



İnfeziyöz Hastalıkların Yayılması ve Kontrolünde Matematiksel Modeller ve Sürü Bağışıklama

Nurettin IŞIK^{1a}, Abdullah KAYA^{2b}

1. Diyarbakır Gıda Kontrol Laboratuvar Müdürlüğü, Diyarbakır, TÜRKİYE.
2. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE.
ORCID: 0000-0002-1815-4767^a, 0000-0003-3522-2896^b

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
06.04.2020	21.07.2020	31.12.2020

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:

Işık N, Kaya A: İnfeziyöz Hastalıkların Yayılması ve Kontrolünde Matematiksel Modeller ve Sürü Bağışıklama. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.,15(3): 301-307, 2020. DOI: 10.17094/ataunivbd.715371

Öz: Hayvan hastalıklarını kontrol altına almak için kullanılan matematiksel modeller, epidemik kontrol stratejilerini optimize etmek için hastalıklar ile mücadelede giderek önemli bir rol oynamaktadır. Matematiksel modellerin kullanılması ile birlikte hastalıkların epidemiyolojisi çok daha iyi anlaşılma ve mücadelede izlenecek stratejiler daha net ortaya konulabilmektedir. Matematiksel modeller arasında bulunan SIR model tiplmesi hastalıkların epidemiyolojisi, yapılan aşılamaın etkinliği, bir salgının çıkıp çıkmayacağı ya da endemik bazı hastalıkların tamamen kontrol altına alınması için neler yapılması gerektiği konusunda değerli bilgiler vermektedir. Aşılamaın bireysel ve sürü düzeyindeki yararının bu epidemiyolojik ölçütler kullanılarak belirlenmesi ve yorumlanması hayvan sağlığı politikalarının belirlenmesinde de çok önemli bir yer tutmaktadır. Bu derlemede SIR modelin açıklaması ile birlikte bir sürü ya da bölgede görülen salgınların önlenmesinde, hedeflenen sürü bağışıklık eşğinin belirlenebilmesi için temel çoğalma sayısı, aşı kapsayıcılığı ve aşı etkinliğinin hedeflerinden bahsedilmiştir. Aşılama için gerekli sayı, aşı programlarını değerlendirme ve sürü sağlığı eylemlerini planlamada gereken ölçütler kısaca açıklanacaktır.

Anahtar Kelimeler: Bağışıklama, SIR model, Sürü.

Mathematical Models and Herd Immunization for Spreading and Controlling of Infectious Diseases

Abstract: Mathematical models used for controlling animal diseases play a gradually important role to combat diseases for optimizing epidemic control strategies. Using mathematical models lead to both a better understanding of the epidemiology of diseases and exhibit more clear struggle strategies. SIR modeling provides valuable information regarding the epidemiology of diseases, the effectiveness of vaccinations, and requirements for completely controlling certain endemic diseases and outbreaks. Determining and interpreting the benefit of vaccination on both individual animals and the herds have an important place in planning animal health policies. In this review, the objectives of the basic reproduction number, vaccine coverage and effectiveness will be discussed for determining the targeted herd immunity to prevent outbreaks in several regions or regions with the description of the SIR model. The number needed for vaccination and criteria for assessing vaccination programs and planning herd health actions will be briefly explained.

Keywords: Herd, Immunization, SIR model.

GİRİŞ

İnsanlığın yüzyıllardır mücadele ettiği epidemik hastalıkların tanımlanması, modellenmesi, davranışlarının tahmin edilmesi, kontrol ve tedavi edilmesinde matematiksel ve sayısal bilimler değerli katkılarda bulunmaktadır (1,2).

Enfeksiyöz hastalıkların matematiksel modellemesi hızla büyüyen bir araştırma alanıdır. Hayvanlarda şap (FMD), mavidil (BTV), viral diyare, kuş gribi (AI) ve insanlarda (örn. SARS) görülen epidemiler, pandemiler proflaktik önlemler için süreçlerin daha iyi anlaşılması ihtiyacını arttırmaktadır (3,4).

