

Salgın Analizi

Önder ERGÖNÜL

Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş

Enfeksiyon hastalıkları epidemiyolojisinin tarihi, sürveyans (izlem) ve salgın araştırması tarihidir. Modern salgın araştırma teknikleri, 1854 yılında Londra'da kolera salgınına saptayan John Snow ile başlamaktadır. John Snow, 1854 yılında kolera bulaşının su ile ilişkisini göstermiş ve ana sokaklardan birindeki su pompasının sapını çıkarmak kolera salgınının sonlanması için yeterli olmuştur.¹

Salgın analizlerinin, enfeksiyon hastalıklarının anlaşılması ve kontrolünde kritik önemi vardır. Öncelikle bir salgının nedeninin anlaşılması, bulaş dinamiklerinin belirlenmesi ve geçişin önlenmesi için gereklidir. Böylelikle hepatit A ve B, meningokokal enfeksiyonlar, kızamık, boğmaca, kuduz ve suçiçeği gibi maruziyet sonrası profilaksi yapılabilen hastalıklarda gerekli görülen kişilere korunma sağlanabilir.¹ İkinci olarak, salgın analizleri, daha önceden bilinmeyen enfeksiyon etkenlerinin ve hastalıklarının bulunmasını sağlar. Legionella türlerinin 1977 yılında saptanması, 1978 yılında Staphylococcus aureus ilişkili toksik şok sendromunun, 1993'te, Sin nombre virüsünün, 1978 yılında Ebola'nın tanımlanmaları salgın analizlerinin sonucunda gerçekleşmiştir. Üçüncü olarak, salgın incelemesi önceden bilinen bir enfeksiyon etkeninin yeni bir coğrafyada saptanmasına yardımcı olur. Dördüncü olarak salgın incelemelerinin sonuçları, yeni bulaş özelliklerinin anlaşılmasıyla enfeksiyon hastalıkları epidemiyolojisi bilgilerimizi genişletirler. Örneğin, E.coli O157:H7 enfeksiyonlarının pişmemiş hamburgerler, yüzme havuzlarının suları, şehir şebeke suyu, pastörize edilmemiş süt, elma suyundan bulaşabilmeleri salgın incelemeleri sonucunda anlaşılmıştır.¹ Son olarak salgın incelemeleri, gelecekte olabilecek salgınların önlenmesi için gerekli halk sağlığı önerileri ve düzenlemeleri için gereklidirler. Çıkarılacak sonuçlara göre rehberler oluşturulur veya var olan rehberler düzeltilir.

Ancak, salgın incelemeleri her zaman doğru sonuçlar veremeyebilir, hatta bazen yanıltıcı olabilirler. Yayınlanmış olan yazılarda bile bu tür eksiklikler mevcuttur. Birinci olarak, her bir kümede hasta sayısı düşük olabilir. Bu durumda karıştırıcı değişkenleri kontrol etmek güçleşir. İkinci olarak olgu tanımları açık seçik belirtilmemişse olgu serileri heterojenleşir. Üçüncü olarak hastalığa yol açan etken çok iyi tanımlanmamış olabilir. Son olarak, yapılan anketlerde yanlış bilgiler elde edilmiş olabilir.²

Salgın Tanımı

Salgın ile aynı anlama gelmek üzere kullanılan epidemi, epidemiyolojideki en zor tanımlardan biridir. Pek çok yazar epidemiyi, bir hastalığın beklenenden daha fazla görülmesi olarak tanımlamaktadır.^{1,3,4} Bu durumda, belirli bir coğrafyada, aynı mevsimde ve belirli bir toplulukta hasta olanların sayısının artması kastedilmektedir. Bu tanımlamada göreceli bir artış vurgusu vardır. Bir toplulukta daha önce görülmemeyen ya da uzun süredir raslanmayan bir enfeksiyon etkeninin saptanması epidemi olarak tanımlanabilir. Örneğin, ABD'de kuduz görülmesi ya da herhangi bir ilimizde Rift Vadisi ateşi görülmesi bir epidemi olarak tanımlanacaktır.

