

Aşı epidemiyolojisi: Aşı ve aşılamanın etkileri için epidemiyolojik ölçütler

Vaccine epidemiology: Epidemiologic measures of the effects of a vaccine and vaccination

Can Hüseyin HEKİMOĞLU¹

ÖZET

Aşılama, hastalıkların önlenmesinde en başarılı ve maliyet etkili girişimlerden biridir. Bir aşının etkisi aşılananlarda aşılanmayanlara göre ilgili hastalık insidansındaki azalma yüzdesi ile gösterilir. Aşı etkisi randomize kontrollü çalışmalar ile ideal koşullar altında hesaplandığında aşı etkinliği, gözlemsel çalışmalar ile ideal olmayan saha koşullarında hesaplandığında ise aşı etkinliği elde edilir. Etkinliği belirlenip lisans alan bir aşının bir toplumda uygulamaya girdikten sonra hastalık sürveyansının bir parçası olarak etkinliği izlenmelidir. Aşı etkinliği ve aşı etkililiğinin aynı kavramlar olmadığı iyi bilinmelidir. Aşının bireysel düzeyde direkt etkisinin yanı sıra aşı programının toplum düzeyindeki indirekt etki, toplam etki ve genel etkisi de değerlendirilmelidir. Aşılamanın halk sağlığı etkileri "toplumda korunabilir fraksiyon, toplumda korunan fraksiyon" gibi ölçütlerle de belirlenebilir. Bulaş olasılığı ve sekonder atak hızı gibi temas koşullu ölçütler ise daha az taraf tutma ile aşı etkisi tahmini sağlayabilir. Bir aşının biyolojik koruyucu etkisinin yanı sıra aşının maruziyet etkisi ya da davranışsal etkisi, temas hızı etkisi, aşının bulaşıcılık üzerine etkisi ve aşının birleşik etkisi de bir enfeksiyon etkeninin toplumdaki bulaş dinamiklerini anlamada önemli

ABSTRACT

Vaccination is one of the most successful and cost-effective interventions in prevention of diseases. The effect of a vaccine is shown by the percent reduction in the incidence of the relevant disease among vaccinated people compared with those unvaccinated. When the effect of a vaccine is calculated under ideal conditions with randomized controlled studies, vaccine efficacy is obtained and when calculated on the nonideal field conditions with observational studies, vaccine effectiveness is obtained. After a licensed vaccine which its efficacy was identified is introduced into a population, vaccination effectiveness should be monitored as a part of disease surveillance. It should be well known that vaccine efficacy and vaccine effectiveness are not the same concepts. In addition to the direct effect of vaccine on the individual level, the indirect effect, total effect and overall effect of the vaccination programs on the population level should be evaluated. The public health impact of vaccination can also be defined by measurements such as "population prevented fraction, population preventable fraction". Conditional parameters like transmission probability and secondary attack rate can provide vaccine effect estimates with less bias. As well as the biological protective effect of a vaccine, exposure or behavior effect, contact rate effect and vaccine effect on infectiousness and

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 : 27.07.2015

Kabul Tarihi / Accepted : 23.10.2015

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2016.90377

Hekimoğlu CH. Aşı epidemiyolojisi: Aşı ve aşılamanın etkileri için epidemiyolojik ölçütler. Türk Hij Den Biyol Derg, 2016; 73(1): 55-70.

ölçütlerdir. Aşının toplumdaki etkilerinin en önemli belirleyicilerinden biri de aşı kapsayıcılığıdır. Aşı kapsayıcılığına dayalı aşı etkililiğinin hızlı ve sürekli izlemi halk sağlığı müdahalelerini planlamada yol gösterici bir rol oynar. Bir toplumda görülen salgınların önlenmesinde hedeflenen toplumsal bağışıklık eşiğinin belirlenebilmesi için temel çoğalma sayısı, aşı kapsayıcılığı ve aşı etkililiğinin bilinmesi gerekir. Aşılama için gerekli sayı ise aşı programlarını değerlendirme ve halk sağlığı eylemlerini planlamada son yıllarda giderek daha fazla kullanılan bir ölçüttür. Aşılamanın bireysel ve toplumsal düzeydeki yararının bu epidemiyolojik ölçütler kullanılarak belirlenmesi ve yorumlanması halk sağlığı politikalarının belirlenmesinde çok önemli bir yer tutar.

Anahtar Kelimeler: Aşı etkinliği, aşı etkililiği, toplumsal bağışıklık, aşı kapsayıcılığı, bulaş olasılığı, temel çoğalma sayısı, aşılama için gerekli sayı

the combined effects of a vaccine are important parameters in order to understand the dynamics of transmission of an infectious agent in a population. One of the most important determinants of vaccine effect in a population is the vaccine coverage. Rapid and continuous monitoring of the vaccine effectiveness based on the vaccine coverage guides the planning public health interventions. To determine the targeted herd immunity threshold for prevention of outbreaks in a population, the basic reproduction number, vaccine coverage and vaccine effectiveness should be known. Number needed to vaccinate is a measure more widely used in recent years in the planning of public health actions and evaluating vaccination programme. Determination and interpretation of benefits of vaccination on the individual and population level by using these epidemiological measures is important for public health policies.

Key Words: Vaccine efficacy, vaccine effectiveness, herd immunity, vaccine coverage, transmission probability, basic reproduction number, number needed to vaccinate

GİRİŞ

Enfeksiyon etkenlerinin insandaki binlerce yıllık serüvenine göre çok kısa bir geçmişe sahip olan aşılar ile dünyanın çoğu yerinde çocuk felci, kuduz, difteri, tetanoz, boğmaca, kızamık, kabakulak gibi pek çok enfeksiyon hastalığı kontrol altına alınabilmiş ve çiçek hastalığı dünya genelinde eradike edilmiştir (1, 2). Günümüzde halen hastalıkların önlenmesinde en başarılı ve maliyet etkin girişimlerden biri aşılama (3). Aşılama, immünoloji ve biyoteknolojideki gelişmeler sayesinde sıtma, insan immün yetmezlik virüs enfeksiyonu gibi bulaşıcı hastalıkların yanı sıra kanser gibi bulaşıcı olmayan hastalıklar için de umut ışığı olmaktadır (4, 5).

Aşıya bağlı istenmeyen etkiler (aşı güvenliliği) ve aşının ilgili hastalıktan koruyucu etkisi, aşının bireylerde ve toplumda uygulanmasından önce belirlenir. Toplumda bir aşının aşı programına alınması

o aşının ne ölçüde kullanılabilir olduğuyla ilgilidir ve aşının uygulanacağı toplumda ilgili hastalığın epidemiyolojik özellikleri dışında o toplumun sağlık alt yapısının yeterliliği ve mevcut kaynakları da göz önünde bulundurularak belirlenir (6-8). Yeni bir aşı için yanıtlanması gereken en basit ve belki de en karmaşık soru, aşının ilgili hastalıktan ne düzeyde koruduğudur (9). Başarılı bir aşılama politikası için bu sorunun girişimsel ve gözlemsel epidemiyolojik çalışmalarla yanıtlanması önemlidir (10). Bu derlemede; bir aşının bireysel ve toplumsal düzeyde etkisini değerlendirmede kullanılan epidemiyolojik ölçütlere değinilecektir.

1. AŞI ETKİSİ

Bir aşının etkisi (vaccine effect, VE ile gösterilir) aşılananlarda aşılanmayanlara göre ilgili hastalık

insidansındaki azalma yüzdesi ile gösterilir. Aşı etkisini değerlendirmede kullanılan iki temel epidemiyolojik ölçüt: aşı etkinliği (vaccine efficacy) ve aşı etkililiği (vaccine effectiveness)'dir.

1.1. Aşı Etkinliği

Aşı etkinliği ideal koşullar altında aşılarında aşısızlara göre ilgili hastalık insidansındaki azalma yüzdesidir. Bu nedenle yalnızca, tercihen çift-kör olarak yürütülmüş, randomize kontrollü çalışmalarla (RKÇ) aşı lisans almadan önce belirlenebilir (6, 9, 11, 12). En iyi durum senaryolarını temsil eden çift-kör, RKÇ'lerle aşı ve plasebo kollarındaki insidans ve advers olay hızları karşılaştırılır (11). Özellikle nadir görülen enfeksiyonlarda zor ve maliyetli olan bu çalışmaların taraf tutmayı (bias) en aza indirmek için tümü enfeksiyona duyarlı bireyleri randomizasyon ile aşı ve plasebo kollarına yerleştirmesi, aşılama durumunu hassas bir şekilde belirlemesi, atak hızlarını ileriye yönelik olarak hesaplaması ve ilgili sonucu laboratuvar doğrulamasıyla daha duyarlı ve özgül bir şekilde belirlemesi gibi üstünlükleri nedeniyle aşı etkisini 'ideal koşullar altında' tahmin ettikleri kabul edilir (6, 9, 11, 12). Bu çalışmalar genellikle kısıtlı örnek büyüklüğü ile yürütülen faz 3 çalışmaları oldukları için aşı etkinliği ile yalnızca aşılanmış kişilerdeki 'direkt etki' gösterilebilmektedir (6). Bununla birlikte aşı etkinliği çalışmalarında bireysel randomizasyonun yanı sıra küme randomizasyon veya 'the stepped wedge' küme randomizasyon da kullanılabilir (13-15). Lisans öncesi yürütülmüş bu tür toplum düzeyindeki çalışmalarla ise aşı programının etkinliği belirlenmiş olur.

