

# AŞI ARAŐTIRMALARINDA METODOLOJİ

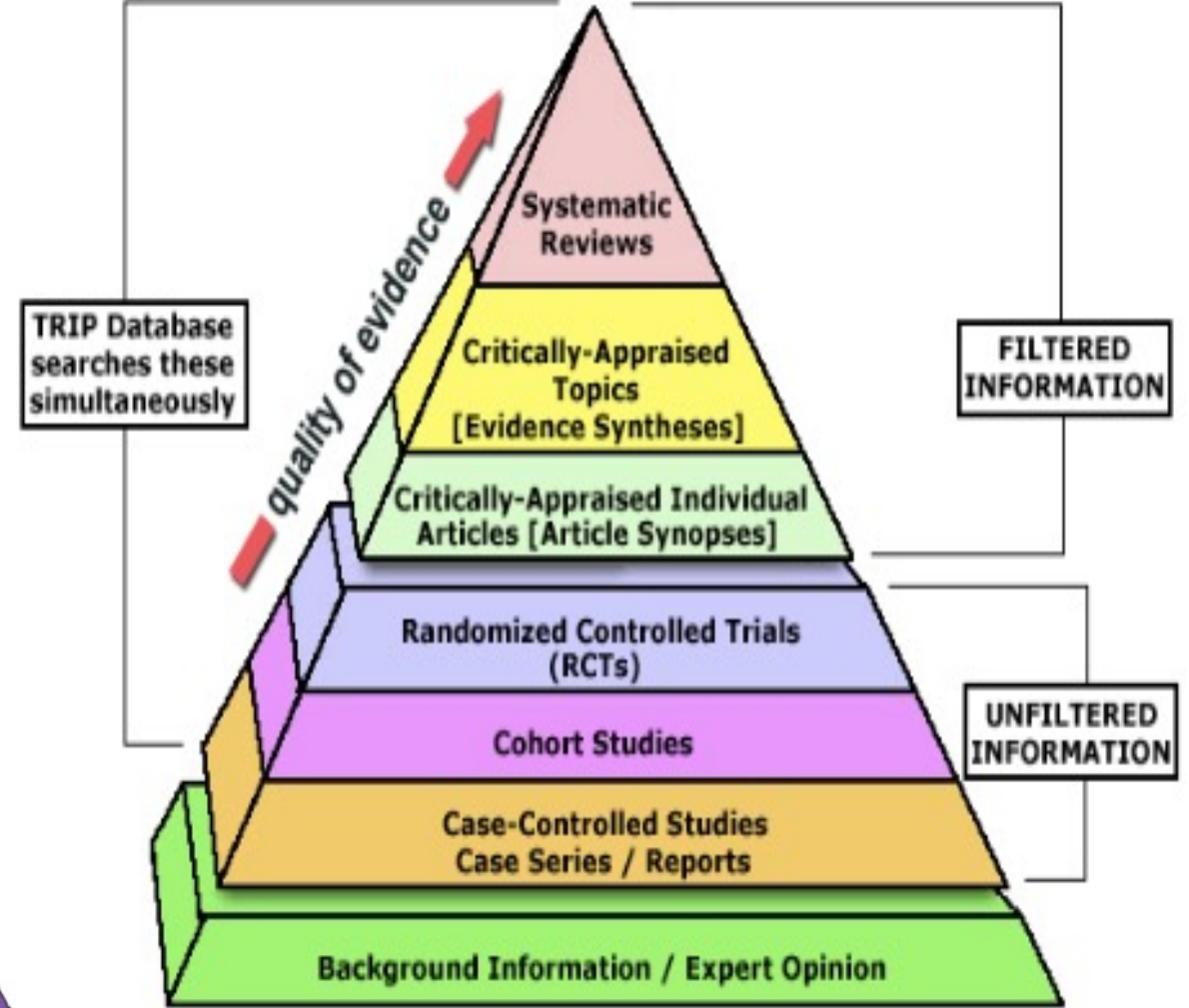
**Banu akır, MD, MPH, PhD**  
**Prof. Dr., HÜTF Halk Sağlığı Anabilim Dalı**  
**Epidemiyololoji Bilim Dalı**

- Tartışacağım başlıklar konusunda herhangi bir çıkar çatışmam yoktur.
- Kişisel görüşlerim çalıştığım kurumun görüşlerini temsil etmeyebilir.

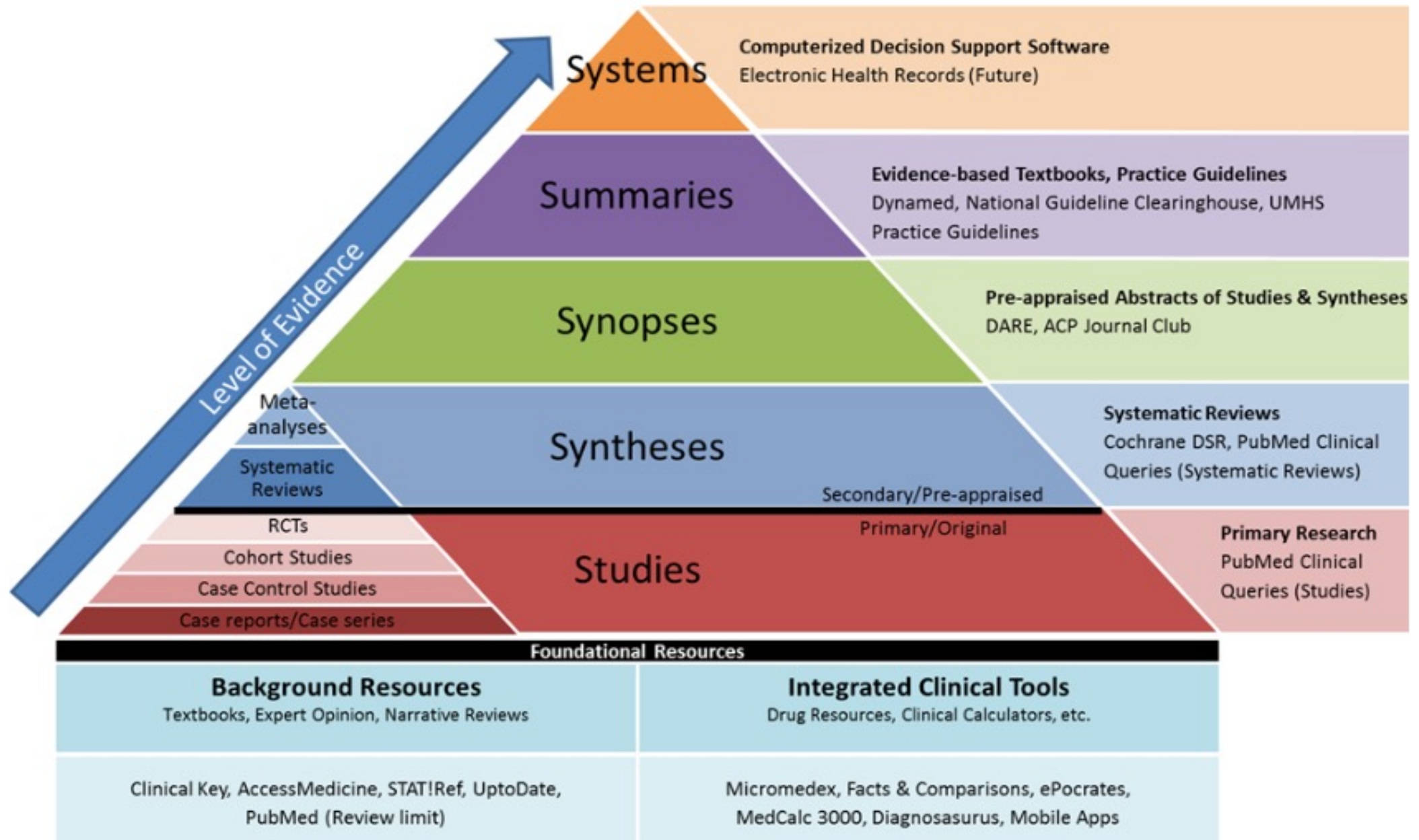
## Sunum başlıkları

- Kanıt özelliği ve kalitesi – iç ve dış geçerlilik
- Aşılama hizmetlerini temel değerlendirme yöntemleri: sayı, yüzde, hız, (rölatif) etki gücü, istatistiksel anlamlılık
- Prevalans değerlendirmeleri (kapsayıcılık, seroprevalans)
- Tanımlayıcı çalışmalar
- Etkinlik çalışmaları (deneysel araştırmalar, müdahale araştırmaları)
- Etkililik çalışmaları (gözlemsel tipte analitik araştırmalar)
- .. . örnek makaleler üzerinden önemli kavramların tartışılması
- Soru ve katkılarınız

