

Aşı epidemiyolojisi: Aşı etkililiği için epidemiyolojik çalışma tasarımları

Vaccine epidemiology: Epidemiologic study designs for vaccine effectiveness

Can Hüseyin HEKİMOĞLU¹

ÖZET

Yeterli etkinliği gösterilmiş ve lisans almış bir aşının bir toplumda uygulanmasıyla ilgili hastalıktan korunma düzeyi ideal olmayan saha koşullarında, gözlemsel epidemiyolojik çalışmalarla belirlenen 'aşı etkililiği' ile ölçülür. Toplumda ilgili hastalık insidandaki azalmanın uygulanan aşılamadan mı, aşılama dışındaki nedenlerden mi kaynaklandığının belirlenmesi için, aşı etkililiği süreyansın bir parçası olarak rutin izlenmelidir. Bu nedenle aşı etkililiği çalışmaları halk sağlığı eylemleri için önemli bir role sahiptir. Kohort ve olgu kontrol çalışmaları gibi klasik gözlemsel epidemiyolojik çalışmalara alternatif olarak geliştirilen çeşitli çalışma tasarımları da aşı etkililiğini belirlemek için kullanılabilir. İlgili aşı ve hastalığa ve mevcut olanaklara göre kohort ve olgu kontrol çalışmalarının yanı sıra indirekt kohort yöntemi, test negatif olgu kontrol tasarımı, olgu olgu çalışması, tarama yöntemi, hane halkı temas çalışması gibi alternatif tasarımlardan uygun olan kullanılarak aşı etkililiği belirlenebilir. Bu tasarımlardan başka olgu kohort çalışması, iç içe olgu-kontrol çalışması, insidans yoğunluğu olgu kontrol tasarımı gibi farklı alanlarda kullanılmakta olan tasarımlar da aşı etkililiğini belirlemek için seçilebilecek tasarımlar arasındadır. Ancak bu tasarımların hiç birinin mükemmel olmadığı ve çeşitli genel varsayımların yanı sıra tasarıma göre farklı varsayımlar altında yürütülmeleri gerektiği unutulmamalıdır. Gerekli varsayımların yerine getirilmediği ölçüde aşı etkililiği tahmini gerçek değerinden uzaklaşır. Aşılı veya aşısız gruptaki atak

ABSTRACT

Protection level against a disease of interest by application of a licenced vaccine whose effectiveness has been proved in a population is measured by "vaccine effectiveness" which is determined with observational epidemiological studies conducted under non-ideal field conditions. For determination of whether decrease in incidence of related disease in a population is due to vaccination or other reasons rather than vaccination, vaccine effectiveness should be monitored as a routine part of the surveillance. Therefore, vaccine effectiveness studies play an important role in public health actions. Various other study designs that are developed as an alternative to classical observational epidemiological studies such as cohort and case-control studies can also be used in determination of vaccine effectiveness. In accordance with related vaccine and disease and current facilities, vaccine effectiveness can be determined by using appropriate one of the alternative designs such as indirect cohort method, test-negative case-control design, case-case study, the screening method, household contact study, as well as cohort and case-control studies. Additionally, study designs which are used in other fields such as case-cohort study, nested case-control study, incidence density case-control design are among the designs that can be chosen for determination of vaccine effectiveness. However, it should be remembered that none of them is perfect and they should be performed under different assumptions related with each design, as well as various general assumptions. How necessary assumptions are not fulfilled, estimation of vaccine effectiveness will go far from its actual value. Any

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Epidemiyoloji Bilim Dalı, İZMİR



İletişim / Corresponding Author : Can Hüseyin HEKİMOĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Epidemiyoloji Bilim Dalı, İZMİR

Tel : +90 542 247 07 18

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

Geliş Tarihi / Received : 25.11.2015

Kabul Tarihi / Accepted : 19.02.2016

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2016.28482

Hekimoglu CH. Aşı epidemiyolojisi: Aşı etkililiği için epidemiyolojik çalışma tasarımları. Turk Hij Den Biyol Derg, 2016; 73(2): 161-74.

hızını olduğundan daha az veya daha fazla gösteren herhangi bir faktör aşı etkililiği tahmininde taraf tutmaya yol açar. Bu faktörlerin tasarım aşamasında veya analiz sırasında mümkün olduğunca kontrol edilmesi gerekir. Aşı etkililiği tahminlerinin yanıltıcı olmaması için uygun tasarımın seçilmesi ve seçilen tasarıma göre gereken varsayımlar, olası taraf tutma kaynakları ve karıştırıcılar çalışmanın planlama aşamasında ve çalışma sonuçları yorumlanırken mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Aşı etkililiği, aşı epidemiyolojisi, çalışma tasarımları

factor that shows attack rate in vaccinated or unvaccinated groups less or more than its actual value leads to bias in estimating vaccine effectiveness. These factors should be controlled as much as possible in phase of design or during analysis. For vaccine effectiveness estimation not to be misleading; an appropriate study design should be selected and necessary assumptions in accordance with the selected design, potential bias sources and confounders should be taken into account in planning phase of the study and while study results are being interpreted.

Key Words: Vaccine effectiveness, vaccine epidemiology, study designs

GİRİŞ

Günümüzde hastalıkların önlenmesinde en başarılı girişimlerden biri aşılamadır. Aşı ile hedeflenen hastalıktan korunma düzeyini ifade eden 'aşı etkisi', girişimsel ve gözlemsel epidemiyolojik çalışmalarla belirlenir (1-3). Aşı etkisi aşılananlarda aşılanmayanlara göre ilgili hastalık insidansındaki azalma yüzdesi ile hesaplanır. Bu yüzde girişimsel bir çalışmayla belirlendiyse 'aşı etkinliği', gözlemsel bir çalışmayla belirlendiyse 'aşı etkililiği' elde edilir. Girişimsel çalışmalar genellikle kısıtlı örnek büyüklüğü ile yürütülen faz 3 çalışmaları oldukları için, aşı etkinliği ile yalnızca aşı bireylerdeki 'direkt etki' gösterilebilmektedir. Eskiden 'saha etkinliği' olarak bilinen aşı etkililiği ise zaten yeterli etkinliği gösterilmiş olan aşının, aslında kendisinin değil, bir toplumda uygulanmasının ilgili hastalıktan ne kadar koruduğunu göstermektedir. Aşı etkililiği aşının aşılanmadaki direkt etkisine ek olarak aşılanmanın toplumda uygulandığında hastalık bulaşını azaltmasından kaynaklanan 'indirekt etki'yi de göstermektedir. Yüksek bir aşı etkililiği, aşı etkinliği ve aşı kapsayıcılığının yüksek olmasının yanı sıra uygun koşullarda ve doğru bir aşı uygulaması ile ilişkilidir (4-6).

Bir toplumda uygulamaya giren aşının artan kapsayıcılığı ile birlikte hastalık insidansında

gözlenen azalmanın aşı uygulanmasından mı, aşı dışı nedenlerden mi kaynaklandığının ayırımının yapılabilmesi için, aşı etkililiği hastalık süreyansının bir parçası olarak izlenmelidir. Bu nedenle girişimsel çalışmalara göre daha ucuz ve basit olan gözlemsel aşı etkililiği çalışmaları halk sağlığı eylemlerini planlamada çok önemli bir yer tutar (2, 5). Aşı etkililiğinin belirlenmesi için klasik gözlemsel çalışmalara alternatif olarak geliştirilen çeşitli epidemiyolojik çalışma tasarımları da bulunmaktadır (7-14). Bu yazıda aşı etkililiğinin belirlenmesinde kullanılan epidemiyolojik çalışma tasarımlarına değinilmiştir.

1. AŞI ETKİLİLİĞİ ÇALIŞMALARINDA VARSAYIMLAR

Aşı etkililiğini belirlemek amacıyla tasarlanan çalışmalar çeşitli varsayımlar altında yürütülür. Bu varsayımların ihlali durumunda aşı etkililiği tahmini karıştırıcılık (confounding) ve taraf tutmadan (bias) etkilenir (4-6). Greenwood ve Yules aşı çalışmalarında yapılan çıkarımların geçerli olabilmesi için üç temel koşul belirlemişlerdir.