Epidemi, önceki yıllara göre göreceli bir artış olarak tanımlandığından, tüm yıllar içinde görülen olguların izlenmiş ve kaydedilmiş olması gerekir. Ancak böyle bir durumda, endemik hızdan söz edilebilir. Bu tür artışların saptanması son yıllarda istatistiksel yöntemlerle yapılmaktadır. Epidemi sözcüğü yerine kimi zaman salgın (outbreak) ya da küme (cluster) sözcükleri de kullanılabilir.

Salgın İncelemesinde Metodolojik Güçlükler

Salgın incelemelerinde önemli metodolojik güçlükler görülebilir (Tablo 1). Salgınlar önceden bilinmeyeceği için retrospektif çalışma yapmak gerekir. Klasik olarak enfeksiyona ait risk faktörlerinin saptanabilmesi için retrospektif kohort veya olgu kontrol çalışmaları planlanır.¹ Salgın analizinde retrospektif çalışmalarda, olgu ve kontrollerin belirlenmesi, epidemi eğrisinin ne zaman başlatılması gerektiği, uygun klinik örneklerin alınması ve hatırlama sorunu gibi klasik problemler vardır. Bu problemlerin dikkatlice kontrol altına alınması gerekir.

Salgınlar binlerce kişiyi etkilemiş olsalar da, pek çok salgında az sayıda kişiden oluşur. Bu durum, risk faktör analizinde gücü azaltır. Randomize klinik çalışmalarda araştırmacı, çalışmaya dahil etmek istediği olgu ve kontrol sayısını belirleyebilir. Oysa salgın analizinde araştırmacının böyle bir lüksü yoktur. Olgu kontrol çalışmalarının gücü kontrol sayısını artırmak yoluyla artırılabilir. Ancak genellikle olgu başına 4'den fazla kontrol kullanılmaz.

Pek çok salgın hastane, okul gibi sınırlı bir bölgede gelişir ama bazı salgınlar birden çok ülkeye yayılırlar.

Tablo 1: Salgın İncelemesinde Metodolojik Güçlükler

| |
|---|
| Salgın varlığının belirlenmesi |
| Risk faktörlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi |
| Olgu sayısı azlığının etken analizinde istatistiksel gücünü düşürmesi |
| İstatistik analiz için çoklu karşılaştırmaları hesaba katması gerekliliği |
| Olguların geniş bir coğrafyada görülmesi |
| Olguların geniş bir zamana dilimine yayılmış olmaları |
| Daha önceden bilinmeyen patojenlerin etken olması |
| Daha önceden bilinmeyen bulaş yollarının sorumlu olması |
| Daha önceden bilinmeyen konakların bulunması |
| Birden çok sayıda patojenin salgın etkeni olması |
| Etkenin birden çok sayıda yolla bulaşması |
| Hastalığın sadece duyarlı konaklarla sınırlı olması |

Bu durumda salgını değerlendirmek güçleşir. Noktasal salgınlarda birden çok patojenin saptanması salgın analizini güçleştirir. Çünkü böyle bir durumda, birden çok salgın eğrisi olmak durumundadır. Ayrıca farklı etkenlerin farklı semptomlar göstermeleri, araştırmacıların doğru mikrobiyolojik çalışmalar yapmalarını geciktirebilir. Etiyolojik ajanın birden fazla yolla bulaşması da salgını anlamakta güçlük yaratır. Bilmediğimiz ajanların salgın yapmaları, bilinmeyen bulaş yollarının sorumlu olması, uygun olmayan mikrobiyolojik yöntemlerin kullanılması salgın incelemesini geciktirir ya da yanlış yola sokar.