# Epidemiyolojik veri kalitesi – İÇ GEÇERLİLİK

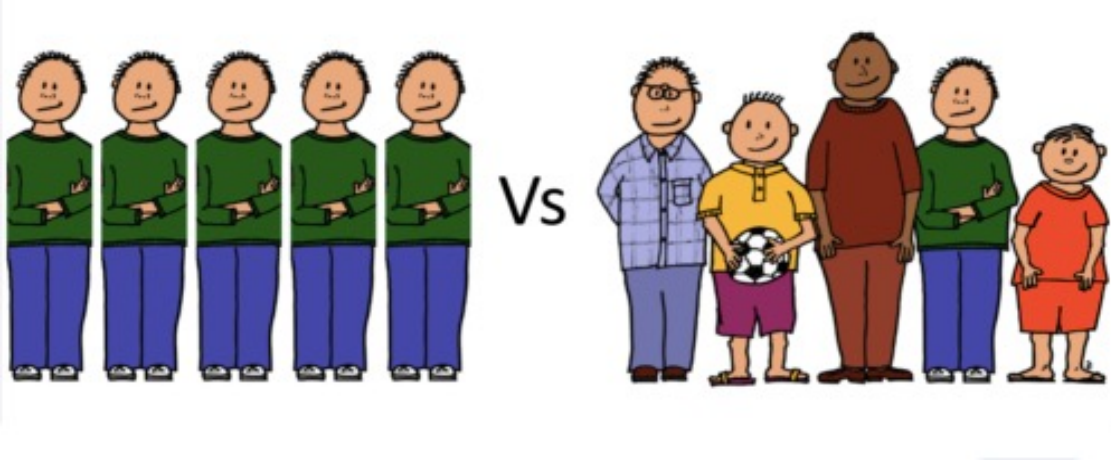


# Integrated "5S" Levels of Organization of Evidence Pyramid



# Etkinlik ve Etkililik Çalışmaları

- İç geçerlilik (*efficacy*)
- Dış geçerlilik (*effectiveness*)



- Safety (heterojen gruplar, uzun dönem, kümülatif etki, etkileşimler, çevresel faktörler...)

• **YERİNE DEĞİL- BİRLİKTE!**





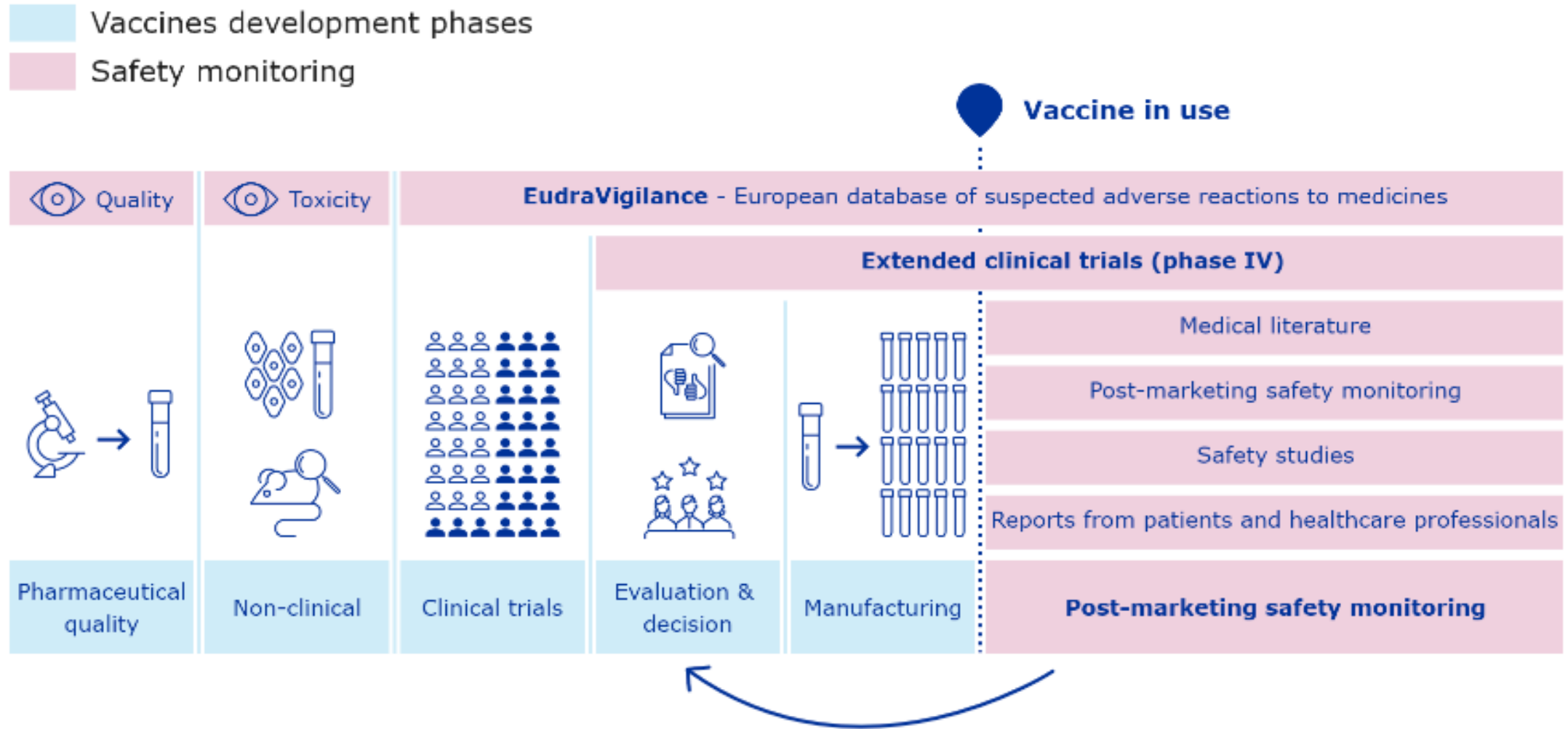






Etkinlik  
Etkililik  
Güvenilirlik  
Maliyet-Etkililik  
Uygulama Kolaylığı  
Kabul Edilebilirlik  
Sürdürülebilirlik

**Figure 7: How vaccine safety is studied**

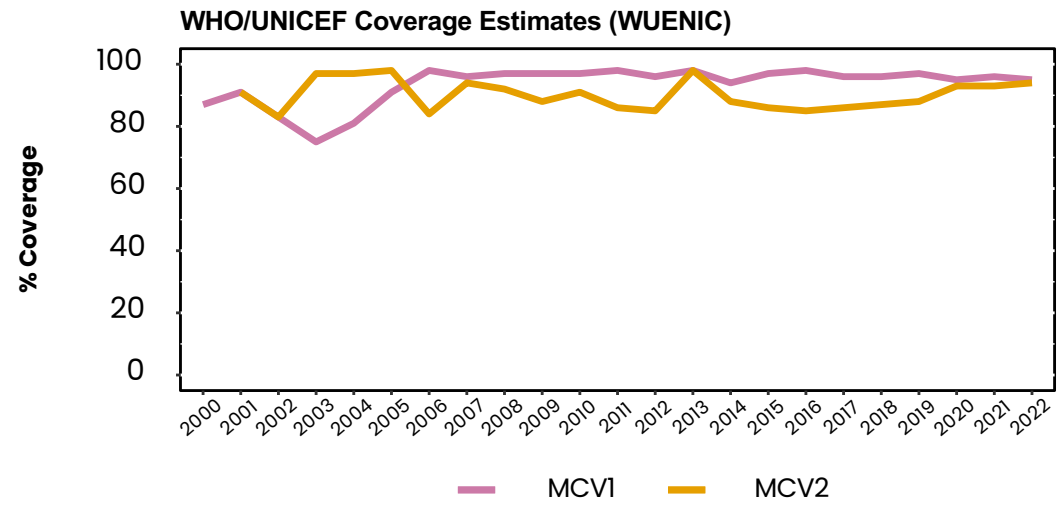
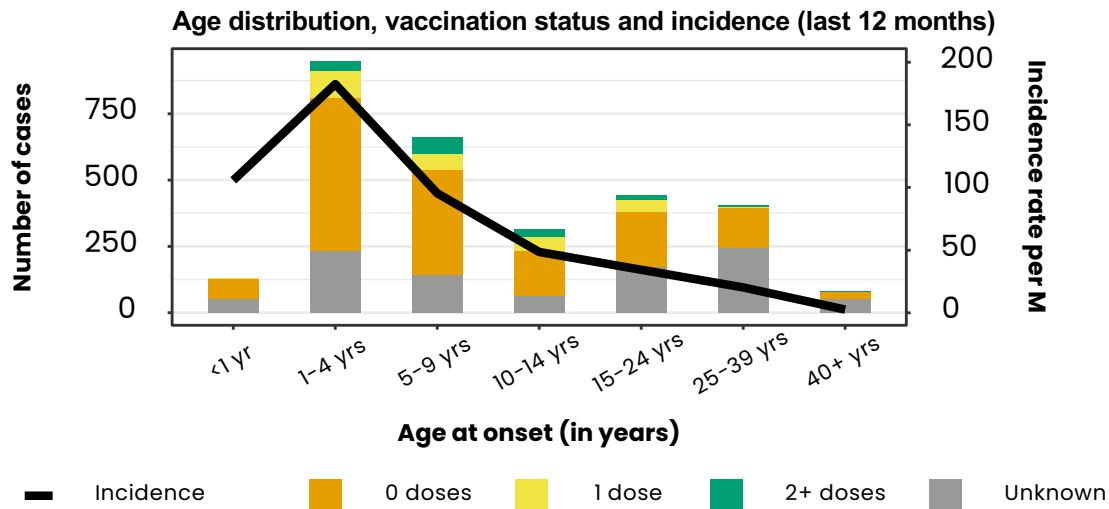
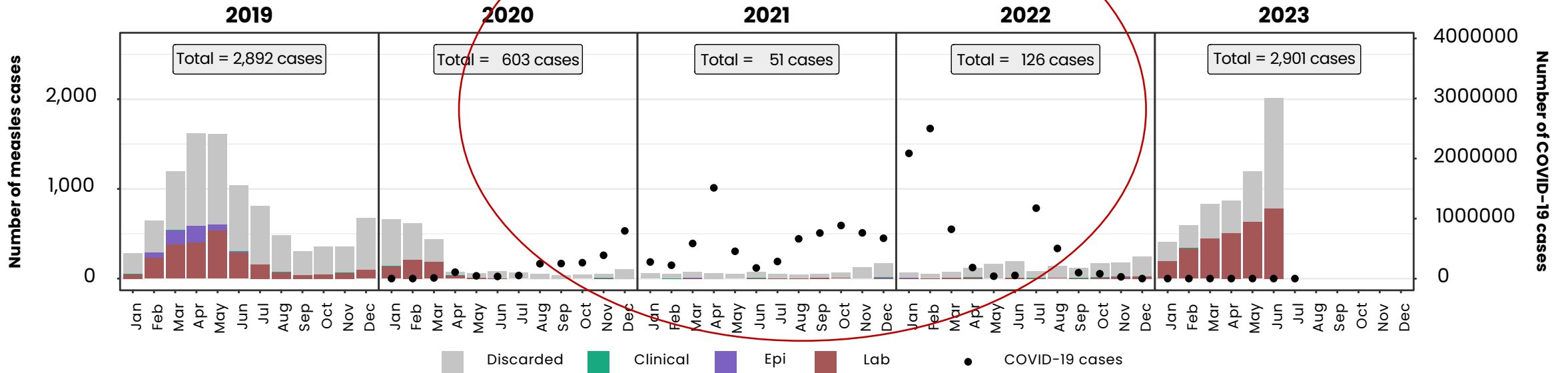