1) İlk varsayım, çalışmalardaki aşı ve aşısız bireylerin aşılanma durumu dışında sonuca etkisi olan diğer tüm özelliklerinin benzer olduğu

varsayımdır (15). Karşılaştırılan gruplarda özellikle hastalığa duyarlılığın eşit olduğu varsayılır. Örneğin aşıllılar ve aşısızlar arasında hastalığa karşı doğal bağışıklık seviyeleri farklı olduğunda, bu varsayım yerine getirilmemiş olur. Böyle bir durum bir aşı serolojik testlerle ilgili hastalığa duyarlı olduğu tespit edilen bireylere uygulanıyor, bağışık olan bireyler aşılanmıyorsa görülebilir.

2) İkinci varsayım, aşı ve aşısız gruplarda enfeksiyona maruziyet olasılıklarının aynı olduğudur. Örneğin aşılanan grubun temas sıklığı aşılanmayan gruba göre daha fazla olduğunda, bu varsayım yerine getirilemez ve aşı etkililiği gerçek değerinden daha düşük tahmin edilir. Böyle bir durum bir aşı yalnızca ilgili hastalık etkeniyle karşılaşma açısından yüksek risk grubunda olanlara uygulanıyorsa görülebilir. Bu varsayım karşılanmadığında enfeksiyona maruziyet düzeyini de dikkate alan bulaş olasılığı ve sekonder atak hızı gibi koşullu ölçütlerle aşı etkililiği daha az taraf tutma ile tahmin edilebilir.

3) Son varsayım ise bireylerin aşı olma olasılıklarının ilgili hastalığın gelişme riskinden bağımsız olduğudur. Aşılama için hedef gruptaki bireyler hastalık gelişimi için daha yüksek olasılığa sahip olduklarında bu varsayım ihlal edilmiş olur. Örneğin influenza ve pnömokok aşıları için hedef grup altta yatan hastalığı olanlardır ve bu bireyler daha ciddi hastalık gelişimi için yüksek risk altındadırlar. Bu durumda ciddi hastalık gelişme riski yüksek olan bu grubun aşılanma olasılıkları ciddi hastalık gelişme risklerinden bağımsız olmadığı için, aşının ciddi hastalık gelişimini önlemedeki etkililiğinin tahmininde 'endikasyona göre karıştırıcılık' (confounding by indication) söz konusudur (6, 15).

Aşı etkileri hesaplanırken kullanılan formüller, bireylerin toplumda 'random' olarak karşılaştığı ve aşının toplumdaki bireylere 'random' olarak uygulandığı varsayımıyla uygulanır. Ancak gözlemsel çalışmalarda aşılananlar ve aşılanmayanlar girişimsel çalışmalarda olduğu gibi randomizasyonla araştırmacı tarafından değil, araştırmacıdan bağımsız olarak

rutin uygulamayla belirlendikleri için; bu varsayımlar genellikle karşılanamaz. Gerçekte aşıllılar ve aşısızlar pek çok özellikleri açısından genellikle birbirlerinden farklıdırlar. Bu nedenle aşı etkililiği tahmini; yaş, kreşte olma, sağlık hizmeti arama davranışı, fonksiyonel durum, ekonomik düzey, altta yatan hastalıklar gibi karıştırıcılardan etkilenebilir. Aşılanma durumu, hastalık durumu ve muhtemel karıştırıcıların yakalanmasının aşı ve aşısız grupta benzer olmaması halinde ortaya çıkacak taraf tutma aşı etkililiği tahminlerinin geçerliliğini azaltacaktır. Bu nedenle bu çalışmalarda yapılan tahminler aşı ve aşısız grupta aşılanma durumu, hastalık durumu ve ilgili karıştırıcıların yakalanmasının benzer olduğu varsayımı sağlandığında geçerli kabul edilmelidir. Bu formüller aşılların toplumda homojen olarak dağıldığının yanı sıra aşının aşıllarda 'ya hep ya hiç' etkiye sahip olduğu varsayımına dayanmaktadır. Ya hep ya hiç varsayımına göre; bir aşı etkililiği %95 ise aşılama ile tam aşılların %95'inde ilgili hastalık tamamen önlenir ve kalan %5'inde herhangi bir koruma sağlanmaz. Aslında tam korunma olmayan aşıllarda 'hiç korunma' değil, 'bir miktar' korunma olacaktır. Bu 'sızdıran aşı etkisi' (leaky vaccine effect) gözlemsel çalışmalarda göz ardı edilir. Aşı etkililiği çalışmalarındaki bu genel varsayımların yanında çalışma tasarımına göre farklı varsayımların da yerine getirilmesi gerekir. Aşı etkililiği çalışmalarının tasarlanmasında ve sonuçlarının yorumlanmasında bu varsayımlar mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Aksi takdirde aşı etkililiği tahminlerinin yanıltıcı olabileceği unutulmamalıdır (4, 16-18).

2. OLASI TARAF TUTMA KAYNAKLARI

Aşı etkililiği çalışmalarında yukarıda bahsedilen varsayımlar yerine getirilmediği ölçüde tahminler gerçek değerinden uzaklaşır. Aşılı veya aşısız gruptaki atak hızını olduğundan daha az veya daha fazla gösteren herhangi bir etmen aşı etkililiği tahmininde taraf tutmaya yol açar. Yani aşının etkililiği gerçekte olduğundan daha fazla veya daha azmış gibi bulunabileceği gibi, aslında koruyucu etkisi olan

bir aşı etkili değilmiş veya koruyucu etkisi olmayan bir aşı etkisizmiş gibi de bulunabilir. Gözlemsel aşı etkililiği çalışmalarının tasarım aşamasında veya analizi sırasında etkisi en aza indirilmesi gereken pek çok taraf tutma kaynağı ve karıştırıcı faktör vardır (5, 19).

2.1. Olgu Tanımı

Diğer epidemiyolojik çalışmalarda olduğu gibi gözlemsel aşı etkililiği çalışmalarında da olgu tanımının duyarlılığı ve özgüllüğünün %100 olması istenir. Olgu tanımının duyarlılığı arttıkça aşı etkililiği tahmininin de keskinliği artar. Ancak aşı etkililiğinin nokta tahmini olgu tanımının duyarlılığının düşük olmasından, aşı ve aşısız gruplarda duyarlılık eşit olduğu sürece, çok fazla etkilenmez. Örneğin boğmaca aşısı olanlar, genellikle aşısız olanlara göre daha hafif bir hastalık geçirecekleri için olgu tanımını karşılamayacaklardır. Bu durumda aşı grubunda boğmaca olanlar gerçekte olduğundan daha az bulunur ve dolayısıyla aşı etkililiği olduğundan fazla tahmin edilir. Bu tahmin aslında boğmacayı önlemede aşı etkililiği değil, klinik olarak şiddetli boğmacayı önlemede aşı etkililiğidir (5).

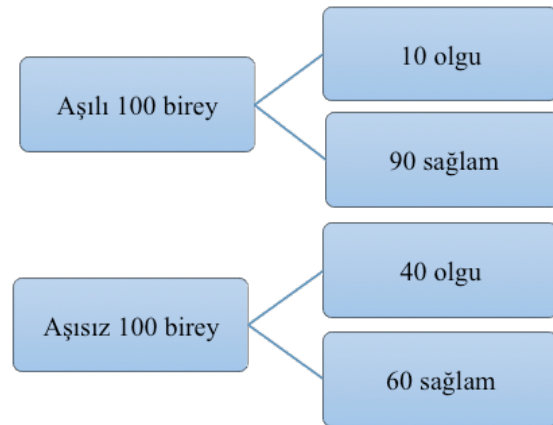
Olgu tanımının özgüllüğü ise aşı etkililiği tahmininde duyarlılığa göre daha önemlidir. Başka hastalıkları olanların olgu olarak yanlış sınıflandırılması, aşı grubunda atak hızını aşısız gruba göre daha fazla artırır. Çünkü aşı grubunda daha az gerçek olgu olması beklenir. Bu durum aşı etkililiğinin gerçek değerinden daha düşük tahmin edilmesine neden olur. Hastalık ne kadar nadir görülüyorsa ve olgu olarak yanlış sınıflandırılan hastalığın insidansı ne kadar yüksekse, aşı etkililiği de o kadar düşük tahmin edilecektir. Böyle bir taraf tutma olgu tanımının duyarlılığı azaldıkça da artacaktır (5, 19-21).