Bulaşıcı hastalıkların yayılma incelemeleri, 1760'lardan beri matematiksel yöntemlerle çalışılmıştır. Bernoulli tarafından 1760 yılında insanlarda çiçek hastalığının yayılmasının ilk dinamik modelinin geliştirilmesinden bu yana, bulaşıcı hastalıkların bulaşmasında ve kontrolünde çeşitli matematiksel modeller kullanılmıştır (5,6).

Epidemik hastalıkların modellenmesi literatürde SI, SIS, SIR, SIRS, SEIS, SEIR, MSIR, MSEIR şeklinde, S, E, I, R, I (susceptible, exposed, infectious, recovered, individual), M (maternally derived immunity) gibi kısaltmalar kullanılarak kategorize edilmiş ve bunların her biri için farklı matematiksel modeller oluşturulmuştur (7,8).

Bu farklı matematiksel modeller arasında SIR modeli bulaşıcı hastalıkların yayılma mekanizmalarının epidemiyolojik tanımlanmasında avantaj göstermektedir. Bulaşıcı hastalıklarda modern matematiksel modelin kurucusu olarak bilinen Kermack ve Mckendrick, 1927'de Mumbai'deki veba salgınları için ünlü bir SIR tipi komuta modelini başlatmış ve hastalığın epidemiyolojik geçişini ortaya çıkarmayı başarmışlardır. O zamandan beri, matematiksel modelleme salgın hastalıkların bulaşmasını ve yayılmasını incelemek için önemli bir araç haline gelmiştir (7,9).

Matematiksel modeller bilinen süreçlerin basitleştirilmiş ifadeleridir. Bu modellerin

kullanılması, sistemin bütününe anlamaya yönelik çabalar olarak görülmelidir (5,10).

Kermack ve McKendrick tarafından geliştirilen temel modelden hareketle SIR olarak isimlendirilen modelde bulaşıcı bir hastalığa maruz kalan popülasyon üç gruba ayrılmıştır (5-7).

Birinci grup, hastalığa henüz yakalanmamış hastalığa duyarlı bireylerden (Susceptible Individual).

İkinci grup, enfekte olup hastalığı taşıyan ve hastalığı duyarlı bireylere bulaştırabilen bulaştırıcı bireylerden (Infectious).

Üçüncü grup ise, hastalığa karşı bağışıklık kazanarak iyileşen veya hastalık sonucunda ölen bireylerden oluşmaktadır. Bu grup hastalığı sona erenleri nitelendirmek ve hastalığa karşı bağışıklık kazanarak iyileşenleri göstermek üzere Recovered olarak da isimlendirilmektedir (7).

Modelde kullanılan grupların ilk harflerinden hareketle (Susceptible – Infectious – Removed / Recovered) bu temel modele SIR Model adı verilmiştir. Bu modelde popülasyon (N) ve hastalığa duyarlı birey sayısı (S) eşit olarak kabul edilmektedir. Modelde;

$S(t)$, t anında hastalığa yakalanmamış ancak bu hastalığa karşı duyarlı olan,

$I(t)$, t anında enfekte olmuş ve hastalığı duyarlı bireylere bulaştırma kapasitesine sahip olan,

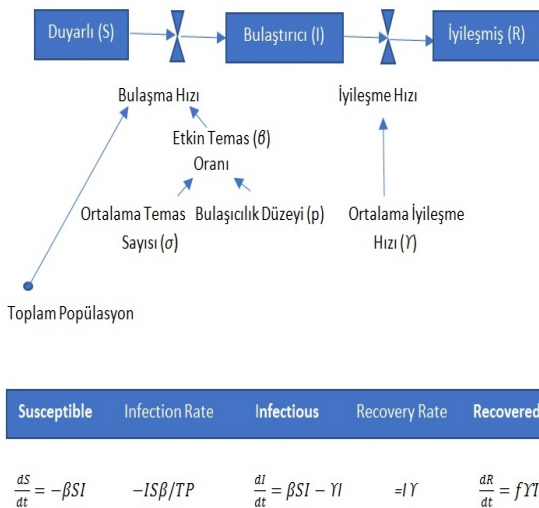
$R(t)$, I kompartmanından geçen tekrar enfekte olma olasılığı olmayan veya enfeksiyonu yayma olasılığı olmayan bağışık bireylerin sayısını göstermek üzere, bireylerin toplam sayısı popülasyona eşit olacaktır.

$$S=S(t)+I(t)+R(t)=Sabit=N$$

Modelde tanımlanan t zaman dilimi içerisinde (örneğin 1 gün) bir kompartmandan diğerine olan geçişlerin sayısı olan bulaşma hızının (S durumundan I durumuna) ve iyileşme hızının (I durumundan R durumuna) hesaplanması gerekmektedir (5,7,11).