# Tanımlayıcı İncelemeler

- Aşılama sayıları
- Aşısızların yüzdesi
- Yaşa, bölgeye, özel gruplara, dozlara, yıllara... göre aşılama yüzdeleri
- Aşı kapsayıcılığı- Risk altındaki toplum
- Vakalara ait kümelenmeler
- Hastane yatışı, komplikasyon, ölüm yüzdeleri

# Measles cases: Türkiye

ELIMINATION STATUS: **ENDEMIC**



Based on data received 2023-08 - Data Source: IVB Database. Main epi curve was built using case-based surveillance data. Age distribution curve was built using case-based surveillance data. Coverage data from WHO/UNICEF Estimates of National Immunization Coverage (WUENIC)



## PAY ANALİZİ:

Aşısızların grup içindeki dağılımı yüksek

1. Aşısızların toplumdaki payı ne?
2. Risk altındaki nüfus ?
3. Aşılı ve aşısızlar içinde kızamık hızı ne?
4. Aşılı olduğu halde enfeksiyon boyutunu nasıl açıklıyoruz?
5. Aşılı olmak vs. zamanında aşılı olmak (1 yaş?)

SAYI

HIZ

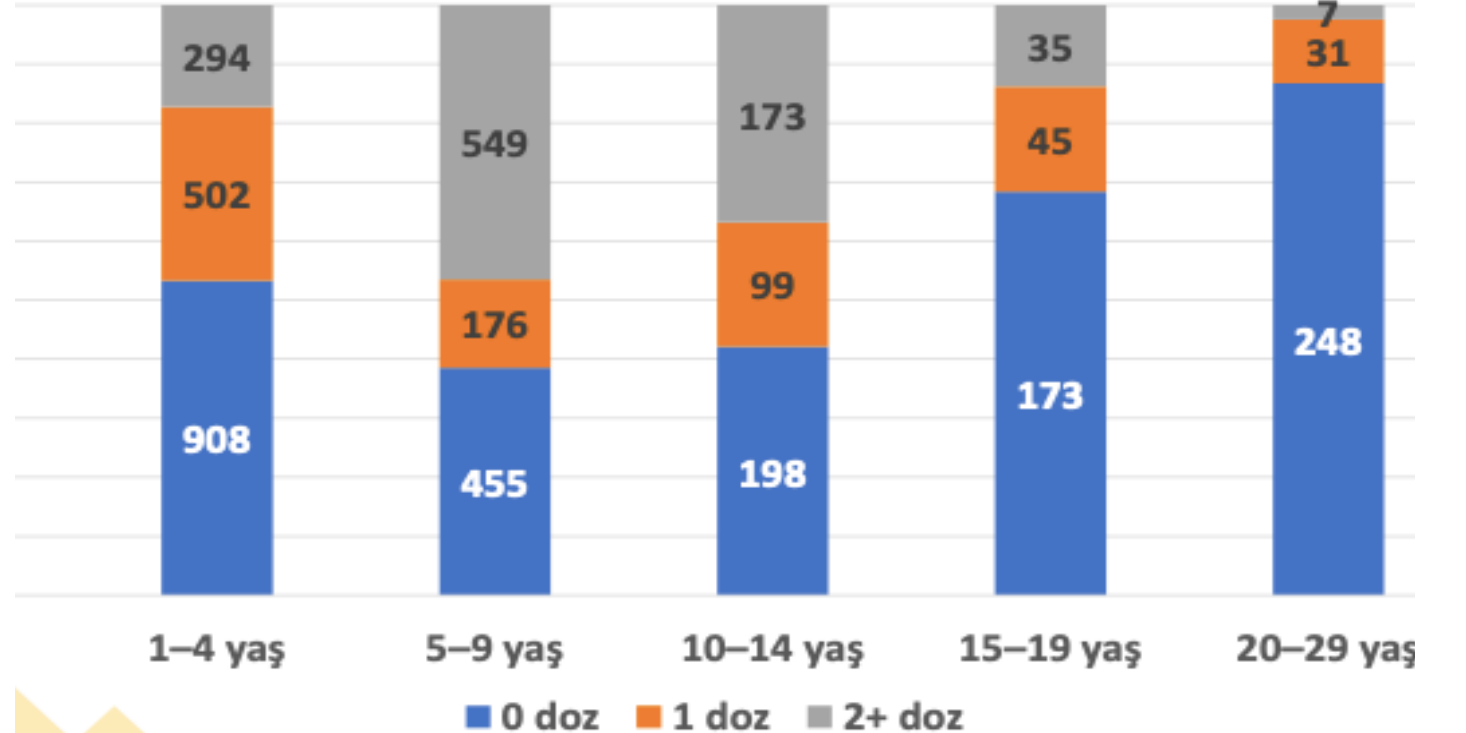
Bölgesel yayılım-CİS, kümelenme?

Bulaş yolu

Risk Faktörleri

KAYNAK vs. Temaslı takibi

**Kızamık öntanısıyla incelenen olguların (N:4283) nma durumunun yaş ve doz sayısına göre dağılımı (%) Ocak-Haz 2023**



## PAY ANALİZİ:

Aşısızların grup içindeki dağılımı yüksek

1. Aşısızların toplumdaki payı ne?
2. Risk altındaki nüfus ?
3. Aşılı ve aşısızlar içinde kızamık hızı ne?
4. Aşılı olduğu halde enfeksiyon boyutunu nasıl açıklıyoruz?
5. Aşılı olmak vs. zamanında aşılı olmak (1 yaş?)

