

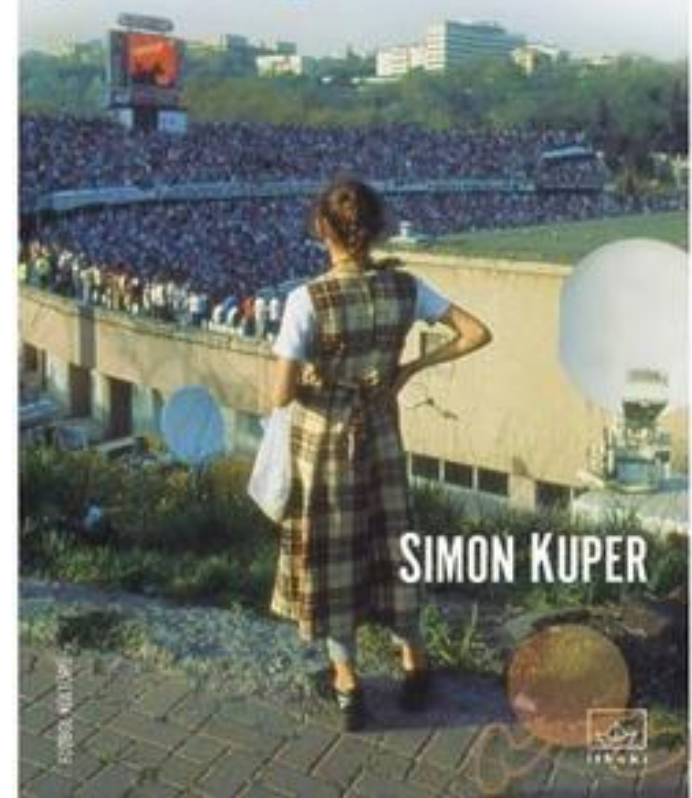
Aşılar Sadece Hastalık İnsidansını mı Düşürür?

Aşıların özgül olmayan (*non specific*)
etkileri

Selim BADUR, PhD

13. EKMUD Bilimsel Kongresi
10-14 Mayıs 2025
Antalya

AŞILAR ASLA SADECE ENFEKSİYON
HASTALIKLARINI ÖNLEYEN
ÜRÜNLER DEĞİLDİR



Türkiye'de ailelerin bebek ve çocuk aşılarına karşı giderek artan kuşkuyla yaklaşımı ile birlikte aşısız çocuk sayısındaki tırmanış, başta sağlık uzmanları olmak üzere pozitif düşüncüyü temsil eden aydınların çoğunu, aşı savunması cephesinde birleştirdi.

Oysa kuşkusuz iyi niyetli bu kişilerin, "aşı yararlıdır" keskinliğinin arkasında cephelenmesi; aşı karşıtlarının "zararlıdır" fikrini sağlam gerekçelere dayandırmadan benimsemesi kadar abes.

Abes, çünkü herhangi bir konuda kuşkuyla elinin tersiyle itip sorgulamayı reddetmek rasyonel değildir, dolayısıyla bilimsel gerçekliği de olamaz.

Bilimsel mantık her şeyi, yeni verilerin ışığında her zaman yeniden sorgulamayı gerektirir ve zaten böyle ilerler.

Türkiye'deki aşı karşıtlığı, dünyanın her yanında artıyor!

Fransa'da, hükümetin Dünya Sağlık Örgütü ve AB'nin kararlarına uyarak çocuklara zorunlu yapılan 3 aşıyı 2018 başından beri 11'e çıkarması, halen grevlerden daha derin ve kalıcı bir muhalif hareket yaratmış, giderek de yayılıyor.

Le Point dergisinin yayımladığı bir kamuoyu yoklaması, Fransız halkının yüzde 41'inin aşı olgusuna tümenden karşı olduğunu gösteriyor.

Ama aşıya karşı olmayanlar bile, çocuğuna 11 zorunlu aşı yaptırmaya razı değil. Her gün bir olay var ve hükümetin aldığı karar, henüz uygulamaya konulmadı; bu gödişle de hiç kolay olmayacak gibi görünüyor.

Direnişçiler örgütleniyor, hükümet AB'deki ilaç

kirikkanaat@mgkmedya.com
www.mgkmedya.com - twitter:@mkinirikkanaat

Mine G. Kırıkkanaat

Röveşata

Aşılar tartışılmalıdır!

lobilerine teslim olmakla suçlanıyor, parlamenterlere mektuplar yazılıyor, sağlık bakanlığına davalar açılıyor.

Zorunlu aşı sayısının artırılmasına itiraz edenlerin başında, genel sağlık hekimleri var. Uzman hekimler ise ikiye ayrılmış durumda, kamusal alanda çok sert tartışmalar içine giriyor.

Ancak her geçen gün zorunlu aşıların savunucuları işi zorlaşıyor, çünkü aşı sayısında aşıların zararını vurgulayan cepheler, bugüne kadar adı geçtiğinde ayağa kalkıp selam durdular, şimdiye yerden yere vurdukları tip otoritelerinin katliamıyla genişliyor.

Bunlardan biri, immün sistem virüsü keşfiyle Nobel ödülü alan virolog Prof. Dr. Luc Montaigner. Bir diğeri, kanserle mücadelede ulusal madalyalı Prof. Dr. Henri Joyeux.

İkili, 'Aktisilime çağrı' başlığı altında bir bildiri yayımladı.

"Aşıya karşı değiliz. 2 yaşından küçük çocukların

çok sayıda ve sistematik olarak aşılmasına karşıyız" açıklamasıyla başlayan metinde, Hepatit B aşısının sadece ebeveynlerden birinin virüs taşıyıcı olması şartıyla ve ergenlik sonrası yaşadığı ya da çalıştığı ortam risk taşıyorsa, 15 yaşından sonra yapılması gerektiği vurgulanıyor.

Menengokok ile kızamık aşısı gibi bazı aşıların da ancak salgın durumunda uygulanması savunuluyor.

Aşılarıdaki nörotoksik alüminyum katkısı yerine kalsiyum fosfat kullanılması öneriliyor.

İlaç sanayinin rant iştahıyla suçlayan ve bazıların yararlılığı kanıtlanmış aşı sayısında aşı yapmanın göz ardı edilemeyecek risklerini sıralayan bu çok ayrıntılı bildiriyi, yanına yakını doktor olan, 8 bin kişi imzalamış bulunuyor.

Le Parisien gazetesi, Fransız Sağlık Bakanlığı'nın bir araştırma ekibine gizlice ismarladığı aşılarıdaki alüminyum raporunu ele geçirip yayımladı. Sonuçlar dehşet verici: Evet, alüminyum böbrek, karaciğer, dalak ve pankreasta birikerek kana karışıyor, beyne gidiyor. Dolayısıyla çok vahim otoimmün ve nörolojik hastalıklara yol açabiliyor.

Sizin anlayacağınız, aşılar tartışma dışı bırakılmaz ve aşıyı aşılamadan kaçınmak, ilk ihtiyaç önlemi. Ama asıl yapılması gereken, alüminyumsuz aşı üretimi.

Bu ihtiyatın karşılığı, "aşıların sağladığı koruma taşıdıkları riskten çok daha fazla" gerekçesi olamaz.

Hayat piyango olabilir ama hiçbir çocuğa risk bileti kesilmemeli.

* <https://www.11vaccinsobligatoires.com/appel-montaigner-joyeux/script/>

Halk Sağlığı

"Aşılar tartışılmalıdır" yazısındaki önemli yanlışlar üzerine...

15 Nisan 2018, Pazar günü Cumhuriyet gazetesinde yayınlanan Sayın M. Kırıkkanaat'ın Aşılar Tartışılmalıdır başlıklı (www.cumhuriyet.com.tr/koseyazisi/958447/Aşılar_tartisilmalidir...html) köşe yazısında yer alan bazı ifadeler ile ilgili kaygılarımı paylaşmak isterim.