Salgın İncelemesinin Hedefleri

Salgın incelemesinin en temel hedefi, salgın kaynağının ve rezervuarlarının saptanması, gerekli kontrol önlemlerinin alınarak salgının durdurulması ve gelecekte muhtemel salgınların önlenmesi için stratejiler geliştirilmesidir. Temel ilkeler her yerde aynıdır. Salgın inceleme süreci şekil 1'de özetlenmiştir. Sürecin genellikle doğrusal gelişeceği düşünülse de aslında dinamiktir. İncelemenin hemen her aşamasında araştırmacılar hipotezlerini, çalışma tasarımlarını ve kontrol önlemlerini gözden geçirmek durumundadırlar. Araştırmacılar, bürokratlar ve kamuoyu arasında iyi bir iletişim kurulmalıdır. İyi ve yeterli bir literatür taraması yapılmalı, istatistik yöntemler ve çalışma tasarımı uygun şekilde kullanılmalıdır. Tüm bu temel ilkelere ek olarak, araştırmacılar sürecin her anında açık fikirli ve eleştirel olabilmelidirler. Bazen biyolojik toksinler, ağır metaller, enfeksiyon ajanlarının etkilerini taklit eden kimyasal maddeler nedeniyle de salgınlar oluşabilir. Salgın kontrol altına alınabilirse çok sayıda potansiyel olgunun görülmemesinin sağlanması gibi bir kazanım sağlanır (Şekil 2). Ancak, böylesine soyut bir kazanıcı idari yöneticilerin ve toplumun algılaması zor olabilir. Risk algılamasını vurgulamak da salgını inceleyenlerin sorumluluğundadır.

Tablo 2: Salgın İncelemesinin Aşamaları

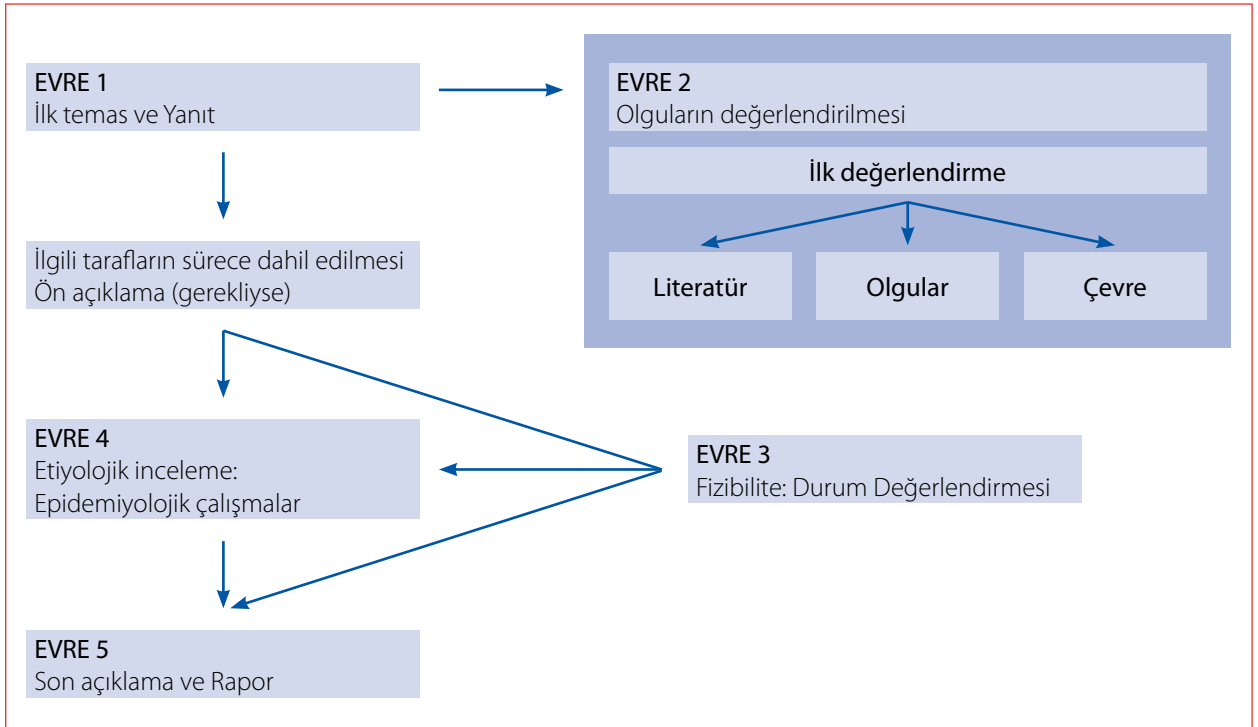
| |
|--|
| Tanının onaylanması |
| Olgu tanımının geliştirilmesi |
| Her aşamada bulguların organize edilmesi ve kaydedilmesi |
| Kişi, yer ve zaman açısından aktif izlem |
| Epidemi eğrisinin oluşturulması |
| Epidemi hızının bazal hızdan daha fazla olduğunun gösterilmesiyle epideminin kanıtlanması |
| Sağlık Bakanlığı veya Hıfzısıhha ile temas |
| Literatür taraması |
| Bilgilendirilmesi gereken kişilerin uyarılması |
| Hastalardan ve şüpheli kaynaklardan tüm izolatların toplanması |
| Araştırmacı ekibin oluşturulması |
| Tutarlı ve güvenilir bilginin sunulması için bir sözcük seçilmesi |
| Ekibin tüm faaliyetlerin kaydedilmesi |
| Tüm olguları saptayarak demografik özellikler (yaş, cins ve meslek), hastalığın saptandığı tarih, klinik semptom ve bulgular ve muhtemel risk faktörlerinin yazılı olarak saptanması |
| Kaynak, rezervuar ve bulaş yolu için hipotez oluşturulması |
| Erken kontrol önlemlerinin oluşturulması |
| Olgu kontrol veya kohort çalışmasıyla hipotezin sınanması |
| Kaynak, rezervuar ve bulaş yolunun mikrobiyolojik olarak belirlenmesi |
| Moleküler epidemiyolojik yöntemlerle, kaynak, rezervuar ve bulaş yolunda saptanan etkenlerin belirlenmesi |
| Kontrol önlemlerinin güncellenmesi |
| Gelecekte muhtemel salgınların önlenmesi için politika geliştirilmesi |
| Sürekli izlem yoluyla kontrol önlemlerinin belirlenmesi |
| Salgın incelemesinin sonuçları ve kontrol önlemlerinin rapor edilmesi |