SAYI

HIZ

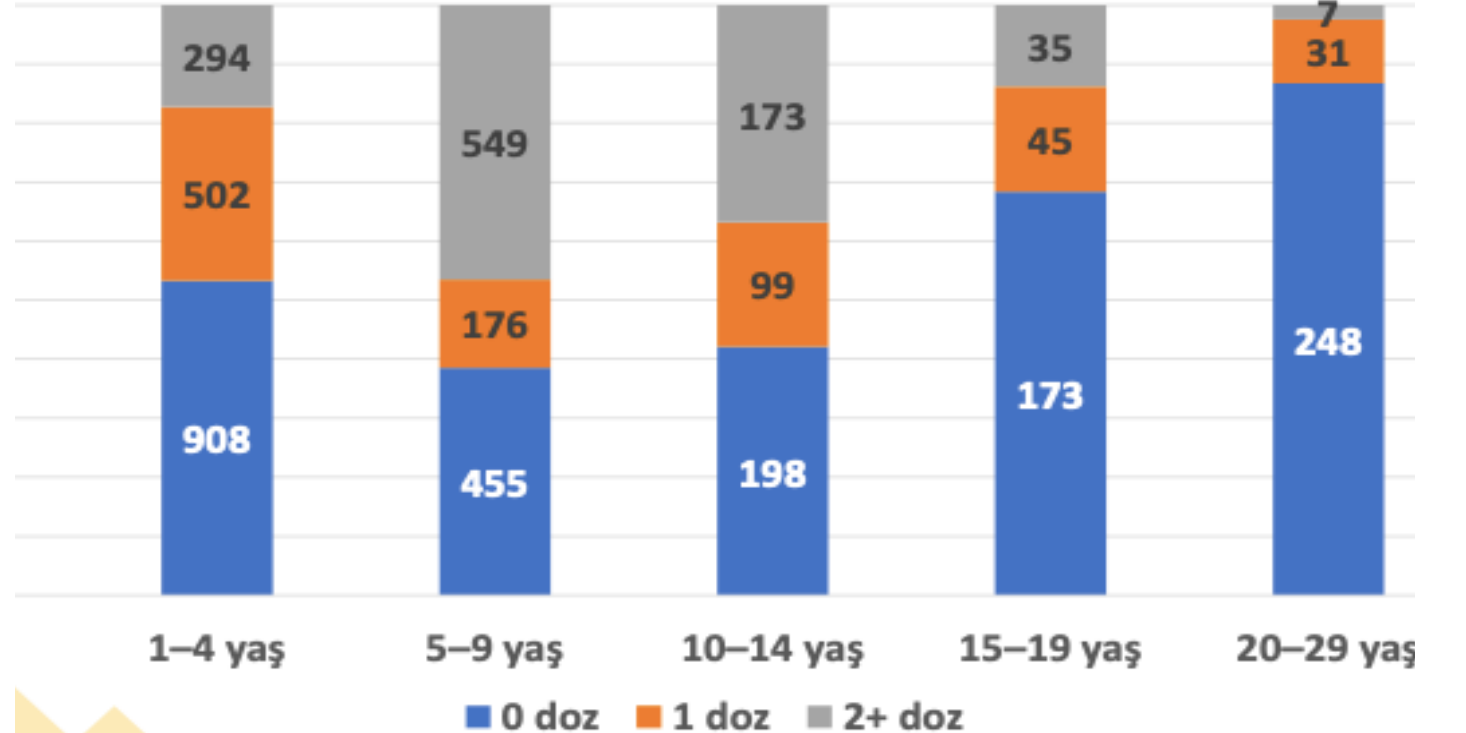
Bölgesel yayılım-CİS, kümelenme?

Bulaş yolu

Risk Faktörleri

KAYNAK vs. Temaslı takibi

**Kızamık öntanısıyla incelenen olguların (N:4283) nma durumunun yaş ve doz sayısına göre dağılımı (%) Ocak-Haziran 2023**

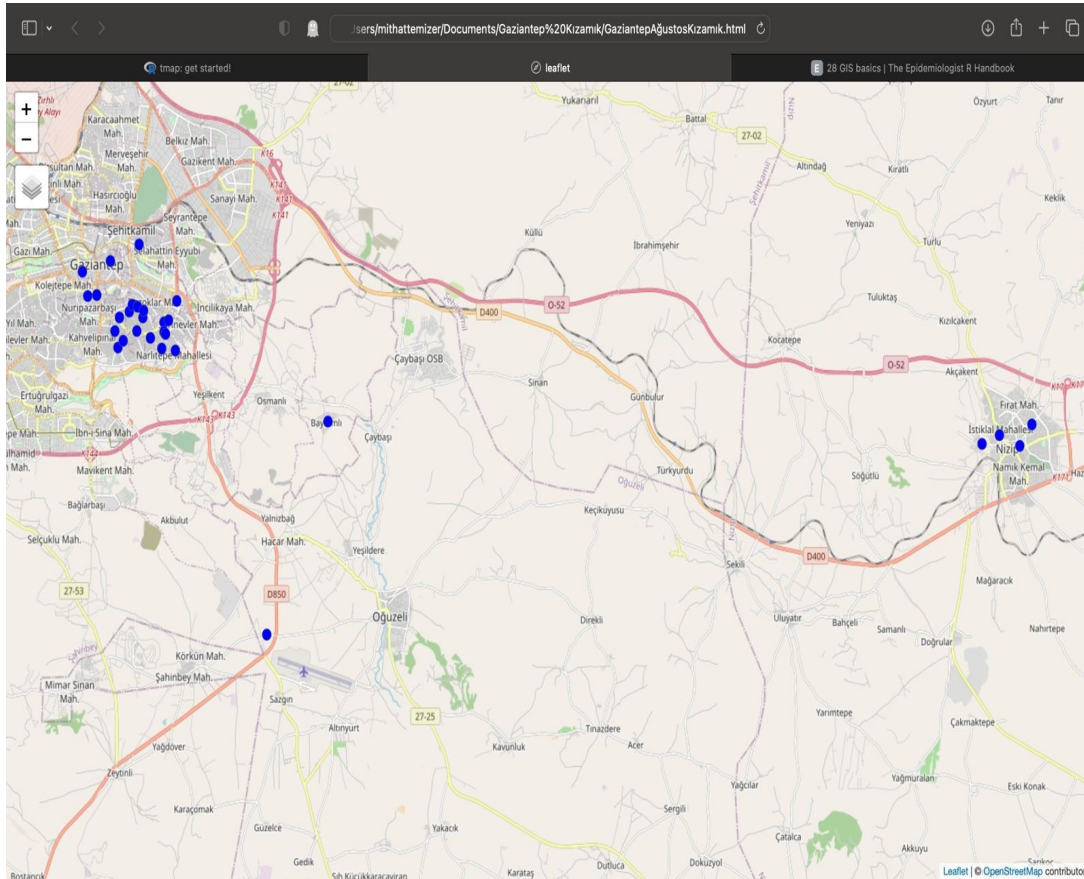


**908/1704= %88 vakalar içinde aşısızların payı**

Risk altındaki nüfusun bilinmediği yerde «kümelenme» olayın boyutu yeterince bilgi sağlamaz.

Çalışılan zaman dilimi de önemli- 14 günde bir?- İnsidans, atak hızı

Kaynak: Uzm. Dr. Mithat Temizer



Distribution of cumulative cases



# «Risk altındaki toplum»

- Evren?
- Hastalık etkeni ile karşılaşma olasılığı olan ve karşılaştığında hasta olma risk olan kişiler
- Çocukluk çağı aşıları için- uygun yaş bandındaki çocuk sayısı (başka yerde halen aşılanmış, hasta olmuş ise RATda değil)- AHS'de ilçe/il özelinde birleştirmeler gerekebilir. Birey özelinde veri girişi esas olmalı



- **Bilgi toplamaya bağlı taraf tutma (*information bias*)** – başvuru yok, kayıt eksik, duplikasyon, RAT bilinmediği için yüzdelerin yanlış hesaplanması, farklı verilerin kaynakları örtüşmüyor olabilir (hastanede yatanlar vs. vakalar) – şeffaf, detaylı, tutarlı, karşılaştırılabilir..
- **Seçime bağlı taraf tutma (*selection bias*)** – tek merkez, merkez özelliği, farkındalık, farklı uygulama, kişi beyanına bağlı veri toplama, gönüllülerde çalışma... (aşı tereddütü/ret)
- **Sayı yerine HIZ kullanımı esas olmalı! (RAT)**

# Araştırma Amaçlarına Göre YÖNTEMLER:

- Yaygınlık (prevalans)
- Etkinlik- karşılaştırmalı Etkinlik (*efficacy*)
- Güvenilirlik (*safety*)- farmakovijilans
- Etkililik

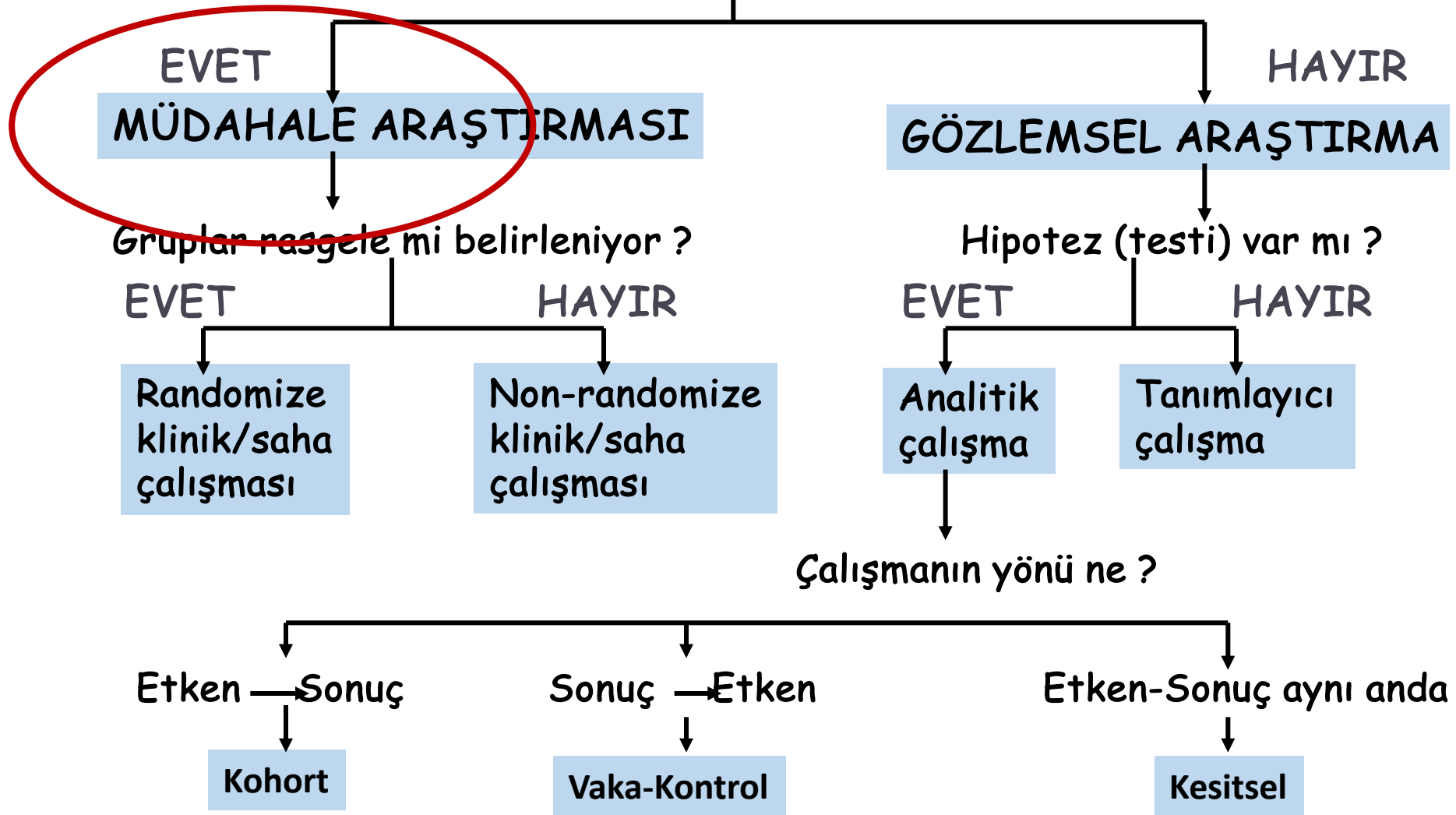
Aşı, bağışıklık, toplumsal bağışıklık, hassas gruplara özel incelemeler