Modelde her temas sırasında bulaşıcılık düzeyinin (p) söz konusu olacağı varsayılmıştır. Genelde 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. 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 denklem şekil 1'de yer verilmiştir (7,12).



Şekil 1. SIR Model (12).

Figure 1. SIR Model (12).

SIR modeli epidemiyolojik olarak;

1. Hastalık ve sağlık problemlerinin sebeplerinin saptanmasında,
2. Hastalıkların doğal gelişiminin ortaya çıkarılmasında,
3. Popülasyonun sağlık düzeylerinin saptanmasında, zaman süreci içindeki değişimin incelenmesinde ve diğer popülasyonlar ile kıyaslanmasında,
4. Klinik araştırma sonuçlarının değerlendirilmesinde,
5. Sağlık hizmetlerinin etkinliğinin değerlendirilmesinde,
6. Populasyondaki bireylerin belirli sağlık problemleri ile karşılaşma risklerinin saptanmasında kullanılmaktadır (8).

1. Temel Üreme Oranı (Basic Reproductive Ratio), Sürü Bağışıklama, Aşılama

SIR modeller de önemli bir değer, temel üreme oranı (Basic Reproductive Ratio) olarak isimlendirilen R_0 dir. R_0 bir hastalığın iletim potansiyelini ölçmek için kullanılır. Bir popülasyonda tamamen duyarlı olan tipik bir enfeksiyon vakası tarafından üretilen ikincil enfeksiyonların sayısı olarak düşünülebilir. Bu nedenle, bir enfeksiyonu tamamen duyarlı bir popülasyona girişinden sonra ikincil vakaların sayılmasıyla ölçülür (13).

Temel çoğalma / üreme sayısı (R_0), enfektif bir bireyin tamamen duyarlı bir topluma girdiğinde bulaştırıcılık dönemi boyunca üreteceği yeni bulaşıcı bireylerin sayısıdır. Bu, örneğin $R_0=12$ olan bir hastalık için, bulaşıcı bir birey o hastalığa tamamen duyarlı bir topluma girdiğinde 12 bireye hastalığı bulaştıracaktır anlamına gelir. Bu sayı bulaşıcılık düzeyi ve süresi, temas hızı ve bulaşma olasılığı bileşenlerinin bir ürünü olarak düşünülebilir. Bu kavram aşılamanın halk ve hayvan sağlığı etkilerini ve etkenin toplumdaki bulaşma dinamiklerini anlamak açısından önemlidir. R_0 aynı zamanda hastalıktan korunma ve kontrol stratejilerini belirlemede rehber oluşturur (14,15).

Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR) gibi bir hastalık için, reproduktif oran yaklaşık 7 dir (16), Şapta ise oran 2-70 arasında değişmektedir (3), yine *Salmonella typhimurium*'da $R_0=2.4$ olarak belirten çalışmalar mevcuttur (17).

R_0 , ikincil vakalar tarafından üretilen yeni bulaşmaları hariç tutar. Temel üreme oranı çeşitli faktörlerden etkilenir. Bu faktörler arasında popülasyondaki temas oranı, temas sırasında bulaşma olasılığı, bulaşıcılık süresibulunur (9).

R_0 , S_0 başlangıçta ki duyarlı (susceptible) bireylerin sayısı olmak üzere; temas sayısı ve bulaşıcılık düzeyini içeren bulaşma hızını β ile ve iyileşme hızını γ ile gösterilirse (burada β ve γ birer pozitif sabittir);

$$R_0 = \beta * S_0 / \gamma$$

şeklinde hesaplanır.

R_0 önemlidir çünkü bize topluluğun hastalık karşısında risk altında olup olmadığını söyler. Eğer $R_0 > 1$ ise salgın hızında bir artışın olduğu, $R_0 < 1$ ise salgın hızında bir azalış olduğu ve $R_0 = 1$ ise salgının sabit bir hızda seyrettiği yorumları yapılabilir (13).

