

## Aşı epidemiyolojisi: Gözlemsel aşı güvenliliği çalışma tasarımları

### Vaccine epidemiology: Observational vaccine safety study designs

Can Hüseyin HEKİMOĞLU<sup>1</sup> (ID)

#### ÖZET

Bir aşı programının bir toplumda uygulanmaya başlanmasından itibaren aşının etkililiğinin izlemi kadar önemli bir husus da aşı güvenliliğinin izlemidir. Her ne kadar ruhsat öncesi dönemde güvenliliği kanıtlanmış olsa da, toplumda uygulanan aşının güvenliliği ile ilgili endişeler devam edebilir. Aşı programı sürerken toplumun aşı güvenliliği ile ilgili sorularına aşı etkililiği ile ilgili sorulardan daha çabuk yanıt vermek gerekebilir. Farmakovijilans raporları ve aktif sürveyans yoluyla ortaya çıkacak bu endişelerin gözlemsel epidemiyolojik çalışma tasarımları ile giderilmesi veya doğrulanması önemlidir. Ayrıca ruhsat öncesi tespit edilmiş advers etkiler de daha doğru ve kesin bir şekilde belirlenmelidir. Bu nedenle aşı güvenliliğinin gözlemsel çalışmalarla izlenmesi aşı programlarının bir parçası olmalıdır. Geleneksel kohort ve olgu kontrol çalışmalarında yüksek aşı kapsayıcılığı nedeniyle aşısız grup bulmanın ve aşılar ve aşısızlar arasında karşılaştırılabilirliği sağlamanın zorluğu gibi nedenlerle aşı güvenliliğinin ruhsat sonrası dönemde incelenmesi için alternatif tasarımlar geliştirilmiştir. Ancak aşılanmanın uzun dönem advers etkilerinin değerlendirilmesi, kısa dönemde görülen advers etkilerinin değerlendirilmesinden daha zordur. Çünkü aşının uzun dönemdeki advers etkileri

#### ABSTRACT

After a vaccine programme introduced into a population, vaccine safety monitoring is an important issue as much as vaccine effectiveness monitoring. Concerns about vaccine safety may continue in a population after licensure, although vaccine safety was proven before licensure. While a vaccination programme implemented, it may need to respond questions about vaccine safety more quickly than questions about vaccine effectiveness. These concerns that will be revealed by pharmacovigilance reports and active surveillance should be eliminated or verified. In addition adverse events that were detected before licensure should be shown more accurately and more precisely. Therefore vaccine safety monitoring with observational studies should be a part of a vaccine programme. In traditional cohort and case-control studies finding unvaccinated groups is difficult due to high vaccine coverage and providing comparability between vaccinated and unvaccinated groups is rarely possible. Therefore alternative study designs have been developed for vaccine safety monitoring at post-licensure stage. However evaluation of long term adverse events associated with vaccines is more difficult than

<sup>1</sup>Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Can Hüseyin HEKİMOĞLU

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : drchh@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 21.08.2020

Kabul Tarihi / Accepted : 03.03.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2021.29567

Hekimoğlu CH. Aşı epidemiyolojisi: Gözlemsel aşı güvenliliği çalışma tasarımları  
Turk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(2): 219 - 232

yalnızca aşılı ve aşısızların izlenerek karşılaştırılması ile belirlenebilir. Aşı güvenliliğini değerlendirmek için geleneksel gözlemsel çalışma tasarımlarına alternatif olarak kullanılan çalışma tasarımları ise daha çok kısa dönemde ortaya çıkan ve özellikle nadir advers etkilerin değerlendirilmesini sağlamaktadırlar. Bu tasarımlar; 'risk aralığı tasarımı', 'kendi kendine kontrollü risk aralığı tasarımı', 'kendi kendine kontrollü olgu serisi tasarımı', 'olgu merkezli yaklaşım', 'olgu çaprazlama tasarımı', 'olgu zaman kontrol tasarımı', 'olgu kapsayıcılık tasarımı', 'ekolojik çalışmalar' olarak sayılabilir. Aşı güvenliliği çalışmasında cevap aranan soruya ve mevcut veri kaynaklarına göre bu geleneksel ve alternatif tasarımlar arasından uygun olanın seçilmesi doğru çıkarımlar yapılabilmesi açısından gereklidir. Bu nedenle aşı güvenliliği çalışma tasarımlarının kısıtlılıkları, güçlü yönleri ve varsayımları mutlaka bilinmeli ve göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Aşı güvenliliği, gözlemsel çalışma tasarımları, aşı epidemiyolojisi

evaluation of short term adverse events. Long term adverse events can only be determined with studying vaccinated and unvaccinated groups over a period of time and comparing them. However alternative designs are used for investigation of short term and rare adverse events. The alternative vaccine safety study designs are 'risk interval design', 'self-controlled risk interval design', 'self-controlled case series method', 'case-centered approach', 'case-crossover design', 'case-time-control design', 'case-coverage design' and 'ecologic studies'. According to the question sought in the vaccine safety study and available data sources, choosing the appropriate one from among these traditional and alternative designs is necessary to make correct conclusions. Therefore limitations, strenghts and assumptions of the vaccine safety study designs should be necessarily known and considered.

**Key Words:** Vaccine safety, observational study designs, vaccine epidemiology

## GİRİŞ

Bir aşı ruhsat almadan önce, aşı etkinliğinin yanı sıra aşı sonrası gelişen advers olayları (aşı sonrası istenmeyen etkileri) incelemek için klinik denemeler (clinical trials) oldukça uygun çalışma tasarımlarıdır. Ancak bu çalışmaların genellikle örneklem büyüklükleri aşıya bağlı nadir advers olayları incelemek için yetersiz kalmaktadır. Örneğin 2.000 birey üzerinde yürütülen bir randomize kontrollü klinik deneme 10.000'de 1 insidansı olan bir advers olayın aşı ile ilişkisinin ortaya çıkarılması için yeterli güce sahip olmayacaktır. Ruhsat öncesi yürütülen klinik denemelerde gözden kaçan bu nadir advers olaylar, ruhsat sonrası dönemde aşı güvenliliği ile ilgili endişelere neden olabilmektedir. Farmakovijilans raporları ve aktif süreyans yoluyla ortaya çıkacak bu endişelerin gözlemsel epidemiyolojik çalışma

tasarımları ile giderilmesi veya doğrulanması önemlidir. Ayrıca ruhsat öncesi belirlenmiş olan aşıya bağlı advers etkilerin daha doğru ve kesin bir şekilde ortaya konması gerekir. Bu nedenle aşı programlarının olmazsa olmaz bir parçası da aşı güvenliliğinin izlemidir (1-3).

Geleneksel kohort ve olgu kontrol çalışma tasarımları kullanılarak aşı ile advers olay arasındaki ilişkiyi incelemenin, yüksek aşı kapsayıcılığı nedeniyle aşısız grup bulmanın zorluğu veya aşısızların aşılılardan ilgili advers olayın görülmesini etkileyebilecek özellikler açısından sistematik olarak farklı olmaları gibi, bazı zorlukları vardır. Bu zorluklar nedeniyle aşı güvenliliğinin ruhsat sonrası dönemde incelenmesi için geleneksel gözlemsel çalışma

tasarımlarına alternatif tasarımlar geliştirilmiştir (1-4). Bu derlemenin amacı aşı güvenliliği konusunda kullanılabilecek geleneksel ve alternatif gözlemsel çalışma tasarımlarının açıklanmasıdır.

### 1. Gözlemsel Aşı Güvenliliği Çalışma Tasarımlarına Genel Bakış

Aşıların toplumda uygulanmaya başlamasından sonra da devam eden aşı güvenliliği izleminde yürütülecek gözlemsel çalışmanın tasarımına karar vermeden önce, güvenlilik ile ilgili endişenin ne olduğu net bir şekilde belirlenmeli ve kullanılabilecek veri kaynakları göz önünde bulundurulmalıdır. Güvenlilik sorusunun tanımlanması için ilk önce test edilecek hipotezin belirli bir aşı tipi ile mi, benzer aşı sınıfındaki tüm aşılarla maruziyetle mi ilgili olduğunun ayırımının yapılması gerekir (1). Örneğin advers olayın özellikle kabakulak bileşeni Urabe suşu olan bir kızamık kızamıkçık kabakulak (KKK) aşısı ile ilişkisi incelenmek istenebilir (5). Advers olayın tanımı da tasarıma karar verilmeden önce net bir şekilde yapılmış olmalıdır. Örneğin incelenmek istenen advers olay immun trombositopenik purpura olabileceği gibi, trombositopeni de olabilir (1,6,7). Advers olayın belirsiz olması, olgu tanımının geçerliliğinin azalmasına ve böylece çıkarımlarda yanlılığa (bias) yol açabilir. Aşılamadan sonra görülen advers olay için riskin belirli bir zaman diliminde ve geçici olduğu durumlarda ise risk periyodunun ayrıca tanımlanması gerekir (1). Advers olay görülme riski aşılamadan sonra, örneğin yalnızca 2 haftada veya 6 haftada artıyor ve sonrasında ortadan kalkıyor olabilir (8,9). Risk periyodunun önceden belirlenmemesi de olgu tanımının özgüllüğünün azalmasına yol açar (1).