Etkileyen faktörler

Süreç içindeki değişimler

Sürveyans çalışmaları (aktif/pasif)

Etkene maruziyete araştırmacı mı karar veriyor ?



Kaynak: Grimes and Schultz, Lancet Epidemiology Series, 2002

# Classification of epidemiological study designs FREE

Neil Pearce

*International Journal of Epidemiology*, Volume 41, Issue 2, April 2012, Pages 393–397,

<https://doi.org/10.1093/ije/dys049>

**Published:** 04 April 2012 **Article history** ▼

## ÇALIŞMAYA SONUÇTAN BAŞLANACAK İSE (SONUÇLA İLGİLİYSENİZ)

### İLGİLENİLEN ÖLÇÜT

#### Standart

#### Yeni Çalışma Tasarımları

İNSİDANS

Kohort, Müdahale

İnsidans tipi vaka-kontrol (vaka-kohort, yuvalandırılmış vaka-kontrol)

PREVALANS

Kesitsel, prevalans çalışması

Prevalans tipi vaka-kontrol araştırmalar



## Yaygınlık (prevalans) araştırmaları- Risk faktörleri- Uyum vb.

1. Tanımlayıcı araştırmalar (başvuranlar, telefon üzerinden kayıtlılardan...)

2. Sürveyans sisteminden veri çekilmesi ile  
(kapsayıcılık, alt kırılımlar, *collider bias*, zamanında aşılama?)

3. Toplum tabanlı çalışmalar ( $\pm$ lab): saha araştırmaları (aile hekimi listelerinden, temsili örneklem); WHO-30 küme; Lot-kalite araştırmaları

# Thirty-day readmission rate of COVID-19 patients discharged from a tertiary care university hospital in Turkey: an observational, single-center study

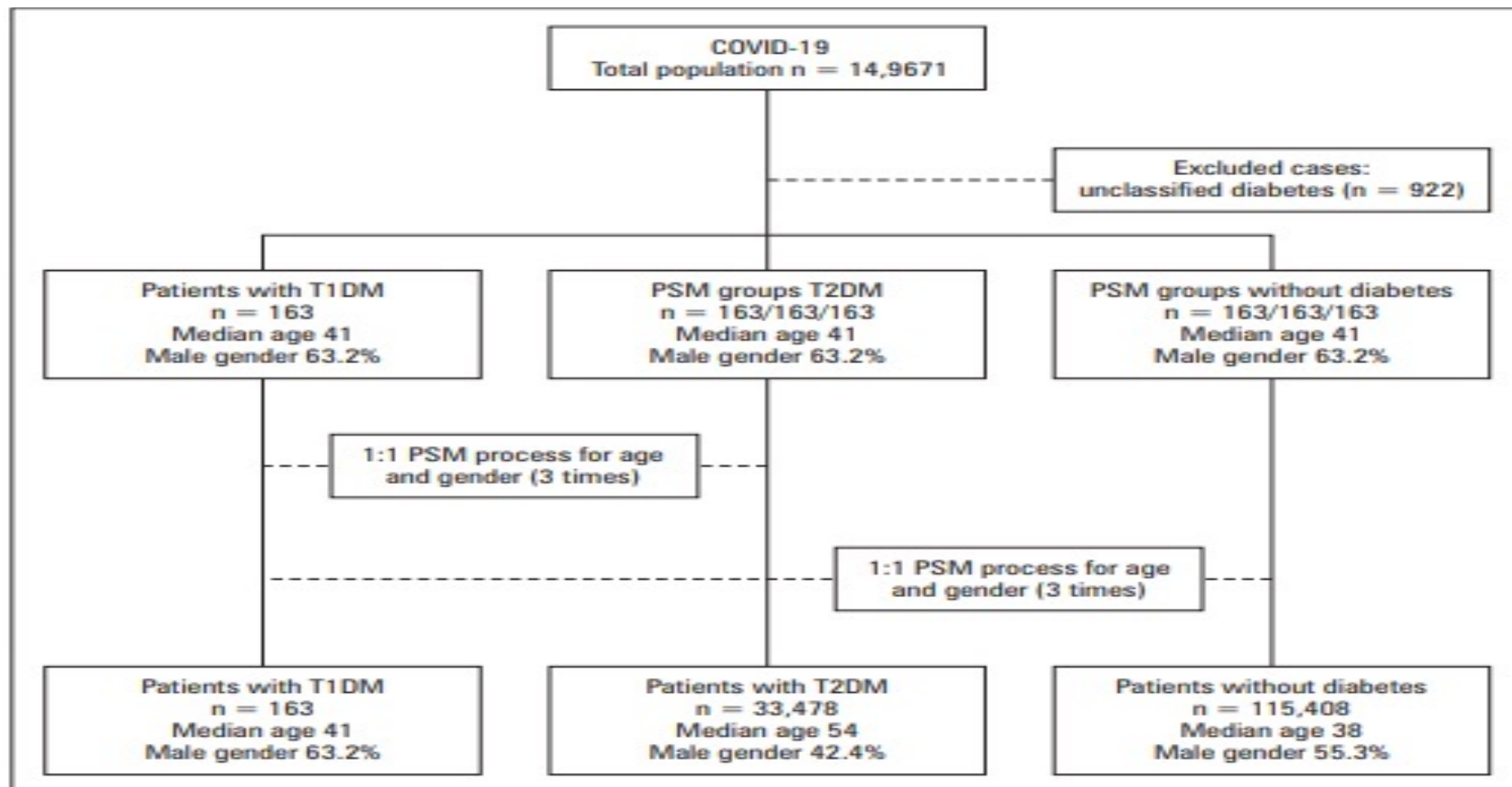
**Table 1** Baseline characteristics of the COVID-19 patients included in the study

	Total <i>n</i> = 154	No 30-day readmission <i>n</i> = 143	Thirty-day readmission <i>n</i> = 11	<i>P</i>
Age, median (IQR), year	44.5 (24)	44 (25)	49 (25)	0.15
Sex, <i>n</i> (%)	77 (50)	72 (50.3)	5 (45.5)	0.75
Female	77 (50)	71 (49.7)	6 (54.5)	
Male				
Underlying medical illnesses, <i>n</i> (%)				
Diabetes mellitus	19 (12.3)	17 (11.9)	2 (18.2)	0.63
Hypertension	25 (16.2)	20 (14)	5 (45.5)	0.02
COVID-19	11 (7.1)	11 (7.7)	0	N/A

## Dikkat!

- Tanımlayıcı
- Vaka serisi
- 30 gün için tekrar başvuru yüzdeleri hesaplanabilir (insidans)
- Tümünün sonucu biliniyor (e-nabız)
- **Hipotez yaratmak amaçlı** (hastane yatışı, hastalık şiddetii, cinsiyet vb. için) insidans hızı hesaplanabilir, çok değişkenli analiz yapılabilir – nedensellik ?
- Genellenebilirliği düşük (tek merkez)

# Higher rate of COVID-19 mortality in patients with type 1 than type 2 diabetes: a nationwide study



# Dikkat!

- Veri tabanına dayalı olduğunda sistemin kapsayıcılığı önemli (dış geçerlilik)- selection bias
- Tanı, tedavi ve kodlamaların standart olması önemli – information bias
- Nedensellik çalışmak için uygun değil
- Karıştırıcı faktörler için kontrol lazım
- Eşleştirme (propensity scores) – etki değişimi yapıyorsa (yaş vb.) yanlış yönlendirebilir, analizlerde kontrol etmek mümkün
- Karşılaştırma grubu varsa vaka-kontrol sanılıyor: kontrol sonuç olmayan (vit D-mortalite)
- Retrospektif- Standardizasyon? Eksik veri? Yanlış giriş?