Temel üreme oranı aynı zamanda gelecekte bu hastalığın var olup var olmayacağını da tahmin etmemizde, aşılama stratejilerini belirlemede bize yardımcı olur. Bu $t \rightarrow \infty$ giderken SIR modelinin davranışına bakılarak yapılabilir. Kermack ve McKendrick bunu $S \rightarrow \exp((1-S) R_0)$ eşitliğiyle ortaya koymuştur. Buradaki S daima duyarlı bireylerin oluşturduğu grupta kalacak olan birey sayısıdır (7,12).

Uzun vadede, bir enfeksiyöz ajanın bir grupta hayatta kalması için R_0 'a eşit veya daha büyük olması gerekir. Eğer birden daha azına indirilebiliyorsa, sonunda ajan gruptan silinecektir. Enfeksiyöz hastalık için kontrol ve önleme stratejilerinin amacı, R_0 'ı 1'in altına düşürmektir (2,9).

R_0 'ın azaltılması için hastalığın iletim döngüsünün herhangi bir noktasında çeşitli müdahaleler yapılabilir. Geçmişte, hastalık salgınlarını kontrol etmek ve önlemek için tek aracı olarak aşılama üzerine çok fazla önem verilmiştir ve hayvan barınağı tasarımı, hayvan temas kontrolü ve temel sağlık uygulamaları gibi yönetim kontrolü altındaki diğer birçok faktör üzerinde yeterli değildir. Temel olarak, iyi hayvan yetiştiriciliğine yeterince vurgu yapılmamıştır (18,19).

Bir hastalığın bulaşma döngüsüne veya bir hastalığın nedensel zincirinde, belirlenen kritik kontrol noktalarına saldırmak, hayvanların biyogüvenliğini artıracaktır. Daha sonra, eğer bir noktada müdahale başarısız olursa, kontrol diğer noktalardaki müdahaleler ile devam ettirilmelidir (14).

Genellikle bir enfeksiyona popülasyonun tamamı duyarlı değildir ve o topluluk içinde bağışık bireyler de vardır. Böyle bir topluma bulaşıcı bir birey girdiğinde artık R_0 değeri kadar bireye hastalık bulaştırmayacaktır, çünkü temas edeceği bireylerin bir kısmı zaten bağışiktir (20).

Çoğu aşı klinik vaka sayısını ve salgın sırasında bir grupta meydana gelebilecek enfeksiyon sayısını

azaltsa da, bu önleme mutlak değildir. Aşı tüm enfeksiyonları önlemez, daha ziyade, bir grup hayvanda, aşı olanların çoğu, enfekte olan hayvanların sayısını azaltacak, enfekte olanlarda klinik vaka haline gelenlerin oranını azaltacak ve enfekte olanlarda etkenin saçılma miktarını ve süresini azaltacaktır. Ancak, yukarıda belirtildiği gibi, bazı aşılar bunu çok fazla yapmamaktadır (21).

Aşılamanın temel hedefi $R_0 < 1$ olmasını sağlamaktır. Bunun için topluluğun ne oranda bağışık olması gerektiği ve dolayısıyla aşı kapsayıcılığının ne olması gerektiği bu sayıya göre belirlenebilir. Bir popülasyonda $R_0 < 1$ olması için gereken toplumdaki bağışıkların oranı 'Sürü bağışıklık eşiği' ni belirler (22,23). Örneğin IBR için $R_0 = 7$ ise, duyarlıların oranı $\times 7 (= R_0) < 1$ olmalıdır. Buradan duyarlıların oranı $< 1/7 = 0.143$ olması gerektiği bulunur. O halde bağışıkların oranı $1 - 0.143 = 0.857$, yani %85.7 olmalıdır. Bu durumda IBR için sürü bağışıklık eşiği %85.7'dir ve eğer bu sürüde %85.7'lik bağışıklık oranı elde edilemezse salgın beklenmelidir. Buradan yola çıkarak tamamen duyarlı bir sürüde IBR için bireylerin ne oranda aşılama gerektiğini, diğer bir ifade ile bu sürüde aşı kapsayıcılığının ne olması gerektiğini hesaplandığında, aşı etkinliğinin %95 olduğunu kabul edersek, (Vaccine Coverage) $VC \times 0.95 > 0.857$ olmalıdır. Buradan aşı kapsayıcılığının $> 0.857/0.95 > \%90$ olması gerektiği bulunur. O halde bu sürüde IBR salgınlarını önlemek için en az %90 oranında aşılama yapılması gerektiği ortaya çıkmaktadır (16,22).