Şekil 1'de aşı ve aşısız 100'er kişilik iki gruptaki olgu sayıları görülmektedir. Aşı grubunda 10 ve aşısız grupta 40 olgu vardır. Bu örnekte olgu tanımının duyarlılığının ve özgüllüğünün %100 olduğunu kabul edelim. Aşı grubundaki insidans $10 / 100 = 0,1$ ve aşısız

gruptaki insidans ise $40 / 100 = 0,4$ 'tür. Rölatif risk $0,1 / 0,4 = 0,25$ ve aşı etkililiği ise $1 - 0,25 = 0,75$ (%75) bulunur. Duyarlılık ve özgüllük %100'den düşük olduğunda tespit edilecek olgu sayıları aşağıdaki formülle hesaplanabilir (22).

Tespit edilecek olgu sayısı = (gerçek olgu sayısı x duyarlılık) + [(gerçek sağlam sayısı x (1 - özgüllük)]

Aynı örnekte, iki grupta da olgu tanımı için duyarlılık %80 ve özgüllük %90 olsaydı; o zaman aşı grubunda $(10 \times 0,8) + (90 \times 0,1) = 8 + 9 = 17$ olgu ve aşısız grupta $(40 \times 0,8) + (60 \times 0,1) = 32 + 6 = 38$ olgu tespit edilecekti. Aşı grubunda insidans $17 / 100 = 0,17$ ve aşısız grupta insidans $38 / 100 = 0,38$ olacaktı. Bu durumda rölatif risk $0,17 / 0,38 = 0,44$ ve aşı etkililiği $1 - 0,44 = 0,56$ (%56) bulunurdu. Duyarlılığın %80 ve özgüllüğün %90'a gerilediği bu durumda, aşı etkililiği gerçek değerinden daha düşük bulunmuştur. Bir de özgüllüğün daha fazla azaldığı başka bir durum düşünelim. Eğer olgu tanımı için duyarlılık %90 ve özgüllük %80 olsaydı; bu sefer aşı grubunda $(10 \times 0,9) + (90 \times 0,2) = 9 + 18 = 27$ ve aşısız grupta $(40 \times 0,9) + (60 \times 0,2) = 36 + 12 = 48$ olgu saptanacaktı. Bu durumda aşı grubunda insidans $27 / 100 = 0,27$ ve aşısız grupta insidans $48 / 100 = 0,48$ bulunurdu. Rölatif risk $0,27 / 0,48 = 0,56$ ve aşı etkililiği $1 - 0,56 = 0,44$ (%44) olurdu. Örneklerde görüldüğü gibi duyarlılık ve özgüllük azaldığında aşı etkililiği tahmini olduğundan daha düşük bulunmuş



Şekil 1. Aşı ve aşısız iki gruptaki olgu sayıları

ve özgüllüğün duyarlılığa göre daha fazla azalması aşı etkililiği tahmininde daha fazla taraf tutmaya neden olmuştur. Bu nedenle, çalışmalarda bulunan farklı aşı etkililiği tahminlerini yorumlarken çalışmalardaki olgu tanımlarının duyarlılık ve özgüllüklerinin göz önünde bulundurulması önemlidir.

2.2. Olgu Yakalama

Randomize kontrollü çalışmalarda özellikle hastalık durumunu belirleyen gözlemcinin bireylerin aşılama durumu açısından kör tutulması ile olgular aşılama durumundan bağımsız olarak değerlendirilir ve böylece olgu yakalamada taraf tutma azaltılabilir. Gözlemsel çalışmalarda ise aşı ve aşısız bireyler kendi kendilerine seçilmiş gruplardır ve bu grupların sağlık hizmetlerine erişiminin eşit olmaması halinde aşı ve aşısız gruplarda olgu yakalama da farklı oranlarda olur. Örneğin aşılar sağlık hizmetlerine daha fazla erişebildikleri için aşılanmış, aşısızlar ise zaten sağlık hizmetlerine erişemedikleri için aşılanmamış olabilirler. Bu durumda aşılar arasında daha fazla olgu yakalanmış olabilir ve aşı etkililiği ise gerçekte olduğundan daha az bulunabilir. Ayrıca daha ağır klinik belirtileri olan olgular daha fazla yakalanıyor ve daha hafif klinik belirtileri olanların tanısı atlanıyor olabilir. Bu durumda aşılarında büyük olasılıkla daha hafif bir klinik gözleneceğinden, atak hızı olduğundan az ve aşı etkililiği olduğundan fazla bulunur. Aşılar arasında olguların daha az yakalanması, örneğin hekimin aşılarının tam olduğunu bildiği çocuklarda boğmaca, kızamık gibi hastalıkları atlaması durumunda meydana gelir (20, 21, 23).

Birleşik Krallık'taki bir boğmaca salgını incelemesinde olası olgu kriterlerini karşılayan 90 çocuğun yalnızca 31'inin bildirildiği ve yalnızca bildirilen olgular çalışmaya alındığında aşı etkililiğinin %88 olduğu bulunmuştur. Olası olgular da çalışmaya dahil edilginde ise aşı etkililiği %75 bulunmuştur. Olası olgu kriterlerini karşılamayan, en az iki hafta öksürük nöbetleri olan tüm çocuklar çalışmaya dahil edildiğinde ise aşı etkililiği tahmininin %68'e gerilediği

görülmüştür. Yazar aşılanmış olduğu bilinen çocukların daha az tanı alıp daha az bildirildiğine dikkat çekmiştir (24). Bu nedenle aşı etkililiği çalışmalarında en doğru aşı etkililiği tahminini yapabilmek için olgu yakalama hızı aşı ve aşısız gruplarda eşit olmalıdır.

2.3. Aşılama Durumunun Tespiti

Aşılı olguların aşısız olarak yanlış sınıflandırılmasıyla aşısızlardaki atak hızı artarken, aşıllardaki atak hızı azalacaktır. Bu durumda aşı etkililiği gerçekte olduğundan yüksek bulunur. Tersine aşısız olgular aşı olarak yanlış sınıflandırıldığında, aşıllarda atak hızı artarken, aşısızlarda atak hızı azalacaktır. Bu durumda ise aşı etkililiği tahmini olduğundan düşük bulunur. Ailelerin çocuklarının aşılama durumlarını hatırlamalarının aşı kapsayıcılığının olduğundan fazla tahmin edilmesi yönünde olduğu görülmüştür. Yazılı kayıtlardan aşılama durumu tespit edildiğinde ise aşı kapsayıcılığı olduğundan daha az tahmin edilebilir. Tam koruyuculuk için birden fazla doz aşılama gereken durumlarda uygulanan aşı dozları da bilinmelidir. Tam doz aşılamanın da bir miktar koruyuculuk olduğu ön görülüyorsa, bu durum analizde ayrıca ele alınmalı ve eksik aşıllardaki aşı etkililiği ayrıca belirlenmelidir. Eğer eksik aşılar aşısız olarak değerlendirilirse, aşısızlardaki atak hızı düşer ve aşı etkililiği olduğundan daha az tahmin edilir. Eksik aşılar tam aşı olarak değerlendirildiğinde ise aşıllardaki atak hızı artar ve aşı etkililiği yine olduğundan daha az tahmin edilir. Bu nedenle tam aşılanmanın etkililiği değerlendirilecekse eksik aşılar dışlanmalı ve tam aşılar ile aşısızlar karşılaştırılmalıdır. Benzer şekilde aşılama durumu bilinmeyenler, aşı veya aşısız olarak kabul edilmemeli ve analizde yer almamalıdır (5, 19, 20, 25).

2.4. Grupların Karşılaştırılabilirliği

Gözlemsel çalışma tasarımlarında genellikle aşılar aşısızlardan aşılama ile ilişkili kişisel tercih, aşı kontrendikasyonuna sahip olma gibi özellikler açısından farklıdır. Eğer bu farklılıklar hem aşılama

hem de ilgili hastalığın gelişimi ile ilişkili ise o zaman karıştırıcılık nedeniyle aşı etkililiği tahmininde taraf tutulmuş olur. Örneğin aşısızlar daha düşük sosyo ekonomik düzeye sahip ve bu nedenle daha kötü beslenen ve hastalığa daha duyarlı bir göçmen grup olabilir. Gruplar arasındaki farklı özelliklerin bir kısmı araştırmacı tarafından fark edilebilir ve tasarım veya analiz aşamasında bu farklılıkların etkisi kontrol edilebilir. Ancak yine de fark edilmeyen veya ölçülmemiş farklılıkların sonuçların geçerliliğini azaltabileceği unutulmamalıdır.