Selim Badur
GSK-Aşı Bölümü, Gelişmekte olan Ülkeler Bilimsel Danışmanı

"...herhangi bir konuda kuşkuyla elinin tersi ile itme..." düşüncesi elbette çağdaş bilimsel yaklaşım ile örtüşmeyen bir davranıştır; kuşkuçuluk olmadan bilimsel-likten bahsetmenin mümkün olmayacağı yadsınmaz bir gerçektir. Ancak bazı kanıtlanmış doğrular da, çağdaş bilimin vazgeçilmezleri olarak ortak kabul görmüş somut verilerdir. Bugün, "yerçekimi var mı?, dünya yuvarlak mı?" gibi soruları ortaya atmak, "bilimsel kuşkuçuluk" şeklinde savunulması fikirler değildir;

"...aşılar tartışma dışı bırakılmaz..." ifadesi kaygı ve

kaynağı olduğu gösterilmiştir. Bu durumda, 15 yaşına gelmeden, bebeklik çağında söz konusu virüs ile kreşlerde ya da ana okullarında karşılaşma olasılığı bulunmaktadır; böyle bir olumsuzluk söz konusu olduğunda, taşıyıcı kalan çocukların ileri yaşlarında siroz ya da karaciğer kanserine (hepatoselüler karsinoma) yakalanma riskleri oldukça yüksektir.

Kısacası, Hepatit B aşısını 15 yaşından sonra yaptırılması görüşü eksik ve yanlıştır. 1990'lardan beri bir çok ülkede Hepatit B aşısı yeni doğanlara uygulanmakta ve bu uygulama sayesinde HBV enfeksiyonlarının çok azaldığı ve aşının ne denli etkin olduğu görülmektedir. Nitekim bu aşının doğumdan sonra ilk 48 saatte uygulanması ile Tayvan gibi bir dönem enfeksiyonun çok yaygın olduğu bir coğrafyada, karaciğer kanseri sıklığı, 15 yıl sonunda 0,7/100.000'den 0,3/100.000'e düşmüş, aynı ülkede 1984 yılında %9,8 olan HBV taşıyıcılığı 1999'da %0,7 oranına inmiş olup, artık bu aşının önemi ve gerekliliği tartışılmaz bir gerçek olarak bilimsel bilgilerle anlaşılmıştır.

Ölümle sonuçlandırılmadığı bildirilmiştir. Avrupa genelinde 2017 yılı Temmuz ayında İtalya'da, Ocak 2018 döneminde ise Fransa'da çocukluk çağı aşılarının sadece öneri doğrultusunda uygulanışına son verilerek "zorunlu olarak uygulanma" kararı, yukarıda belirttiğim kızamık salgının nedeni ile alınmıştır.

"Le Parisien'de yayınlanan aşılarıdaki alüminyum raporu..." bölümü ise yine hatalı ve eksik bilgiler içermektedir. Safaştırılan aşı antijenlerinin immün sistemi uyarma güçleri (immünojenite özelliği) azaldığından bu güçlü esbata güvenmek için yaklaşık 80 sanayi devletin kullandığı

HAKİKAT
Soner YALÇIN

syalcin@saccul.com.tr



LOBİNİN BEYİNİ

"Kara Kutu-Yüzleşme Vakti" kitabım çıkar çıkmaz **saldırı kampanyası** başladı.

Kitabın tek sayfasını okumayanların hedefi oldum. **Kapitalist tıp anlayışına** köklü eleştiriler getiren kitaba **kimi solcular da** saldırdı! Kendini solda gören yayın organları, STK ve yazarlarla ne oluyordu?

Bu lobinin başında "beyaz solcular" etkileyen biri vardı:

Prof. Dr. Selim Badur! İ.Ü Viroloji ve İmmünoloji Bilim Dalı'nda 15 yıl başkanlık yaptı. Fransa Bilimler Akademisi ve Sağlık Bakanlığı Aşı Danışma Kurulu üyesi idi.

Aşı konusunda yazdıkları söyledikleri ayrı yazı konusu.

Peki... Selim Badur'un (dünya aşı pazarının önemli bölümünü de elinde tutan) GSK şir-

ketinde çalışmasına ne demeli?

İsrarla "tıbbın ekonomi-politiğini bilmeniz şart" diyorum! Onu yazıyorum.

Lobici Badur'un eli her yanda; **NTV'den Açık Radyo**'ya programlar yapıyor. Sık Sık tv'lerde sağlık programlarına çıkarılıyor. **Moda** sahilindeki evinde "pek meşhur solculara" davetler veriyor. Bunlardan biri "bilim dergisi" çıkarıyor!

Keza: Selim Badur **politik** biri, 2008'de "**Erge- nekon soruşturmaları derinleştirilsin**" denen akademisyenlerden. (Eşi Ayşe Köse Badur da "liberal sol" çevrelere yakın akademisyen. Fuat Keyman ile birlikte "**Kürt Sorunu**" kitabını yazdı.)

Yani... Bu iş burada bitmez. **Küresel ilaç şirketlerinin temsilcileri** ve onlarla işbirliği yapanlarla hesaplaşmamız sürecektir: İsim... İsim...

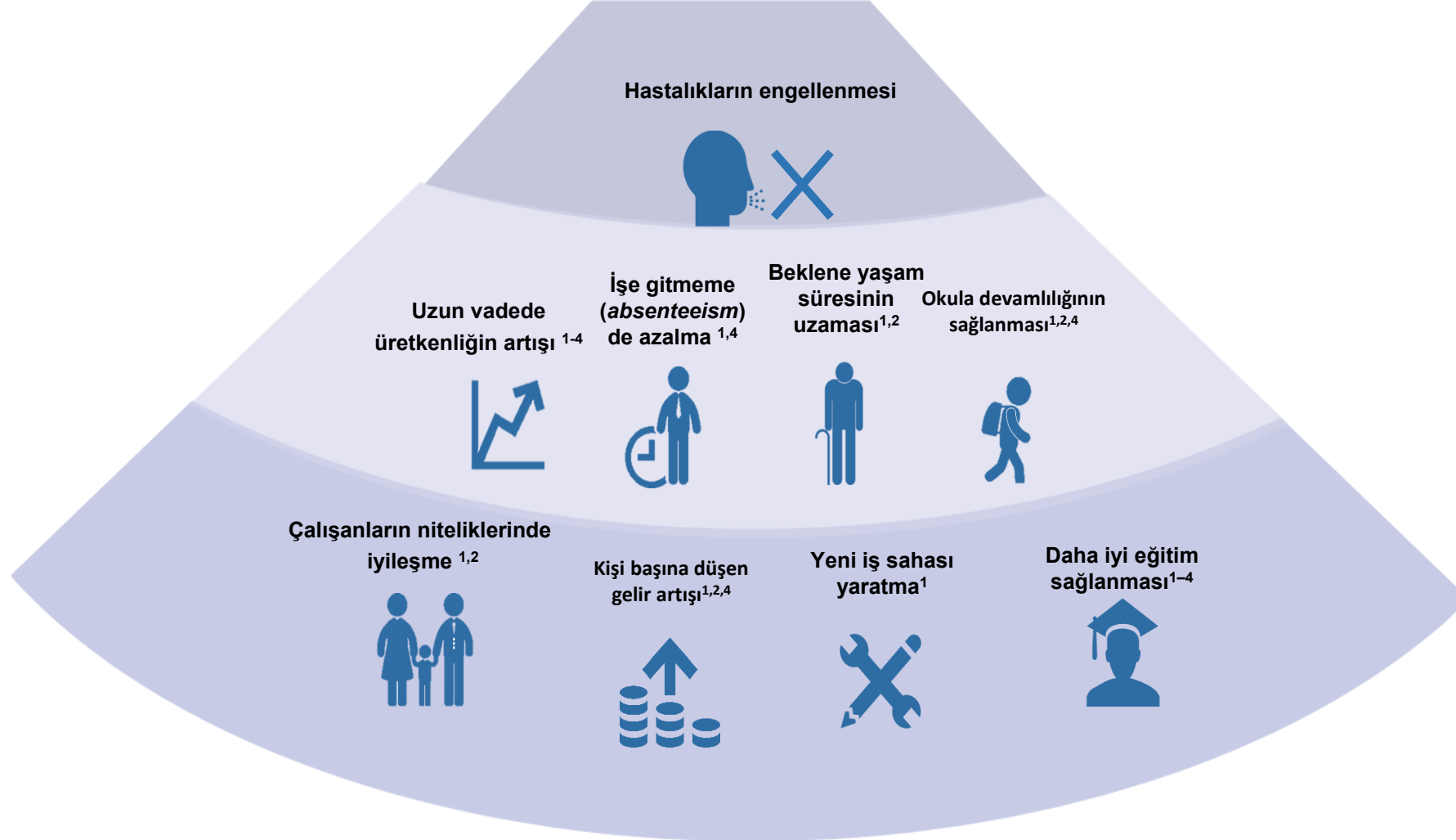
Aşıların toplum sağlığına katkısı yadsınamaz