İlgili hastalığa karşı aşı ile gelişen antikor varlığını göstermek de lisans öncesi çalışmaların hedefi olabilir (6). Ayrıca faz 3 çalışmalarda bazen 'tarihsel kontrol' veya 'hane halkı sekonder atak hızları' tasarımları da kullanılmaktadır (16, 17). Maliyet etkililiği (cost-effectiveness) çalışmaları da bu aşamada yürütülebilir (18, 19).

1.2. Aşı Etkililiği

Mevcut hiçbir aşının etkinliği %100 değildir. Primer aşı başarısızlığı hızları RKÇ'lerin ideal koşulları altında lisanslı aşılar için bile genel olarak %2-50 arasında değişmektedir. Bu hızlar aşının gerçek hayatta uygulanması ile daha da artabilmektedir. Dolayısıyla ideal olmayan saha koşullarındaki (depolama, taşıma, uygulama vb. ile ilgili koşullar) aşının etkisinin, yani aşı etkililiğinin bilinmesi önemlidir. Diğer bir ifade ile aşı etkililiği aşının gerçek hayatta ilgili hastalıktan ne kadar koruduğunu gösterir (6). Eskiden 'saha etkinliği' de denilen aşı etkililiği zaten yeterli etkinliği gösterilmiş olan aşının, aslında kendisinin değil, bir toplumda uygulanmasının ilgili hastalıktan ne kadar koruduğunu göstermektedir. Aşı etkililiği aşının direkt etkisine ek olarak aşılamanın hastalık bulaşını azaltmasından kaynaklanan 'indirekt etki'yi de dikkate alır (11).

Aynı hastalık için lisanslı A ve B aşılarının etkinlikleri sırasıyla %95 ve %90 olarak belirlenmiş olsun. Bu bilgiyle bir toplumda A aşısının uygulanmasının B aşısına göre daha etkili olacağını söylemek yanıltıcı olabilir. Çünkü toplumda uygulandığında, A aşısının etkililiği %80 iken, B aşısının etkililiği %85 olabilir. Bu durumda aşı etkililiği daha düşük olsa da B aşısı o toplumda daha etkili olacaktır. Yine de aşı etkinliği, aşı kapsayıcılığı (vaccine coverage, VC ile gösterilir) ile birlikte aşı etkililiğinin en önemli belirleyicilerindedir. Ayrıca, aşının uygun sıcaklıkta saklanması ve taşınması (soğuk zincir), doz şemasına uyum, aşının doğru uygulanması gibi pratik konular da aşı etkililiğini belirler (11).

Etkinliği yeterli bulunup lisans almış bir aşı için artık RKÇ'ler yapılamaz, çünkü randomizasyonla bireyleri aşı ve plasebo kollarına yerleştirmek etik açıdan uygun değildir. Bu nedenle, aşı etkililiği yalnızca gözlemsel çalışmalarla lisans sonrası hesaplanabilir. Lisans sonrası dönemde RKÇ'ler ise farklı lisanslı aşıları karşılaştırmada kullanılabilir (6, 9, 11).

Bir toplumda, uygulamaya giren aşının artan kapsayıcılığı ile birlikte hastalık insidansının

azalmasının aşı uygulanmasından mı, risk faktörleri ve dolaşan etkenin değişmesi gibi aşı dışı etmenlerden mi kaynaklandığının ayırımının yapılabilmesi için aşı etkinliği rutin olarak izlenmeli ve aşı etkinliğinin izlemi sürveyansın bir parçası olmalıdır (11). Bu nedenle gerçek dünya görünümü veren ve girişimsel çalışmalara göre ucuz ve basit olan aşı etkinliği çalışmaları halk sağlığı eylemlerini planlamada tercih edilen çalışmalardır (9). Aşı etkinliğini belirlemek için klasik gözlemsel çalışmalara alternatif olarak test-negatif olgu kontrol, indirekt kohort (Broom yöntemi), olgu-olgu, olgu-kapsayıcılık (tarama yöntemi) tasarımı ve hane halkı temas çalışması gibi çeşitli tasarımlar geliştirilmiştir (20-24).

Hangi Grupta ve Neye Karşı Etki?

Aşılamanın etkisi bireysel ve toplumsal düzeyde olabilir. Bireysel etkiler immünolojik yanıt gelişimi, enfeksiyondan, hastalıktan veya ciddi hastalıktan koruma şeklinde olabilir. Bulaşıcılık derecesi ve süresinin azalması ve hatta aşılamanın davranışsal etkileri yoluyla bulaşın azalması ise toplumsal düzeyde aşı etkisidir (11). Bir aşının etkinliği veya etkinliği değerlendirilirken önemli bir nokta aşının neye karşı koruyuculuğunun ölçüldüğüdür. İlgilenilen sonuç her zaman enfeksiyon veya hastalık gelişimi olmayabilir. Örneğin influenza aşı etkinliği çalışmalarında ilgili sonuç laboratuvarında doğrulanmış influenza, grip benzeri semptomlar, influenzaya bağlı hastaneye yatış veya influenzaya bağlı ölüm gibi çok çeşitli olabilir. Bir aşının influenzaya bağlı hastaneye yatışları %60 oranında azalttığı bulunduyorsa, o zaman influenza aşısının influenzaya bağlı hastaneye yatışları önlemede etkinliği %60 olarak tahmin edilmiş olur (22, 23-28).

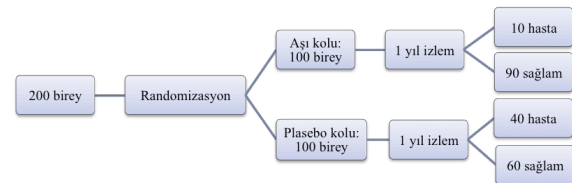
Aşı etkisini yorumlarken akılda tutulması gereken diğer önemli bir nokta ise aşının kimlerde, hangi grupta ilgili sonuçtan koruduğudur. Aşı etkisi tahmininin geçerli olduğu toplum veya grup iyi bilinmelidir. Bir aşı etkinliği/etkililiği çalışması yaşlılarda, erişkinlerde veya beş yaş altı çocuklar gibi değişik yaş gruplarıyla yürütülebilir. Bu nedenle hesaplanan

koruyucu etkinin neye karşı olduğunun yanı sıra geçerli olduğu grup da belirlenmelidir. Örneğin bir aşı etkinliği '3-59 aylık çocuklarda rotavirus aşısının rotavirusa bağlı gastroenteritler nedeniyle hastaneye yatışları önlemedeki etkinliği %75'tir' şeklinde ifade edilmelidir. (22, 28-30).

1.3. Aşı Etkinliği ve Aşı Etkililiğinin Hesaplanması

Biri tamamı aşı, diğeri tamamı aşısız 100'er bireyden oluşan iki grubu ele alalım. Aşısız grupta 10 hasta, 90 sağlam ve aşı grubunda 4 hasta, 96 sağlam gözlemlenmiş olsun. Aşı olan grup aşısız olsaydı, grupların benzer özelliklere sahip olduğu kabul edilerek, aşısız olan grupta olduğu gibi aşı grubunda da 10 hasta olması beklenirdi. Oysa aşı olan grupta 10-4 = 6 hasta daha az görülmüştür. Beklenen 10 hastadan 6 (%60)'sı önlenmiştir. Bu oran faz 3 bir RKÇ ile elde edildiğinde aşı etkinliği, gözlemsel bir çalışma ile elde edildiğinde ise aşı etkinliği %60 demektir.