Aşı etkililiği çalışmalarındaki en önemli karıştırıcı hastalığa maruziyettir. Hastalığa maruziyet düzeyi grupların, örneğin yaş ve yerleşim yeri dağılımları gibi, çeşitli özellikleri ilişkili olabilir. Aşılamanın indirekt etkileri hem aşı ve hem de aşısız gruplarda maruziyet olasılığını etkileyebilir ve bu etki gruplarda farklı büyüklükte olabilir. Bu nedenle aşı etkililiğini toplum düzeyinde tahmin eden çalışmalarda aşının 'random' olarak uygulanıp uygulanmadığı önemlidir. Eğer yüksek aşı kapsayıcılığına sahip grupların enfeksiyona maruziyet riski düşük ise, aşı etkililiği ilgili hastalığa maruz kalan bireylerdeki koruyuculuk düzeyini gösterir. Bu durumda toplumda aşılama durumunun kümelenmesi yanlış olarak yüksek aşı etkililiği tahminiyle sonuçlanır. Benzer şekilde düşük aşı kapsayıcılığı olan gruplar hastalığa daha fazla maruz kalabilirler ve bu durumda aşı etkililiği yanlış olarak düşük bulunabilir. Yaş ise hem önceden ilgili hastalığa maruz olma olasılığı hem de aşılama olasılığı ile ilişkili olabilir. Hastalığı geçirmekle veya aşılama ile erken yaşta gelişen bağışıklık zamanla azaldığında, yaş aşılama sonrası geçen zaman için bir göstergesi olabilir. Bu nedenle veriler dar yaş gruplarında ayrı ayrı analiz edilmeli veya yaşa göre standardize edilmelidir (5, 19, 20, 26).

Bir bireyin aşılama için bir sağlık kurumuna başvuruda bulunması genel olarak o kişinin kendi sağlığı açısından daha olumlu davranışlarda bulunduğu bir göstergesi olabilir. Bu bireyler kendi sağlıkları için yapılan öneriler doğrultusunda

hareket eden, daha yüksek öğrenim düzeyindeki bireyler olabilirler ve aynı zamanda herhangi bir nedenle hastaneye yatma ve ölme olasılıkları da daha düşük olabilir. Benzer şekilde, genel olarak sağlıkları açısından olumlu davranışlarda bulunmayan bireylerin aşılama için başvuruda bulunma olasılıkları daha düşük ancak hastaneye yatış veya ölme olasılıkları daha yüksek olabilir. Bu durum 'sağlıklı aşı etkisi' (healthy vaccine effect) olarak bilinir. Sağlıklı aşı etkisi nedeniyle aşılananlarda daha az hastalık gelişimi gözlenirken, aşısızlarda daha fazla hastalık gelişir ve aşının etkililiği bu durumda olduğundan daha fazla bulunur (6, 27). Bu nedenle gözlemsel aşı etkililiği çalışmalarında aşı ve aşısız grupların mümkün olduğunca karşılaştırılabilirliğinin sağlanması ve karıştırıcı faktörlerin göz önünde bulundurulması önemlidir.

3. AŞI ETKİLİLİĞİ İÇİN EPİDEMİYOLOJİK ÇALIŞMA TASARIMLARI

Aşı etkililiği kohort ve olgu kontrol çalışmaları gibi klasik gözlemsel epidemiyolojik çalışma tasarımlarının yanı sıra, bu klasik tasarımlardan türetilmiş alternatif aşı etkililiği çalışma tasarımlarıyla da belirlenebilir. Ayrıca olgu kohort çalışması (case-cohort study), iç içe olgu kontrol çalışması (nested case-control study), insidans yoğunluğu olgu kontrol tasarımı (incidence density case-control design) gibi farklı alanlarda kullanılmakta olan tasarımlar da aşı etkililiğini belirlemek için kullanılabilir (7-14, 28-32).

3.1. Kohort Çalışması

Kohort çalışmaları, ilgili hastalık için risk altındaki toplum ayrı olarak tanımlanabildiğinde aşı etkililiğini belirlemek için en uygun çalışma tasarımıdır. Kohort çalışmalarında aynı toplumdaki (kohort) aşı ve aşısız grupların hastalık gelişme riskleri (insidans) karşılaştırılır. Kohort genellikle bir okul, kreş, kurum vb. tabanlı olarak veya coğrafi olarak belirlenmiş bir alanda tanımlanır. Kohorttaki tüm bireylerin aşılama durumları ve sonra aşı ve aşısız gruplardaki

atak hızları belirlenerek rölatif risk hesaplanır. Aşı etkililiğini hesaplamada bu rölatif risk kullanılır. Aşı etkililiğini belirlemek için tasarlanan kohort çalışmaları genellikle retrospektif olarak yürütülür. Örneğin kurum, okul salgınlarında retrospektif kohort tasarımı sık kullanılır (4-6). Salgın incelemelerinin bir parçası olarak yürütülen kohort çalışmalarında taraf tutmayı azaltmak için 5 kriter tanımlanmıştır:

- 1) Çalışılan yaş gruplarında önemli ölçüde önceden hastalık aktivitesinin olmaması,
- 2) Hem aşıli hem de aşısız bireylerin çalışma grubuna dahil edilmesi,
- 3) Toplumda çalışılacak yaş grubunda yeterli sayıda kişi olması,
- 4) Yüksek atak hızı olması,
- 5) Mevcut aşı kayıtlarının iyi olması (33).

Salgın uzun süreli ise veya aşılama durumu salgın kontrol önlemlerine bağlı olarak salgın sırasında önemli ölçüde değişiyorsa o zaman kişi-zaman analizi gerekir (4).

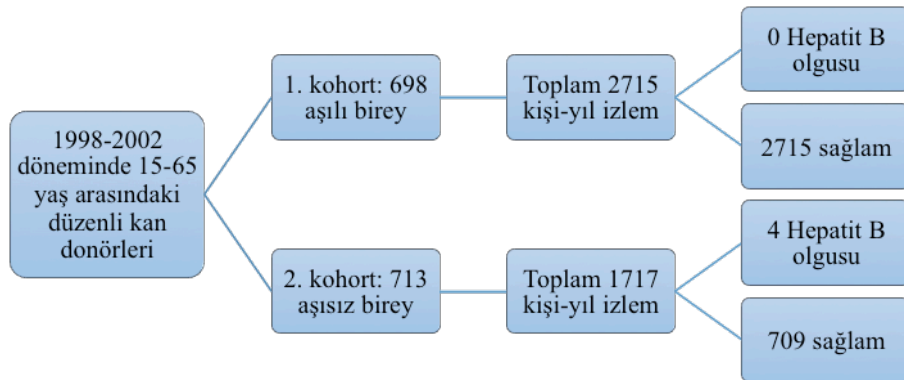
Şekil 2’de rekombinan hepatit B aşısının etkililiğinin belirlenmesi için Brezilya’da yürütülen bir retrospektif kohort çalışma tasarımı görülmektedir. Çalışmada 1998-2002 döneminde düzenli kan donörü olan 15-65 yaş arası bireyler kohortu oluşturmaktadır. Birinci kohortta 698 aşıli ve ikinci kohortta 713 aşısız birey bulunmaktadır. Aşıli kohort toplam 2.715 kişi-yıl, aşısız kohort ise 1.717 kişi-yıl izlenmiştir. İzlem süresince aşıli kohortta hiç hepatit B gelişimi

gözlemlenmezken, aşısız kohortta 4 hepatit B olgusu gelişmiştir. Aşıli kohorttaki insidans hızı 0,00 / 1.000 kişi-yıl, aşısız kohortta ise 2,33 / 1.000 kişi-yıl olarak bulunmuştur. Rölatif risk $0,00 / 2,33 = 0,00$ ve aşı etkililiği $1 - 0,00 = 1,00$ (%100,0 %95GA: %30,0-%100,0) olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmaya göre, rekombinant hepatit B aşısının hepatit B gelişimini önlemede etkililiği %100’dür (13).