Bir aşı güvenliliği sorusunu yanıtlamada kullanılacak çalışma tasarımını seçerken diğer bir önemli nokta mevcut veri kaynaklarının neler olduğudur. Veri kaynağının toplumdaki olguları belirleyebilmesi ve ayrıca maruziyet bilgisini de sağlayabilmesi gerekir. Güvenlilik sorusunun yanıtlanmasında zamanındalık büyük bir önem taşıdığı için longitudinal bir kohort çalışması tasarlamak pratik değildir. Bu nedenle çeşitli

mevcut rutin veri kaynaklarından yararlanılabilir. Bunlar; aşılama kayıtları, hastane kayıtları, birinci basamak sağlık hizmetleri kayıtları, sağlık hizmetleri veri tabanları, sağlık güvencesi verileri, sürveyans verileri ve mevcut longitudinal kohort çalışmalarıdır. Kullanılan veri kaynağının kısıtlılıkları mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Veri tabanının büyüklüğü, verilerin kalitesi, olası karıştırıcılara ilişkin verilerin mevcudiyeti, olguları belirlemek için kullanılan tanı kodlarının duyarlılığı ve özgüllüğü, toplumu temsil edebilirliği, etik konular ve verilerin kullanımı için gerekli izinler veri kaynağı seçimindeki önemli noktalardır (1).

Seçilecek gözlemsel tasarım hangisi olursa olsun aşılanma (maruziyet) ve advers olayların (sonuç) belirlenmesindeki yanlılık, aşılanma ile advers olay arasındaki ilişkinin tahminini etkiler. Toplum tabanlı rutin veri kaynaklarının kullanılması aşılanmanın ve olguların belirlenmesindeki yanlılığı azaltmanın bir yolu olabilir. Ancak test edilecek hipotezin yaygın olarak bilindiği durumlarda bu tip bir yanlılığa eğilim olabilir. Aşılanma bilgisinin bireylere sorularak elde edilmesi yerine aşılama kayıtlarının kullanılması tercih edilmesi bir çözüm önerisi olabilir. Bu durumda ise olası karıştırıcı değişkenlere ait eksik veriler bir sorun olarak karşımıza çıkabilir. Olası karıştırıcı faktörleri ele almak için veriler mevcut değilse bile bu karıştırıcıların nasıl bir yanlılığa neden olabileceğini anlamak önemlidir (1).

Çalışmanın gücünü etkileyen başka bir etmen ise olgu tanımının özgüllüğüdür. Olgu tanımının özgüllüğünün azalması, olguların ve olgu olmayanların yanlışsınıflandırılmasına yol açar ve aşılanma durumuna göre ayrımsal olmadıkça, etkinin gerçek büyüklüğünü düşürebilir (10,11). Rutin veri tabanlarında kullanılan olgu kodları ile olgu bildiriminin geçerliliğinin yüksek olması her zaman sağlanamayabilir ve eğer çok fazla sayıda olgu varsa pahalı olabilir. Ancak olgu tanımına yanlılığın büyüklüğünü değerlendirebilmek için, veri tabanında kullanılan olgu kodlamasının özgüllüğü en azından olguların bir örnekleme üzerinde

belirlenebilir. Olgu tanımının özgülüğünün ayrımsal olmayan düşüklüğü ilişkinin boyutunu azaltsa bile atfedilen risk yüzdesi tahminini etkilemeyeceği unutulmamalıdır. Ayrıca aşı güvenliliği çalışmaları için özellikle önemli olan diğer bir nokta ise ilgili advers olayın başladığı zamanın belirlenmesidir. Bu tarih akut ve şiddetli advers olaylar için genellikle daha açık olsa da, bazen, örneğin otizm gibi durumlarda, başlangıç zamanını belirlemek kolay olmayabilir. Ayrıca aşılama zamanının yanlış sınıflandırması da yanlılığa neden olacaktır (1).

## 2. Geleneksel Gözlemsel Aşı Güvenliliği Çalışma Tasarımları

Aşı güvenliliği alanında da geleneksel gözlemsel epidemiyolojik çalışma tasarımları olan olgu kontrol ve kohort tasarımları sık kullanılmaktadır.

### 2.1. Kohort çalışması

Aşı güvenliliğini değerlendirmek için yürütülen kohort çalışmalarında aşıllılar ve aşısızlar veya başka bir aşıyla aşılanmış bireyler belirli bir zaman periyodu boyunca izlenerek advers olayın insidansı veya insidans hızı açısından karşılaştırılırlar (4). Bu çalışmalarla rölatif risk, mutlak risk ve atfedilebilir risk hesaplanabilmesi önemli bir üstünlüktür (2,4). Kohort çalışmaları nadir maruziyetleri ve bir maruziyetin birçok sonucunu incelemek açısından oldukça uygun çalışmalardır ancak sonuç nadir olduğunda uygulanması zor ve pahalıdır. Çünkü yeterli sonuç sayısına ulaşabilmek için çok büyük kohortlar gerekecektir (2,4,12). Ayrıca aşı güvenliliği çalışmaları genellikle yüksek aşı kapsayıcılığı olan toplumlarda yürütüldüğü için yeterli aşısız birey sayısına ulaşmak da güçtür. Bu çalışmalardaki diğer olası bir sorun ise aşı etkililiği çalışmalarında olduğu gibi aşı ve aşısız grupların karşılaştırılabilirliğinin sağlanabilmesinin zorluğudur (4,12,13). Kohort çalışmalarından türetilmiş olan yuvalandırılmış olgu kontrol çalışmaları ("nested case-control") ise advers olaylar gibi nadir sonuçlar için daha uygun ve ucuz çalışmalardır ve ayrıca olgular kontrollerle yaş ve takvim zamanına göre eşleştirildiği için zamanla

değişen karıştırıcıların da kontrolü sağlanabilir (12).

Advers olay gelişimi açısından kohortların izlemi retrospektif veya prospektif olabilir. Uygulamada daha çok retrospektif çalışmalar görülmektedir (2,4). Retrospektif kohort çalışmalarında kullanılan rutin veri kaynaklarının çok geniş olması gerekir ve genellikle bu veri kaynaklarında karıştırıcılara ait bilgiler bulunmaması önemli bir kısıtlılıktır (1).

Amerika Bileşik Devletleri'nde pentavalan rotavirus aşısının (RV-5) infantlarda uygulanmasının ardından invajinasyon gelişimi riskinin araştırıldığı bir kohort çalışmasında, yaklaşık dört yıllık bir sürede aşı güvenliliği veri tabanında olan infantlar kohortu oluşturmuştur. Infantlar 4-34. haftada RV-5 ile aşılananlar ve RV-5 dışındaki aşılarla aşılananlar olarak iki gruba ayrılarak, aşılanmadan itibaren 30 gün süresinde invajinasyon gelişimi açısından karşılaştırılmışlardır. Analizler tüm dozlar, 1., 2. ve 3. dozlar için ayrı ayrı yapılmış ve ayrıca 0-7. günde invajinasyon gelişimi riskleri de değerlendirilmiştir. Toplam 257.915 ikinci doz RV-5 sonrası 0-30. günde 4 invajinasyon gözlenirken, RV-5 dışındaki toplam 114.385 aşı dozu sonrası 0-30. günde 5 invajinasyon gözlenmiştir. Rölatif risk =  $(4 / 257.915) / (5 / 114.385) = 0,354$  (%95 GA: 0,07 - 1,65) bulunmuştur (13).

### 2.2. Olgu kontrol çalışması

Aşı güvenliliği çalışmalarında kullanılan olgu kontrol çalışma tasarımlarında aynı toplumdan seçilmiş advers olay görülen (olgu) ve görülmeyen (kontrol) bireylerde aşılama 'tahmini rölatif risk (odds)'leri karşılaştırılmaktadır. Advers olaylar gibi nadir görülen sonuçları incelemek için olgu kontrol çalışmaları kohort çalışmalarına göre daha ekonomiktir. Ayrıca nadir olaylar için bu çalışmalardan elde edilen odds ratio (OR), rölatif riske çok yakındır. Ancak bu çalışmalarda olgulara uygun kontrollerin seçilmesindeki güçlük önemli bir kısıtlılıktır. Eşleştirme ile karıştırıcıların kontrolü sağlanabilir (1,4).