Şekil 1'de bir RKÇ'ye alınan 200 bireyin randomizasyonla aşı ve plasebo kollarına atandığı ve her bir kola atanan 100 bireyin bir yıllık izlemi süresinde aşı kolunda 10 ve plasebo kolunda 40 hasta olduğu görülmektedir. Aşı kolunda insidans $10/100 = 0,1$ ve plasebo kolunda $40/100 = 0,4$ 'tür. Aşı kolundaki insidans plasebo kolundaki insidansa oranlandığında, risk oranı (rölatif risk) $0,1/0,4 = 0,25$ olarak bulunur. Bu, aşıllarda aşısızlara göre hastalık gelişme riski 0,25 kattır anlamına gelir. Buradaki rölatif risk ölçütünün <1 olması nedeniyle aşı koruyucudur. Diğer bir ifade ile aşıllarda aşısızlara



Şekil 1. Randomize kontrollü bir aşı etkinliği çalışması şeması

göre hastalık gelişme riski %75 (1 - 0,25) daha azdır. Yani aşının koruyuculuğu %75'tir. Bu oran bir RKÇ ile elde edildiği için aşı etkinliğidir. Aynı örnek randomizasyonun olmadığı bir kohort çalışmasına ait olsaydı, o zaman aşı etkililiği %75 bulunmuş olacaktı. Özetle, aşı etkinliği ve aşı etkililiği hesaplamasında kullanılan matematiksel yaklaşım aynıdır. Bu yaklaşım aşısızlarda hastalık gelişme riskinin aşı grubun riskinden farkının (bağıl risk/mutlak risk/excess risk/attributable risk), aşısızların riskine oranlanmasıyla (bağıl risk yüzdesi/korunabilirlik hızı/attributable risk percentage) aynıdır.

$$VE = \frac{\text{İnsidans aşısız} - \text{İnsidans aşı}}{\text{İnsidans aşısız}}$$

Bu formül daha açık bir şekilde aşağıdaki gibi ifade edilebilir.

$$VE = \left(\frac{\text{İnsidans aşısız}}{\text{İnsidans aşısız}} - \frac{\text{İnsidans aşı}}{\text{İnsidans aşısız}} \right)$$

Aşılılardaki insidansın aşısızlardaki insidansa oranı risk oranı (risk - RR) olduğundan, aşağıdaki formül elde edilir.

$$VE = 1 - RR$$

Bu formülde RR yerine herhangi bir rölatif risk ölçütü kullanılarak aşı etkinliği veya aşı etkililiği hesaplanabilir. Örneğin yapılan çalışmalarda atak hızları oranı, insidans hızları oranı, tehlike oranları vb. ölçütler elde edilebilir. Bu durumda elde edilen risk ölçütü hangisiyse formülde yerine konularak 1'den çıkarıldığında çalışma tasarımına göre aşı etkililiği veya aşı etkinliği hesaplanmış olur. Elde edilen risk ölçütü 'odds ratio' (OR) ise yine aynı formül kullanılacak ancak 'odds ratio' yalnızca gözlemsel çalışmalardan elde edildiği için aşı etkililiği hesaplanmış olacaktır (6, 9, 11, 12, 31, 32).

Bir toplumda aşı programının etkisi (impact) yine aynı yaklaşımla hesaplanabilir.

$$VE = \frac{\text{İnsidans hızı aşı öncesi} - \text{İnsidans hızı aşı sonrası}}{\text{İnsidans hızı aşı öncesi}}$$

$$VE = (1 - \text{İnsidans hızları oranı})$$

Bir aşı programının etkisi ayrıca aşı ve aşısızlarda taşıyıcılık prevalansı, pozitif test sonucu yüzdesi, sağlık hizmeti kullanımı, enfeksiyon amındaki medyan yaşlar karşılaştırılarak da belirlenebilir (12).

2. AŞI VE AŞI PROGRAMININ FARKLI ETKİLERİ

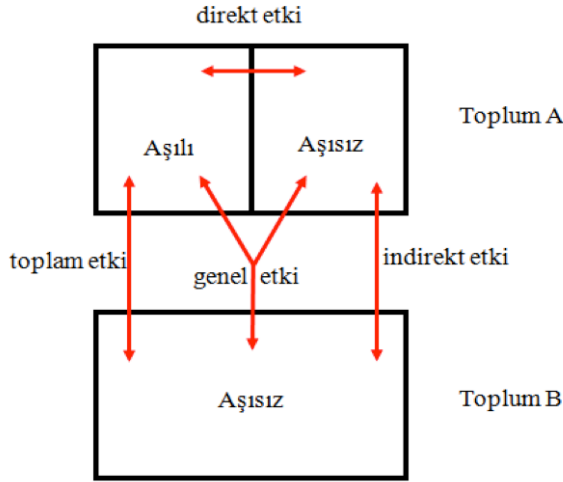
Halloran ve ark. (33)'na göre; aşılamanın dört farklı etkisi vardır: direkt etki, indirekt etki, toplam etki ve genel etkidir. Aşının direkt etkisi aşı programı olan bir toplumdaki aşı ve aşısız bireyleri karşılaştırarak ölçülür, böylece aşı programına özgül herhangi bir etki dışlanmış olur (12, 33). İndirekt, toplam ve genel etki ise maruziyet aşılama programı olduğunda hesaplanabilir ve temelde aşı kapsayıcılığına bağlıdır. Ayrıca bu etkiler, farklı gruplar arasında aşılamanın dağılımı ve hastalık bulaşımını etkileyen farklı grupların temas özellikleriyle de ilgilidir. Bu üç etkinin hesaplanması için aşı programı olan ve olmayan iki toplum gerekir (12).

2.1. Direkt Etki

Yukarıda bahsedilen aşı etkinliği ve aşı etkililiğinde olduğu gibi, direkt etki de aşıllarda aşısızlara göre hastalık gelişme insidansındaki yüzde azalmadır. Direkt etki aşıllarda yalnızca aşıya bağlı hastalığa duyarlılıktaki azalmayı dikkate alırken; aşı programı olan bir toplumda olmayı, dolayısıyla azalan bulaşıcılığa bağlı indirekt etkiyi dikkate almaz. Bu nedenle direkt etki 'biyolojik koruyucu etki' olarak da bilinmektedir. Şekil 2'de herhangi bir hastalık için aşı programı olan toplum A ve aşı programı olmayan toplum B görülmektedir (33). Bu durum, yeni bir aşının bir toplumda aşı programına dahil edilirken, başka bir toplumda aşı programına dahil edilmediğinde gerçekleşebilir. Toplum A aşı ve aşısız bireylerden oluşmaktadır. Toplum A'daki aşı ve aşısızların karşılaştırılmasıyla elde edilecek rölatif risk ölçütünün 1'den çıkarılmasıyla direkt etki hesaplanabilir (33).

Bazı canlı atenüe virus aşılardaki suşlar, aşıllardan aşısız bireylere yayılabilir. Bu durumda

aşısızlarda bir miktar aşılanmış ve böylece ‘bulaşıcı tedavi’ almış olurlar. Eğer aşı virusu önemli miktarda aşısızla yayılırsa, aşı etkinliği/etkililiği olduğundan daha az tahmin edilir (33).



Şekil 2. Aşılanmanın farklı etkileri (33)

2.2. İndirekt Etki

İndirekt etki, yaygın aşılanma nedeniyle toplumda bulaşın azalmasının sonucu olarak aşılanmanın toplum düzeyindeki etkisidir. Bu kavram kitle bağışıklığı veya toplumsal bağışıklık (herd immunity) olarak da bilinir (12). Aşı programı olan bir toplumda aşısız olmanın aşı programı olmayan bir toplumda olmaya göre ilgili hastalıktan ne kadar koruduğunu indirekt etki gösterir. İndirekt etki aşılanmanın biyolojik etkilerinin yanı sıra aşının davranışsal etkilerinden de kaynaklanabilir. İndirekt etkinin miktarı toplumda aşılananların dağılımı, aşı kapsayıcılığı ve grupların nasıl karşılaştığıyla da ilgilidir. Şekil 2'deki toplum A'daki aşısızlar ile toplum B'nin karşılaştırılmasıyla elde edilen rölatif risk ölçütü 1'den çıkarılarak aşılanmanın indirekt etkisi hesaplanabilir (33).

2.3. Toplam Etki

Aşının toplam etkisi aşı programı olan bir toplumda aşı olmanın koruyuculuğunu aşısız bir topluma göre

gösteren bir ölçüttür. Aşılı bireylerde aşının direkt etkisi ile indirekt etkisinin toplamıdır. Böylelikle aşılanmada biyolojik koruyucu etki ile toplumda bulaşın azalmasına bağlı olarak görülen indirekt etkiyi birlikte dikkate alır. Şekil 2'deki toplum A'daki aşılanmaların toplum B ile karşılaştırılmasıyla elde edilecek rölatif risk ölçütü 1'den çıkarılarak aşılanmanın toplam etkisi hesaplanabilir (33).

2.4. Genel Etki

Bir aşılanma programının toplumun tamamındaki etkisi aşının genel etkisidir. Aşı programı olan bir toplumdaki aşı ve aşısız bireyler bir arada ele alınarak, aşısız bir toplumla karşılaştırılır. Aşı programı olmayan bir topluma göre aşılanmadaki toplam etki (direkt etki + indirekt etki) ile aşısızlardaki indirekt etkinin ağırlıklı ortalamasıdır. Diğer bir ifade ile aşılanma programı olan bir toplumun tamamında aşı programı olmayan bir topluma göre ilgili hastalıktan korunma yüzdesidir. Şekil 2'deki toplum A ile toplum B'nin karşılaştırılmasıyla elde edilecek rölatif risk ölçütü 1'den çıkarılarak aşılanmanın genel etkisi hesaplanabilir. Genel etki hesaplanırken, toplum A'daki aşı ve aşısız gruplar büyüklükleriyle orantılı olarak ağırlıklandırılır ve hesaplanan risk toplum A için ortalama risk olarak alınır (33).