3.2. Olgu Kontrol Çalışması

Aşı etkililiğini belirlemek için yürütülen olgu kontrol çalışmalarında, hastalananlar veya enfekte olanlar (olgular) arasındaki aşılama odds’u (aşıli/aşısız oranı) uygun kontrollerin aşılama odds’u ile karşılaştırılarak, aşılamanın odds ratio (OR)’su belirlenir ve bu OR kullanılarak aşı etkililiği hesaplanır. Çalışmaya alınan kontrollerin olguların içinden geldiği toplumun aşı kapsayıcılığını temsil ettiği varsayılır (4-6). Difteri, polio, tüberküloz gibi ‘olgu/enfeksiyon oranı’ düşük hastalıklar için aşı etkililiğini belirlemede olgu kontrol çalışmaları daha verimli ve pratik tasarımlar olabilirler. Atak hızı yüksek olduğunda, kümülatif insidans olgu kontrol çalışması için nadir hastalık varsayımı geçerli olmaz. Bu durumda olgu kohort veya insidans yoğunluğu olgu kontrol çalışması, nadir hastalık varsayımı gerektirmediği için, iyi bir alternatif olabilir (4).

Olgu kontrol çalışmalarındaki olgular toplumdaki olguların bir kısmıdır ve kontroller hasta olmayan toplumun tümünü değil bir örneğini yansıtır. Olgu

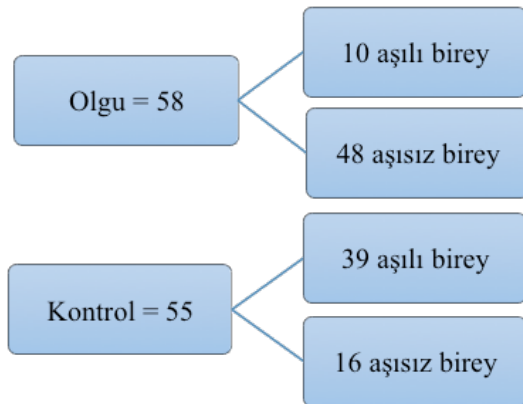


Şekil 2. Rekombinan hepatit B aşısının etkililiğinin belirlenmesi için yürütülen bir retrospektif kohort çalışma tasarımı (23)

kontrol çalışmalarında örnekleme kesri (sampling fraction) bilinmediğinden, aşı ve aşısız toplam nüfus hesaplanamaz ve bu nedenle atak hızlarına ulaşılamaz. Ancak nadir hastalıklar için OR yaklaşık olarak rölatif riske eşit olduğu için aşı etkililiği tahmini için kullanılabilir. Atak hızı $> \%10$ olduğu durumlarda ise OR kullanılarak hesaplanan aşı etkililiği tahmini yanlış olarak daha yüksek bulunur (4-6, 33).

Şekil 3'te maternal boğmaca aşılmasının yenidoğanlardaki etkililiğinin tahmin edildiği İngiltere ve Galler'de yürütülmüş bir olgu kontrol çalışma tasarımı görülmektedir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile doğrulanmış boğmaca tanısı olan < 8 haftalık bebekler olgu grubu, olguların aile hekimlerine kayıtlı olup olgudan sonra doğan ilk bebek ise kontrol grubu olarak alınmış ve gruplarda annenin gebelikte boğmaca aşısı olma odds'ları karşılaştırılmıştır. Çalışmadaki toplam 58 olgunun 10'unun ve 55 kontrolün 39'unun annesi gebeliğinde boğmaca aşısı olmuştur. Odds ratio $(10 \times 16) / (48 \times 39) = 0,085$ ve aşı etkililiği $1 - 0,085 = 0,915$ (%91,5) bulunmuştur. Bu çalışmaya göre, maternal boğmaca aşısının < 8 haftalık bebeklerde PCR ile doğrulanmış boğmacayı önlemede etkililiği %91,5'tir (14).

Aşı etkililiğinin belirlenmesi için olgu kontrol çalışmalarından köken alan ve birbirlerinden özellikle kontrollerin seçimi ile ayrılan çeşitli alternatif tasarımlar geliştirilmiştir: indirekt kohort tasarımı,



Şekil 3. Maternal boğmaca aşılmasının yenidoğanlardaki etkililiğinin tahmini için yürütülen bir olgu kontrol çalışma tasarımı (14)

test negatif olgu kontrol tasarımı, olgu olgu çalışması ve tarama yöntemi. Bu tasarımlar aşı etkililiği çalışmalarının genel varsayımlarına ek olarak tasarıma özel varsayımların da yerine getirildiği durumlarda uygulanmalıdır (4-14).

3.3. İndirekt Kohort Tasarımı (Broome Yöntemi)

İndirekt kohort tasarımı yalnızca serotip veya serogrupları olan etkenlerin aşılmasının etkililiğinin belirlenmesi için geliştirilmiştir. Etkenin aşı içeriğinde yer alan bir serotipiyle hastalık gelişenler olgu olarak çalışmaya alınırken, kontroller etkenin aşı içeriğinde yer almayan serotipleriyle hastalık gelişenlerdir. Böylece olgu ve kontroller arasındaki yakalamaya bağlı tutma kontrol edilmiş olur. Yöntem aşı kişilerin etkenin aşı içeriğinde yer alan tipleri dışındaki enfeksiyonlar için aşısızlarla aynı riske sahip olduğunu varsayar. Bu nedenle yöntemin uygulanabilmesi için etkenin aşı içeriği dışında kalan tiplerine karşı aşının çapraz koruyuculuğunun olmaması gerekir. Ayrıca aşılama ile etkenin aşı içeriği dışında kalan tipleri ile hastalık gelişme riski de artmamış olmalıdır (4, 6, 34). Örneğin influenza aşılmasının değerlendirilmesinde bu yöntem uygun değildir. Çünkü influenza aşısı içeriğinde yer almayan influenza tiplerine karşı da aşının bir miktar koruyuculuğu olabilir (35). Bu yöntemde örneğin tüm invaziv pnömokokal hastalık (IPH) olguları bir kohort gibi düşünülerek, aşı ve aşısızlar olarak iki kola ayrılmazlar. Klasik olgu kontrol tasarımında olduğu gibi etkenin aşı içeriğinde yer alan ve aşı içeriği dışında kalan serotipleri ile hastalık gelişenler arasındaki aşılama durumları (odds'ları) karşılaştırılarak elde edilen OR kullanılarak aşı etkililiği hesaplanır (4, 6, 34).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 7 valanlı konjuge pnömokok aşısının (KPA-7) 2-59 aylık çocuklarda etkililiğinin değerlendirildiği bir çalışmada yaklaşık 3,5 yıllık IPH sürveyansı verileri kullanılmıştır. Çalışmada KPA-7'nin içeriğinde yer alan serotipler (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) ile IPH gelişen çocuklar olgu grubunu oluştururken, bu serotipler dışındaki

serotiplerle IPH gelişen çocuklar ise kontrol grubunu oluşturmuştur. En az bir doz KPA-7 ile aşılanmış olan çocuklar aşı kabul edilerek, toplam 153 olgunun 74'ünün ve 919 kontrolün 825'inin aşı olduğu tespit edilmiştir. Odds ratio $(74 \times 94) / (79 \times 825) = 0,106$ ve aşı etkililiği $1 - 0,106 = 0,894$ (%89,4) bulunmuştur. Bu çalışmaya göre, KPA-7'nin 2-59 aylık çocuklarda KPA-7'nin içeriğinde yer alan serotiplerle IPH gelişimini önlemede etkililiği %89,4'tür (8).

3.4. Test Negatif Olgu Kontrol Tasarımı

Test negatif olgu kontrol tasarımında ilgili hastalığın tanısı için laboratuvar test sonucu negatif olan klinik olgular kontrol, pozitif olanlar ise olgu olarak alınır. Böylece sağlık hizmetlerine erişim farklılığından kaynaklanan olgu yakalamadaki taraf tutma engellenmiş olur. Yöntem kontrollerdeki hastalıkların ilgili aşından etkilenmediğini varsayar. Ayrıca bu yöntem söz konusu laboratuvar testinin duyarlılığının yüksek olduğunu kabul eder ve yalancı negatiflikleri de yok sayar (misclassification bias) (6, 36). Son yıllarda özellikle sentinel sürveyans verileri kullanılarak influenza aşı etkililiği izleminde test negatif olgu kontrol tasarımı sık kullanılmaktadır. Sentinel influenza sürveyansı kapsamında influenza benzeri semptomu olanlardan influenza için test edilmek üzere alınan örneklerinde influenza testi pozitif saptananlar olgu iken, negatif saptananlar kontrol olarak alınır (37-40).

