz Kalmış*) ile gösterilen iki kompartıman daha bulunmaktadır. Klasik MSEIRS modele bu çalışma kapsamında ayrıca C (*Carriers - Taşıyıcı*) isimli bir kompartıman daha ilave edilmiş, modelde doğum ve ölüm değerlerine de yer verilmiştir. (Şekil 3)

Bireylerin belirli bir bulaşıcı hastalığa karşı bağışıklığı, bu hastalık için geliştirilmiş aşılarda sağlanır. Ayrıca örneğin 6 aylıktan daha küçük bebeklerde annenin plasenta ve kolostrum sütünden geçen IgG antikorları, belirli bir süre yeni doğanların bazı hastalıklara karşı bağışıklık kazanmasını sağlayabilir. MSEIRS Modelde, belirli bulaşıcı hastalıklara bu şekilde doğumdan kazanılmış bağışıklığı olan yeni doğanlar M

kompartımanında yer alırken, bu şekilde bağışıklığı olmayan yeni doğanlar ise doğrudan S kompartımanına katılmaktadır.

Modelde S ve I kompartımanları arasında yeni bir kompartımana yer verilmiştir. Bir patojene maruz kalan birey henüz bulaştırıcılık özelliğine sahip olmaması nedeni ile belirtilen ortalama süre içerisinde bu kompartımanda yer alacaktır. Belirti göstermeme süresi (*Latent Period*) olarak isimlendirilen bu süre, kuluçka süresine birçok açıdan benzemekle birlikte, bazı bulaşıcı hastalıkların uzun yıllar uyku halinde kalabilmesi nedeni ile farklılık göstermektedir.

Modelde ayrıca bulaştırıcı olmasına rağmen kendileri hasta olmayanların bulunduğu C kompartımanına (*Taşıyıcı*) yer verilmiştir. Modelde her kompartımanda doğal ölüm olaylarının yanı sıra bulaşıcı hastalık sonucu ölenler de hesaplamalara katılmıştır. Şekil 4’de örnek bir MSEIRS modelde bulaşıcı bir hastalığın tahmini seyri görülmektedir.



Şekil 4. MSEIRS Modelde Örnek Bir Bulaşıcı Hastalığın Seyri

III. SONUÇ

Bu çalışmada bulaşıcı hastalıkların yayılım düzeyinin tahmininde kullanılan deterministik modellerin temelini oluşturan SIR modele ve bu modelin çeşitli kompartımanların ilave edilmesi ile gerçek dünyayı daha iyi modellediği düşünülen MSEIRS modele yer verilmiştir. MSEIRS Model yazar tarafından konu ile ilgili mevcut yazın göz önüne alınarak, genişletilerek yeniden özgün bir yaklaşımla kurgulanmıştır. Her iki modelde de matematik çözümler için basit diferansiyel denklemler kullanılmıştır. Çalışmada sunulan SIR ve MSEIRS modellerde hesaplamalar hipotetik verilere göre

MS Excel kullanılarak yapılmış ve grafikleri hazırlanmıştır.

Bulaşıcı hastalıkların yayılımının izlenmesi ve tahmininde temel olan bu modeller, günümüzde sistem dinamiği ve ajan temelli simülasyon modelleri kullanılarak gerçek hayatı daha iyi yansıtabilmektedir. Ayrıca yine bu temellerden hareketle geliştirilmiş çeşitli stokastik modellerde bulunmaktadır. Özellikle coğrafi enformasyon sistemleri, mekânsal veri madenciliği, karmaşık ağlar ve *heuristic* yöntemler daha etkin tahmin yöntemlerinin geliştirilebilmesine olanak sağlamaktadır.

YARARLANILAN KAYNAKLAR

- [1] United Nations, Department of Economic & Social Affairs, P.D. (2002). *World Population Prospects: The 2000 Revision*.
- [2] United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division PE and PS. (2010) *World Population Prospects, the 2010 Revision*: (<http://esa.un.org/wpp>) [01.12.2011]
- [3] Brauer, F. (2008). *Compartmental models in epidemiology*. Mathematical Epidemiology, 19–79.
- [4] Procopius (2005). *History of the Wars, Books I & II*.
- [5] Byrne, J.P. (2008). *Encyclopedia of Pestilence, Pandemics, and Plagues*. Greenwood Press.
- [6] Bergdolt, K. (2000). *Der Schwarze Tod: Die Grosse Pest und das Ende des Mittelalters*.
- [7] Türk Tabipleri Birliği 2003. *10 bin doz çiçek aşısı Türkiye’de*.
- [8] (2008) *The 10 leading causes of death by broad income group* <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html> [19.11.2011]
- [9] Epstein, P.R. 1995. *Emerging Diseases and Ecosystem Instability: New Threats to Public Health*. American Journal of Public Health. (1995), 168-172.
- [10] Djuretic, T. & Herbert, J. & Drobniewski, F. (2002). *Antibiotic resistant tuberculosis in the United Kingdom: 1993-1999*. Thorax. (2002), 477-482.
- [11] Gruson, D. & Gilles, H. & Vargas, F. (2000). *Rotation and Restricted Use of Antibiotics in a Medical Intensive Care Unit*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. (2000), 837-843.
- [12] *The Rise of Antibiotic-Resistant Infections* (2003) (www.fda.gov/fdac/features/795_antibio.html), [01.05.2012]
- [13] Hethcote, H. (2000). The mathematics of infectious diseases. SIAM review. 42, 4 (2000), 599-653.
- [14] Schaechter, Moselio; Lederberg, J. 2004. *The desk encyclopedia of microbiology*. Elsevier Academic Press.
- [15] UNAIDS 2010. Global Report. *UNAIDS Report on the global AIDS and Epidemic 2010*.
- [16] Petty SW, (1899) *The Economic Writings of Sir William Petty, together with The Observations upon Bills of Mortality, more probably by Captain John Graunt*: (http://oll.libertyfund.org/?option=com_staticxt&staticfile=show.php%3Ftitle=1680&chapter=30684&layout=html&Itemid=27) [11.10.2011]
- [17] Bernoulli, D. & Blower, S. (2004). *An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the advantages of inoculation to prevent it*. Reviews in Medical Virology. 14, 5 (2004), 275-288.
- [18] Hamer, WH. (1906). *Epidemic Disease in England*. Lancet. 1, (1906), 733-739.
- [19] Ross, R. (1911). *The Prevention of Malaria*. Murray.
- [20] Kermack, W. & McKendrick, A. (1927). *Contributions to the mathematical theory of epidemics*. Proceedings of Royal Society of London. Series A, 115 (1927), 700-721.
- [21] Kermack, W. & Kendrick, A. 1932. *A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics Part II. The Problem of Endemicity*. Proc. R. Soc. A. (1932), 55-83.
- [22] Kermack, W. & McKendrick, A. (1933). *A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics Part III. Further Studies of the Problem of Endemicity*. Proc. R. Soc. A. (1933), 94-122.
- [23] (<http://www.doh.wa.gov>) [03.11.2011]
- [24] Sterman, J.D. (2000). *Business dynamics: Systems Thinking and Modeling for a Complex World*

Haldun AKPINAR



halak@marmara.edu.tr

He is a professor and chair of the Department of Business Informatics, School of Economics and Administrative Sciences at the Marmara University in Istanbul. His main research interests include applications of data mining to business problems, complex systems and spatial data mining. He has been teaching in the undergraduate as well as in the graduate program the courses artificial intelligence, decision support systems, data mining and knowledge discovery. He has 10 published books and many articles in the field of information systems.