Trivalan inaktif influenza aşısı ile spontan abortus arasındaki ilişkiyi incelemek için yürütülen bir olgu

kontrol çalışmasında 2005-2006 yılında 5-16 haftada spontan abortus yapan 18-44 yaş arası kadınlar olgu grubu olarak alınmıştır. Kontrol grubu olarak ise her bir olgu ile aynı sağlık kurumunda canlı doğum yapan ve son adet tarihi aynı olan kadınlar alınmıştır. Spontan abortus öncesi 28 gün içinde aşılanmış olmak maruziyet olarak kabul edilmiştir. Olguların eşleştirilmiş kontrollerinde de aynı tarihlerde aşılanmış olanlar maruz olarak değerlendirilmiştir. Çalışmadaki 243 olgunun 17'si, 243 kontrolün ise 15'inin maruz olduğu belirlenmiştir. 'Conditional' lojistik regresyon yöntemiyle anne yaşı, sağlık hizmeti kullanımı, maternal diyabetes mellitus varlığı ve doğum sayısına göre düzeltilmiş OR = 1,23 (%95 GA: 0,53 - 2,89; P=0,63) bulunmuştur (14).

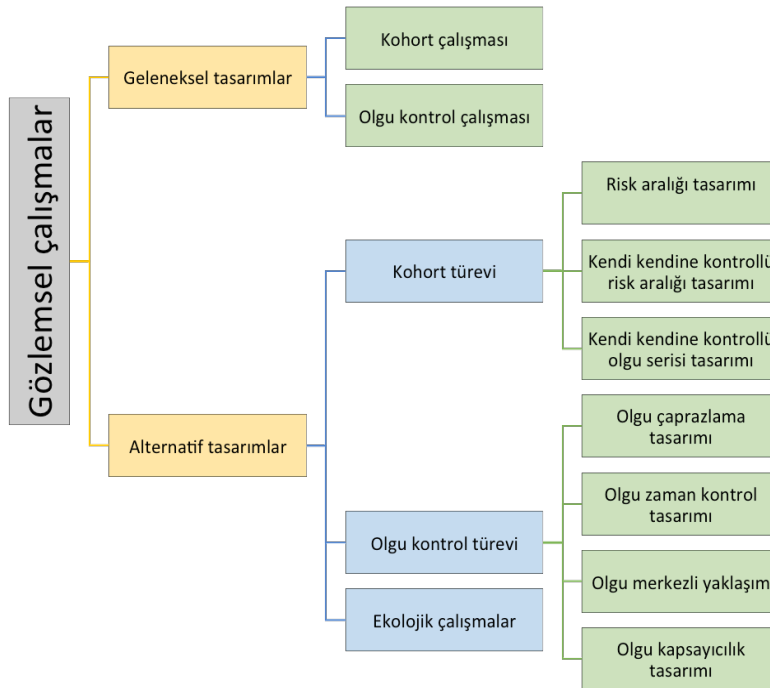
### 3. Alternatif gözlemsel aşı güvenliliği çalışma tasarımları

Bir aşı programı sürerken toplumun aşı güvenliliği ile ilgili sorularına aşı etkililiği ile ilgili sorulardan

daha çabuk yanıt vermek gerekebilir. Ancak aşılamanın uzun dönemdeki advers etkilerinin değerlendirilmesi, daha kısa dönemde ortaya çıkan advers etkilerinin değerlendirilmesinden daha zordur. Çünkü uzun dönemdeki advers etkiler yalnızca aşı ve aşısızların izlenerek karşılaştırılması ile çalışılabilir. Aşı güvenliliğini değerlendirmek için geleneksel gözlemsel çalışma tasarımlarına alternatif olarak kullanılan çalışma tasarımları ise kısa dönemde ortaya çıkan ve özellikle nadir advers etkilerin değerlendirilmesini sağlamaktadırlar. Bu alternatifler 'risk aralığı tasarımı', 'kendi kendine kontrollü risk aralığı tasarımı', 'kendi kendine kontrollü olgu serisi tasarımı', 'olgu merkezli yaklaşım', 'olgu çapraz kontrol tasarımı', 'olgu zaman kontrol tasarımı', 'olgu kapsayıcılık tasarımı' ve 'ekolojik çalışmalar' olarak sayılabilir (Şekil 1) (1-4, 15-19) .

#### 3.1. Risk aralığı tasarımı (= Aşılı kohort)

Risk aralığı (risk interval) tasarımı kohort çalışmasından türetilmiş bir tasarımdır. Kohort çalışmalarına olan temel üstünlüğü yalnızca aşı



Şekil 1. Aşı etkililiği için gözlemsel epidemiyolojik çalışma tasarımlarının sınıflandırılması

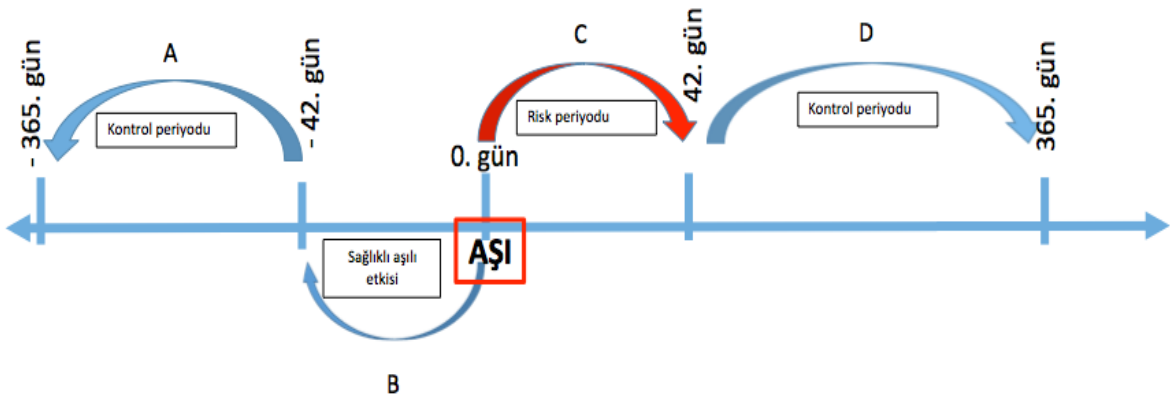
bireylerin analizde yer almasıdır. Böylece aşılar ve aşısızlar arasındaki ölçülmemiş karıştırıcılara bağlı yanlılık önlenerek, kohort çalışmalarındaki aşı ve aşısız bireylerin karşılaştırılabilirliği ile ilgili kısıtlılık aşılmış olur. Çünkü bu çalışma tasarımında aynı bireyler farklı zaman aralıkları temelinde karşılaştırılmaktadır. Bu çalışmaların başında aşıdan sonra advers olayın gelişme riskinin artmış olduğu düşünülen bir 'risk periyodu' belirlenir. Bu periyod 0-14. gün veya 0-6. hafta gibi bir zaman aralığıdır. Tümü aşı olan kohortun risk periyodundaki advers olay insidansı ile kontrol periyodundaki insidans karşılaştırılır. Kontrol periyodundaki risk aşıllardaki bazal riske karşılık gelir. Kontrol periyodu, aşılama öncesi veya sonrasındaki bir zaman aralığı olabilir. Aşılanmanın hemen öncesinde seçilecek bir kontrol periyodu, ilgili advers olay gelişimi açısından daha düşük riskli olabilir. Çünkü advers olayın varlığı aşılanmanın ertelenmesine neden olabilmektedir. Bu 'sağlıklı aşı etkisi'ni ele almak için aşılanmanın hemen öncesindeki belirli bir zaman aralığı kontrol periyodu içerisinde çıkarılabilir (Şekil 2). Ayrıca genellikle aşılama sonrasındaki riskin zaman içindeki dağılımının bilinmemesinden dolayı aşıya bağlı olan riskin bir kısmı kontrol periyodu içine kayabilir. Bunun önüne geçebilmek için risk periyodundan sonra bir arındırma dönemi (washout period) de belirlenebilir (Şekil 2) (4,12,20). Çalışmaya aşılama öncesi ve risk

periyodu sonrası kontrol periyodu da dahil edildiği için bu tasarım akut ve kendi kendini sınırlayan advers olayların incelenmesi için uygundur (12).