Global immunization efforts have saved at least 154 million lives over the past 50 years

24 April 2024 | Joint News Release | Geneva / New York / Seattle | Reading time: 7 min (1985 words)

A major landmark study to be published by The Lancet reveals that global immunization efforts have saved an estimated 154 million lives – **or the equivalent of 6 lives every minute of every year** – over the past 50 years. The vast majority of lives saved – 101 million – were those of infants.

Aşılanmanın birey ve toplum bazında dolaylı yararları da bulunmaktadır¹⁻⁴



Aşılanmanın net ekonomik yararı, aşılanma için gereken yatırımı fazlasıyla aşmaktadır

2011–2020’de 94 LMIC’de, 10 yaygın hastalığa karşı aşılanmaya yapılan yatırımın sonuçları aşağıdaki şekilde tahmin edilmektedir:

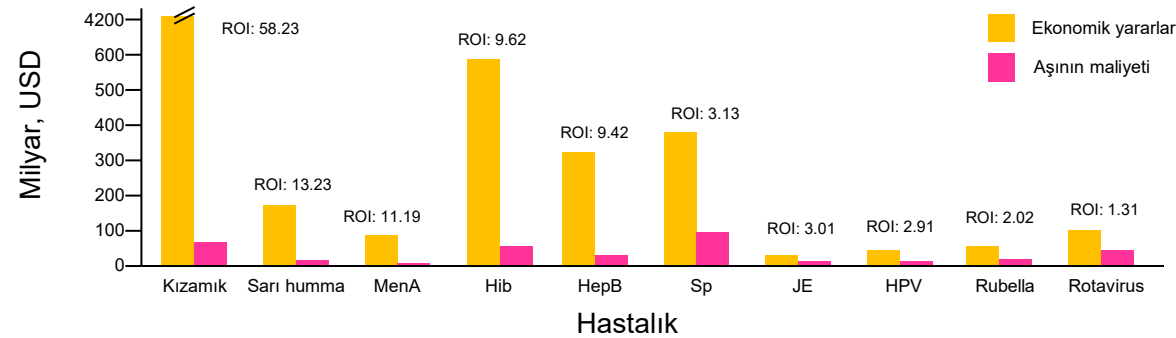
x16
↑

Hesaplamalara göre, 10 yıl sonunda, aşılanma için harcanan giderlerin, 16 misli getirisi söz konusu
(586 milyar dolar tasarruf)

x44
↑

Çocukluk çağında bağışıklama için harcanan **her bir \$, 44 \$ ekonomik yarar** sağlamaktadır
(1.53 trilyon dolar tasarruf)

Hastalığa göre tahmin edilen maliyetler, ekonomik yararlar ve aşı yatırım getirisi

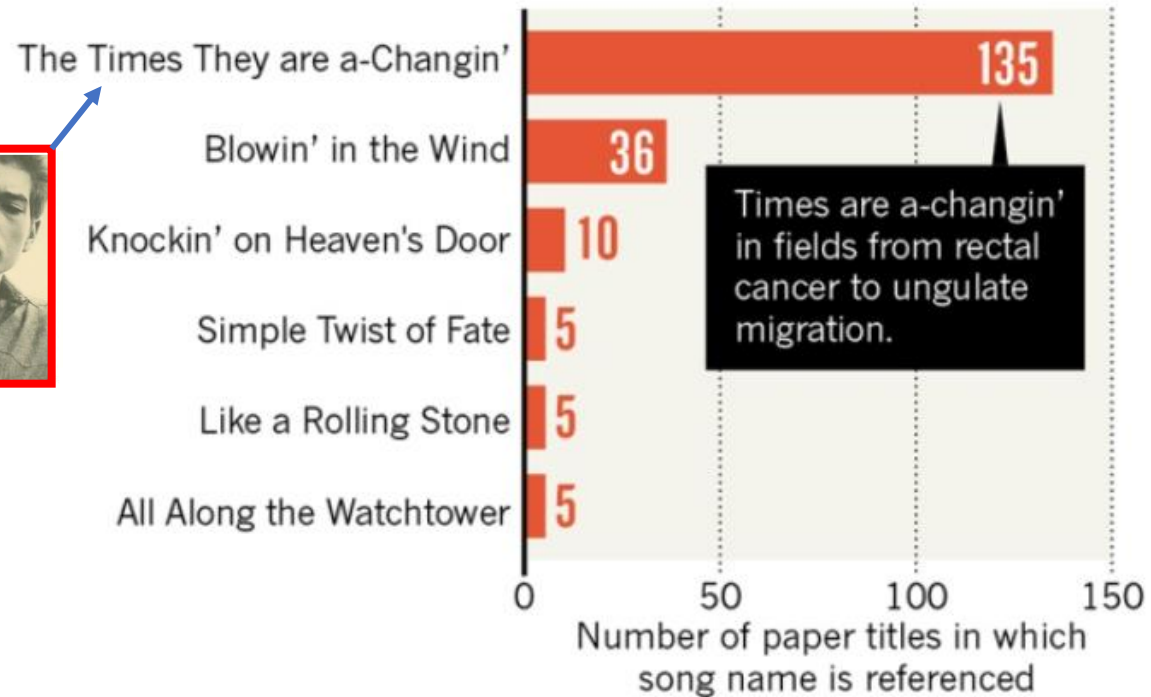
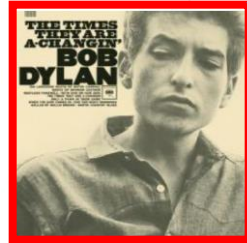


Sunum

- Aşıların «*Non-specific effects*» (NSE) özellikleri
- Aşılarda «çapraz reaksiyon» gerçeği
- Aşılar ve antibiyotik direnç sorunu
- Aşılar ve kardiyovasküler hastalıklar
- Sonuç ve tartışma

BOB DYLAN IN THE SCIENTIFIC LITERATURE

Songs by Bob Dylan, a newly minted Nobel literature laureate, are referenced in at least 213 paper titles in PubMed. These are the six songs that are most often mentioned (and mangled).



Based on analysis in C. Gornitzki *et al.* *BMJ* **351**, h6505 (2015).