## Unutmamalım:

- Tanımlayıcı çalışmalarda seçime bağlı yanlılık çok yüksek- dış/iç geçerlilik
- Hastane-tabanlı, sağlık personeli katılımı ile, test üzerinden yapılan çalışmalarda genellenebilirlik düşük, ilişkiler farklı çıkabilir.
- Prevalans çalışmalarında eş zamanlı hipotez incelemek mümkün
- Aşı özelinde: SES, eğitim, sağlık okuryazarlığı benzeri faktörler aşısızlık oranları ile ilişkili ancak başvuru da düşük – hastane/hizmet tabanlı çalışmalar yeterli değil, saha çalışmaları lazım
- TR: Yüksek nüfus, yaygın dağılım nedeni ile prevalans çalışmaları zor ve pahalı



Research article

Open Access

## Lot quality survey: an appealing method for rapid evaluation of vaccine coverage in developing countries – experience in Turkey

Banu Cakir\*, Sarp Uner, Fehminaz Temel and Levent Akin

Address: Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Public Health, TR-06100 Ankara, Republic of Turkey

Email: Banu Cakir\* - cakir@tr.net; Sarp Uner - sarpuner@hacettepe.edu.tr; Fehminaz Temel - fehminazt@yahoo.com; Levent Akin - leventa@hacettepe.edu.tr

\* Corresponding author

Published: 16 July 2008

Received: 21 January 2008

BMC Public Health 2008, 8:240 doi:10.1186/1471-2458-8-240

Accepted: 16 July 2008

This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/8/240>

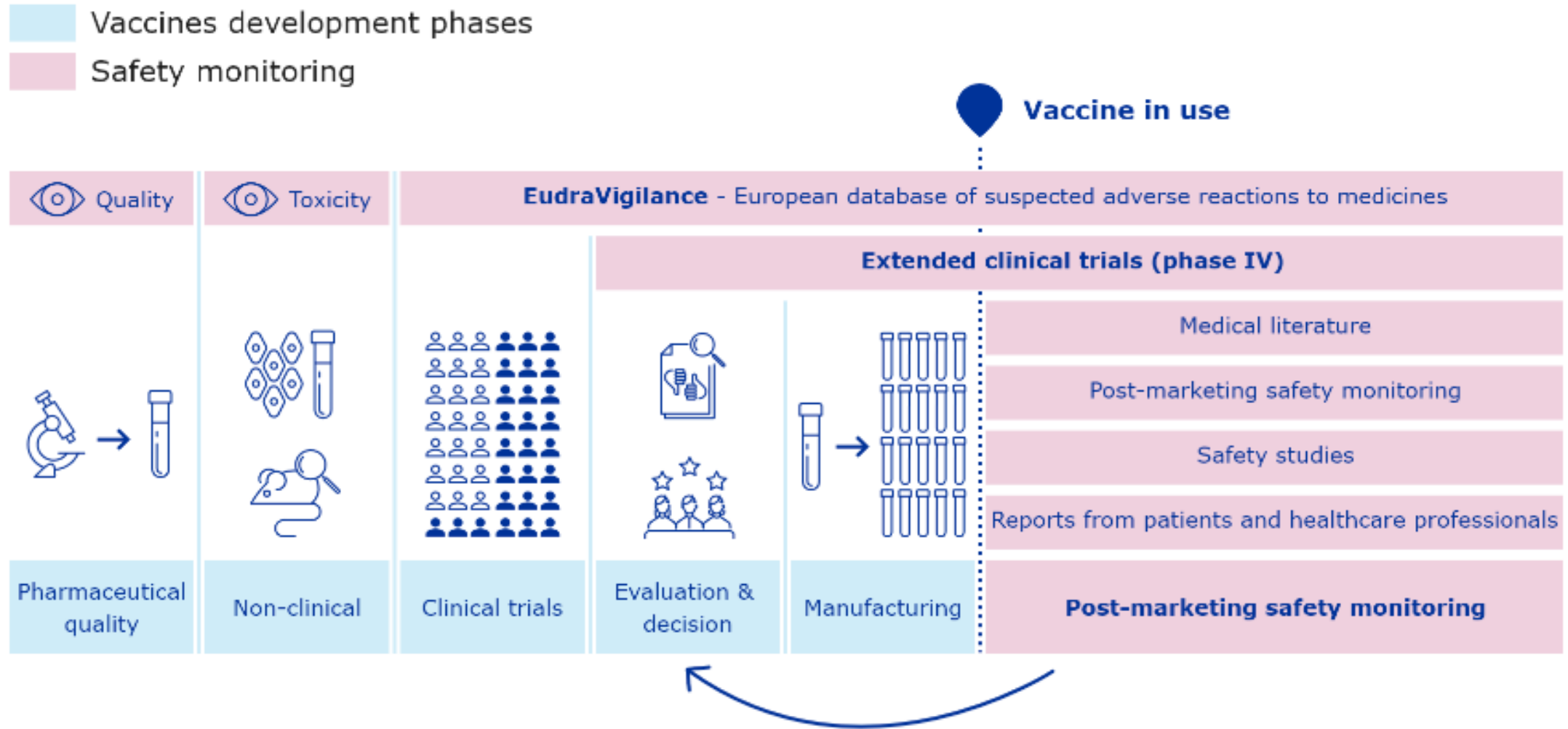
© 2008 Cakir et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

# Dikkat!

- Hesaplamalar ne için yapılacak? (ülke, bölge, idari ünite, yaş bandı?)
- Ortak çevresel faktörler için hanehalkı çalışmalarında 1 kişi esas alınır
- Rastgele seçim önemli
- Kaç kişi- örneklem büyüklüğü uygun olmalı
- Bilgi toplamaya bağlı taraf tutmaya dikkat
- Akademik çalışmalar yerine sağlık otoritesi desteği ile yapılması daha etkili ve verimli
- Yerel sağlık personeli kullanmak tercih edilmemeli

**Figure 7: How vaccine safety is studied**



<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-public-health-emergency-international-concern-2020-23/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring>

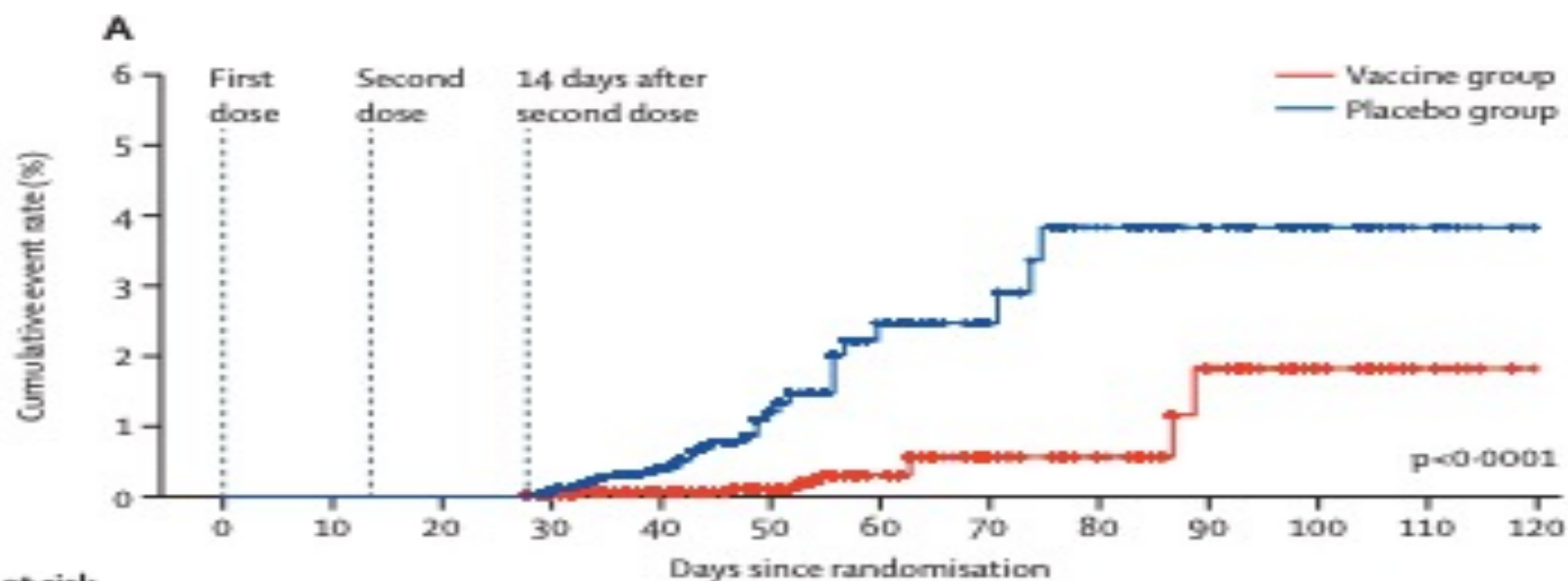
## ETKİNLİK (Efficacy)