Çocuklarda kızamık kızamıkçık kabakulak (KKK) aşılaması sonrası immün trombositopenik purpura (ITP) riskini belirlemek için risk aralığı tasarımı kullanılan bir çalışmaya KKK aşısı olan 12-23 aylık çocuklar dahil edilmiştir. Aşılanma tarihi 0. gün olmak üzere, 0-42. günler risk periyodu olarak tanımlanmıştır. Kontrol periyodu ise aşılama sonrası 42-365. ve aşılama öncesi 42-365. günler olarak belirlenmiştir. Aşı öncesi 0-42. günler ise sağlıklı aşı etkisini göz önünde bulundurmak için analize dahil edilmemiştir. Risk periyodundaki toplam kişi-gün yaklaşık 45 milyondur ve 20 ITP olgusu gözlemlenmiştir. Risk periyodundaki ITP insidans hızı =  $20 / 45 \text{ milyon} = 0,11 / 1 \text{ milyon}$  olarak bulunmaktadır. Kontrol periyodundaki toplam kişi-gün ise yaklaşık 405 milyondur ve 43 ITP olgusu gözlemlenmiştir. Kontrol periyodundaki ITP insidans hızı =  $43 / 405 \text{ milyon} = 0,44 / 1 \text{ milyon}$  olarak bulunmaktadır. İnsidans hızları oranı (rölatif risk) ise  $0,44 / 0,11 = 4,0$ 'dır. Atfedilen risk yüzdesi ise  $(0,44 - 0,11) / 0,44 = 0,75$  (%75) olarak bulunmuştur (21).

### 3.2. Kendi kendine kontrollü risk aralığı tasarımı

Risk aralığı tasarımının bir türevi olan kendi kendine risk aralığı (self-controlled risk interval)



Şekil 2. Risk aralığı tasarımının şematik gösterimi

tasarımında aşılı olup advers olay gelişenler, yani aşılı olgular, analiz edilerek risk tahmin edilir. Risk aralığı tasarımında olduğu gibi aynı bireylerin risk ve kontrol periyodlarındaki advers olay insidansları karşılaştırıldığı için zamanla değişmeyen karıştırıcıların kontrolü sağlanmış olur. Ancak bu tasarımda farklı olarak aşılı olup advers olay gelişmeyenler, analize dahil olmadıkları için, toplam kişi-zamana katkı sağlamazlar. Her aşılı olgu maruz ve maruz olunmayan kişi-zamana katkı sağlamış olur. Maruz ve maruz olunmayan zaman periyodlarındaki insidans hızlarının oranı (risk periyodundaki insidans hızı / kontrol periyodundaki insidans hızı) rölaf insidans hızını verir. Oysa risk interval tasarımında advers olay gelişmeyen aşılılar kontrol periyodundaki kişi-zaman paydasında yer almaktadırlar. Kendi kendine kontrollü risk aralığı tasarımında da aşılama tarihi risk ve kontrol periyodlarının belirlenmesinde indeks tarih olarak kullanılmaktadır. Bu tasarım aşılama sonrası iyi tanımlanmış geçici risk aralıkları olan advers olayların incelenmesi için uygundur ve kendi kendine kontrollü olgu serisi tasarımının daha basit bir alternatifi olarak da düşünülebilir (3,4).

Amerika Birleşik Devletleri'nde infantlarda rotavirüs aşısı sonrası invajinasyon riskini belirlemek için yürütülen bir kendi kendine kontrollü risk aralığı tasarımında, Ocak 2004-Eylül 2011 arası 5-36,9 haftalık ve aşılardan itibaren 42 gün izlem süresi olan aşılı infantlar belirlenerek; içlerinde bu 42 günlük sürede invajinasyon gelişenler çalışma grubunu oluşturmuştur. Risk periyodu aşılardan itibaren 0-21. gün ve kontrol periyodu 22-42. gün olarak alınmıştır. Toplam 1.277.556 doz RV-5 yapılmış ve toplam 124 invajinasyon gelişmiştir. Bu olgular içinde 0-42. günde invajinasyon görülenlerin sayısı 30'dur. Aşılama ile invajinasyon riski bu 30 olgu üzerinden analiz edilmiştir. Risk periyodunda 17 invajinasyon ve kontrol periyodunda 13 invajinasyon gözlenmiştir. Risk ve kontrol periyodunun süresi eşit olduğu için kaba rölaf insidans hızı =  $17 / 13 = 1,307$  olarak bulunur. Çalışmada yaşa göre düzeltilmiş rölaf insidans hızı =  $1,6$  (%95 GA: 0,8 - 3,3) olarak bulunmuştur (18).

### 3.3. Kendi kendine kontrollü olgu serisi tasarımı

Kendi kendine kontrollü olgu serisi (self-controlled case-series) tasarımı, kohort ve olgu kontrol çalışma tasarımları ile birlikte aşı güvenliliği alanında en yaygın kullanılan epidemiyolojik yöntemlerden birisidir. Yalnızca advers olay gelişen bireylerin (olgu) verilerinin elde edilebildiği durumlarda aşı güvenliliği değerlendirmeleri için geliştirilmiştir. Aşılıların tespit edilmesinin zor ve advers olayın nadir olduğu durumlarda avantajlıdır (1,4). Bu tasarım kohort tasarımının basitliği, gücünü ve olgu kontrol tasarımının ekonomikliğini biraraya getirmektedir (12,22). Genellikle gözlem periyodu içindeki aşılama yaşındaki değişkenlik arttıkça tasarımın gücü de artmaktadır (23). Olguların tanımlanmasını ve aşılama tarihlerinin bilgisini gerektiren bu yöntem temel olarak kohort tasarımından türetilmiştir (2,23). Kendi kendine kontrollü risk aralığı tasarımında olduğu gibi aynı bireylerin risk ve kontrol periyodlarındaki insidans hızları karşılaştırılmaktadır ancak çalışma tabanı aşılılar ve aşısızlar dahil tüm olgularla kısıtlıdır (4,12). Böylece her aşılı olgu hem maruz olunan hem de maruz olunmayan kişi-zamana katkıda bulunurken, aşısız olgular maruz olunmayan kişi-zamana katkıda bulunurlar. Bununla birlikte tasarım kendi kendine kontrollü risk aralığı tasarımında olduğu gibi yalnızca aşılı olgularla da yapılabilir (4). Kendi kendine kontrollü risk aralığı tasarımından temel farkı ise gözlem periyodunun olmasıdır. Kendi kendine kontrollü olgu serisi tasarımında önceden belirlenmiş, aşılama tarihinden bağımsız bir gözlem periyodu vardır. Bu gözlem periyodunda tespit edilen tüm olgular çalışmaya alınır. Risk periyodu kendi kendine kontrollü risk aralığı tasarımında olduğu gibi önceden tanımlanır, ancak kontrol periyodu tüm gözlem periyodunun risk periyodu haricinde kalan kısmıdır. Eğer olgu aşısız ise tüm gözlem periyodu kontrol periyodu olarak analize girer. Sağlıklı aşılı etkisini hesaba katmak için aşılama öncesi belirli bir zaman aralığı analizden dışlanabilir (1,4). Tasarımın önceden belirlenmiş bir gözlem periyodu kullanmasının temel avantajı çoklu ve tekrarlayan



bağımsız maruziyetlerin değerlendirilmesine olanak sağlamasıdır (4). Bu yöntem de kendi kendine kontrollü olduğu için zamanla sabit değişkenlerden kaynaklanan karıştırıcılığı kontrol etse de, zamanla değişen değişkenlerden kaynaklanan karıştırıcılıktan daha fazla etkilenmektedir. Çünkü gözlem periyodu genellikle diğer alternatif çalışma tasarımlarındaki analize alınan periyotlardan daha uzundur (3,4).

Kendi kendine kontrollü olgu serisi tasarımının kullanıldığı bir çalışmada KKK aşısı sonrası konvülzyon riski değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 1 Nisan 1997 ile 30 Eylül 1998 tarihleri arasında konvülzyon tanısı alan ve tanı tarihi öncesi ve sonrası 60 gün içinde KKK aşısı olan 12-23 aylık çocuklar çalışmaya alınmıştır. Toplam 1260 çocuk nöbet geçirmiştir ve bu çocuklarda toplam 1305 epizod görülmüştür. Aşılamadan itibaren 6-11. gün ve 15-35. günler olarak iki risk periyodu tanımlanmış, sağlıklı aşıli etkisini hesaba katmak için -1.ile-14. günler dışlanmıştır. Gözlem periyodu -60 ile 60. günler olmak üzere toplam 121 gündür. Bu 121 günün -1 - -14., 6-11. ve 15-35. Günleri dışında kalan tüm zamanlar kontrol periyodunu oluşturmaktadır. Sağlıklı aşıli etkisi döneminde 12, birinci risk periyodunda 93 ve ikinci risk periyodunda 79 olgu saptanmıştır. Kontrol periyodunda ise toplam 1.121 olgu bulunmaktadır. Kontrol periyodu referans alınarak 'conditional' lojistik regresyon analizi ile rölatif insidans sağlıklı aşı etkisi periyodu için 0,31 (%95 GA: 0,18-0,53), birinci risk periyodu için 4,62 (%95 GA: 3,68-5,80) ve ikinci risk periyodu için 1,08 (%95 GA: 0,85-1,38) bulunmuştur. Bu analize göre kontrol periyoduna göre sağlıklı aşıli etkisi periyodunda risk düşük, birinci risk periyodunda risk artmış ve ikinci risk periyodunda ise risk değişmemiştir (2).