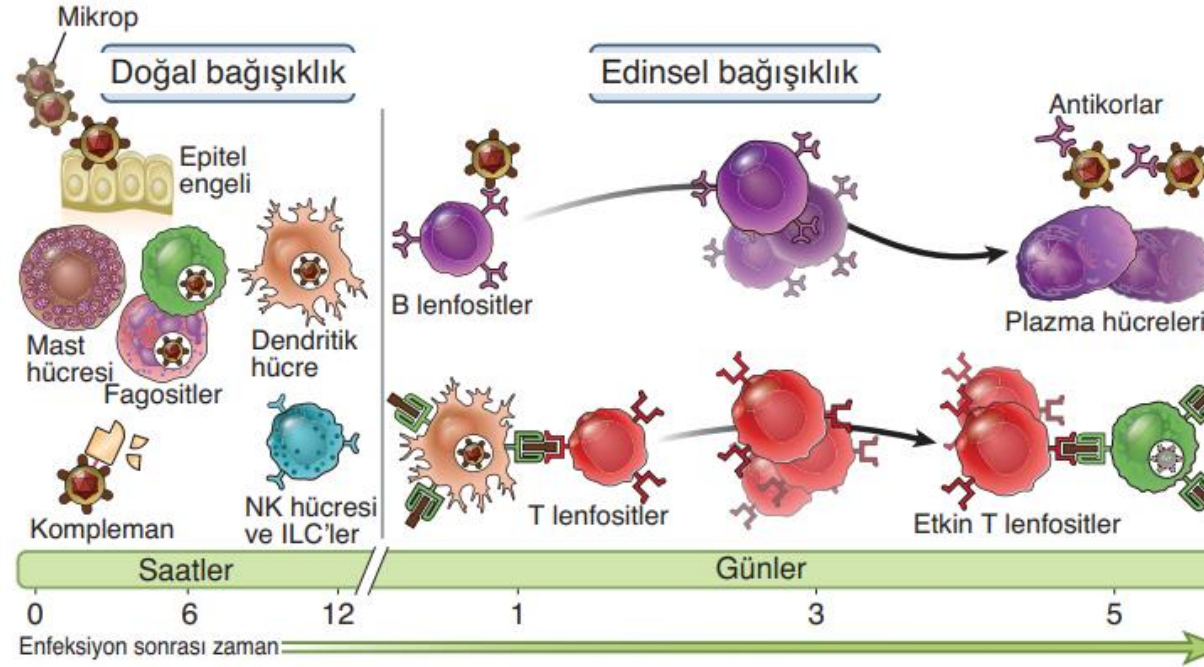
*The figures quoted have been checked and certified to by SPREAD, GOLD SMOK AND AMERICAN TOBACCO, Accidents and Auditors.

20,679* Physicians
say **“LUCKIES**
are less irritating”

“It’s toasted”

Your Throat Protection against irritation against cough

İmmün yanıtın iki aşaması: Doğal ve Edinsel bağışıklık



DOĞRU MU?

- Patojenlere karşı ilk savunma hattı
- Bir tehdit ya da hasar ile uyarılır
- Patojene özgüllük YOK
- Bellek özelliği YOK
- Derhal etki eder + sonraki aşamada devreye girecek olan edinsel yanıtı uyarır

- Patojenlere karşı ikinci savunma hattı
- Spesifik antijenlerce uyarılır
- Patojenlere spesifiktir
- Bellek oluşumunu sağlar
- Daha ağır harekete geçer

DOĞRU MU?

Aşı, özel bir hastalığa karşı bağışıklığı sağlayan biyolojik üründür

Aşıdaki immünojenlerin UYARDIĞI immün sistem: onu «yabancı» olarak algılar, yıkıma uğratır ve bir daha karşılaştıklarından tanımak üzere «hafızaya» alır

Vaccinology: time to change the paradigm?

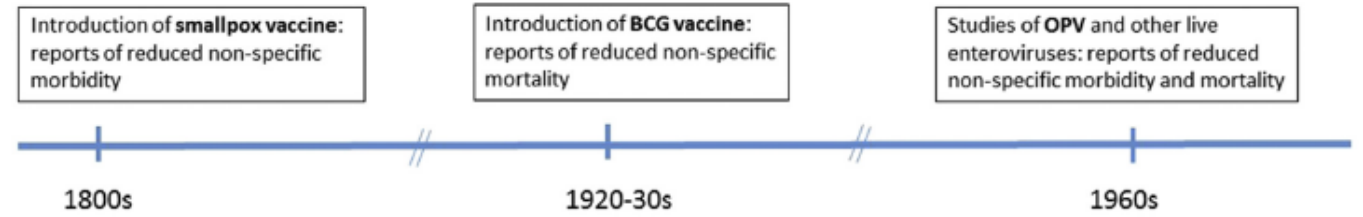
Aşıların NSE özellikleri



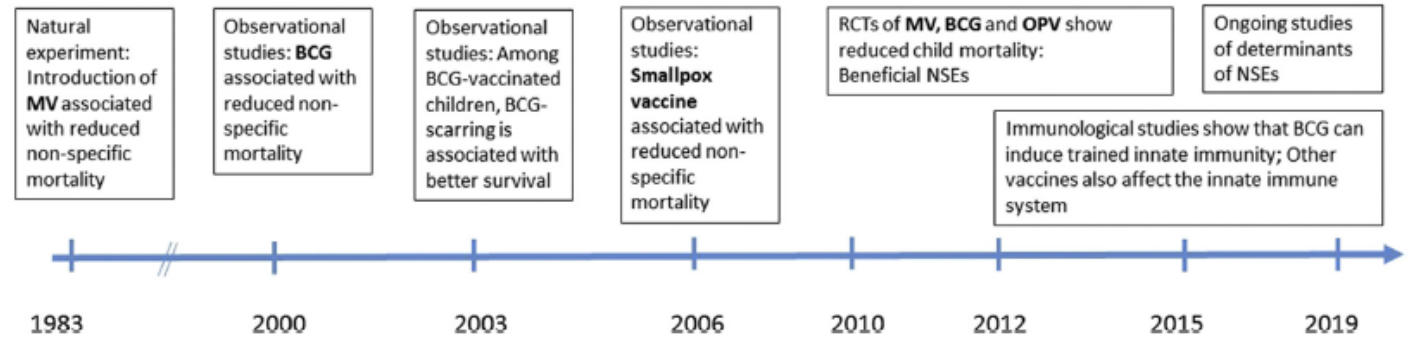
Nedir bu «non-spesifik etki»?

- Aşıların, hedefleri olan hastalığa karşı koruma sağlamalarının dışında, başka enfeksiyonlara karşı da direnç sağladığı gözlenmiştir: **aşıların non-spesifik etkileri, «NSE»**
- 19. yüzyılda, *Vaccinia*'nın, sadece çiçek hastalığına karşı değil, atopik hastalıklara, kızamığa, kızıla ve nihayet sifilise karşı koruma sağladığı gösterilmiştir
- >90 yıl önce BCG aşısı İsveç'te kullanıma girdiğinde aşılananlar arasında mortalite 3 misli azalmıştır; ancak mortalitedeki azalmanın sadece aşılama sonucu tüberküloza bağlı ölümlerdeki azalma ile ilişkilendirilmesi mümkün değildir; bu nedenle BCG'nin **non-spesifik bağışıklık** kazandırdığından bahsedilir
- Son olarak COVID-19 pandemisi sürecinde BCG aşısının etkisi...

Historical studies of non-specific effects of vaccines



Pursuing non-specific effects of vaccines from the detection of beneficial effects of measles vaccine

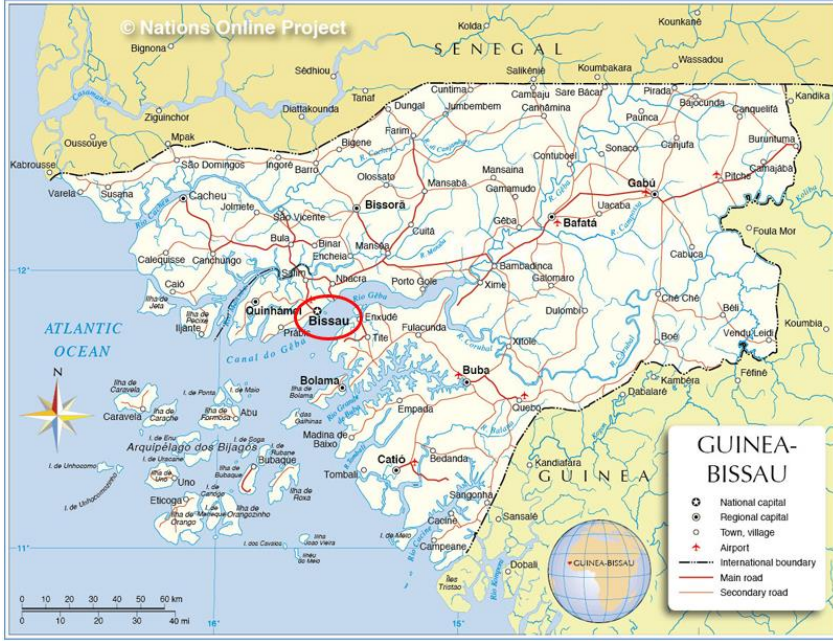


İlk bilimsel gözlemler



«Bandim Health Project» ofisi.