İspanya'da rotavirus aşısının 3-59 aylık çocuklarda etkililiğini belirlemek için yapılan bir çalışmada akut gastroenterit tablosu olan ve dışkıda rotavirus antijeni bakılan çocuklar test sonucuna göre olgu ve kontrol gruplarına ayrılmıştır. Dışkıda rotavirus antijeni pozitif tespit edilen (olgu) 756 bireyin 45'inin aşı, 711'inin aşısız; negatif tespit edilen (kontrol) 6.036 bireyin 1.094'ünün aşı, 4.942'sinin aşısız olduğu saptanmıştır. Odds ratio $(45 \times 4.942) / (711 \times 1.094) = 0,285$ ve aşı etkililiği $1 - 0,285 = 0,715$ (%71,5) bulunmuştur. Bu çalışmaya göre, rotavirus aşısının 3-59 aylık çocuklarda rotavirusa bağlı akut gastroenterit gelişimini önlemede etkililiği %71,5'tir (10).

3.5. Olgu Olgu Çalışması

Test negatif olgu kontrol tasarımında olduğu gibi seçime dayalı taraf tutmayı önlemek için olgu olgu çalışmalarında kontrol olarak başka bir etiyoolojiye sahip olanlar alınır. Aslında kontrol grubundaki bireyler de başka bir hastalığa sahip olgulardır. Ancak etkililiği değerlendirilen aşının kontrol olarak seçilenlerdeki hastalıklara etkisinin olmaması gerekir (6, 9, 41, 42). Örneğin pnömokok aşısının etkililiğini Broome yöntemiyle belirlemek istediğimizde; pnömokok için test edilen bireyler çalışmaya alınır ve aşı içeriğindeki serotiplerle hastalık gelişenler ile aşı içeriğinde olmayan serotiplerle hastalık gelişenler aşılanma durumları açısından karşılaştırılır. Test negatif olgu kontrol tasarımında ise örneğin pnömokok kültürü yapılanlar çalışmaya alınarak, pnömokok üreyenler ve üremeyenler karşılaştırılır. Klasik bir olgu kontrol çalışmasında örneğin pnömomi olanlar ve olmayanlar karşılaştırılabilir. Bir olgu olgu çalışmasında ise pnömokok üreyenler ile pnömokok dışında bir etken üremesi olanlar karşılaştırılmaktadır.

İspanya'da 2010-2011 sezonunda erişkinlerde laboratuvar konfirme influenza nedeniyle hastaneye yatışları önlemede aşı etkililiği bir olgu olgu tasarımı ile belirlenmiştir. Çalışmaya influenza benzeri hastalık nedeniyle hastaneye yatırılan ve influenza ve diğer solunum yolu virusları için test edilen 826 birey alınmıştır. Test sonuçlarına göre 606 kişide testler negatif saptanırken, influenza konfirme edilen 102 kişi ile diğer solunum yolu virusları açısından pozitif saptanan 116 kişi aşılanma durumu açısından karşılaştırılmıştır. İnfluenza olguları arasında 37 aşı ve 65 aşısız ve diğer solunum yolu virusu olguları arasında 77 aşı ve 39 aşısız vardır. Odds ratio $(37 \times 39) / (77 \times 65) = 0,288$ ve aşı etkililiği $1 - 0,288 = 0,712$ (%71,2) bulunmuştur. Bu çalışmaya göre, 2010-2011 sezonunda erişkinlerde laboratuvar konfirme influenza nedeniyle hastaneye yatışları önlemede aşı etkililiği %71,2'dir (9).

3.6. Tarama Yöntemi

Olgu kapsayıcılık tasarımı (case-coverage design) olarak da bilinen tarama yönteminde (the screening method) olguların içinde aşılıların oranı ile toplumdaki aşılıların oranı karşılaştırılarak aşı etkililiği belirlenir. Diğer bir ifade ile kontrol olarak toplumdaki aşı kapsayıcılığı alınmaktadır. Toplumdaki aşı kapsayıcılığı bilindiğinde veya tahmin edilebildiğinde bu yöntem hızlı bir aşı etkililiği taraması için uygun bir araçtır, ancak bu yöntemin kesin bir aşı etkililiği tahmini sağlamadığı unutulmamalıdır. Beklenenden düşük bir aşı etkililiği tahmini elde edilirse diğer tasarımlar ile bunun doğrulanması gerekir. Diğer tasarımlardan farklı olarak tarama yönteminde aşı etkililiği aşağıdaki formülle hesaplanır (4-6, 43).

Aşı etkililiği = $1 - (\text{aşılı olguların oranı} / \text{aşısız olguların oranı}) \times (\text{aşısız toplum oranı} / \text{aşılı toplum oranı})$

Bu yaklaşım aslında tüm toplumun kontrol olarak alındığı bir olgu kontrol çalışmasındaki odds ratio hesabıyla elde edilen aşı etkililiği tahminiyle aynı sonucu verir. Aşılı toplumun veya aşılı olguların oranı çok düşük veya çok yüksek olduğu durumlarda yöntem hatalara karşı daha duyarlıdır ve aşılı olgu / aşılı toplum oranındaki küçük değişikliklerle aşı etkililiği tahmininde büyük farklılıklar görülür (4-6, 43).

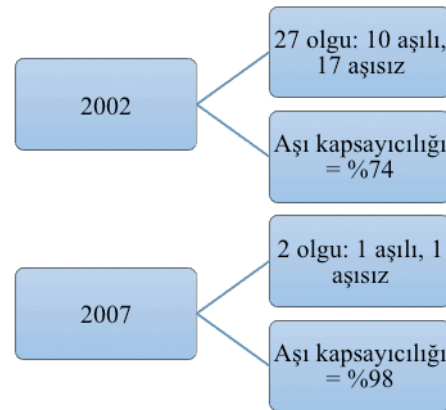
Şekil 4'te tarama yöntemi kullanılarak ABD'de 19-35 aylık çocuklarda KPA-7'nin IPH'yi önlemede etkililiğinin izlendiği bir çalışma tasarımı görülmektedir. Çalışmada 2002 ve 2007 yılları için IPH sürveyans siteminden olgular elde edilmiş ve ulusal bağışıklama araştırmasından aşı kapsayıcılığı (VC) tahmin edilmiştir. İkibin iki yılında 10'u aşılı 27 olgu varken, 2007 yılında ise saptanan iki olgunun biri aşılıdır. Aşı kapsayıcılığı ise 2002 yılında %74 iken, 2007 yılında %98'dir. Aşı etkililiği 2002 yılı için $1 - (10 / 17 \times 26 / 74) = 0,794$ (%79,4) bulunurken, 2007 yılı için $1 - (1 / 1 \times 2 / 98) = 0,979$ (%97,9) bulunmuştur. Bu çalışmaya göre, KPA-7'nin 19-35 aylık çocuklarda IPH'yi önlemede etkililiği 2002 yılında %79,4 ve 2007 yılında %97,9'dur. Bu çalışmada da görüldüğü gibi aşı kapsayıcılığı arttıkça aşı etkililiği de artmaktadır. Artan aşı kapsayıcılığı ile olguların

sayısı azalmış, ancak olguların içindeki aşılıların oranı artmıştır (11). Toplam olgu sayısı ve aşı kapsayıcılığını dikkate almadan yalnızca aşılı olguların oranına bakılarak aşının etkililiğini değerlendirmenin yanıltıcı olabileceği unutulmamalıdır (4).

3.7. Hanehalkı Temas Çalışması

'Hanehalkı temas çalışması' (household contact study) aşılı ve aşısız gruplar arasındaki enfeksiyona maruziyet düzeyindeki farklılıkları ve dolayısıyla bu farklılıklardan kaynaklanan taraf tutmayı azaltmak için tercih edilir. Çalışmada primer olguların bulunduğu hanelerdeki primer olgu hariç toplam nüfus bir araya getirilerek oluşturulan kohortta aşılı ve aşısız gruplar belirlenir. Aşılı ve aşısız gruplardaki sekonder atak hızları hesaplanır ve bu hızların oranı kullanılarak aşı etkililiği hesaplanır. Bu yöntem kızamık için randomize kontrollü çalışmalarla aynı sonucu vermiştir. Diğer taraftan boğmaca için bu yöntem tanı kriterlerinden bağımsız olarak maruziyetin hanehalkı arasında daha yoğun olmasına, aşı başarısızlığı olasılığı yüksek olan hanelerin çalışmaya dahil edilmiş olmasına bağlı olarak aşı etkililiğini daha az tahmin edebilir (4-6, 19, 33).