- ETKENLE karşılaşma durumuna araştırmacı/ araştırma protokolü karar verir
- Yaşama (etkenle karşılaşmaya) müdahale yapılıyor- *interventional/Deneysel*
- Prospektif
- Kontrol, randomizasyon şart değil
- Superiority, Equivalence, Non-Inferiority
- Plasebo- hangi durumlarda
- Gönüllü/Katılımcı
- Onam şart

## ETKİLİLİK (Effectiveness)

- Olayların yaşamın doğasında olduğu şekli ile devamı esas
- Araştırmacı «gözlediklerini» kaydediyor; ek ölçüm/hastaya girişim yapılması mümkün
- Bizzat ölçüm/kayıtlardan
- Prospektif/retrospektif (araştırmacının durduğu yer)
- Karşılaştırma grubu, kontrol farkı
- Genellenebilirlik garanti değil
- Nedensellik incelemesi çoğu durumda mümkün değil

# Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey



Number at risk  
(number censored)

Vaccine group

6646	6646	6646	5779	4582	1266	540	250	207	149	56	16	1
(0)	(0)	(0)	(1197)	(3315)	(724)	(289)	(43)	(56)	(93)	(40)	(15)	(1)

Placebo group

3568	3568	3568	3112	2488	810	394	237	185	139	54	17	2
(0)	(0)	(0)	(623)	(1667)	(409)	(156)	(49)	(46)	(85)	(37)	(15)	(2)

- İki farklı grup (sağlık personeli vs. diğer)-riskleri farklı, korunmaları farklı; pooled analiz hatalı sonuç verebilir
- Deney/Plasebo grupları- uygun, 2:1, ancak plaseboların izlem süresi çok kısa (EUA)
- 90. günden sonra hiç vaka yok? (sayı çok az)
- DSÖ- grubun %50'si en az 60 gün izlenmeli (15, 17 gün)
- Örneklem sayısı (olayın çıkma sıklığına göre inceleniyor)
- İzlem süresi (geç bağışıklık yanıtı, geç advers etkiler, waning immunity açısından önemli)



## ZAMAN

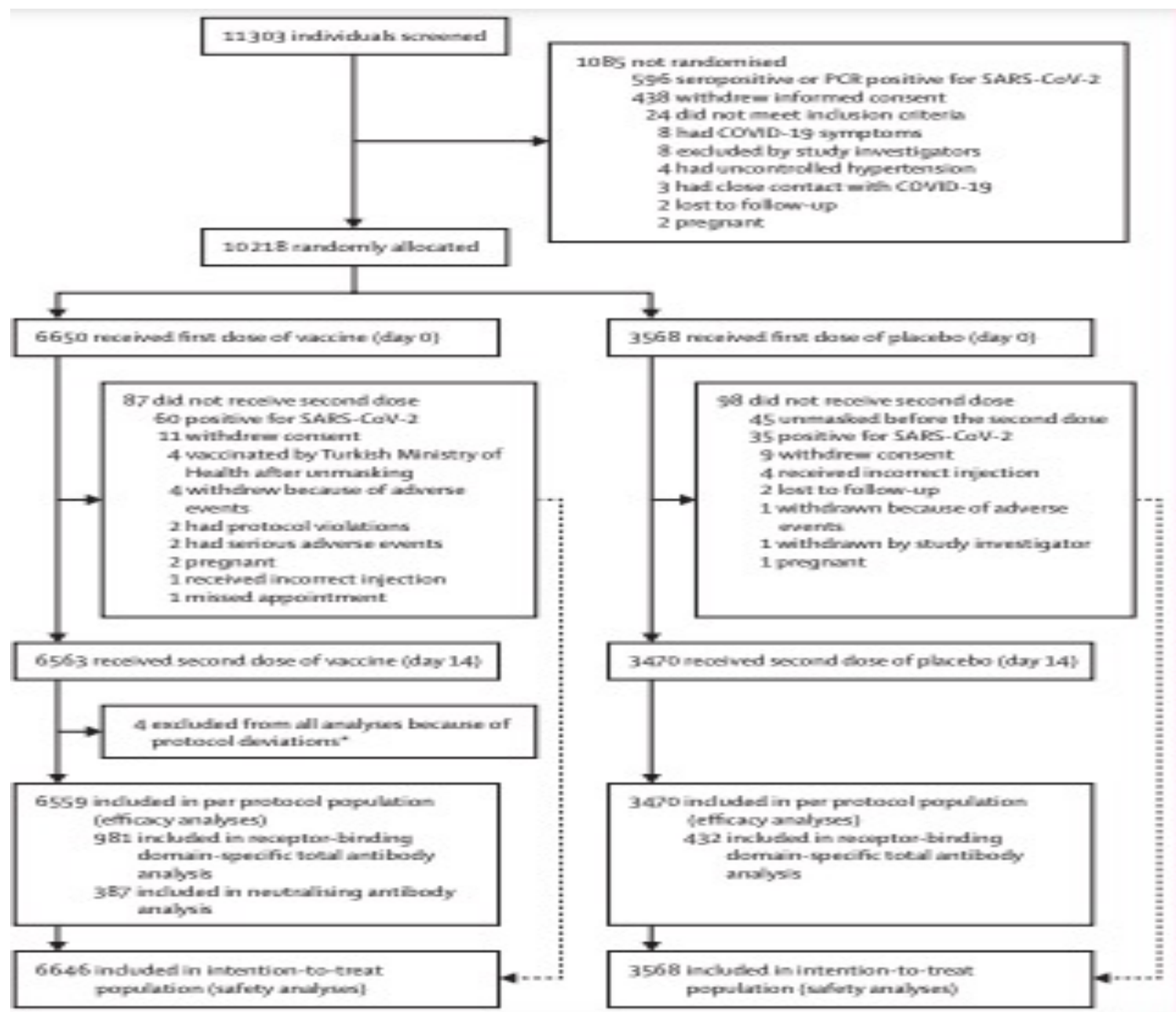
## Vaka Sayısı

	AŞI (N=6646)	PLASEBO (N=3568)
1. ve 2. doz arasında	48	27
2. doz sonrası 14 gün içinde	17	17
2.doz sonrası 14 gün ve üzeri	9 (3;0.5 binde)	32 (26; 1.6 binde)
Toplam (randomizasyon sonrası)	74	76

VE= %83.5, ancak %69 (iki interim açılma arasında); neden?

- Vaccine Efficacy %83.5 (95% GA=%65.4–%92.1;  $p < 0.0001$ )
- Brazilya, Şili, Çin... farklı VE, neden?
- Interim analizlerde alpha-spending analizi (%99, %97 GA)
- VE, rölatif riskler üzerinden hesaplanmış
- Hazard tercih edilir- waning immunity
- Örneklem hacmi hesaplaması (interim analiz için 40, %60 etkinlik için, %2.5 ve %5 vaka riski ön tahmini ile)
- Ulusal EUA, antikor bakma-blinding, risk gruplarının birlikte analizi, subgrup analizinin sunulması değerli
- Superiority trial- non-inferiority (TURKOVAC vc. CoronaVac), plasebo olmasa da ülkede aşısızlar olduğu sürece karşılaştırma grubu olarak alınması değerli
- Çalışma erken kesilse bile izlemin planlanan süre sonuna kadar tamamlanması önemli

# PP ITT analizi



# Relative Vaccine Effectiveness of the Third Dose of CoronaVac or BNT162b2 Following a Two-Dose CoronaVac Regimen: A Prospective Observational Cohort Study from an Adult Vaccine Center in Turkey