İndirekt ve toplam etki arasındaki farkı vurgulamak için, ilgili sonucun ilk enfeksiyon yaşındaki ortalama değişim olduğu bir çalışma tasarladığımızı düşünelim. Aşı enfeksiyon etkenine maruziyeti azaltarak enfekte olma olasılığını azaltıyor ancak enfeksiyona karşı tamamen korumuyor olsun. Bu durumda yaygın aşılanma ile bulaş düzeyi azalacak ve hem aşılanmada hem de aşısızlarda ilk enfeksiyon yaşında artış gözlenecektir. Ancak bu artış aşılanmada aşısızlara göre daha fazla olacaktır. Böylece, aşı programının indirekt etkisi toplam etkisinden daha az olacaktır. Genel etki ise iki grupta ilk enfeksiyon yaşındaki artışın ağırlıklı ortalaması olacaktır. Böyle bir

toplumda aşılamanın genel etkisi iyi bulunsa bile, toplumun alt gruplarında farklı etkiler söz konusu olabilir. Bu nedenle aşılamanın toplum düzeyindeki etkilerinin ayrımının yapılması önemlidir (33).

3. AŞININ HALK SAĞLIĞI ETKİLERİ

İki temel rölatif halk sağlığı etki ölçütü vardır: 'atfedilebilir fraksiyon' ve 'topluma atfedilebilir fraksiyon'. Aşılama gibi girişimin koruyucu olduğu durumlarda bu ölçütler 'koruyucu fraksiyon' olarak ifade edilirler (12).

3.1. Maruz Kalanlar Arasındaki Koruyucu Fraksiyon

Maruz kalanlar arasındaki koruyucu fraksiyon (preventive fraction among exposed), aşıllarda aşı ile önlenen hastalık oranıdır. Diğer bir ifade ile aşıllar arasındaki potansiyel olguların oranıdır. Aşısızlardaki aşıllara göre risk fazlalığının aşısızlardaki riske oranlanmasıyla hesaplanır. Bu nedenle aşı etkinliği/etkililiğine ve direkt etkiye denktir ve aşıllardaki koruyuculuğu gösterir (12).

Şekil 3'teki örnekte 200 bireyden oluşan bir toplumda 100 aşılı ve 100 aşısız vardır. Aşıllar arasında 10, aşısızlar arasında ise 30 hasta görülmüştür. Aşıllarda insidans 10/100=0,1 ve aşısızlardaki insidans 30/100 = 0,3'tür. Bu toplumdaki aşıllar aşılanmamış olsaydı, aşıllar arasında 30 hasta olması beklenirdi ve aşıllarda fazladan 20 hasta olurdu. Bu durumda aşılamayla 30 hastanın 20 (%66,6)'si önlenmiş oldu. Bu %66,6 oranı, maruz kalanlar arasındaki koruyucu fraksiyondur. Aşağıdaki formülle de aynı sonuç elde edilir (12).

$$\text{Maruz kalanlar arasındaki koruyucu fraksiyon} = \frac{\text{İnsidans aşısız} - \text{İnsidans aşı}}{\text{İnsidans aşısız}}$$

3.2. Toplumda Korunabilir Fraksiyon

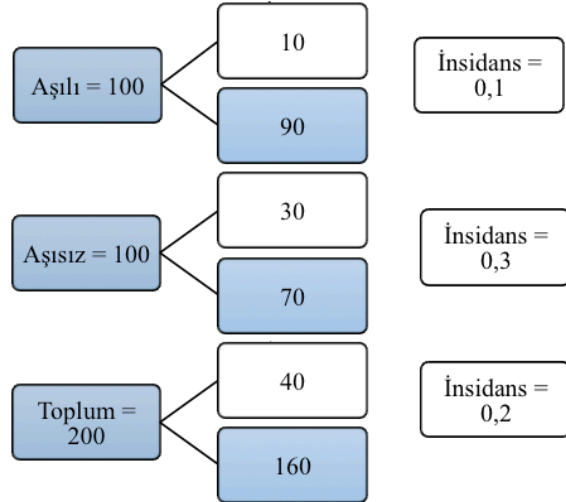
Toplumda korunabilir fraksiyon (population preventable fraction), bir toplumda aşısızların tümü aşılanırsa (veya aşılanırsaydı) önlenebilecek hastalık

oranıdır. Tüm toplum aşılanmış olduğunda artık 'indirekt etki' dışlanmış olur. Tüm toplumun riskinin aşılların riskinden fazlalığının tüm toplumun riske oranlanmasıyla hesaplanır. Şekil 3'teki örnekte aşısızların tümü aşılanırsaydı veya toplumdaki 200 bireyin hepsi aşılsaydı, o zaman tüm toplumun riski aşılların riskine (0,1) eşit olurdu. Bu toplumda görülen 40 hastanın 20'si hastalanmış, 20'si ise önlenmiş olacaktı. Diğer bir ifade ile bu toplumda görülen 40 hastanın 20'si önlenebilirdi. Bu durumda bu toplumda korunabilir fraksiyon 20/40 = %50'dir ve görülen hastaların %50'si aşı ile önlenebilir demektir. Aşağıdaki formülle de aynı sonuç elde edilir (12).

$$\text{Toplumda korunabilir fraksiyon} = \frac{\text{İnsidans toplum} - \text{İnsidans aşı}}{\text{İnsidans toplum}}$$

Aşı kapsayıcılığı toplumdaki aşılların oranını ifade ettiği için, aşağıdaki formülle de toplumda korunabilir fraksiyon hesaplanabilir (12).

$$\text{Toplumda korunabilir fraksiyon} = \frac{\text{VE direkt} - (1 - \text{VC})}{1 - (\text{VC} \times \text{VE direkt})}$$



Şekil 3. Bir toplumda aşılama durumuna göre hastalık insidansı

3.3. Toplumda Korunan Fraksiyon

Toplumda korunan fraksiyon (population prevented fraction), tüm toplum aşısız olduğundaki risk referansı kabul edilerek mevcut aşılama ile önlenen hastalık

orandır. Herhangi bir indirekt etki dışlanarak, mevcut aşılama tarafından önlenen bazal riski tahmin eder. Aşısızların riskinin tüm toplumun riskinden fazlalığının aşısızların riskine oranlanmasıyla hesaplanır. Şekil 3'teki örnekte mevcut aşılama olmasaydı tüm toplumun riski aşısızların riski (0,3) kadar olacaktı ve bu durumda toplumda 40 hasta yerine 60 hasta olurdu. Toplumda 60 hastanın 20'si önlenmiş oldu. Bu durumda $20/60 = \%33,3$ oranında hasta önlendi. Yani toplumda korunan fraksiyon $\%33,3$ 'tür. Aşağıdaki formüllerle de aynı sonuç elde edilir (12).

$$\text{Toplumda korunan fraksiyon} = \frac{\text{İnsidans aşısız} - \text{İnsidans toplum}}{\text{İnsidans aşısız}}$$

$$\text{Toplumda korunan fraksiyon} = \text{VE direkt} \times \text{VC}$$

3.4. Aşı Programının Halk Sağlığı Etkileri

Aşı programı olan bir toplumdaki tüm bireyler, aşılanmalar da aşılanmasalar da, aşı programına maruz kalmış oldukları için, toplumda korunabilir fraksiyon aşı programı için hesaplanamaz. Herhangi bir aşı için aşı programı olmayan bir toplum referans alınarak, aşı programı olan toplumda aşılamayla önlenen hastalık oranı, yani toplumda korunan fraksiyon hesaplanabilir. Bu etki 'genel etki'ye karşılık gelir. Genelde referans olarak aşı programı olan toplumun aşı programı öncesi alınır. Böylece bir toplumdaki aşı programının başlamasından öncesi ile sonrasındaki risk karşılaştırılarak aşı programının etkisi belirlenir (12).

$$\text{Toplumda korunan fraksiyon} = \frac{\text{İnsidans önce} - \text{İnsidans sonra}}{\text{İnsidans önce}}$$

$$\text{Toplumda korunan fraksiyon} = (\text{VC} \times \text{VE toplam}) + (1 - \text{VC}) \times \text{VE indirekt}$$

4. KOŞULLU ÖLÇÜTLERE DAYALI AŞI ETKİSİ

Bir bireyi aşılamının biyolojik etkisi,

1) Bireyin bulaşıcı etkene belirli bir maruziyeti olduğunda enfeksiyon olasılığını,

2) Birey enfekte olduğunda hastalığın progresyonu, şiddeti ve süresini,

3) Bireyin bulaşıcılık süresi veya derecesini azaltabilir.

Aşılamının biyolojik koruyucu etkisinin epidemiyolojik bir ölçütü, belirli bir temas tipi göz önüne alındığında bulaşıcı etkene maruziyet düzeyine bağlı olan hastalık veya enfeksiyon olasılığındaki azalmadır. Bu nedenle RKÇ'lerin yokluğunda, aşılamının biyolojik koruyucu etkisinin epidemiyolojik olarak tahmini, 'bulaş olasılığı' (P) veya duyarlı bir birey ile bulaşıcı bir birey arasındaki gerçek temasa koşullu olan 'sekonder atak hızı' (SAR) gibi benzer bir ölçüte dayanmaktadır (33).