Kendi kendine kontrollü olgu serisi tasarımının kullanıldığı başka bir çalışmada ise influenza aşısı sonrası inme riski değerlendirilmiştir. 'Genel pratisyenler araştırma veri tabanı'na kayıtlı, 1 Eylül 2001 ile 31 Ağustos 2009 tarihleri arasında inme tanısı alan 18 yaş üstündeki ve en az 1 kez influenza aşısı olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Her bir birey ilk

aşılama tarihinden 31 Mayıs 2009 tarihine kadar, bu tarihten önce izlemden çıkarılan izlemden çıktıkları tarihe kadar ve ölenler ise ölüm tarihine kadarki süre boyunca çalışmada yer almıştır. Aşılama öncesi 14 gün sağlıklı aşıli etkisi periyodu olarak, aşılamadan sonraki 1-3., 4-7., 8-14., 15-28., 29-59., 60-90., 91-120 ve 121.-180. günler arası ise risk periyodları olarak belirlenmiştir. Her bir birey için bu periyotlar dışındaki tüm süre kontrol periyodu olarak alınmıştır. Birden fazla kez aşılanmış olanların her aşı sonrası risk periyodları ayrıca belirlenmiştir. Kontrol periyodunda toplam 53.738 kişi-yılda 10.001 olgu kaydedilirken, sağlıklı aşıli etkisi periyodunda 2.983 kişi-yılda 334 ve 1-3. gün risk periyodunda 733 kişi-yılda 72 olgu kaydedilmiştir. Buna göre insidans hızları kontrol periyodunda =  $10.001 / 53.738 = 0,186$ , sağlıklı aşıli etkisi periyodunda =  $334 / 2.983 = 0,124$  ve 1-3. gün risk periyodunda  $72 / 733 = 0,098$  bulunmaktadır. Kontrol periyoduna göre insidans hızları oranı ise sağlıklı aşıli etkisi periyodunda =  $0,124 / 0,186 = 0,66$  ve 1-3. gün risk periyodunda  $0,098 / 0,186 = 0,526$  olarak bulunmaktadır. Ancak olguların kendi kendilerinin kontrolü olduğu dikkate alınmalıdır. Bu nedenle araştırmacılar 'conditional' Poisson regresyon yöntemi ile mevsimselliğe göre düzeltilmiş insidans hızları oranlarını (IRR) hesaplamışlardır. Buna göre kontrol periyodu referans alınarak, sağlıklı aşıli etkisi periyodunda düzeltilmiş IRR = 0,55 (%95 GA: 0,49-0,61) bulunmuştur. Bu periyotta riskin kontrol periyoduna göre düşük çıkması sağlıklı aşıli etkisiyle uyumludur. 1-3. gün risk periyodu için düzeltilmiş IRR hesaplandığında ise = 0,45 (%95GA: 0,36-0,57) bulunmuştur. Diğer bir ifade ile influenza aşısı olmak bu grupta inme riskine karşı aşılama sonrası 1-3. günlerde koruyucudur. Diğer risk periyodları için de aynı analizler yapıldığında ise 60. güne kadar olan tüm risk periyotlarında influenza aşısının inmeye karşı koruyucu olduğu görülmektedir. 60-180. günler arasındaki risk periyotlarında ise bu koruyucu etki görülmemektedir (24).



### 3.4. Olgu merkezli yaklaşım

Başlangıçta aşı etkililiğini değerlendirmek için geliştirilen olgu merkezli (case-centered) yaklaşım aslında bir olgu serisi yöntemidir (25-27). Bu yaklaşım özellikle mevsimsellik gibi zamanla değişen değişkenlere bağlı karıştırıcılığı ele almak için ruhsat sonrası aşı güvenliliği çalışmalarında kendine yer bulmuştur (4,19,25,28-30). Olgu merkezli yaklaşımla ya olgu kontrol tasarımında olduğu gibi advers olay tarihinden geriye doğru ya da kohort tasarımında olduğu gibi aşılama tarihinden ileriye doğru inceleme yapılabilir. Geriye doğru bakıldığında olgularda advers olayın başlangıç tarihi öncesindeki bir risk periyodunda aşılama olmanın genel toplumdaki bireylere göre daha fazla olup olmadığı incelenir (4). Diğer bir ifade ile advers olay görülenlerde, önceden belirlenmiş bir risk periyodunda aşılama olma odds'nin beklenenden daha yüksek olup olmadığı incelenir (19). İleriye doğru bakıldığında ise önceden belirlenmiş aşılama sonrası bir risk periyodunda advers olay gelişmesinin aşılanlarda genel toplumdaki bireylere göre daha yüksek olasılıkta olup olmadığını inceler (4). Bağımlı değişken her olguda advers olayın risk intervali içinde meydana gelip gelmediğini gösterir. Burada kilit öngördürücü değişken ise her advers olayın başladığı tarihte risk setinin risk periyodu içinde aşılama olma oranıdır. Risk setlerini takvim zamanına demirleyerek, zaman bağımlı değişkenlerden kaynaklanan karıştırıcılık kontrol edilir. Risk setleri başka karıştırıcıları da ele almak için olası karıştırıcılar açısından benzer olan aşılanlara kısıtlanabilir (4).

Her olgu için beklenen aşılama oranları hesaplanarak, logaritmaları lojistik regresyon modeline girilir. Regresyon denkleminde olgular arasında risk periyodu içinde gözlenen aşılama olasılığı (P1) ve olgular arasında risk periyodu içinde beklenen aşılama olasılığı (P0) ve bir kesim noktası (B) (intercept) yer almaktadır. OR bu B kullanılarak elde edilir (20). Bireysel düzeydeki değişkenlerin kontrolünün modele eklenerek değil, tabakalandırma ile yapılması ise bu tasarımın analizinde bir kısıtlılıktır (4).

Çocuklarda aşılama ile Bell paralizi riskini inceleyen bir çalışmada olgu merkezli analiz kullanılmıştır. Kaynak toplum olarak Kuzey California'daki sağlık hizmetleri sistemine kayıtlı 18 yaş üzerindeki bireyler, çalışma grubu olarak ise sistemde kayıtlı olan ve 2001-2006 boyunca Bell paralizi tanı kodu olan ve paralizinin başlangıcından önceki 1 yıl içinde en az 1 kez aşılanmış olanlar alınmıştır. Risk periyodları paralizinin başlangıcından önceki 1-14., 1-28. ve 29-56. günler olarak belirlenmiştir. Beklenen aşılama oranlarının hesaplanması için, her bir olguda Bell paralizisinin geliştiği tarihte o olguya yaş ve cinsiyet açısından benzeyen kaynak toplumdaki bireyleri içeren bir risk seti oluşturulmuştur. Olguların kendilerinin de dahil olduğu bu risk setinde aşılama oranı hesaplanmıştır. Bu oran her bir olgunun risk periyodu içinde beklenen aşılama olasılığıdır. Analizler trivalent influenza aşısı, hepatit B aşısı ve herhangi bir aşı için ayrı ayrı yapılmıştır. Farzedelim ki 5 yaşındaki bir kız çocuğunda 20 Ocak 2006'da Bell paralizi gelişmiş olsun ve bu çocuk 10 Ocak 2006'da belirli bir aşı ile aşılanmış olsun. Gözlem periyodu bu olguda paralizi gelişiminden önceki bir yıl, yani 20 Ocak 2005 ile 20 Ocak 2006 tarihleri arası, olmaktadır. Bu olgu için bağımlı değişken, yani gözlenen aşılama durumu, olgu paralizi gelişiminden 10 gün önce, yani 1-14. gün risk periyodu içinde aşılandığı için 1'dir. 'Offset term' olarak modele alınacak olan beklenen aşılama durumu ise kaynak toplumdaki tüm 5 yaşındaki kız çocukları içinde olgunun paralizi geliştiği tarihten önceki 1-14. günde aşılanmış olanların oranıdır. Bu çalışmada olguların üçü risk periyodu içinde, 54'ü ise risk periyodu dışında hepatit b aşısı ile aşılanmıştır. OR lojistik regresyonla 1.3 (%95 GA: 0.4 - 4.5) bulunmuştur (19).