Bu çalışmada primer olgu aşılı olduğunda, aşılılarda hastalığın şiddeti ve bulaştırıcılığı daha az olacağı için, temaslarına bulaş olasılığı aşısız primer bir olguya göre daha düşük olur ve aşılı primer olguların oranı



Şekil 4. Tarama yöntemi kullanılarak 19-35 aylık çocuklarda 7 valanlı konjuge pnömokok aşısının invaziv pnömokokal hastalığı önlemede etkililiğinin izlendiği bir olgu kapsayıcılık çalışma tasarımı (11)

arttıkça aşı etkililiği tahmini de olduğundan yüksek bulunur. Ayrıca aşı başarısızlığı için risk faktörleri hanehalkı üyeleri arasında ortak olabilir, bu nedenle aşının aleyhine bir taraf tutma söz konusu olabilir. Olgu saptanmayan hanelerin çalışmaya alınmaması nedeniyle de aşının daha iyi çalıştığı haneler dışlanmış olur. Bu durumda aşı etkililiği daha düşük tahmin edilebilir (4-6).

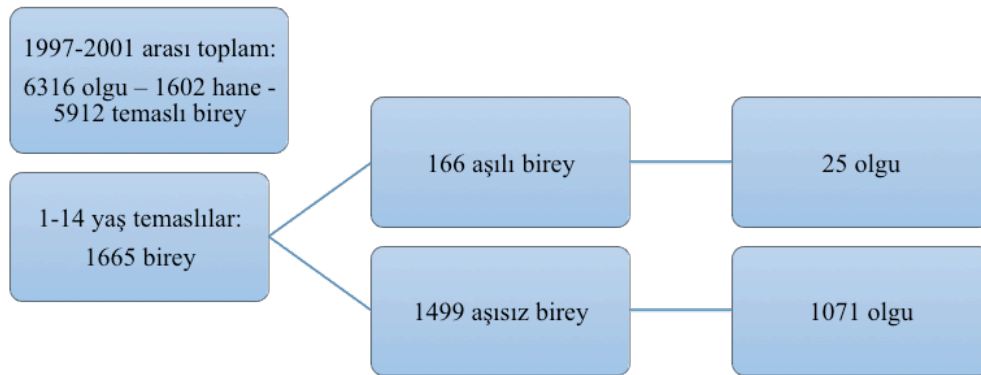
Kalifornia'da 1997-2001 yılları arasında bildirilen suçiçeği olgularının 1-14 yaş arası hanehalkı temasları ile yürütülen çalışmanın tasarımı Şekil 5'te görülmektedir. Çalışmada döküntü başlangıç tarihine göre hanedeki ilk olgu primer olgu ve primer olgunun 10-21. günleri içinde döküntü görülen olgular ise sekonder olgu olarak tanımlanmıştır. Hanedeki primer olgunun 0-9. günü içinde döküntü görülen olgular da primer olgu kabul edilerek analizden dışlanmıştır. Toplam 6.316 olgu saptanan çalışmada, 1-14 yaş grubundaki aşısız primer bir olguyla temaslı 1.665 bireyden 166'sı aşı, 1.499'u aşısızdır. Aşılı primer olgular ve temaslıları taraf tutmaya neden olmaması için çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Aşılı 166 temaslı arasında 25 olgu ve aşısız 1.499 temaslı arasında 1.071 olgu saptanmıştır. Sekonder atak hızı aşıllarda $25 / 166 = 0,15$ ve aşısızlarda $1.071 / 1.499 = 0,714$ 'tür. Sekonder atak hızları oranı $0,15 / 0,714 = 0,21$ ve

aşı etkililiği $1 - 0,21 = 0,79$ (%79) bulunmuştur. Bu çalışmaya göre, suçiçeği aşısının 1-14 yaş grubunda suçiçeği gelişimini önlemede etkililiği %79'dur (12).

Yukarıda bahsedilen gözlemsel çalışma tasarımlarının yanı sıra lisans sonrası dönemde aşı etkililiğini belirlemek için matematiksel modellemelerden de yararlanılabilir. Özellikle son yıllarda kullanımları artan bu modellemeler aşı programlarının etkilerinin değerlendirilmesinde ve maliyet etkililik analizlerinde öne çıkmaktadır. Bu modellemeler ayrıca lisans öncesi dönemde aşı etkinliği belirlemek için de kullanılmaktadır (44-52).

SONUÇ

Aşı etkililiğini belirlemek için yaygın olarak kullanılan klasik gözlemsel çalışma tasarımlarının yanı sıra alternatif tasarımlar da mevcuttur. Ancak bu tasarımların hiçbiri mükemmel değildir. İlgili aşı ve hastalığa, mevcut olanaklara göre uygun olan çalışma tasarımının seçilmesiyle daha doğru, verimli bir şekilde aşı etkililiği tahminleri yapılabilir. Aşı etkililiği çalışmalarında, yanıltıcı aşı etkililiği tahminlerinden kaçınmak için; gerekli varsayımlar, karıştırmalık, olası taraf tutma kaynakları, tasarım aşamasında ve sonuçların yorumlanmasında mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.



Şekil 5. California'da 1997-2001 yılları arasında bildirilen suçiçeği olgularının 0-14 yaş arası hanehalkı temasları ile yürütülen bir hanehalkı temas çalışması tasarımı (12)

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemektedir.

KAYNAKLAR

1. World Bank. World development report 1993: investing in health. New York, NY: Oxford University Press, 1993: 72-107.
2. Weinberg GA, Szilagyi PG. Vaccine epidemiology: efficacy, effectiveness, and the translational research roadmap. *J Infect Dis*, 2010; 201(11): 1607-10.
3. Begg N, Miller E. Role of epidemiology in vaccine policy. *Vaccine*, 1990; 8(3): 180-9.
4. Chen RT, Orenstein WA. Epidemiological methods in immunization programs. *Epidemiol Rev*, 1996; 18(2): 99-117.
5. Torvaldsen S, McIntyre PB. Observational methods in epidemiologic assessment of vaccine effectiveness. *Commun Dis Intell Q Rep*, 2002; 26(3): 451-7.
6. Hanquet G, Valenciano M, Simondon F, Moren A. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. *Vaccine*, 2013; 31(48): 5634-42.
7. Simpson CR, Lone NI, Kavanagh K, Ritchie LD, Robertson C, Sheikh A, et al. Trivalent inactivated seasonal influenza vaccine effectiveness for the prevention of laboratory-confirmed influenza in a Scottish population 2000 to 2009. *Euro Surveill*, 2015; 20 (8).
8. De Serres G, Pilishvili T, Link-Gelles R, Reingold A, Gershman K, Petit S, et al. Use of surveillance data to estimate the effectiveness of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children less than 5 years of age over a 9 year period. *Vaccine*, 2012; 30 (27): 4067-72.
9. Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Arnedo-Pena A, Ruiz-García M, Pérez-Vilar S, Micó-Esparza JL, et al. Effectiveness of the 2010-2011 seasonal influenza vaccine in preventing confirmed influenza hospitalizations in adults: a case-case comparison, case-control study. *Vaccine*, 2012; 30(39): 5714-20.
10. Castilla J, Beristain X, Martínez-Artola V, Navascués A, García Cenoz M, Alvarez N, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines in preventing cases and hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis in Navarre, Spain. *Vaccine*, 2012; 30(3): 539-43.
11. Cohen AL, Taylor T Jr, Farley MM, Schaffner W, Leshner LJ, Gershman KA, et al. An assessment of the screening method to evaluate vaccine effectiveness: the case of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in the United States. *PLoS One*, 2012; 7(8) :e41785.
12. Seward JF, Zhang JX, Maupin TJ, Mascola L, Jumaan AO. Contagiousness of varicella in vaccinated cases: a household contact study. *JAMA*, 2004; 292(6): 704-8.
13. Kupek E, de Souza DE, Petry A. Effectiveness of DNA-recombinant anti-hepatitis B vaccines in blood donors: a cohort study. *BMC Infect Dis*, 2007; 7: 124.
14. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis*, 2015; 60(3): 333-7.
15. Greenwood M, Yule GU. The Statistics of Anti-typoid and Anti-cholera Inoculations, and the Interpretation of such Statistics in general. *Proc R Soc Med*, 1915; 8 (Sect Epidemiol State Med): 113-94.
16. Haber M, Longini IM Jr, Halloran ME. Measures of the effects of vaccination in a randomly mixing population. *Int J Epidemiol*, 1991; 20: 300-10.
17. Clemens J1, Brenner R, Rao M, Tafari N, Lowe C. Evaluating new vaccines for developing countries. Efficacy or effectiveness? *JAMA*, 1996; 275(5): 390-7.
18. Shim E, Galvani AP. Distinguishing vaccine efficacy and effectiveness. *Vaccine*, 2012; 30(47): 6700-5.
19. Orenstein WA, Bernier RH, Hinman AR. Assessing vaccine efficacy in the field. Further observations. *Epidemiol Rev*, 1988; 10: 212-41.
20. Fine PE, Clarkson JA. Reflections on the efficacy of pertussis vaccines. *Rev Infect Dis*, 1987; 9: 866-83.
21. Fine PE. Implications of different study designs for the evaluation of acellular pertussis vaccines. *Dev Biol Stand*, 1997; 89: 123-33.