Temas geniş bir kavramdır ve her çalışma için temas tanımı yapılmalıdır. Örneğin; cinsel yolla bulaşan hastalıklarla ilgili bir çalışmada temas hızı, cinsel ilişki başına veya cinsel eş başına şeklinde tanımlanabilir. Bir boğmaca çalışmasında ise temas bulaşıcı birey ile aynı gün okula gitmek veya olgunun tüm bulaşıcı periyodu süresinde aynı evde yaşamak olarak tanımlanabilir (33).

Bir bulaşın gerçekleşmesi için bulaşıcı bir etken, bulaşıcı bir birey, duyarlı bir birey ve bu iki birey arasında bir temas olması gerekir. Bulaş olasılığı (transmission probability) etkenin bulaşıcı bireyden duyarlı bireye yayılıp yerleşmesi için gereken temasa koşullu bir olasılıktır. Örneğin 0 ve 1 sırasıyla aşı ve aşısız olma durumunu ifade ederse, P01 aşısız (0) enfekte bireyden aşı (1) duyarlı bireye temas başına bulaş olasılığını ifade eder (33). Bulaş olasılığı iki yöntemle tahmin edilir. Bunlardan biri 'olgu temas hızı yöntemi' de denilen sekonder atak hızı yöntemidir (33-37). Sekonder atak hızı bulaşıcı bireyle temas eden duyarlı bireylerin içinde hastalananların oranıdır. Benzer şekilde SAR10 aşı (1) bulaşıcı bireyle temas eden aşısız (0) duyarlılarda sekonder atak hızını ifade eder. Sekonder atak hızı çalışmaları genellikle yüksek bulaş olasılığına sahip doğrudan bulaşan kızamık, suçiçeği, kabakulak, boğmaca, tüberküloz gibi enfeksiyonlar için tercih edilir. Diğer yöntem ise binomial modele dayanmaktadır. Bu durumda duyarlı

bireyler gözlemlenir, bulaşıcılarla yaptıkları temaslar ve bu duyarlıların içinde enfekte olanlar sayılır. Bu yaklaşım genellikle duyarlıların enfekte olmadan önce birden çok kez bulaşıcılarla temas ettikten sonra o etkenle enfekte olduğu, HIV gibi, düşük bulaş olasılığı olan etkenler için kullanılır (33).

Bulaş olasılığı maruziyet başına düşen enfeksiyon sayısıdır. P.1: aşılı duyarlılara bulaş olasılığı, P.0: aşısız duyarlılara bulaş olasılığı, SAR.1: aşılı duyarlılar arasındaki sekonder atak hızı, SAR.0: aşısız duyarlılar arasındaki sekonder atak hızını ifade eder. Bu ifadelerdeki 'nokta' aşılı ve aşısız duyarlılar için eşit olduğu varsayılan bulaşıcı temasları temsil eder. Bu durumda aşı etkisi bulaş olasılıklarının oranı ve SAR'ların oranı kullanılarak aşağıdaki formülle hesaplanabilir (33, 38).

$$VE = 1 - (SAR.1 / SAR.0) = 1 - (P.1 / P.0)$$

Bulaş olasılıklarının oranı kullanılarak aşı etkinliği/etkililiği tahmini yapabilmek için kimler bulaşıcı, kimlerle ve nasıl temas ettiler gibi bilgiler gerekir. Kişi-zaman başına enfeksiyon sayısı; o zaman biriminde gerçekleşen temasların sayısı, bu temasın bulaşıcı olma olasılığı ve bulaşıcı temas başına bulaş olasılığının çarpımıyla elde edilir. Bu elde edilen sayı, risk altındaki toplam kişi-zamana bölüldüğünde insidans hızına ulaşılır. Bu hesaplama için aşağıdaki formül kullanılabilir.

İnsidans hızı = {temas hızı (C) x temas eden bireylerdeki enfeksiyon prevalansı [P(t)] x bulaş olasılığı (p)} / risk altındaki toplam kişi-zaman

Aşı etkisi formüllerinde rölatif risk ölçütü olarak insidans hızları oranı kullanılarak aşı etkisi hesaplanabilir. İnsidans hızı yerine insidans hesaplandığında, rölatif risk ölçütü olarak risk oranı da aşı etkisi formülüne yerleştirilebilir. Örneğin 10.000 bireyden oluşan aşılı bir grupta bir yılda 1.000 temas gerçekleşir ve temas edenlerdeki hastalık sıklığı (prevalans) %10, bulaş olasılığı %40 ise; bir yıllık insidans = (1.000 x 0,1 x 0,4) / 10.000= 0,004 olarak bulunur. Yine 10.000 kişiden oluşan aşısız bir toplumda bir yılda 1.000 temas gelişir ve temas

edenlerdeki hastalık sıklığı %20, bulaş olasılığı %40 ise; bir yıllık insidans = (1.000 x 0,2 x 0,4) / 10.000 = 0,008 olarak bulunur. Bu durumda risk oranı 0,004 / 0,008= 0,5'tir. Aşı etkisi ise 1 - 0,5 = 0,50 (%50)'dir. Burada karşılaştırılan gruplara göre hesaplanan etki direkt, indirekt, total veya genel etki de olabilir (33, 38).

Tablo 1'deki örnekte 5.000 birey aşılı ve 5.000 birey aşısızdır. Her iki grupta bir yıl süreyle izlenmiş ve aşılı ve aşısız grupta sırasıyla 2.000 ve 1.000 temas gerçekleşmiştir. İzlem süresi boyunca her iki grupta da 100 olgu görülmüştür. Bu örnekte aşı etkisini önce koşullu olmayan ölçüt kullanarak hesaplayalım. Aşılı grupta insidans 100/5.000 = 0,02 ve aşısız grupta insidans 100/5.000 = 0,02 ve risk oranı 0,02/0,02=1'dir. Aşı etkisi 1 - 1 = 0,0 (%0,0) olarak bulunur. Aynı örnekte temas bilgisi de olduğu için koşullu ölçüt olarak bulaş olasılıklarını kullanarak da aşı etkisini hesaplayabiliriz. Bu durumda aşılı grupta bulaş olasılığı 100/2.000 = 0,05 ve aşısız grupta 100/1.000 = 0,10 bulunur. Bulaş olasılıkları oranı ise 0,05/0,10 = 0,5'dir. Aşı etkisi ise 1 - 0,5 = 0,5 (%50,0) olarak bulunur. Bu örnekte görüldüğü gibi aşılı ve aşısız gruplardaki temas hızları dikkate alınmadan aşının hiç etkisinin olmadığı ancak temas hızı dikkate alındığında aşı etkisinin %50 olduğu görülmektedir. Bu nedenle koşullu ölçütler kullanılmadan aşı etkisi hesaplanacak çalışmalarda, karşılaştırılacak grupların bulaş dinamikleri açısından benzer olmaları gerekmektedir, aksi takdirde aşı etkisi tahminlerinde taraf tutma olması kaçınılmazdır (33).

Tablo 1. Aşılı ve aşısız iki gruptaki kişi, temas ve olgu sayıları ve izlem süresi

Aşı durumu	Kişi sayısı	Temas sayısı	Olgu sayısı	İzlem süresi
Aşılı	5000	2000	100	1 yıl
AŞISIZ	5000	1000	100	1 yıl

5. TEMAS HIZI ETKİSİ VE MARUZİYET ETKİSİ

Aşılı bir bireyin aşılı olduğunu bilmesi toplumdaki temas hızını değiştirebilir veya aşılı bir toplumda olduğunu bilen bir bireyin aşılı olmasa da temas örüntüsü değişebilir. Temas hızı etkisi bir girişime bağlı olarak temas hızındaki değişimin ifadesidir. Maruziyet etkisi veya davranışsal etki, bulaşıcı etkene maruziyetteki değişime bağlı olarak hastalık veya enfeksiyon riskindeki rölatif artış veya azalmadır. Bu değişim temas hızında, temas edenlerdeki enfeksiyon prevalansında veya temas tipinde değişimin bir sonucu olarak bulaş olasılığındaki değişimden kaynaklanabilir. Örneğin aşı yaptıran bireyler hastalıktan korunmak için ayrıca daha az temas ediyor olabilirler veya tersine aşılamayla oluşan güven hissi nedeniyle daha fazla temas edebilirler. Randomize olmayan ve gözlemsel çalışmalarda aşılı ve aşısız gruplar zaten genellikle kendi davranışlarını değiştirmeden de enfeksiyona maruziyet açısından birbirlerinden farklıdır. İki karşılaştırma grubu arasındaki bu eşitsizlik aşı etkililiğinin taraflı tahminine yol açabilir. Bu nedenle bulaş olasılığına dayalı aşı etkisi tahminleri bu farklılıktan kaynaklanan taraf tutmaya daha az duyarlıdır (33, 39).