- 1979 yılında **Peter Aaby (1944)**, malnütrisyon sorununu incelemek üzere, Guinea-Bissau'ya (GB) gönderilir
- Ancak <5 yaş çocukların kızamık nedeni ile yaşamlarını yitirdiklerini saptamıştır
- Kızamık aşısı temini ve uygulanması sonucu: sadece kızamıktan ölümlerin azalmasına bağlanamayacak oranda, **tüm nedenlere bağlı mortalite azalması** saptanmıştır.
- P.A., ***Bandim Health Project*** isimli, « GB Sağlık ve Demografik Sürveyans Sistemi» projesinde görev yapmaya başlıyor, ve günümüze dek yöneticiliğini yapıyor.



- Kızamık aşılması ile, mortalitede %15'lik bir azalma beklenirken, mortalite %50 azalmıştır (örneğin sepsise karşı koruma)
- Sonra DBT aşısı irdelenmiş; ancak beklenenin aksine tüm nedenlere bağlı ölümlerin 200/1000'den 275/1000'e yükseldiği gözlenmiştir.



2000 yılında Danimarka'nın sağlık alanında en prestijli ödülü olan *Novo Nordisk* ödülünü kazanıyor.

- Yapılan ilk gözlemsel ve randomize çalışmalar standart kızamık ve BCG aşılarının olumlu NSE 'ye sahip oldukları; DBT aşısının ise, içerdiği 3 etkene karşı koruma sağlarken diğer hastalıklara bağlı ölümleri, özellikle kız çocuklarında arttırdığını göstermiştir



«Bandim Health Project» ofisinde bekleyenler

- Bu çalışmalarda **DBT aşısının kızamık aşısından önce ya da sonra uygulamanın** tabloyu tamamen değiştirdiği de gözlenmiştir: **DBT aşısının negatif etkisi sadece bu aşı, SON AŞI olarak kullanıldığında saptanmaktadır !**

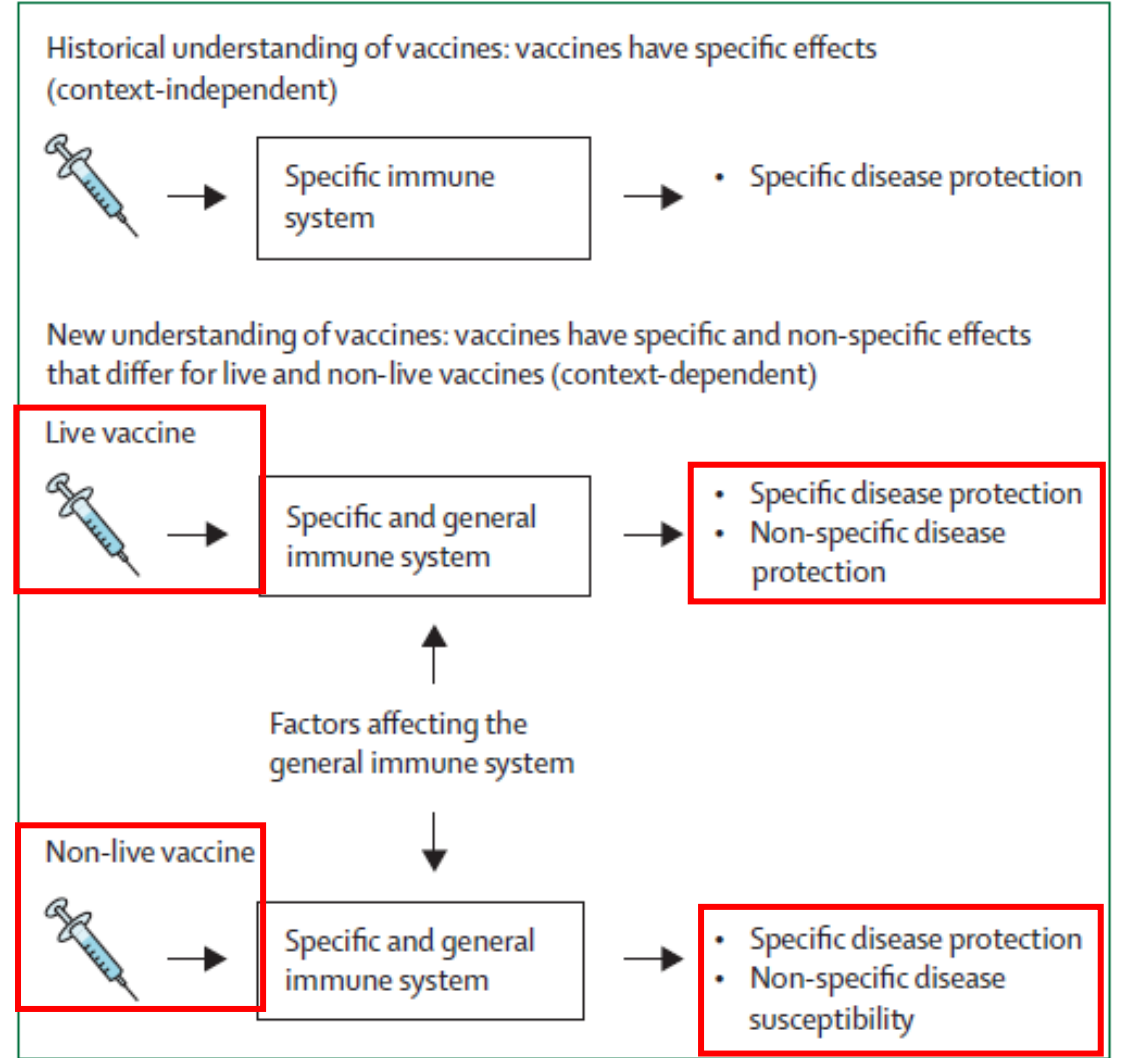


BCG ve Kızamık aşısının tüm nedenlere bağlı mortalite üzerine etkileri

Vaccine	Country (year)	Sample size	Reduction in all-cause mortality (95% CI)	Refs
BCG	Canada (1933–1945)	609	6% (–32, 33)	101
	Guinea-Bissau (2002–2008)	2,343	45% (11, 66)	90,102
		105	72% (–37, 94)	90
	USA (1935)	3,008	9% (–99, 59)	103
	USA (1941)	451	58% (–35, 87)	104
Measles	Guinea-Bissau (2002–2008)	6,417	33% (–19, 62)	8
	Guinea-Bissau (1989–1999)	300	0% (–392, 80)	105
		8,511	6% (–67, 47)	106
	Nigeria (1961)	1,962	59% (15, 86)	107