2. Aşılama İçin Gerekli Sayı

Aşılı bireyler daha kısa bulaşıcılık süresine sahiptir ve bulaşma olasılığının daha az bir kısmından sorumlu oldukları için, bulaşma dinamiğine katkıları aşısızlardan daha azdır. Aşılı bir bireyin R_0 'a kısmi katkısının aşısız bir bireyin katkısına göre ifadesine naif duyarlı eşdeğer (naive susceptible equivalent) denir (15).

Bulaşıcı hastalıkların önlenmesinde ve kontrolünde bağışıklama programlarının olası faydalarını değerlendirmek için basit bir özet hesaplama olarak aşılama için gereken sayı (number needed to vaccinate) (NNV), kullanılır. Bir

hastalığın çıkışını önlemek için aşı yapılması gereken birey sayısı olarak tanımlanır ve hem aşı etkinliğini hem de hastalık insidansını birleştirir (24). Genel olarak NNV, $NNV = 1 / [\text{aşılanmamış bireylerde yıllık olay insidansı} \times \text{aşı etkililiği (vaccine effectiveness) (VE)}]$ olarak hesaplanır. Bu, VE'nin göreceli risk azaltımını ölçtüğünden, yıllık mutlak risk azaltımının tersine eşdeğerdir (24,25).

MNV için örnek verilirse, plasebo kontrollü bir girişimsel çalışmada ilgili sonuç Anthraks gelişimi olduğunda, bu sayı 30 ise, bir anthraks gelişimini önlemek için 30 hayvanın aşılması gerektiğini göstermektedir. Bu kavram aşı etkililiği ve hastalık insidansını birleştirmektedir. Genel olarak aşısızlardaki insidansın aşı etkililiği ile çarpımının resiprokali alınarak hesaplanır. Bu aynı zamanda bağlı risk azalmasının da resiprokaline eşittir, çünkü aşı etkililiği rölatif risk azalmasını ölçer. Aşağıdaki formüllerle aşılama için gerekli sayı hesaplanabilir.

$$NNV = 1 / (\text{insidans aşısız} \times VE)$$

$$NNV = 1 / (\text{insidans aşısız} - \text{insidans aşı})$$

Aşılarda ve aşısızlarda insidans sırasıyla 0.02 ve 0.04 olduğunda, aşı etkililiği $1 - (0.02/0.04) = \%50$ olarak bulunur. Aşılama için gerekli sayı $= 1 / (0.04 \times 0.50) = 50$ 'dir. Bu sayı özellikle aşuların maliyet etkililiğinin değerlendirilmesinde giderek daha çok kullanılmaktadır (24, 25, 26).

3. Sürü Bağışıklama Konsepti

Bir gruptaki dirençli hayvanların oranı, tipik olarak %70 ila %80'lik bir eşik seviyesinin üzerinde ise, bulaşıcı ajanların çoğunun nakledilmesi, bulaşıcılığa maruz kalan bir hayvan grubunda devam etmeyecektir. Bu seviye, hayvan yoğunluğu ve enfektif doz gibi, bulaşma olasılığını etkileyen faktörlere bağlıdır. Bu direnç pasif bağışıklık (kazanılmış), aktif bağışıklık (önceki enfeksiyon veya bağışıklama) veya doğuştan direnç olabilir. Diğer taraftan, hayvan yoğunluğu veya enfektif ajan salınımı önemli ölçüde yüksekse, bir popülasyondaki tüm bireyler yeterli aşılama ile bile enfeksiyona karşı bir şekilde duyarlı olabilirler (15).

Sürü bağışıklığı, bir grup veya bir topluluğun, aşılama grubun büyük bir kısmının bir sonucu olarak

enfeksiyöz bir ajanın istilasına ve yayılmasına karşı direncidir. Sürü bağışıklığı seviyesi, kesitsel ve uzunlamasına serolojik araştırmalarla değerlendirilebilir (22).