6. BULAŞICILIK ÜZERİNE AŞI ETKİSİ

Bulaşıcılığı azaltmada aşının biyolojik etkisi aşılı enfekte bireylerden bulaş olasılığı ile aşısız enfekte bireylerden bulaş olasılığının karşılaştırılması ile tahmin edilmektedir. Şimdiye kadar sözü edilen etkiler aşının enfeksiyon, hastalık, hastaneye yatış, ölüm gibi sonuçlardan koruyuculuğu gösteren 'duyarlılık üzerine' aşı etkileriydi. Bulaşıcılığın azaltılmasında aşının etkisi ise temas bilgisi gerektirdiğinden yalnızca koşullu ölçütler kullanılarak tahmin edilebilir. Bunun için duyarlı birey ile temas eden bulaşıcı bireyin aşı durumuna göre karşılaştırma grupları belirlenir. Aşılı enfekte bireylerden temas başına aşılı veya aşısız duyarlı bireylere bulaş olasılığı enfekte aşısızlardan bulaş olasılığı ile karşılaştırılarak aşının bulaşıcılık üzerine etkisi belirlenir. Bulaş olasılığı yerine sekonder

atak hızları kullanılarak da aşağıdaki iki formülle bulaşıcılık üzerine bir aşının etkisi hesaplanabilir.

$$VE \text{ bulaşıcılık} = 1 - \frac{SAR10}{SAR00}$$

$$VE \text{ bulaşıcılık} = 1 - \frac{SAR11}{SAR01}$$

Yukarıdaki formüllerde SAR01 aşılı enfekte bireyle temas eden aşısız duyarlı bireylerde sekonder atak hızını, SAR00 aşısız enfekte bireyle temas eden aşısız duyarlı bireylerde sekonder atak hızını, SAR11 aşılı enfekte bireyle temas eden aşılı duyarlı bireylerde sekonder atak hızını ve SAR01 aşısız enfekte bireyle temas eden aşılı duyarlı bireylerde sekonder atak hızını ifade etmektedir. Buna göre 1. formülde aşısızlarda, 2. formülde ise aşılılarda hastalık bulaşının aşılılarla temas ettiklerinde aşısızlarla temas etmelerine göre yüzde ne kadar azaldığı hesaplanmaktadır (33).

Aşının biyolojik koruyucu etkisi (yani aşının duyarlılık üzerine etkisi) ve enfeksiyona maruziyette değişikliğin (yani aşının bulaşıcılık üzerine etkisi) birleşik etkisi (combined effect) de önemli bir halk sağlığı ölçütüdür. Örneğin aşının bulaşıcılık üzerine aşı etkililiği 0,45 bulduysa, aşı bulaşıcılığı %45 azaltıyor demektir. Aşının birleşik etkisinin ise örneğin 0,75 bulunması, bulaşıcılık ve duyarlılıktaki azalmanın birleşik etkisi ile bulaşıcılık %75 azalıyor demektir (33).

Aşının biyolojik koruyuculuğu temas hızında artış veya enfeksiyona maruziyette artışa yenik düşebilir. Bu durumda biyolojik koruyuculuğu olan bir aşının halk sağlığı üzerine zararlı etkileri olabilir. Bu nedenle çalışma tasarımında enfeksiyona maruziyet için ve biyolojik duyarlılık için risk faktörlerinin ayrımının yapılması önemlidir. Bu birleşik etki aşılı bireyden aşılı bireye bulaş olasılığının aşısız bireyden aşısız bireye bulaş olasılığına oranından elde edilen bulaş olasılığı oranı kullanılarak hesaplanabilir. Yine SAR kullanılarak da aşağıdaki formülle aşının birleşik etkisi hesaplanabilir (33).

$$VE \text{ birleşik} = 1 - \frac{SAR11}{SAR00}$$

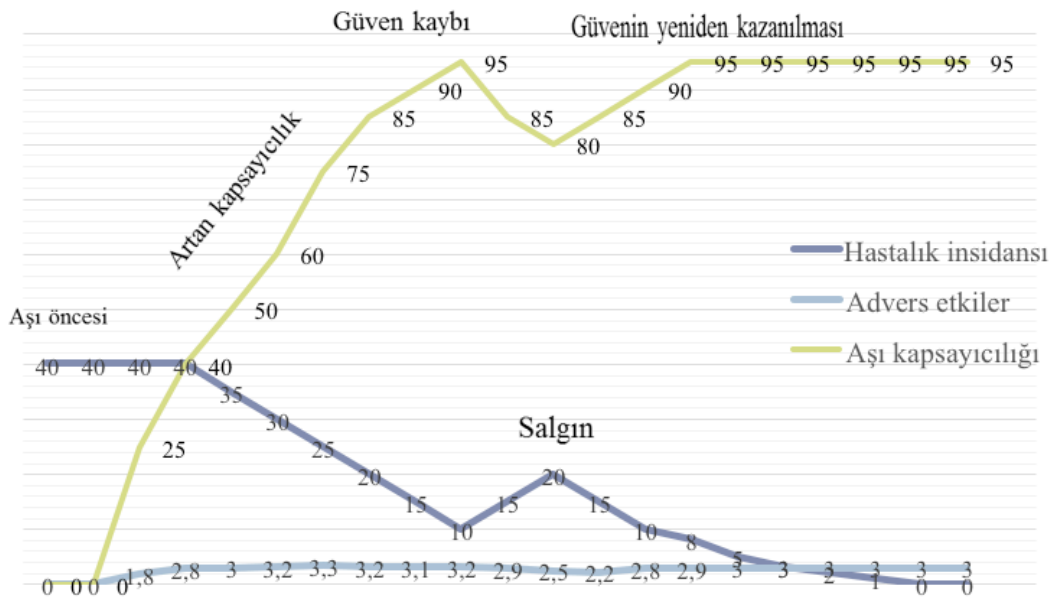
7. AŞI KAPSAYICILIĞI

Mevcut hiç bir aşı mükemmel etkinliğe ve etkililiğe sahip olmadığı için, bir toplumdaki aşılama düzeyleri ile bağışıklık düzeyleri aynı değildir. Örneğin bir toplumun %90'ının aşılama düzeyi, o toplumdaki bağışıklıkların oranının da %90 olduğu anlamına gelmez. Eğer bu toplumda aşı etkililiği %90 ise, o zaman toplum $0,90 \times 0,90 = 0,81$ oranında (%81) bağışıklı demektir. Aşı kapsayıcılığı toplumdaki aşılanların oranıdır. Bu örnekte, aşı kapsayıcılığı %90'dır. Toplumda bağışıklıkların oranının aşı kapsayıcılığından düşük olmasının iki nedeni vardır. Birincisi, primer aşı başarısızlığıdır. Primer aşı başarısızlığı aşı etkililiğinin %100'den düşük olması anlamına gelir. Diğer bir ifade ile aşılanlarda bağışıklık yanıt gelişmemesi primer aşı başarısızlığıdır. Diğer neden ise aşı ile gelişen bağışıklık yanıtın zamanla kaybolması, yani sekonder aşı başarısızlığıdır (6, 40).

Aşı kapsayıcılığı ya doğrudan aşılama düzeylerinin belirlenmesiyle ya da dolaylı olarak araştırmalar, uygulanan aşı dozu bildirimleri veya dağıtılan aşı dozu bildirimlerinden hesaplanabilir. Doğrudan aşılama düzeyinin belirlenmesi için aşı kayıtları kullanılır.

Araştırmalar ise aşı kapsayıcılığının daha verimli tahmini için sıklıkla kullanılmaktadır. Uygulanan aşı dozları ve hedef yaş grubundaki birey sayısı biliniyorsa aşı kapsayıcılığı hesaplanabilir. Dağıtılan aşı dozlarından geri dönen aşı dozları çıkarılarak da aşı kapsayıcılığı tahmin edilebilir. Ancak kapsayıcılık düzeyi arttıkça bu dolaylı tahminlerin doğruluğu ve keskinliğinin azaldığı unutulmamalıdır (6).

Kısmen aşılanmış toplumlarda aşılamanın erken etkisi ile duyarlıların hızla azalması hastalık insidansında azalmaya neden olur. Bu dönem 'balayı dönemi' olarak bilinir. Toplum kısmen aşılanmış olduğu için zamanla duyarlılar birikmeye başlar ve buna sekonder aşı başarısızlığı da eklendikçe salgınlar görülür. Bu dönem 'balayı sonrası' olarak bilinir. Şekil 4'te artan aşı kapsayıcılığı ile hızla azalan insidans sonrasında, aşının istenmeyen etkilerinin (advers etkiler) de ortaya çıkışıyla toplumda aşıya karşı güvenin azalması nedeniyle aşı kapsayıcılığının azaldığı ve eş zamanlı hastalık insidansında ani bir artış olduğu ve aşıya karşı güvenin yeniden sağlanmasıyla tekrar aşı kapsayıcılığının arttığı ve hastalık insidansının azaldığı görülmektedir (6).