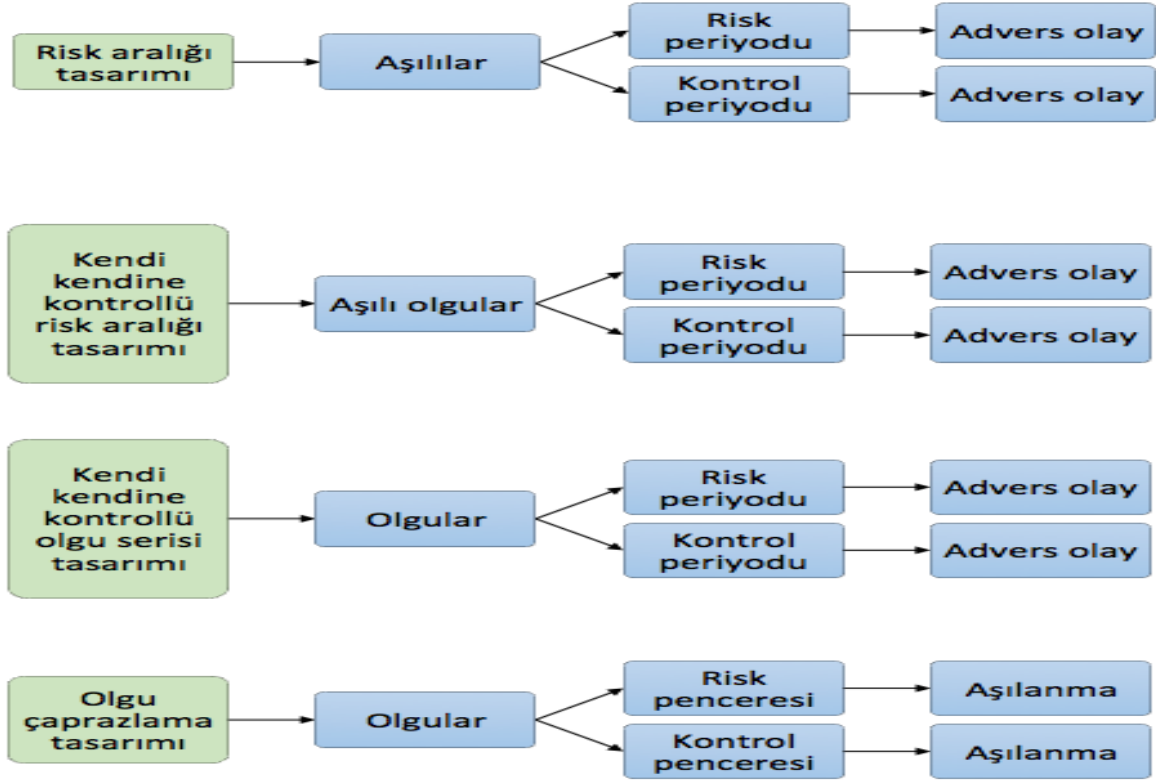
### 3.5. Olgu çaprazlama tasarımı

Olgu çaprazlama (case-crossover) tasarımı geçici maruziyetlerin akut gelişen sağlık sonuçlarına etkisini araştırmak için geliştirilmiştir. Tasarım aşı güvenliliği dışındaki alanlarda da kullanılmaktadır.

Örneğin fiziksel efor, kokain kullanımı, öfke gibi maruziyetlerin miyokard infarktüsü gelişimi üzerine tetikleyici etkisinin incelenmesi için kullanılmıştır (31, 32). Olgu çaprazlama tasarımı eşleştirilmiş olgu kontrol çalışma tasarımına benzemektedir. Olgu çaprazlama tasarımının kohort tasarımından türetilmiş alternatif tasarımlarla karşılaştırmalı şeması Şekil 3'te gösterilmiştir. Her bir olguda advers olay gelişmeden önceki risk ve kontrol pencerelerinde aşılmanın olup olmadığı belirlenir ve risk ve kontrol pencerelerindeki aşılama oranları karşılaştırılarak advers olayın gelişiminde aşılmanın etkisi tahmin edilir (24). Her bir olgu, risk ve kontrol penceresine katkıda bulunur. OR, 'conditional' lojistik regresyonla tahmin edilir (4). Çalışmanın yalnızca olgularla yürütülmesi ve her bir olgu aynı zamanda kendisinin kontrolü olduğu için ayrı bir kontrol grubu gerektirmemesi hem uygulama

hem de etik açıdan tasarıma üstünlük sağlar. Bu ayrıca kendi kendine kontrollü risk aralığı ve kendi kendine kontrollü olgu serisi tasarımında olduğu gibi zamanla değişmeyen bireysel karıştırıcılar için de kontrol sağlar. Eşleştirilmiş olgu kontrol çalışmalarında eksik verilerden kaynaklanan olgu-kontrol çiftlerinin kaybı olasılığı da daha azdır (4,23). Ancak bu tasarımın yanlılık olmadan çıkarım yapabilmesi için tüm periyodlarda altta yatan aşılama olasılıkları benzer olmalıdır. Bu varsayımın kesin şemalara göre uygulanan çocukluk çağı aşıları ve mevsimsel olarak uygulanan aşılar için sağlanması zordur (23).

Olgu çaprazlama tasarımında gözlemler advers olay geliştiğinde biter. Bu nedenle olası bir ters nedenselliğe ait bir yanlılığın önüne geçilmiş olur ancak tamamen önlenemez. Çünkü aşı kontrendikasyonuna bağlı yanlılık halen söz konusu



Şekil 3. Risk aralığı, kendi kendine kontrollü risk aralığı, kendi kendine kontrollü olgu serisi ve olgu çaprazlama tasarımlarının şematik özeti

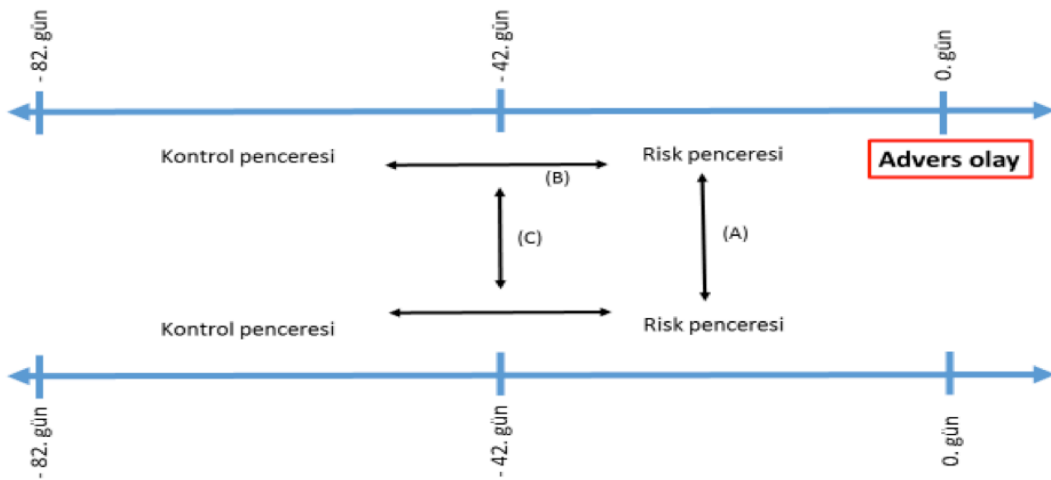
olabilir. Ayrıca bu tasarım maruziyet trendine bağlı yanlılığa da duyarlıdır. Örneğin bir toplumda aşı politikasının değişimine bağlı olarak belirli bir yaş grubu aşılabilir ve bu risk penceresindeki maruziyetin kontrol penceresine göre daha fazla artışına neden olabilir (4).

Aşılama ve multipl sklerozda relaps ilişkisinin incelenmesi için yürütülen bir olgu çaprazlama çalışmasına 1 Ocak 1992 ile 31 Aralık 1997 arasında 'Avrupa multipl skleroz veri tabanı ağı'ndaki relaps olgular alınmıştır. Relaps gelişiminden önceki 2 ay risk penceresi olarak tanımlanmıştır ve relaps gelişiminden önceki 3-4., 5-6., 7-8. ve 9-10. aylar olmak üzere 4 kontrol penceresi tanımlanmıştır. Toplam 10 aylık gözlem periyodunda 643 olgu (relaps) bulunmaktadır. Risk penceresinde herhangi bir aşı ile aşılama oranı %2,3; kontrol periyodlarında ise bu oran 4 kontrol penceresinde sırasıyla %3,0, %2,8, %4,0 ve %3,0 olarak bulunmuştur. Kontrol periyodlarındaki bu oranların ortalaması alınarak kontrol periyodundaki genel aşılama oranı %3,2 olarak belirlenmiştir. Bu hesaplanan oranlar aşılama riski olarak ele alınarak rölatif risk hesaplanmıştır. Buna göre aşılama için rölatif risk =  $\%2,3 / \%3,2 = 0,71$  (%95 GA = 0,40 - 1,26) bulunmuştur (17).