Salgın İncelemesinin Evreleri

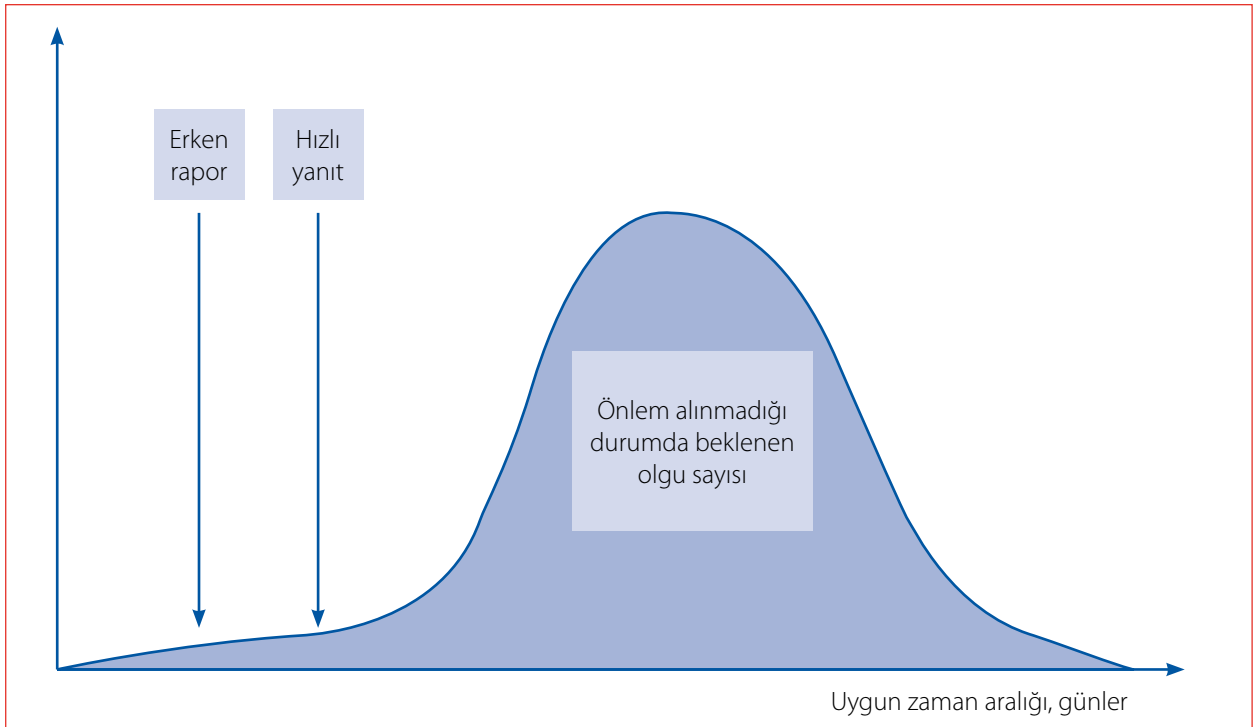
Bu başlıkta Tablo 2'de maddeler halinde özetlenen ve Şekil 1'de şematik olarak gösterilen salgın incelemesinin basamakları ele alınmıştır.