Şekil 4. Aşılama programlarının evrimi (6)

Tablo 2’de toplam nüfusları aynı olan ve aynı aşığı uygulayan toplum A, B, C ve D’de aşı kapsayıcılığının sırasıyla %20, %60, %90 ve %100 olduğu görülmektedir (6). Aşı kapsayıcılığı arttıkça toplam duyarlıların sayısı azalmaktadır ancak duyarlıların içinde aşıların yüzdesi artmaktadır. Aşı kapsayıcılığı %20 olan toplum A’nın %82 (n=82)’si duyarlıdır ve duyarlıların yalnızca %2,4’ü aşıdır. Aşı kapsayıcılığı %90 olan toplum C’nin ise %19 (n=19)’u duyarlı ve duyarlıların %47’si aşıdır. Bu iki toplumda görülecek bir salgın durumunda aşı kapsayıcılığı değerlendirilmeksizin olguların ne kadarının aşılanmış olduğuna bakılırsa, yanıltıcı bir şekilde toplum C’de aşının daha az etkili olduğu izlenimi edinilebilir. Oysa aşı kapsayıcılığı daha yüksek olan toplum C’de toplam olgu sayısı daha az olacaktır.

Bir toplumda görülen olguların aşılama durumları ve o toplumdaki aşı kapsayıcılığı bilindiğinde aşı etkililiğini hesaplamamız mümkündür. ‘Tarama yöntemi’ olarak bilinen bu yöntem rutin aşı etkililiği izleminde kullanılan hızlı bir yaklaşımdır. Ancak bu yöntemle elde edilen aşı etkililiği tahmini kesin değildir ve beklenenden düşük düzeyde bir aşı etkililiği tahmin edildiğinde diğer çalışma

tasarımlarıyla doğrulanmalıdır. Bu yöntemle olguların aşılama oranı ile tüm toplumun aşılama oranı bilindiğinde; tüm toplum olguların kontrolü gibi kabul edilerek, hesaplanan odds ratio kullanılarak aşı etkililiği hesaplanabilir. Toplumda veya olgularda aşıların oranı çok düşük veya çok yüksek olduğunda, bu yöntemle yapılan aşı etkililiği tahmininin hatası büyük ve küçük değişikliklerle aşı etkililiğinde büyük değişim görülür. Tarama yöntemiyle aşı etkililiği aşağıdaki formülle de hesaplanabilir (6, 11, 12).

$$VE = 1 - \left[\frac{\text{aşılı olgu oranı}}{(1 - \text{aşılı olgu oranı}) \times (1 - \text{aşılı toplum oranı})} \right] / \text{aşılı toplum oranı}$$

Bir toplumda 100 olgu görülüyor ve 10 olgunun aşılı, 90 olgunun ise aşısız olduğu ve bu toplumda aşı kapsayıcılığının da %50 olduğu biliniyorsa; aşı etkililiği = $1 - (10/90) \times (50/50) = \%88,8$ olarak bulunur.

8. TEMEL ÇOĞALMA SAYISINA DAYALI AŞI ETKİSİ

Temel çoğalma / üreme sayısı (R0), bulaşıcı bir bireyin tamamen duyarlı bir topluma girdiğinde bulaştırıcılık dönemi boyunca üreteceği yeni bulaşıcı bireylerin sayısıdır. Bu, örneğin R0 = 12 olan bir

Tablo 2. Toplumda aşıların oranı ile duyarlılarda aşıların oranı arasındaki ilişki (6)

Toplum	A	B	C	D
Toplam nüfus	100	100	100	100
Aşı etkinliği	%90	%90	%90	%90
Aşı kapsayıcılığı	%20	%60	%90	%100
Aşıların sayısı	20	60	90	100
Aşısızların sayısı	80	40	10	0
Aşı ile korunanların sayısı (%90 x aşıli birey sayısı)	0,9x20=18	0,9x60=54	0,9x90=81	0,9x100=90
Aşıli duyarlıların sayısı (aşılı - aşı ile korunan)	20-18=2	60-54=6	90-81=9	100-90=10
Toplam duyarlıların sayısı	80+2=82	40+6=46	10+9=19	0+10=10
Duyarlılarda aşıli yüzdesi	2/82=%2,4	6/46=%13	9/19=%47	10/10=%100

hastalık için, bulaşıcı bir birey o hastalığa tamamen duyarlı bir topluma girdiğinde 12 bireye hastalığı bulaştıracaktır anlamına gelir. Bu sayı bulaşıcılık düzeyi ve süresi, temas hızı ve bulaş olasılığı bileşenlerinin bir ürünü olarak düşünülebilir. Bu kavram aşılamanın halk sağlığı etkilerini ve etkenin toplumdaki bulaş dinamiklerini anlamak açısından önemlidir (33, 41). Aşılı bireyler daha kısa bulaşıcılık süresine sahiptir ve bulaş olasılığının daha az bir kısmından sorumlu oldukları için, bulaş dinamiğine katkıları aşısızlardan daha azdır. Aşılı bir bireyin R_0 'a kısmi katkısının aşısız bir bireyin katkısına göre ifadesine naif duyarlı eşdeğer (naive susceptible equivalent) denir (42). Örneğin, bir toplumda herkes aşılysa ve duyarlılık üzerine aşı etkililiği 0,50, bulaşıcılık üzerine aşı etkililiği 0,30 ve bulaşıcılık süresindeki azalma 0,60 ise naif duyarlı eşdeğer $0,50 \times 0,30 \times 0,60 = 0,09$ bulunur. Yani, aşıly toplumdaki R_0 aşısız toplumdaki R_0 'ın 0,09 katı olacaktır. Bu durumda aşısızlarda R_0 'ın 10 olduğunu varsayarsak, aşısızlarda R_0 $0,09 \times 10 = 0,9$ olur. Temel çoğalma sayısı oranı rölatif risk ölçütü olarak aşı etkililiği formülüne yerleştirildiğinde veya aşılylarda aşısızlara göre R_0 'daki yüzde azalma hesaplandığında aşı etkililiği bulunacaktır (33). Bu örnekte aşı etkililiği $1 - (0,9 / 10) = \%91$ olarak bulunur. Aşılylardaki R_0 'ın aşısızlardaki R_0 'a oranı naif duyarlı eşdeğere eşit olduğu için, aşı etkililiği = $1 -$ naif duyarlı eşdeğerdir.

Genellikle bir enfeksiyon hastalığı için bir toplumun tamamı duyarlı değildir ve o toplum içinde bağışık bireyler de vardır. Böyle bir toplumdaki bağışık bireylerin bağışık olmalarının nedeni aşılanmış olmaları ise, o zaman toplumdaki bağışık bireylerin oranı aşı kapsayıcılığı ile aşı etkililiğinin çarpımıyla bulunabilir. Böyle bir topluma bulaşıcı bir birey girdiğinde artık R_0 değeri kadar bireye hastalık bulaştırmayacaktır, çünkü temas edeceği bireylerin bir kısmı zaten bağışıktır. Bir bulaşıcı birey belirli bir oranda bağışıkların bulunduğu bir topluma girdiğinde bulaşıcılık süresi boyunca 'duyarlıların oranı x R_0 ' kadar bireye hastalığı bulaştırır. Bu sayıya 'etkili çoğalma / üreme sayısı' denir ve 'Re' ile gösterilir.

Eğer $Re = 1$ ise enfeksiyon o toplumda varlığını sürdürür. Çünkü bu durumda her bulaşıcı birey 1 bireye hastalığı bulaştıracak ve böylelikle hastalık endemik bir şekilde salgın olmadan sürecektir. $Re < 1$ ise o toplumda hastalığın azalması ve zamanla yok olması beklenir (eliminasyon fazı). $Re > 1$ olduğunda ise bir bulaşıcı birey o topluma girdiğinde birden fazla bulaşıcı birey üreteceği için salgın beklenmelidir. Bu nedenle, bir toplumda o hastalığın giderek azalması ve salgın görülmemesi için $Re < 1$ olması istenir (43). Aşılamanın temel hedefi budur. $Re < 1$ olmasını sağlamak için toplumun ne oranda bağışık olması gerektiği ve dolayısıyla aşı kapsayıcılığının ne olması gerektiği bu sayıya göre belirlenebilir. Bir toplumda $Re < 1$ olması için gereken toplumdaki bağışıkların oranı 'toplumsal bağışıklık eşiği'ni belirler (44). Örneğin kızamık için $R_0 = 18$ ise, duyarlıların oranı $x \times 18 (= Re) < 1$ olmalıdır. Buradan duyarlıların oranı $< 1/18 = 0,055$ olması gerektiği bulunur. O halde bağışıkların oranı $1 - 0,055 = 0,945$, yani %94,5 olmalıdır. Bu durumda kızamık için toplumsal bağışıklık eşiği %94,5'tir ve eğer bu toplumda %94,5 bağışıklık oranı elde edilemezse salgın beklenmelidir. Buradan yola çıkarak tamamen duyarlı bir toplumda kızamık için bireylerin ne oranda aşılanması gerektiğini, diğer bir ifade ile bu toplumda aşı kapsayıcılığının ne olması gerektiğini hesaplayalım. Aşı etkililiğinin %95 olduğunu kabul edersek, $VC \times 0,95 > 0,945$ olmalıdır. Buradan aşı kapsayıcılığının $> 0,945/0,95 > \%99,4$ olması gerektiği bulunur. O halde bu toplumda kızamık salgınlarını önlemek için en az %99,4 oranında aşılama yapılmalıdır.