Köpeklerdeki kuduz salgınlarında bir bölgedeki köpeklerin %39 ila %57'sinin aşılması halinde yayılmayacağına dair kanıtlara dayanan DSÖ, bir popülasyonda köpeklerin en az %70'inin aşılmasını önermektedir (27).

Çalışmalar, Brusella aşılmasının, aşılama hayvanların yalnızca yaklaşık %60'ını enfeksiyondan koruduğunu gösterse de, Brusella abortlarının tamamen aşılama bir sürüde salgın şeklinde yayılmayacağını da göstermektedir (2).

Sürü bağışıklık seviyesi R değerindeki azalmanın büyüklüğü ile ölçülebilir (19).

Sürü bağışıklık eşiği (H), enfeksiyonun ortadan kaldırılması için bir popülasyonda aşılama asgari oran olarak tanımlanmaktadır. $H = 1 - 1 / R_0 = (R_0 - 1) / R_0$ sıklığı ve prevalans oranları nedeniyle aşılamanın doğrudan etkisi, sadece azalabilir aşılama oranları arttıkça aşılamanın aynı zamanda dolaylı etkileri ile hastalık da azalacaktır (26,28).

Bir toplumda herkes aşıysa ve duyarlık üzerine aşı etkinliği 0.50, bulaşıcılık üzerine aşı etkinliği 0.30 ve bulaşıcılık süresindeki azalma 0.60 ise naif duyarlı eşdeğer $0.50 \times 0.30 \times 0.60 = 0.09$ bulunur. Yani, aşı toplumdaki R_0 aşısız toplumdaki R_0 'ın 0.09 katı olacaktır. Bu durumda aşısızlarda R_0 'ın 10 olduğunu varsayarsak, aşısızlarda R_0 $0.09 \times 10 = 0.9$ olur. Temel çoğalma sayısı oranı rölatif risk ölçütü olarak aşı etkinliği formülüne yerleştirildiğinde veya aşılarda aşısızlara göre R_0 'daki yüzde azalma hesaplandığında aşı etkinliği bulunacaktır. Bu örnekte aşı etkinliği $1 - (0.9 / 10) = \%91$ olarak bulunur. Aşılardaki R_0 'ın aşısızlardaki R_0 'a oranı naif duyarlı eşdeğere eşit olduğu için, aşı etkinliği $= 1 - \text{naif duyarlı eşdeğer}$ dir (15).

SONUÇ

Ülkemiz için oldukça yeni bir araştırma alanı olarak görebileceğimiz matematiksel epidemiyolojik modeller, uzun yıllardan beri birçok hastalığı tam

olarak kontrol altına alamamış, eradike edememiş bir ülke olarak hastalıkların epidemiyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi ve ülkemize özgü mücadele stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunacağı açıktır.