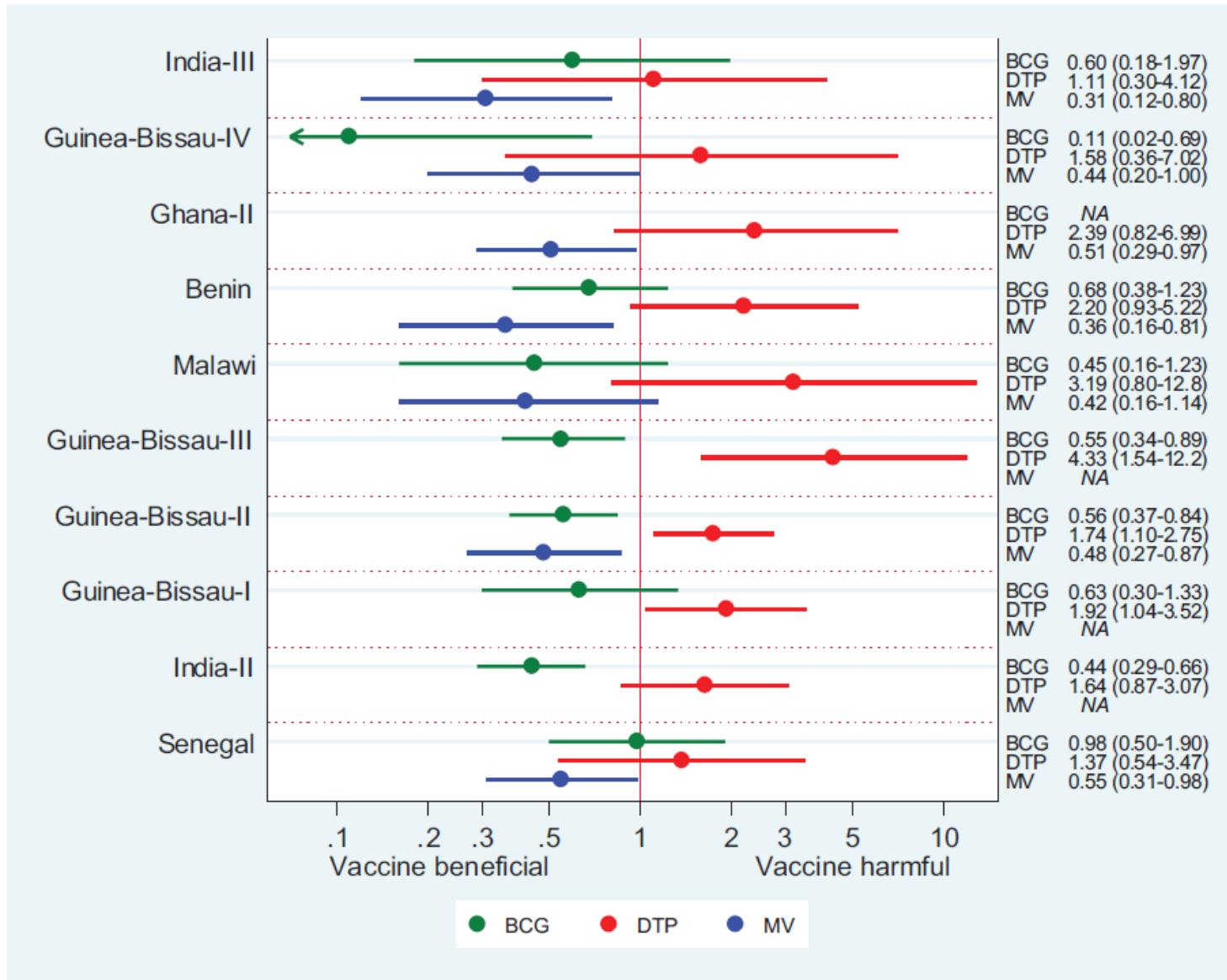
CI, confidence interval. *Randomized trials of the impact of the bacille Calmette–Guérin (BCG) and measles vaccines on all-cause mortality identified in a systematic review that was conducted for the World Health Organization⁷. Data were derived from REF. 108.

- İspanya'da bir meta analiz (2015): 1992-2011 arası yüzbinlerce hastaneye yatış incelenir; 10-14 yaş çocuk grubunda, doğumda BCG uygulananlarda, uygulanmayanlara oranla, **%70 oranında daha az** tüberküloz-dışı etkene bağlı hastaneye yatış olmuştur
- Yeni Zelanda 'da, 2018 yılında ~3.000 hastaneye yatmış kişilerden, önceden grip aşısı olanlarda, hastalık daha hafif; **hastanede kalış süresi ortalama 4 gün daha az**
- İngiltere, 2019 yılında **tifo aşısı** (atenüe Salmonella) gribin seyrinde etkili bulunmuştur



Canlı aşı	Olumlu Etki
BCG	<12 ay çocuklarda mortalite azalmıştır; Danimarka'da: %38 GB'da LBW grubunda neonatal dönemde %38, 12 aya kadar olan süreçte %16 oranında mortalite azalmıştır
Kızamık aşısı	Ayrıca malignite, alerji, otoimmün hastalıklara karşı koruma sağlamıştır Aşının homolog yararından (%10) çok daha fazla oranda (%30) global pediatrik mortalite azalmıştır; özellikle aşılanan kız çocuklarında mortalite oranı, aşılanmayanlara kıyasla daha düşüktür.
Çiçek aşısı OPV	Küresel boyutta, pediatrik mortalitede azalma sağlamıştır Latin Amerika'da gastrointestinal enfeksiyonlar, Rusya'da solunum sistemi enfeksiyonları, bir çok gelişmekte olan ülkede (Hindistan ve Bangladeş) global çocuk ölümleri, aşılananlarda azalmıştır; GB'da doğumda aşılananlarda: %32
İnaktif aşı	Olumsuz Etki
DBT	Canlı aşı sonrası uygulandığında aşının hedefi olan hastalığa karşı koruma sağlanırken, diğer hastalıklardan ölüm oranı artmıştır Gelişmekte olan ülkelerde hedef etkenin neden olduğu enfeksiyonlar dışında diğer hastalıklardan ölüm oranı artmıştır. Özellikle kız çocuklarda gözlenen bu olumsuzluk, DBT aşısı canlı aşılarından sonra verildiğinde mortalite oranı x2. BCG ve DBT birlikte verildiğinde tüm nedenlere bağlı ölümler %48 oranında azalmıştır
IPV, sıtma aşısı ve HepB aşısı	Bu üç aşının uygulanmasında da özellikle kız çocuklarında benzer olumsuzluklar saptanmıştır (Mortalitenin %10 artması gibi..)

BCG aşısı olan-olmayan; DBT aşısı olan-olmayan; kızamık aşısı olan-olmayan çocuklarda mortalite oranları (10 çalışma sonuçlarının derlemesi, DSÖ)



The Yin and Yang of the Non-Specific Effects of Vaccines

Stephen Cose



Tüm CANLI AŞILAR (BCG, kızamık, OPV, çiçek aşıları) hedef alınan hastalığa bağlı ölümlerden daha fazla oranda mortalite azalmasını sağlarlar; ayrıca konakta otoimmün hastalıkların gelişimini engellerler

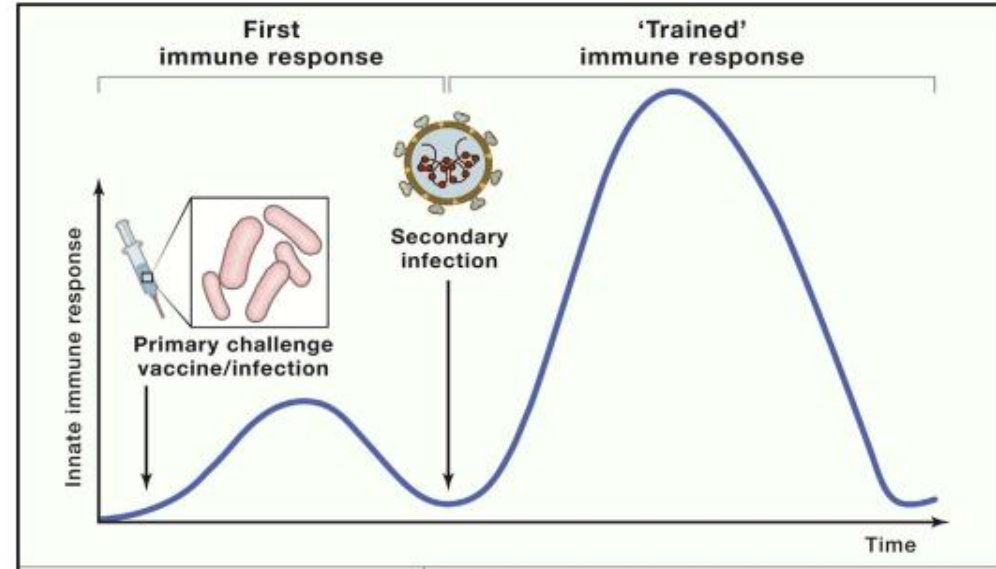
İNAKTİF AŞILAR ise hedef enfeksiyona karşı koruma sağlarken, aşılananları hedef dışı enfeksiyonlara duyarlı kılarlar; ayrıca abartılı inflamatuvar veya otoimmün yanıtlara yol açarlar

Aşıların «*Non-Specific Effects*» (NSE) özellikleri, özgül aşılama ile hastalık insidansını azaltma etkisi dışında, aşının tüm «diğer etkilerini» kapsar

Bildiğimiz immün yanıtta neler oluyor?