1. Hazırlık Aşaması

Saha çalışması başlamadan önce, ciddi bir hazırlık yapılmalıdır. Çalışmayı gerçekleştirecek personel dahil olmak üzere, her türlü kaynak gözden geçirilmelidir. Yerel ve dışarıdan gelen insan gücü, danışmanlık yapacak kişiler, günlük çalışmayı götürececek kişiler, raporu yazacak kişi önceden belirlenmelidir. Bu nedenle, epidemiyoloji, anket hazırlama, biyoistatistik, veri yönetimi ve mikrobiyoloji alanlarında bilgisi olan kişiler ekipte yer almalıdır. Salgın analizine başlamadan önce her türlü teknik donanım sağlanmalı ve ayrıca yerel yönetimin kısıtlarına dikkat edilmelidir.



Şekil 1: Çok aşamalı salgın incelemesinin akış şekli; Jacquez ve ark. (5) sundukları akış şeklinin kendi deneyimlerimiz ışığında, modifiye edilmesiyle hazırlanmıştır (ÖE).



Şekil 2: Amacına uygun yapılan salgın incelemeleri beklenen olgu sayısını azaltır (Dünya Sağlık Örgütü, 2007 Sağlık Raporu).

2. Geçerli Bir Olgu Tanımının Geliştirilmesi ve Doğrulanması

Ciddi bir salgın incelemesine başlamadan önce epidemiyologlar salgının varlığını doğrulamalıdır. Bu süreçte ilk adım, olgu tanımının oluşturulması ve bu tanıma uyan kişilerin belirlenmesidir. İlk olgu tanımı enfeksiyonun belirti ve bulguları ile muhtemel etiyolojik etkenin

özelliklerinin birleştirilmesi sonucunda oluşturulur. Olgu tanımı inceleme boyunca değişebilir. Salgın incelemesi ilerledikçe, olgu tanımının özgünlüğü artar. Bu durumda saptanan olgular, kesin, muhtemel ve şüpheli olmak üzere alt gruplara ayrılır. Çalışmanın seyri içinde olgu tanımları, daha hassas ve özgül tanımlara ulaşmak amacıyla değiştirilebilir.

Laboratuvar hataları, yalancı salgınlar (pseudoepidemi) saptanmasına yol açabilirler. Yalancı salgın, klinik olgularla uyumlu olmayan mikrobiyolojik tanılarının bulunması olarak da tanımlanır.¹

3. Olguların Belirlenmesi

Olgu tanımlaması yapıldıktan sonra, eldeki olgulara ek olarak bu tanıma uyan yeni olgular aranmaya başlanır. Hastane, çocuk yuvası, kışla gibi kapalı topluluklarda etkene maruz kalan hemen herkese ulaşmak mümkün olabilir. Daha dinamik topluluklarda ise yerel hekimler, acil servisler ve veri sunacak her türlü kaynak değerlendirilmelidir. Olguları toplarken yer, zaman ve kimlik tanımlamaları en önemli bilgileri oluşturur.

Veriler uygun bir şekilde toplanmalıdır. Bu amaçla, veri hazırlama formları çalışmanın başında hazırlanmış olmalı ve elektronik ortama giriş planlanmalıdır. Veriler, nominal, ordinal veya sürekli sayı şeklinde elektronik ortama girilir. En sık kullanılan excell veri formudur. Her bir satır yeni bir veriyi, her bir sütun değişkeni gösterecek şekilde veri girişi yapılır.