22. dos Santos Silva I. Cancer epidemiology: principles and methods. Geneva, Switzerland. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 1999.
23. Cherry JD, Olin P. The science and fiction of pertussis vaccines. *Pediatrics*, 1999; 104: 1381-4.
24. Palmer SR. Vaccine efficacy and control measures in pertussis. *Arch Dis Child*, 1991; 66: 854-7.
25. Lister S, McIntyre P, Burgess M, O'Brien ED. Immunisation coverage in Australian children: a systematic review. *Commun Dis Intell*, 1999; 23: 145-70.
26. Mühlemann K, Weiss NS. Can herd immunity influence the assessment of vaccine efficacy in nonrandomized studies? *Am J Public Health*, 1997; 87: 113.
27. Lone NI, Simpson C, Kavanagh K, Robertson C, McMenamin J, Ritchie L, et al. Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness in the community (SIVE): protocol for a cohort study exploiting a unique national linked data set. *BMJ Open*, 2012; 2(2): e001019.
28. Galloway Y, Stehr-Green P, McNicholas A, O'Hallahan J. Use of an observational cohort study to estimate the effectiveness of the New Zealand group B meningococcal vaccine in children aged under 5 years. *Int J Epidemiol*, 2009; 38(2): 413-8.
29. Mahamud A, Kamadjeu R, Webeck J, Mbaeyi C, Baranyikwa MT, Birungi J, et al. Effectiveness of oral polio vaccination against paralytic poliomyelitis: a matched case-control study in Somalia. *J Infect Dis*, 2014; 210 (Suppl 1): 187-93.
30. Richard JL, Zwahlen M, Feuz M, Matter HC; Swiss Sentinel Surveillance Network. Comparison of the effectiveness of two mumps vaccines during an outbreak in Switzerland in 1999 and 2000: a case-cohort study. *Eur J Epidemiol*, 2003; 18(6): 569-77.
31. Hennessy S, Liu Z, Tsai TF, Strom BL, Wan CM, Liu HL, et al. Effectiveness of live-attenuated Japanese encephalitis vaccine (SA14-14-2): a case-control study. *Lancet*, 1996; 347(9015): 1583-6.
32. Hak E, Wei F, Grobbee DE, Nichol KL. A nested case-control study of influenza vaccination was a cost-effective alternative to a full cohort analysis. *J Clin Epidemiol*. 2004; 57(9): 875-80.
33. Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, et al. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull World Health Organ*, 1985; 63: 1055-68.
34. Broome CV, Facklam RR, Fraser DW. Pneumococcal disease after pneumococcal vaccination: an alternative method to estimate the efficacy of pneumococcal vaccine. *N Engl J Med*, 1980; 303(10): 549-52.
35. Crépey P, de Boer PT, Postma MJ, Pitman R. Retrospective public health impact of a quadrivalent influenza vaccine in the United States. *Influenza Other Respir Viruses*, 2015; 9 (Suppl 1): 39-46.
36. Valenciano M, Kissling E, Ciancio BC, Moren A. Study designs for timely estimation of influenza vaccine effectiveness using European sentinel practitioner networks. *Vaccine*, 2010; 28(46): 7381-8.
37. Martínez-Baz I, Martínez-Artola V, Reina G, Guevara M, Cenoz MG, Morán J, et al. Effectiveness of the trivalent influenza vaccine in Navarre, Spain, 2010-2011: a population-based test-negative case-control study. *BMC Public Health*, 2013; 191(13): 1-8.
38. Savulescu C, Jiménez-Jorgea S, Delgado-Sanza C, Mateoa S, Pozoc F, Casas I, et al. A Higher vaccine effectiveness in seasons with predominant circulation of seasonal influenza A(H1N1) than in A(H3N2) seasons: Test-negative case-control studies using surveillance data, Spain, 2003-2011. *Vaccine*, 2014; 32: 4404-4411.
39. Chenga AC, Kotsimbosa T, Kelly HA, Irving LB, Bowler SD, Brown SG, et al. Effectiveness of H1N1/09 monovalent and trivalent influenza vaccines against hospitalization with laboratory-confirmed H1N1/09 influenza in Australia: A test-negative case control study. *Vaccine*, 2011; 29: 7320-5.
40. Flannery B, Thaker SN, Clippard J, Monto AS, Ohmit SE, Zimmerman RK, et al. Interim Estimates of 2013-14 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness - United States, February 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2014; 63(7) :137-42.

41. Galanis E, Mak S, Otterstatter M, Taylor M, Zobel M, Takaro TK, et al. The association between campylobacteriosis, agriculture and drinking water: a case-case study in a region of British Columbia, Canada, 2005-2009. *Epidemiol Infect*, 2014; 142(10): 2075-84.
42. Zenner D, Janmohamed K, Lane C, Little C, Charlett A, Adak GK, et al. The serotype case-case design: a direct comparison of a novel methodology with a case-control study in a national Salmonella Enteritidis PT14b outbreak in England and Wales. *Epidemiol Infect*, 2013; 141(11): 2346-53.
43. Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol*, 1993; 22(4): 742-6.
44. Ivers LC, Hilaire IJ, Teng JE, Almazor CP, Jerome JG, Ternier R, et al. Effectiveness of reactive oral cholera vaccination in rural Haiti: a case-control study and bias-indicator analysis. *Lancet Glob Health*, 2015; 3(3) :e162-8.
45. Penny MA, Verity R, Bever CA, Sauboin C, Galactionova K, Flasche S, et al. Public health impact and cost-effectiveness of the RTS,S/AS01 malaria vaccine: a systematic comparison of predictions from four mathematical models. *Lancet*, 2015 Nov 5. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00725-4.
46. White MT, Verity R, Churcher TS, Ghani AC. Vaccine approaches to malaria control and elimination: Insights from mathematical models. *Vaccine*, 2015; 33(52): 7544-50.
47. Scott N, McBryde E, Vickerman P, Martin NK, Stone J, Drummer H, et al. The role of a hepatitis C virus vaccine: modelling the benefits alongside direct-acting antiviral treatments. *BMC Med*, 2015; 13: 198.
48. Ultsch B, Damm O, Beutels P, Bilcke J, Brüggjenjürgen B, Gerber-Grote A, et al. Methods for Health Economic Evaluation of Vaccines and Immunization Decision Frameworks: A Consensus Framework from a European Vaccine Economics Community. *Pharmacoeconomics*, 2015 Oct 17. doi: 10.1007/s40273-015-0335-2.
49. Biggerstaff M, Reed C, Swerdlow DL, Gambhir M, Graitcer S, Finelli L, et al. Estimating the potential effects of a vaccine program against an emerging influenza pandemic--United States. *Clin Infect Dis*, 2015;60 (Suppl 1): 20-9.
50. Milne GJ, Halder N, Kelso JK, Barr IG, Moyes J, Kahn K, et al. Trivalent and quadrivalent influenza vaccination effectiveness in Australia and South Africa: results from a modelling study. *Influenza Other Respir Viruses*, 2015 Dec 12. doi: 10.1111/irv.12367.
51. Drolet M, Laprise JF, Boily MC, Franco EL, Brisson M. Potential cost-effectiveness of the nonavalent human papillomavirus (HPV) vaccine. *Int J Cancer*, 2014;134(9): 2264-8.
52. Weidemann F, Dehnert M, Koch J, Wichmann O, Höhle M. Modelling the epidemiological impact of rotavirus vaccination in Germany--a Bayesian approach. *Vaccine*, 2014; 32(40): 5250-7.