9. AŞILAMA İÇİN GEREKLİ SAYI

Aşılama için gerekli sayı (number needed to vaccinate), aşılama programlarının olası yararı değerlendirilirken kullanılan basit özet bir sayıdır ve 'NNV' ile gösterilir. Bir sonucun önlenmesi için aşılanması gereken kişi sayısını tanımlar. Örneğin, plasebo kontrollü bir girişimsel çalışmada ilgili sonuç kızamıkçık gelişimi olduğunda, bu sayı 30 ise,

bir kızamıkçık gelişimini önlemek için 30 kişinin aşılması gerektiğini göstermektedir. Bu kavram aşı etkililiği ve hastalık insidansını birleştirmektedir. Genel olarak aşısızlardaki insidansın aşı etkililiği ile çarpımının resiprokali alınarak hesaplanır. Bu aynı zamanda bağıl risk azalmasının da resiprokaline eşittir, çünkü aşı etkililiği rölatif risk azalmasını ölçer. Aşağıdaki formüllerle aşılama için gerekli sayı hesaplanabilir.

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

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

Aşıllarda ve aşısızlarda insidans sırasıyla 0,02 ve 0,04 olduğunda, aşı etkililiği $1 - (0,02/0,04) = \%50$ olarak bulunur. Aşılama için gerekli sayı $= 1 / (0,04 \times 0,50) = 50$ 'dir. Bu sayı özellikle aşıların maliyet etkililiğinin değerlendirilmesinde giderek daha çok kullanılmaktadır (45).

SONUÇ

İdeal olarak bir aşından beklenen en önemli özelliklerden biri aşının ilgili hastalıktan bireyleri ve toplumu tamamen korumasıdır. Ancak mevcut hiçbir aşının koruyuculuğu bu beklentiyi karşılayacak düzeyde değildir. Aşılamının koruyucu etkisi "aşı etkinliği, aşı etkililiği, aşı ve aşı programının farklı etkileri, halk sağlığı etkileri, koşullu ölçütlere dayalı etkiler, bulaşıcılık üzerine etkiler, temel çoğalma sayısı ve aşılama için gerekli sayı" gibi çeşitli epidemiyolojik ölçütlerle belirlenir. Aşılamının bireysel ve toplumsal düzeyde yararının bu epidemiyolojik ölçütler kullanılarak belirlenmesi ve yorumlanması halk sağlığı politikalarında önemli rol oynar.

KAYNAKLAR

- Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 5th ed. 2008:1-16.
- Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. Smallpox and its eradication. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1988.
- Anonymous. World development report 1993: investing in health. World Bank. New York: Oxford University Press, 1993: 72-107.
- Mitchell VS, Philipose NM, Sanford JP, eds. The children's vaccine initiative: achieving the vision. Washington DC: National Academy Press, 1993.
- Linehan DC, Goedegebuure PS, Eberlein TJ. Vaccine therapy for cancer. Ann Surg Oncol, 1996; 3(2): 219-28.
- Chen RT, Orenstein WA. Epidemiological methods in immunization programs. Epidemiol Rev, 1996; 18(2): 99-117.
- Fine PE. Herd immunity: history, theory, practice. Epidemiol Rev, 1993; 15: 265-302.
- Anonymous. International Task Force for Disease Eradication. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1990; 39 (13): 209-12, 217-18.
- Weinberg GA, Szilagyi PG. Vaccine epidemiology: efficacy, effectiveness, and the translational research roadmap. J Infect Dis, 2010; 201(11): 1607-10.
- Begg N, Miller E. Role of epidemiology in vaccine policy. Vaccine, 1990; 8(3): 180-9.
- Torvaldsen S, McIntyre PB. Observational methods in epidemiologic assessment of vaccine effectiveness. Commun Dis Intell Q Rep, 2002; 26(3): 451-7.
- 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.

13. Qu C, Chen T, Fan C, Zhan Q, Wang Y, Lu J, et al. Efficacy of neonatal HBV vaccination on liver cancer and other liver diseases over 30-year follow-up of the Qidong hepatitis B intervention study: a cluster randomized controlled trial. *PLoS Med*, 2014; 11(12): e1001774.
14. Peto TJ, Mendy ME, Lowe Y, Webb EL, Whittle HC, Hall AJ. Efficacy and effectiveness of infant vaccination against chronic hepatitis B in the Gambia Hepatitis Intervention Study (1986-90) and in the nationwide immunisation program. *BMC Infect Dis*, 2014; 14: 7.
15. Hemming K, Haines TP, Chilton PJ, Girling AJ, Lilford RJ. The stepped wedge cluster randomised trial: rationale, design, analysis, and reporting. *BMJ*, 2015; 350: h391.
16. Fritzell B, Plotkin S. Efficacy and safety of a *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine. *J Pediatr*, 1992; 121 (3): 355-62.
17. Mortimer EA Jr, Kimura M, Cherry JD, Kuno-Sakai H, Stout MG, Dekker CL, et al. Protective efficacy of the Takeda acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids following household exposure of Japanese children. *Am J Dis Child*, 1990; 144(8): 899-904.
18. Cochi SL, Broome CV, Hightower AW. Immunization of US children with *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide vaccine: a cost-effectiveness model of strategy assessment. *JAMA*, 1985; 253(4): 521-9.
19. Lieu TA, Cochi SL, Black SB, Halloran ME, Shinefield HR, Holmes SJ, et al. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA*, 1994; 271(5): 375-81.
20. 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).
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Savage RD, Winter AL, Rosella LC, Olsha R, Gubbay JB, Skowronski DM, et al. Strengths and limitations of assessing influenza vaccine effectiveness using routinely collected, passive surveillance data in Ontario, Canada, 2007 to 2012: balancing efficiency versus quality. *Euro Surveill*, 2015; 20(16).
26. Martínez-Baz I, Navascués A, Pozo F, Chamorro J, Albeniz E, Casado I, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing inpatient and outpatient cases in a season dominated by vaccine-matched influenza B virus. *Hum Vaccin Immunother*, 2015; 11(7): 1626-33.
27. Woolpert T, Phillips CJ, Seveck C, Crum-Cianflone NF, Blair PJ, Faix D. Health-related behaviors and effectiveness of trivalent inactivated versus live attenuated influenza vaccine in preventing influenza-like illness among young adults. *PLoS One*, 2014; 9(7): e102154.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Greenland S, Robins JM. Conceptual problems in the definition and interpretation of attributable fractions. *Am J Epidemiol* 1988; 128(6): 1185-97.
32. dos Santos Silva I. *Cancer epidemiology: principles and methods*. International Agency for Research on Cancer. Geneva: World Health Organization, 1999.

33. Halloran ME, Struchiner CJ, Longini IM Jr. Study designs for evaluating different efficacy and effectiveness aspects of vaccines. *Am J Epidemiol*, 1997; 146(10): 789-803.
34. Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ, et al. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull World Health Organ*, 1985; 63(6): 1055-68.
35. Orenstein WA, Bemier RH, Hinman AR. Assessing vaccine efficacy in the field: further observations. *Epidemiol Rev*, 1988; 10: 212-41.
36. Fine PE, Clarkson JA, Miller E. The efficacy of pertussisvaccines under conditions of household exposure: further analysis of the 1978-80 PHLS/ERL study in 21 area health authorities in England. *Int J Epidemiol*, 1988; 17(3): 635-42.
37. Kendrick P, Eldering G. A study in active immunization against pertussis. *Am J Hyg Sect B*, 1939; 38: 133.
38. Rhodes PH, Halloran ME, Longini IM Jr. Counting process models for differentiating exposure to infection and susceptibility. *J R Stat Sec B*, 1996; 58: 751-62.
39. Halloran ME, Longini IM Jr, Haber M, Struchiner CJ, Brunet RC. Exposure efficacy and change in contact rates in evaluating prophylactic HIV vaccines in the field. *Stat Med*, 1994; 13(4): 357-77.
40. Michalik DE, Steinberg SP, Larussa PS, Edwards KM, Wright PF, Arvin AM, et al. Primary vaccine failure after 1 dose of varicella vaccine in healthy children. *J Infect Dis*, 2008; 197(7): 944-9.
41. Anderson RM, May RM. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. New York: Oxford University Press, 1991.
42. Halloran ME, Cochi SL, Lieu TA, Wharton M, Fehrs L. Theoretical epidemiologic and morbidity effects of routine varicella immunization of preschool children in the United States. *Am J Epidemiol* 1994; 140(2): 81-104.
43. Farrington CP, Whitaker HJ. Estimation of effective reproduction numbers for infectious diseases using serological survey data. *Biostatistics*, 2003; 4(4): 621-32.
44. Fefferman NH, Naumova EN. Dangers of vaccine refusal near the herd immunity threshold: a modelling study. *Lancet Infect Dis*, 2015 May 14; pii: S1473-3099(15): 00053-5.
45. Hashim A, Dang V, Bolotin S, Crowcroft NS. How and why researchers use the number needed to vaccinate to inform decision making - a systematic review. *Vaccine*, 2015; 33(6): 753-8.