4. Salgın Eğrisinin Oluşturulması

Salgın eğrisi, zaman içinde olguları gösteren bir çizelgeden elde edilir. Histogram yapısındadır. Zaman aralığı "x" ekseninde ifade edilir. İnkübasyon süresine bağlı olarak zaman aralığı belirlenir. Örneğin etkeni *Staphylococcus aureus* olan besin zehirlenmesinde inkübasyon süresi çok kısadır ve saatle ölçülebilir. O nedenle zaman aralığı saat olmalıdır. Oysa hepatit B veya tüberküloz gibi hastalıklarda inkübasyon süresi haftalarla ölçüldüğünden zaman aralığı hafta olmalıdır. Olgular hastaların görülme zamanlarına göre Y ekseninde işaretlenir.

Salgın eğrisinin oluşturulması, salgının tek kaynaklı olması ya da giderek yayılan karakterde olmasının belirlenmesinde yararlıdır. Tek kaynaklı salgın, çevresel veya insan kaynağından sadece birinin olması durumu olarak tanımlanır. Yayılan salgında ise esas olarak insandan insana bulaş söz konusudur. Tek kaynaklı salgında eğer yeterli sayıda hasta varsa salgın eğrisi normal dağılım gösterir. İnsandan insana bulaş varsa çok sayıda enfeksiyon odağı oluşabilir.

5. Hipotezin Oluşturulması ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

Salgın analizlerinde ilk adımda salgının boyutları ve özellikleri tanımlandıktan sonra, etkene yönelik olarak analitik çalışmalar yapılmalıdır. Etkenin ne olduğuna dair hipotezler geliştirilmelidir. İyi bir analiz yapılması, verilerin uygun toplanmış olmasına ve iyi bir tasarım yapılmasında bağlıdır. Salgın incelemelerinde en sık uygulanan tasarımlar olgu kontrol veya retrospektif kohort

çalışmalarıdır. Olgu kontrol veya kohort, her iki çalışma türü de retrospektif veya prospektif olabilirler.

En sık olarak olgu kontrol çalışmaları kullanılır. Eğer salgın küçük bir toplulukta görülmüşse, o zaman topluluğun tümü çalışma dahil edilebilir. Daha büyük topluluklarda ise ancak bir kısım birey çalışmaya alınır. Olgu kontrol çalışmalarında olgular saptandıktan sonra, uygun kontroller belirlenir. Olgu kontrol çalışmaları daha ucuz ve çabuk gerçekleştirilebilir. Salgın analizleri için oldukça uygundur. Ancak, kontrol grubunun seçimi ciddi bir sorun olabilir. Kontrol grubunda yer alan kişiler, olgularla aynı yer ve zaman diliminde alınmalıdır. Aksi durumda yanlış sınıflandırma (misklasifikasyon) hatasına düşülür.

Kohort çalışmalarında, etkenden başlanarak etkilenen olguları saptamaya yönelik çalışmalar yapılır. Kohort çalışmalarını gerçekleştirmek daha pahalı ve zaman alıcıdır. Salgın incelemelerinde ancak küçük topluluklar için retrospektif kohort uygulanabilir. Kohort çalışmalarında etkenin sonucu ne ölçüde belirlediği relatif risk ile ifade edilir. Etkene maruz kalanların kalmayanlara göre ne oranda hastalandığını veya enfekte olduğunu ifade etmek için kullanılır.

Olgu kontrol çalışmalarında ise klasik olarak odds oranı (kaça kaç oranı, ÖE) kullanılır. Olgular ve kontrol gruplarında etkene maruz kalanların oranları olarak ifade edilir. Olgunun gerçekleşme oranı azaldıkça relatif risk yerine de kullanılabilir. Odds oranını bir örnekle açıklamak gerekirse, bir doğumda, bebeğin erkek olma olasılığı 1/2 dir. Ancak kız bebeğe göre erkek bebek olma olasılığı 1/1=1 olarak ifade edilir. Bu örnekte erkek bebek olması için relatif risk 1/2 iken, odds oranı 1'dir.

7. Laboratuvar İncelemesi

Salgın etkeninin saptanması, varsa çevresel odakların bulunması ve moleküler analiz ile olgular ve çevre izolatları arasında bağlantı kurulması açılarından laboratuvar inceleme çok önemli bir yer tutar. Çevre kültürlerinin alınması ve yorumlanması genelde zordur. Geçerli ve hassas yöntemlerin kullanılması gereklidir. İzolatların moleküler tiplendirilmelerinin yapılması, salgın odaklarının belirlenmesinde mutlaka gereklidir.