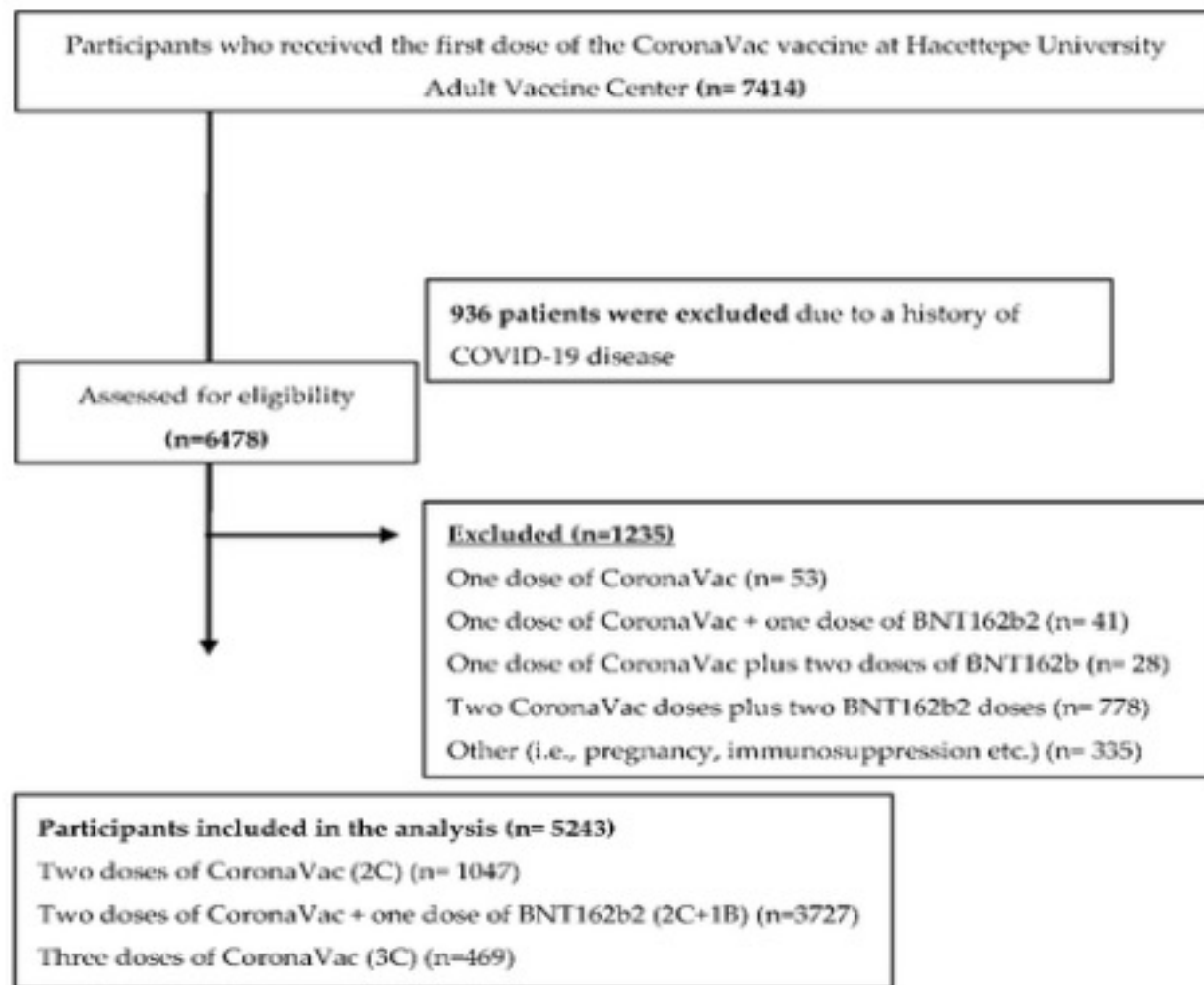
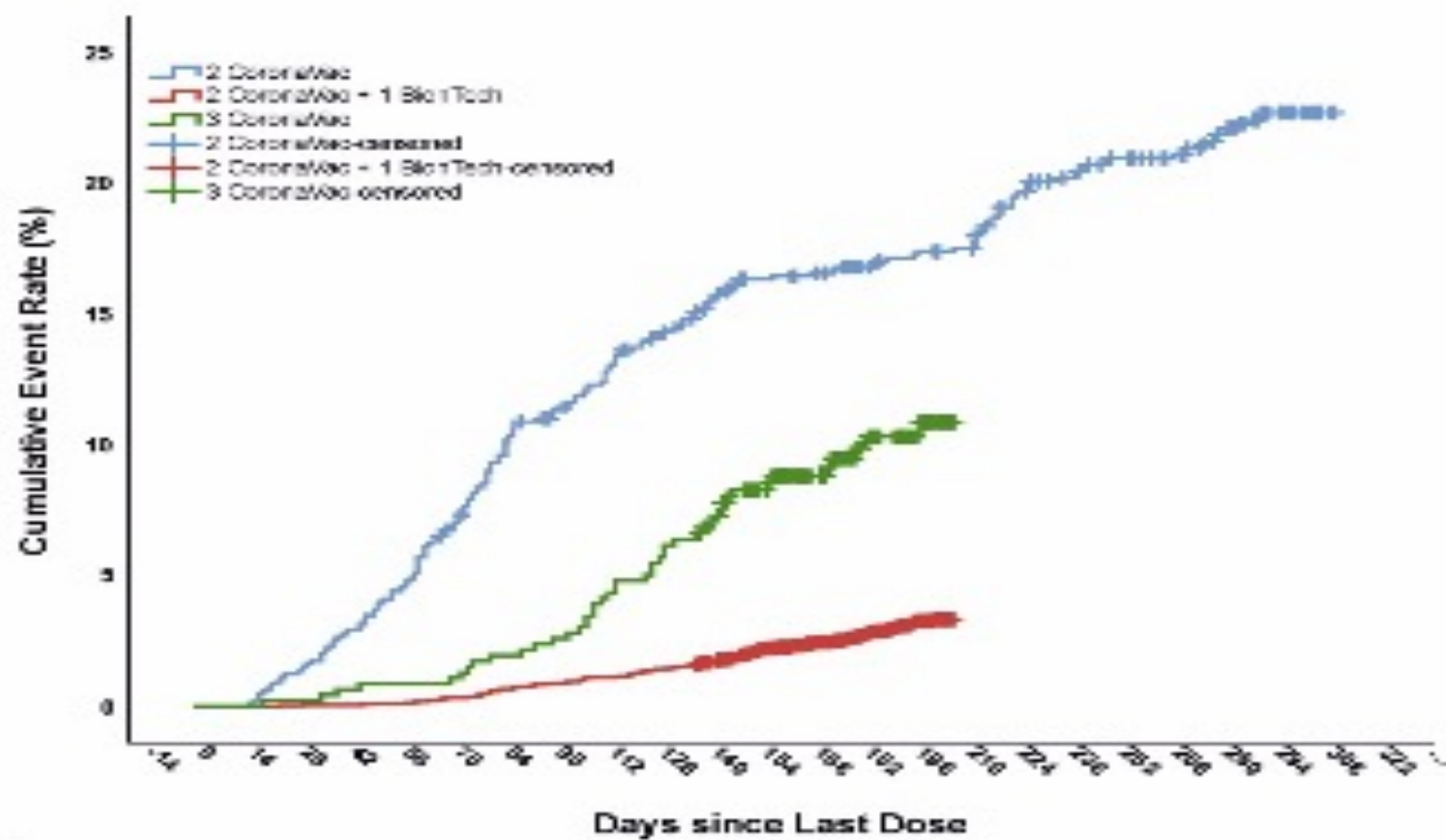


Figure 1. Flow diagram of the patient selection process.



Number at risk  
(number censored)

2 CoronaVac	1847	1347	1054	718	502	327	248	208	176	157	137	124	114	104	97	91	86	81	76	71	66	61	56	51	46	41	36	31	26	21	16	11	6	1		
2 CoronaVac + 1 BioNTech	3727	3727	3726	3724	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	3723	
3 CoronaVac	498	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458	458

Figure 2. Cumulative incidence of SARS-CoV-2 infection categorized by vaccination status assessed from 2 weeks after receipt of the last dose of vaccine.

**Table 3.** The effectiveness of the third dose of CoronaVac or BNT162b2 following a two-dose CoronaVac regimen in preventing COVID-19 cases after 14 days from second or third dose.

Vaccination Status	Person-Days (Total Number)	Person-Days (Median-(IQR))	SARS-CoV-2 Infections (n)	Incidence (1.000 Person-Years)	Incidence Rate (%)	Vaccine Effectiveness (Percent (95%CI))
2C	269,172	303 (255–307)	208	282,050	0.77	-
2C + 1B	722,121	202 (195–206)	114	57,622	0.15	87.27 (84.21–89.74)
3C	83,390	182 (160–201)	44	192,589	0.52	58.24 (43.43–69.17)

Abbreviations: 2C: two doses of CoronaVac; 2C+1B: 2 CoronaVac + 1 BNT162b2; 3C: three doses of CoronaVac.



- Vaccine effectiveness 1-RR, 1-HR
- Terminolojiye dikkat: insidans hızı, rate ratio, hazard ratio
- Tek merkez, sayı çok, izlem uzun – N, izlem süresi, sayı, heterojenesite
- Kohort - özellikleri tanımlamak önemli
- Ulaşılamayan var mı? Test kriterleri, test için başvuru motivasyonu, erişebilirlik (aşı seçimi ile ilgili olabilir mi?)
- Aşı seçimini etkileyen faktörler de incelenebilir
- **Rölatif korunabilirlik**- aşısızlara göre, dolaşan varyantlar önemli, bağışıklık düzeyine azalma aşuya göre farklı, asemptomatik enfeksiyon aşuya göre farklı ise çalışma sonuçlarında taraf tutmaya neden olabilir!

## ÖZETLE:

- Sayılar yerine hız kullanımı esas alınmalı; RAT doğru olması hayati!
- Veri kaynakları detaylı olarak tanımlanmalı
- Seçim özellikleri, bilgi toplamaya olası yanlılık açıklanmalı
- Karıştırıcı faktörler yeterince kontrol edilmeli (NF korunma, kişisel özellikler vb.)
- Örneklem sayısı yeterli olmalı, izlemde eksilmeler/değişiklikler dikkate alınmalı
- Grup geneli analizler yanı sıra PP, ITT , duyarlılık analizleri yapılabilir; birlikte sunulmalı, farklılıkların bulgular üzerine etkisi tartışılmalı
- Bağışıklığın zaman içinde azalması nedeni ile RR yerine HR kullanılması uygun olacaktır.
- Elde edilen sonuçların toplumsal bağışıklığa yansımaları hesaplanmalı!
- Politika kararları kanıta dayalı olarak verilmeli!

İlginiz için teşekkür ederim.