- Uzun süre sadece **edinsel yanıtın** «bellek» özelliği üzerinde durulmuştur ve aşıların etki mekanizması bu «bellek» özelliği ile tanımlanmıştır
- ANCAK son yıllarda **doğal bağışıklığın** önemi daha iyi anlaşılmış; ve bir tür «belleğe» sahip olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır
- Özellikle edinsel bağışıklığa sahip olmayan bitkilerde ve omurgasızlarda; ya da SCID farelerde re-enfeksiyonlara direnç bu mekanizmayı düşündürmüştür
- Doğal bağışıklık hücrelerinin «bellek» oluşturmaları **«trained immunity» (eğitilmiş immünite)** denilen mekanizma ile açıklanmaktadır

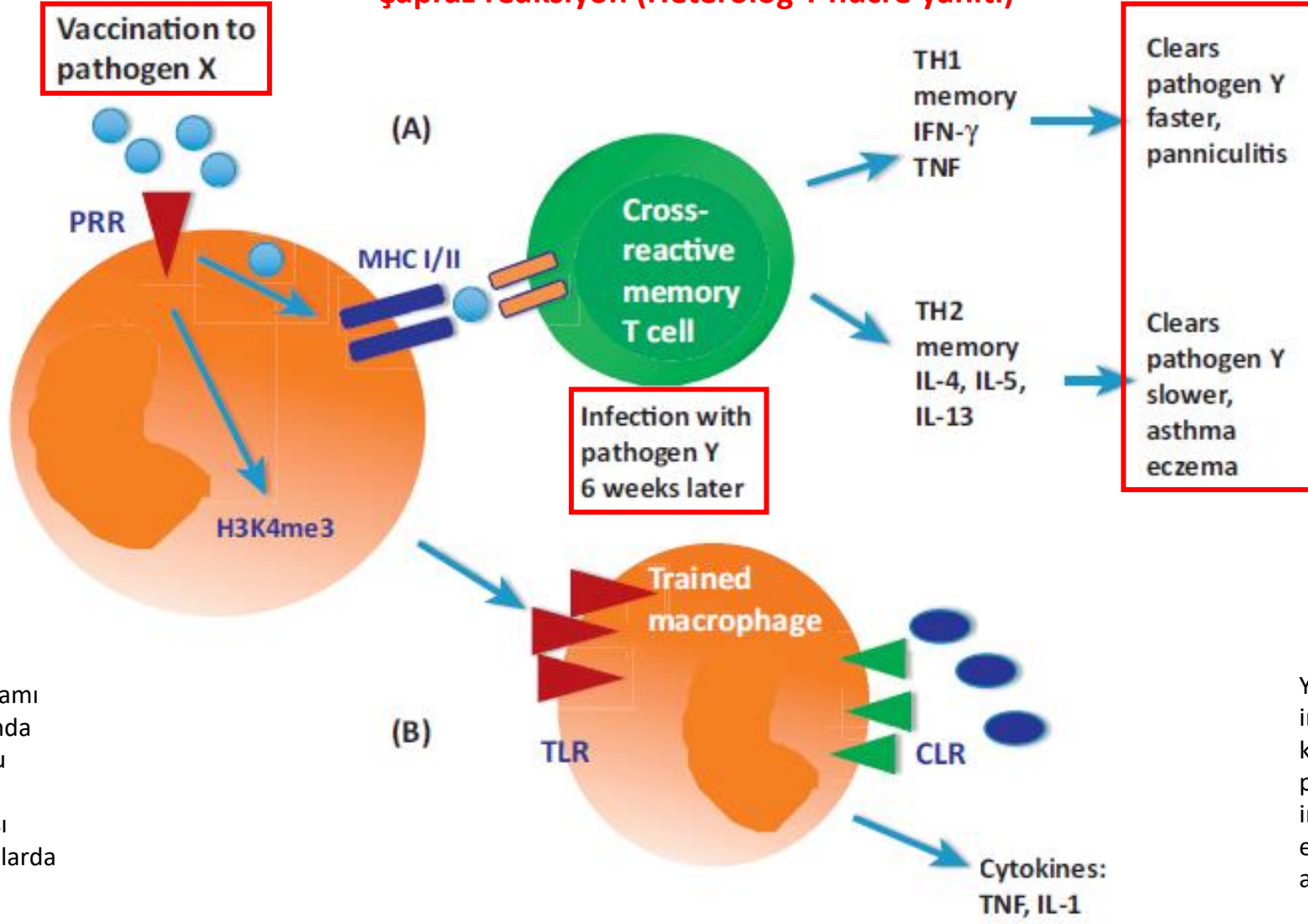
«Eğitilmiş immünite», doğal bağışıklığın, aşılama yada enfeksiyon sonrası patojenlere karşı daha güçlü hale gelmesi olarak tanımlanabilir



Olumlu / olumsuz NSE' nin nedeni?

- İmmünoloji çalışmaları, daha önceleri nedeni bilinmeyen bu durumun (NSE'nin):
 - a)- doğal bağışıklığın bellek özelliğinden: *trained innate immunity*
 - b)- kısmen de heterolog T hücre yanıtından (*heterolous cellular immunity*) kaynaklandığını göstermiştir:
- **Trained immunity:** miyeloid (ör. Monosit, makrofaj, dendritik hücreler) veya lenfoid (ör. NK ya da doğal lenfoid hücreler, ILC) hücreler gibi doğal bağışıklık hücrelerinin, etken patojen ile ilk karşılaşmada etkili olmalarını takiben, aynı etken ya da bilinmeyen yeni bir antijen ile karşılaştıklarında, daha hızlı ve güçlü yanıt verme niteliği kazanması şeklinde tanımlanır;
- Bu durumun, doğal bağışıklık hücrelerinin **epigenetik ve metabolik yeniden programlanmaya** uğramaları sonucu olduğu kabul edilmektedir. Bu gelişme sonucu doğal immün sistem, yineleyen heterolog uyarılar karşısında, çok sayıda yabancı etkene karşı geniş bir koruma özelliği gösterir; kronik inflamasyon ve otoimmün hastalık gelişim riskini azaltır

Çapraz reaksiyon (Heterolog T hücre yanıtı)