8. Rapor Yazımı

Dikkatlice yazılmış detaylı bir rapor salgın incelemesinde çok değerlidir. Kontrol önlemlerinin alınması ve etkinliklerinin değerlendirilmesinden sonra, salgın ekibi salgının boyutlarını, inceleme sonuçlarını ve kontrol önlemlerini ele alan bir rapor yazmalıdır. Gerekli mercilere bu rapor iletilmelidir. Araştırmacılar orijinal sonuçlara ulaştıklarını düşünüyorlarsa bu rapor bilimsel dergilerde yayınlanmalıdır. Yayınlanmış raporlar gelecekte oluşacak salgınların önlenmesinde son derece yararlıdır.

Sözlük

Enfeksiyon: Gözle görülemeyecek kadar küçük canlıların insan vücuduna girmeleridir. Mikroorganizma veya mikrop olarak bilinen bu küçük canlılar, bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazit alt gruplarından oluşurlar.

Enfeksiyon giriş yolu: Mikroorganizmalar, deri, ağız (midebarsak yolu), ağız ve burun (solunum yolu) ve cinsel organlar yoluyla vücuda girerler.

Hastalık: Vücuda giren mikroorganizmaların hepsi değil sadece bir kısmı insanlarda hastalık oluşturur. Bazı mikroorganizmalar ise sessiz şekilde kalırlar.

Konak: Hastalığın meydana geldiği canlılardır. Çoğu zaman konak denildiğinde insanlar kastedilir.

Ara konak: Mikroorganizmayı taşıyan ama hasta olmayan canlılardır.

Kuluçka (inkübasyon) süresi: Mikroorganizmaların vücuda girdikten sonra hastalık oluşuruncaya kadar geçen süredir.

Epidemiyoloji: Hastalıkların nedenlerini sayısal yöntemlerle araştıran bilim dalıdır. Epidemiyoloji, hastalık nerede ve ne zaman olmuş, kimleri etkilemiş sorularına yanıt bulmaya çalışır. Tarihsel olarak salgınların araştırılmasıyla ortaya çıkmış bir bilimsel disiplindir. Ancak son yıllarda pek çok alanda, kalp hastalıkları, obezite, genetik ve sosyal epidemiyoloji dalları ortaya çıkmıştır.

Endemi: Bir hastalığın belirli bir düzeyde sürekli görülmesidir. Örneğin, bruselloz ülkemizde belirli yerlerde endemiktir.

Epidemi: Bir hastalığın beklenenden daha çok görülmesidir. Çoğu zaman salgın ile aynı anlamda kullanılır. Salgın sözcüğü enfeksiyon hastalıkları için kullanılır. Oysa epidemi sözcüğü daha genel anlamda başka hastalıklar ve durumlar için de kullanılabilir.

Pandemi: Enfeksiyonun kıtalar arası yayılması. Örneğin domuz gribi, ölüm oranı düşük bir hastalık olsa da bir pandemic yapmıştır. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi pandemik değildir.

Zoonoz: Enfeksiyon etkeninin hayvanları da etkilediği ya da hayvanların doğrudan ya da dolaylı olarak enfeksiyonu artırdığı hastalıklara denilir. Ülkemizde en yaygın zoonoz brusellozdur.

Vektör: Hastalığın etkeni mikroorganizmaları taşıyan omurgasız canlılara vektör denir. Sıtmada sivrisinek, KKKA'da keneler vektörlere örneklerdir.

Kaynaklar

1. Weber DJ, Menajovsky B, Wenzel R. Investigation of Outbreaks. In: Thomas JC, Weber DJ, eds. Epidemiologic Methods for the study of Infectious Diseases: Oxford; 2001:291-310.
2. Rothman KJ. A sobering start for the Cluster Buster's conference. Am J Epidemiol 1989;132(1):6-13.
3. Rothman KJ. Epidemiology: An Introduction: Oxford University Press; 2002.
4. Giesecke J. Modern Infectious Disease Epidemiology. 2 ed. Malta: Arnold; 2002.
5. Jacquez GM, Grimson R, Waller LA. The analysis of disease clusters, Part II: Introduction to techniques. Infect Control Hosp Epid 1996;17(6):385-97.