### 3.6. Olgu zaman kontrol tasarımı

Olgu zaman kontrol (case-time-control) tasarımı olgu çaprazlama tasarımının bir uzantısı olarak düşünülebilir (33). Çünkü olgu çaprazlama tasarımına bir 'zaman eşleştirilmiş' kontrol grubu eklenmiştir. Bu kontrol grubu maruziyette zaman trendini kontrol etmeyi sağlar. OR hem olgu grubunda ve hem de kontrol grubunda hesaplanır. Kontrol grubunun OR'si maruziyette zaman trendine bağlı periyod etkisinin bir tahminidir. Olgu grubunun OR'sinin kontrol grubunun OR'sine oranı (OR olgu / OR kontrol) maruziyetin incelenen sonuç üzerine etkisini ortaya koyar (4).

Şekil 4'te aşı güvenliliği için tasarlanmış olgu kontrol, olgu çaprazlama ve olgu zaman kontrol çalışmalarının tasarımı şematik olarak gösterilmiştir. Bir olgu kontrol çalışmasında olgu ve kontrol gruplarında risk penceresindeki aşılama odds'ları karşılaştırılır. Olgu çaprazlama tasarımında ise olgu grubu içinde risk ve kontrol penceresindeki aşılama odds'ları karşılaştırılmaktadır. Olgu zaman kontrol tasarımında ise olgu ve kontrol gruplarında ayrı ayrı risk ve kontrol pencerelerindeki aşılama odds'ları karşılaştırılarak elde edilen OR'lerin oranlanmasıyla risk tahmin edilir (34).



Şekil 4. Olgu zaman kontrol tasarımının şematik gösterimi

Kawai ve arkadaşları maternal influenza aşılmasının fetal yarık damak/dudak üzerine etkisini incelemek için bir olgu zaman kontrol tasarımı oluşturmuşlardır. Kontroller maternal yaş ve tahmini cinsel birleşme tarihine göre olgularla eşleştirileceklerdir. Böylece gestasyonel yaş ve mevsimselliğe bağlı maternal influenza aşılmasındaki zaman trendini kontrol etmiş olacaklardır. Olgular arasında organogenezise karşılık gelen risk penceresindeki aşılama odds'u ile kontrol penceresindeki aşılama odds'u karşılaştırılarak elde edilecek OR ile kontrol grubunda aynı şekilde hesaplanacak olan OR karşılaştırılarak elde edilecek OR riski belirleyecektir. Çalışma grubu yalnızca aşıllardan oluşacaktır (35).

### 3.7. Olgu kapsayıcılık tasarımı

Olgu kapsayıcılık (case-coverage) tasarımı, dış referans kullanan olgu temelli bir yöntemdir. Bu tasarımda advers olay gelişenlerdeki (olgular) aşılama odds'u olguların içinden geldiği toplumun aşılama odds'u ile karşılaştırılır. Aşı etkinliği çalışmalarında 'tarama yöntemi' (screening method) olarak da bilinen tasarımın en önemli özelliği olgu olmayanların bireysel verilerine gerek olmamasıdır (23,36). Bu tasarım tüm toplumun kontrol grubu olduğu bir eşleştirilmemiş olgu kontrol çalışması gibi düşünülebilir, geleneksel olgu kontrol çalışmasının tersine kontroller hem olguları hem de sağlamları içermektedir. Bu tasarımın uygulanabilmesi için toplumdaki aşı kapsayıcılığı verilerinin güvenilir olması gerekir. Rutin toplanan kapsayıcılık verilerinin genellikle karıştırıcıların kontrolüne izin verecek düzeyde toplanmaması da önemli bir kısıtlılıktır (23).

Birleşik Krallık'ta kuzeydoğu Thames bölgesinde yapılan bir çalışmada olgu kapsayıcılık tasarımı KKK aşısı ile otizm arasındaki ilişkiyi incelemek için kullanılmıştır. Bölgede KKK aşısı 1988'de uygulamaya girmiştir. Olgu grubu 1987'den sonra doğan otizm tanılı 389 çocuktan oluşmaktadır. Olguların ikinci doğum günleri itibarıyla KKK aşısı olma oranları, her doğum kohortlarındaki KKK aşı kapsayıcılığı 1987 ile 1995 arası dönemde karşılaştırılmıştır. Olgularda ve toplumdaki aşı kapsayıcılığı çok benzer bulunmuştur. Bu bulgu KKK aşısı ile otizm arasındaki ilişki olmadığı

lehinedir (15).

### 3.8. Ekolojik çalışmalar

Bir çalışmada bireysel maruziyetler sınıflandırılmadan grup düzeyindeki veriler kullanılıyorsa o çalışma ekolojik çalışma adını alır. Ekolojik tasarım kullanılarak farklı aşı kapsayıcılığı olan gruplarda advers olayların hızı veya sıklığı karşılaştırılarak aşı güvenliliği ile ilgili soruya yanıt aranabilir. Gruplar, farklı illerde yaşayanlar gibi mekansal olarak ya da aynı toplumun aşı programı öncesi ve sonrası gibi zamansal olarak belirlenebilir. Aşı güvenliliği değerlendirmesi için yürütülecek ekolojik çalışmaların yalnızca olguları içerecek şekilde tasarlanması daha yararlı olabilir. Ancak unutulmamalıdır ki ekolojik çalışmaların en önemli kısıtlılığı grup düzeyinde saptanan ilişkilerin bireysel düzeyde de tekrarlanıp tekrarlanmadığını değerlendirememesidir. Bu nedenle nedensel ilişkinin gösterilmesinde zayıf tasarımlardır (23). Farzedelim ki mevsimsel influenza aşı kapsayıcılığı yüksek olan toplumlarda anemi sıklığı daha yüksek bulunmuş olsun. Bu bulgu mevsimsel influenza aşısı olanların daha fazla anemi olduğunu göstermez. Bu kısıtlılık ekolojik yanılgı (ecologic fallacy) olarak bilinir (23).

Brezilya'nın Salvador şehrinde 16 Ağustos 1997'de hedef nüfus 1-11 yaş arası çocuklar olan, Urabe suşu içeren KKK aşısı ile kitlesel bağışıklama kampanyası başlatılmış ve iki haftada sonlandırılmıştır. Urabe-Mumps suşu kullanılan aşının daha önce aseptik menenjitte ilişkilendirilmiş olması nedeniyle, Mart-Ekim 1997 arasındaki olgularla bir ekolojik çalışma gerçekleştirilmiştir. Olgu sıklıkları, referans periyod olarak alınan aşı kampanyası öncesi 1997 yılının 10-33. epidemiyolojik haftası ile aşı kampanyası sonrası döneme denk gelen 34-43. epidemiyolojik haftalar arasında karşılaştırılmıştır. Referans periyotta toplam 10.403.912 kişi-haftada 29 aseptik menenjit olgusu varken; 34-35. haftada 904,688 kişi-haftada 3 aseptik menenjit olgusu bulunmuştur. Insidans hızı referans periyotta =  $29 / 10.403.912 = 0,278 / 100$  bin kişi-hafta ve 34-35. haftada ise =  $3 / 904.688 = 0,332 / 100$  bin kişi-hafta bulunmuştur. Insidans hızları oranı =  $0,332 / 0,278 = 1,19$  (%95 GA: 0,36-3,91)'dir. Otuz altıncı haftada ise 452.344 kişi-haftada 18 olgu görülmüştür.

Insidans hızı =  $18 / 452.344 = 3,97 / 100$  bin kişi-haftadır. Referans periyotla karşılaştırıldığında rölatif risk =  $3,97 / 0,278 = 14,28$  (%95 GA: 7,93-25,71) bulunmuştur (37).

Bu örnekte olduğu gibi aşı kampanyaları güçlü ekolojik çalışmalar yürütmek için iyi fırsatlardır. Ancak mevsimsellik ve diğer zamanla değişen karıştırıcı etkilerin düzeltilmesindeki kısıtlılık ekolojik tasarımların diğer bir zayıf yönüdür (23).