Bu nedenle bu derlemede, salgın hastalıklarda matematiksel modellere genel bir bakış sunulmaktadır. SIR modeli kullanılarak salgın hastalıkların yayılmasının araştırılması için temel bir çerçeve ortaya konulmuştur. Buna ilaveten SIR model baz alınarak yapılacak çalışmalarda sürü ya da bölge düzeyinde bağışıklama ve aşılama stratejilerinin nasıl olması gerektiği ve yapılan aşılamaların gerçekten etkin ve doğru bir tarzda yapılıp yapılmadığı konusunda değerli bilgiler veren matematiksel modeller, hastalıklar ile mücadelede daha kontrollü bir yaklaşım sergileme olanağı sağlayacağı ön görülmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Rich KM., Miller GY., Nelson AW., 2005. A review of economic tools for assessment of animal diseases outbreaks. *Revscitech - Offintepizoot*, 24, 833-846.
- Thrusfield MV., 2005. *Veterinary Epidemiology*, 3rd ed., Blackwell Publishing, Oxford.
- Tildesley MJ., Keeling MJ., 2009. Is R_0 a good predictor of final epidemic size: Foot-and-Mouth Disease in the UK. *J Theor Biol*, 258, 623-629.
- Wilke GI., Grummer B., Moennig V., 2003. Bovine viral diarrhoea eradication and control programmes in Europe, *Biologicals*, 31,13-18.
- El Koufi A., Adnani J., Bennar A., Yousfi N., 2018. Dynamical behaviors of a stochastic SIRS epidemic model. *J Math Comput Sci*, vol. 8, 3, 421-436.
- Rao F., Mandal PS., Kang Y., 2019. Complicated endemics of an SIRS model with a generalized incidence under preventive vaccination and treatment controls, *App Math Mod*, 67, 38-61.
- Kermack WO., McKendrick AG., 1927. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. R Soc, 115, 772, 700-721.
- Hethcote HW., 2000. The mathematics of infectious diseases. *SIAM review*, 42, 599-653.
- Li GH., Zhang YX., 2017. Dynamic behaviors of a modified SIR model in epidemic diseases using nonlinear incidence and recovery rates. *PLoSOne*, 12, 4, e0175789.
- Cui Q., Qiu Z., Liu W., Hu Z., 2017. Complex dynamics of an SIR epidemic model with nonlinear saturated incidence rate and recovery rate. *Entropy*, 19, 7, 305.
- Bhattacharya P., Paul S., Biswas P., 2015. Mathematical modeling of treatment SIR model with respect to variable contact rate. *Int P Econ Dev Res*, 83, 34.
- Akpınar H., 2012. Bulaşıcı hastalıkların yayılımının tahmininde deterministik modellerin kullanılması. *Öneri Derg*, 10, 97-103.
- Heffernan JM., Smith RJ., Wahl LM., 2005. Perspectives on the basic reproductive ratio. *JR Soc Interface*, 2, 281-293.
- Van der Driessche P., 2017. Reproduction numbers of infectious diseases models. *Infect Dis Model*, 2, 288-303.
- Halloran ME., Struchiner CJ., Longini IM., 1997. Study designs for evaluating different efficacy and effectiveness aspects of vaccines. *Am J Epidemiol*, 146, 789-803.
- Hage JJ., Schukken YH., Barkema HW., Benedictus G., Rijsewijk FA., Wentink GH., 1996. Population dynamics of bovine herpesvirus 1 infection in a dairy herd. *Vet Micro*, 53, 169-180.
- Lanzas C., Warnick LD., Ivanek R., Ayscue P., Nydam DV, Gröhn YT., 2008. The risk and control of Salmonella outbreaks in calf-raising operations: a mathematical modeling approach. *Vet Res*, 39, 61.
- Nash AA., Dalziel RG., Fitzgerald JR., 2000. *Mims' Pathogenesis of Infectious Disease*, 5th ed.

- Academic Press, Cambridge.
19. Berezowski J., Rüegg SR., Faverjon C., 2019. Complex System Approaches for Animal Health Surveillance. *Front Vet Sci*, 6, 153.
 20. Farrington CP., Whitaker HJ., 2003. Estimation of effective reproduction numbers for infectious diseases using serological survey data. *Bio statistics*, 4, 621-632.
 21. Chandrakant L., 2016. Vaccine epidemiology: A review. *J Family Med Prim Care*, 5, 7-15.
 22. Fine P., Eames K., Heymann DL., 2011. Herd immunity: a rough guide. *Clin Infect Dis*, 52, 7, 911-916.
 23. Fefferman NH., Naumova EN., 2015. Dangers of vaccine refusal near the herd immunity threshold: a modelling study. *Lancet Infect Dis*, 15, 922-926.
 24. Hashim A., Dang V., Bolotin S., Crowcroft NS., 2013. How and why researchers use the number needed to vaccinate to inform decision making-A systematic review. *Vaccine*, 31, 973-978.
 25. Tuite AR., Fisman DN., 2013. Number-needed-to-vaccinate calculations: fallacies associated with exclusion of transmission. *Vaccine*, 31, 973-978.
 26. Orenstein WA., Bemier RH., Hinman AR., 1988. Assessing vaccine efficacy in the field: further observations. *Epidemiol Rev*, 10, 212-241.
 27. Coleman PG., Dye C., 1996. Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. *Vaccine*, 14, 185-186.
 28. Orenstein WA., Bemier RH., Hinman AR., 1988. Assessing vaccine efficacy in the field: further observations. *Epidemiol Rev*, 10, 212-241.