Sonuç olarak, Ruhsat öncesi dönemde tespit edilememiş nadir advers olaylara ilişkin endişelerin gözlemsel epidemiyolojik çalışma tasarımları ile giderilmesi veya doğrulanması gerekir. Ayrıca ruhsat öncesi belirlenen aşıya bağlı advers etkilerin boyutu da daha doğru ve kesin bir şekilde açıklanmalıdır. Bu

nedenle aşı güvenliliği çalışmalarının aşı programlarıyla eş zamanlı olarak yürütülmesi aşı programlarının ayrılmaz bir parçasıdır. Geleneksel kohort ve olgu kontrol çalışma tasarımları kullanılarak aşı ile advers olay arasında ilişki olup olmadığının gösterilmesinde karşılaşılan bazı zorlukları vardır. Advers olayın nadir görülmesi, aşı kapsayıcılığının yüksek olması ve aşılı ve aşısız grupların karşılaştırılabilir olmasının güçlüğü geleneksel çalışma tasarımlarına alternatif tasarımların geliştirilmesini gerektirmiştir. Aşı güvenliliği çalışmasında cevap aranan soruya ve mevcut veri kaynaklarına göre bu geleneksel ve alternatif tasarımlardan uygun olanın seçilmesi doğru çıkarımlar yapılabilmesi açısından zorunludur. Bu tasarımlar yürütülürken kısıtlılıkları, güçlü yönleri ve varsayımları mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Andrews N. Epidemiological designs for vaccine safety assessment: methods and pitfalls. *Biologicals*, 2012; 40(5): 389-92.
2. Andrews NJ. Statistical assessment of the association between vaccination and rare adverse events post-licensure. *Vaccine*, 2001; 20 (Suppl 1): 49-53.
3. Li R, Stewart B, Weintraub E. Evaluating efficiency and statistical power of self-controlled case series and self-controlled risk interval designs in vaccine safety. *J Biopharm Stat*, 2015; 1-8.
4. Baker MA, Lieu TA, Li L, Hua W, Qiang Y, Kawai AT, et al. A vaccine study design selection framework for the postlicensure rapid immunization safety monitoring program. *Am J Epidemiol*, 2015; 181(8): 608-18.
5. Jefferson T, Price D, Demicheli V, Bianco E; European Research Program for Improved Vaccine Safety Surveillance (EUSAFEVAC) Project. Unintended events following immunization with MMR: a systematic review. *Vaccine*, 2003; 21(25-26) :3954-60.
6. Cecinati V, Principi N, Brescia L, Giordano P, Esposito S. Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccin Immunother*, 2013; 09(5): 1158-62.
7. Nordin JD, Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind H, Lee GM, Naleway AL. Monovalent H1N1 influenza vaccine safety in pregnant women, risks for acute adverse events. *Vaccine*, 2014; 32(39): 4985-92.
8. Greene SK, Kulldorff M, Yin R, Yih WK, Lieu TA, Weintraub ES, et al. Near real-time vaccine safety surveillance with partially accrued data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2011; 20(6): 583-90.
9. Wilson K, Hawken S, Kwong JC, Deeks S, Crowcroft NS, Van Walraven C, et al. Adverse events following 12 and 18 month vaccinations: a population-based, self-controlled case series analysis. *PLoS One*, 2011; 6(12): e27897.
10. dos Santos Silva I. *Cancer epidemiology: principles and methods*. International Agency for Research on Cancer. Geneva: World Health Organization, 1999.
11. Gordis L. *Epidemiology (Fifth edition)*. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2009.
12. Glanz JM, McClure DL, Xu S, Hambidge SJ, Lee M, Kolczak MS, et al. Four different study designs to evaluate vaccine safety were equally validated with contrasting limitations. *J Clin Epidemiol*, 2006; 59(8): 808-18.

13. Shui IM, Baggs J, Patel M, Parashar UD, Rett M, Belongia EA, et al. Risk of intussusception following administration of a pentavalent rotavirus vaccine in US infants. *JAMA*. 2012; 307(6): 598-604.
14. Irving SA, Kieke BA, Donahue JG, Mascola MA, Baggs J, DeStefano F, et al. Trivalent inactivated influenza vaccine and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol*, 2013; 121(1): 159-65.
15. Taylor B, Lingam R, Simmons A, Stowe J, Miller E, Andrews N. Autism and MMR vaccination in North London; no causal relationship. *Mol Psychiatry*, 2002; 7 (Suppl 2) :7-8.
16. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdès V, Vukusic S; Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group*. *N Engl J Med*, 2001; 344(5): 319-26.
17. France EK, Glanz JM, Xu S, Davis RL, Black SB, Shinefield HR, et al. Safety of the trivalent inactivated influenza vaccine among children: a population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2004; 158(11): 1031-6.
18. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, Martin D, McMahon-Walraven CN, Platt R, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med*, 2014; 370(6): 503-12.
19. Rowhani-Rahbar A, Klein NP, Lewis N, Fireman B, Ray P, Rasgon B, et al. Immunization and Bell's palsy in children: a case-centered analysis. *Am J Epidemiol*, 2012; 175(9): 878-85.
20. Fine PE, Chen RT. Confounding in studies of adverse reactions to vaccines. *Am J Epidemiol*, 1992; 136(2): 121-35.
21. France EK, Glanz J, Xu S, Hambidge S, Yamasaki K, Black SB, et al. Team. Risk of immune thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella immunization in children. *Pediatrics*, 2008; 121(3): e687-92.
22. Weldelessie YG, Whitaker HJ, Farrington CP. Use of the self-controlled case-series method in vaccine safety studies: review and recommendations for best practice. *Epidemiol Infect*, 2011; 139(12): 1805-17.
23. Farrington CP. Control without separate controls: evaluation of vaccine safety using case-only methods. *Vaccine*, 2004; 22(15-16): 2064-70.
24. Asghar Z, Coupland C, Siriwardena N. Influenza vaccination and risk of stroke: Self-controlled case-series study. *Vaccine*, 2015; 33(41): 5458-63.
25. Qian L, Tseng HF, Sy LS, Jacobsen SJ. Confounder adjustment in vaccine safety studies: comparing three offset terms for case-centered approach. *Vaccine*, 2013; 31(2): 431-5.
26. Fireman B, Lee J, Lewis N, Bembom O, van der Laan M, Baxter R. Influenza vaccination and mortality: differentiating vaccine effects from bias. *Am J Epidemiol*, 2009; 170(5): 650-6.
27. Hekimoğlu CH. Aşı epidemiyolojisi: Aşı etkililiği için epidemiyolojik çalışma tasarımları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2016; 73(2): 161-74.
28. Klein NP, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, Baxter al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*, 2010; 126(1): e1-8.
29. Tseng HF, Liu A, Sy L, Marcy SM, Fireman B, Weintraub E, et al. Safety of zoster vaccine in adults from a large managed-care cohort: a Vaccine Safety Datalink study. *J Intern Med*, 2012; 271(5): 510-20.
30. Baxter R, Lewis E, Fireman B, DeStefano F, Gee J, Klein NP. Case-centered Analysis of Optic Neuritis After Vaccines. *Clin Infect Dis*, 2016. pii: ciw224.
31. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol*. 1991; 133(2): 144-53.
32. Suissa S, Delaney JA. The case-crossover study design in pharmacoepidemiology. *Stat Methods Med Res*, 2008; 9(1): 1-13.
33. Suissa S. The case-time-control design. *Epidemiology*, 1995; 6(3): 248-53.
34. Hernández-Díaz S, Hernán MA, Meyer K, Werler MM, Mitchell AA. Case-crossover and case-time-control designs in birth defects epidemiology. *Am J Epidemiol*, 2003 Aug 15; 158(4): 385-91.
35. Kawai A, Li L, Andrade S, Nguyen M, Selvan M, Lin N, et al. Influenza vaccines and birth outcomes. [http://www.mini-sentinel.org/work\\_products/PRISM/Mini-sentinel\\_PRISM\\_Influenza-Vaccines-and-Birth-Outcomes-Protocol.pdf](http://www.mini-sentinel.org/work_products/PRISM/Mini-sentinel_PRISM_Influenza-Vaccines-and-Birth-Outcomes-Protocol.pdf). 25 Şubat 2013. Published February 25, 2013. Erişim 18 Mayıs 2016.
36. Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol*, 1993; 22(4): 742-6.
37. Dourado I, Cunha S, Teixeira MG, Farrington CP, Melo A, Lucena R, et al. Outbreak of aseptic meningitis associated with mass vaccination with a urabe-containing measles-mumps-rubella vaccine: implications for immunization programs. *Am J Epidemiol*, 2000; 151(5): 524-30.