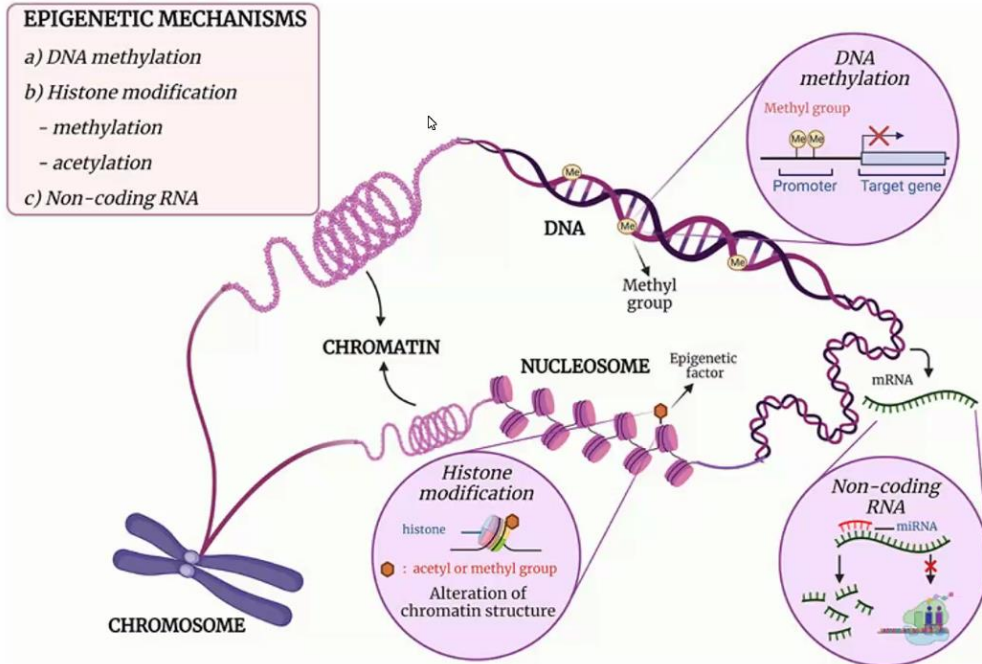
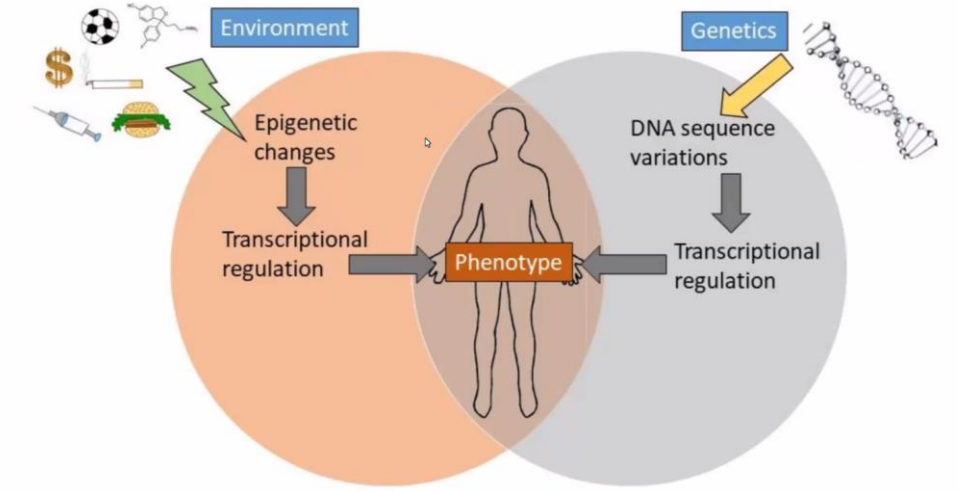
«Trained immunity» kavramı bağlamında, anlamlı oranda olumlu etkiler söz konusu olabildiği gibi, aşı ile ilgisi olmayan hastalıklara karşı duyarlılığın, özellikle kadınlarda arttığı da görülmektedir

Yanlış yönlendirilen «trained immunity», tam aksi etki gösterir, kronik hiperinflamasyonun ya da persistan immün tolerans sonucu immün sistemin baskılanması ile enfeksiyon hastalıklara duyarlılığın artması söz konusu olur

Eğitilmiş Doğal Bağışık yanıt

Epigenetik deęişimler

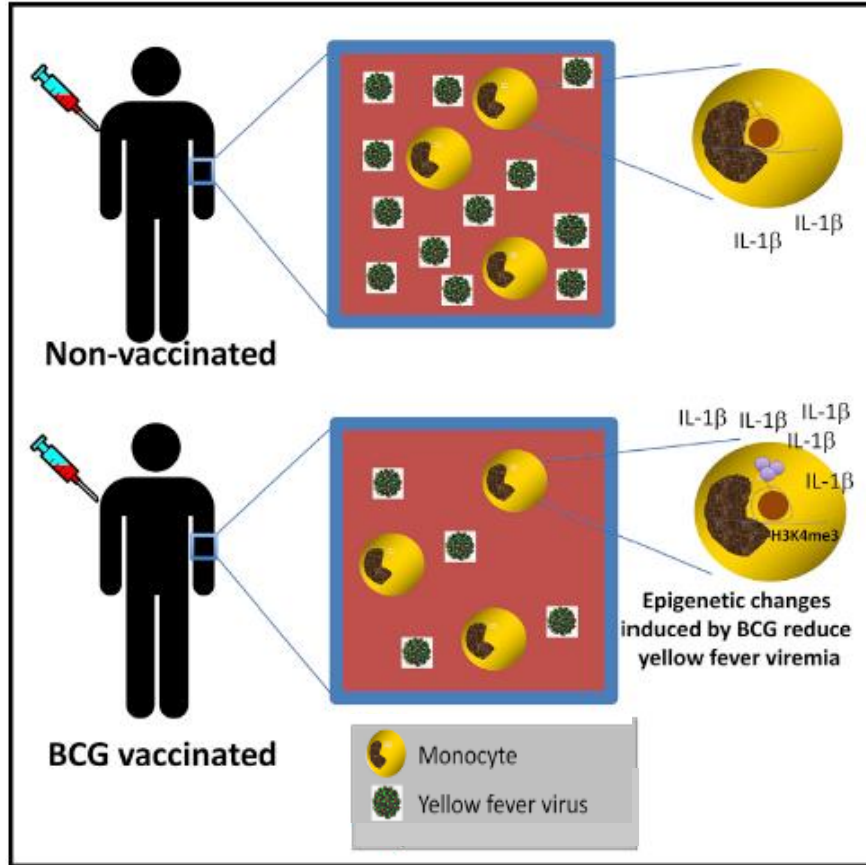
- Gen yapısı /dizisi değişmeden, genetik ifadelerin, yani sentezlenen proteinlerin değişmesi
- Baz dizisinde değişim olmadan, kromatin yapısında gerçekleşen değişim: sonuçta genin aktivasyonuna ya da sessizleşmesine yol açar



- Doğal bağışıklık hücrelerindeki transkripsiyon yolaklarındaki **epigenetik değişimler**; ve metabolik fonksiyonların yeniden modellenmesi, «eğitilmiş immünite» nin temelini oluşturur
- Histon asetillenmesi / metilasyonu ile karakterize **epigenetik yeniden modelleme** sonucu, **DNA molekülünün pro-inflamatuvar gen bölgeleri, transkripsiyon faktörlerine daha açık hale gelirler**

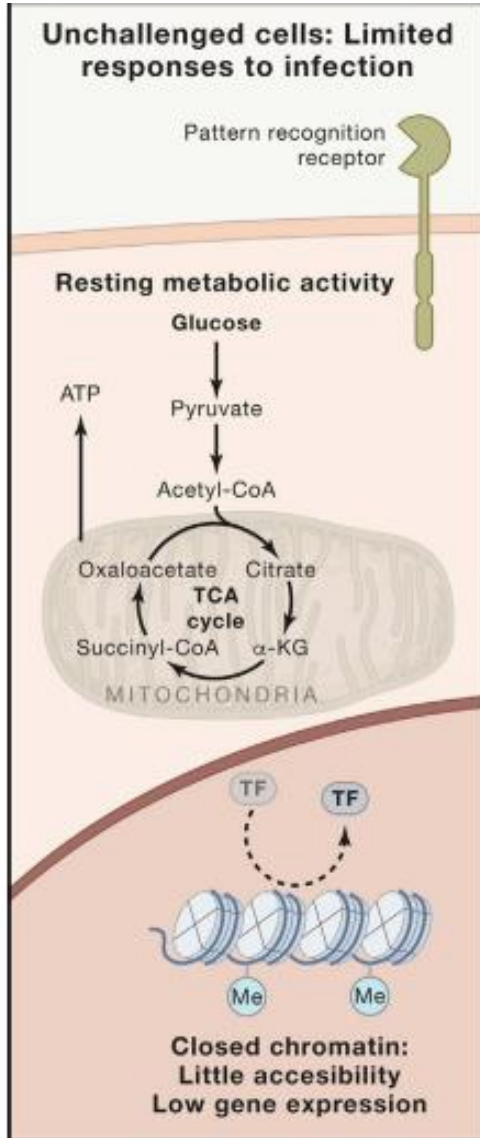
BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity

Rob J.W. Arts,
Simone J.C.F.M. Moorlag,
Boris Novakovic, ...,
Hendrik G. Stunnenberg,
Reinout van Crevel, Mihai G. Netea

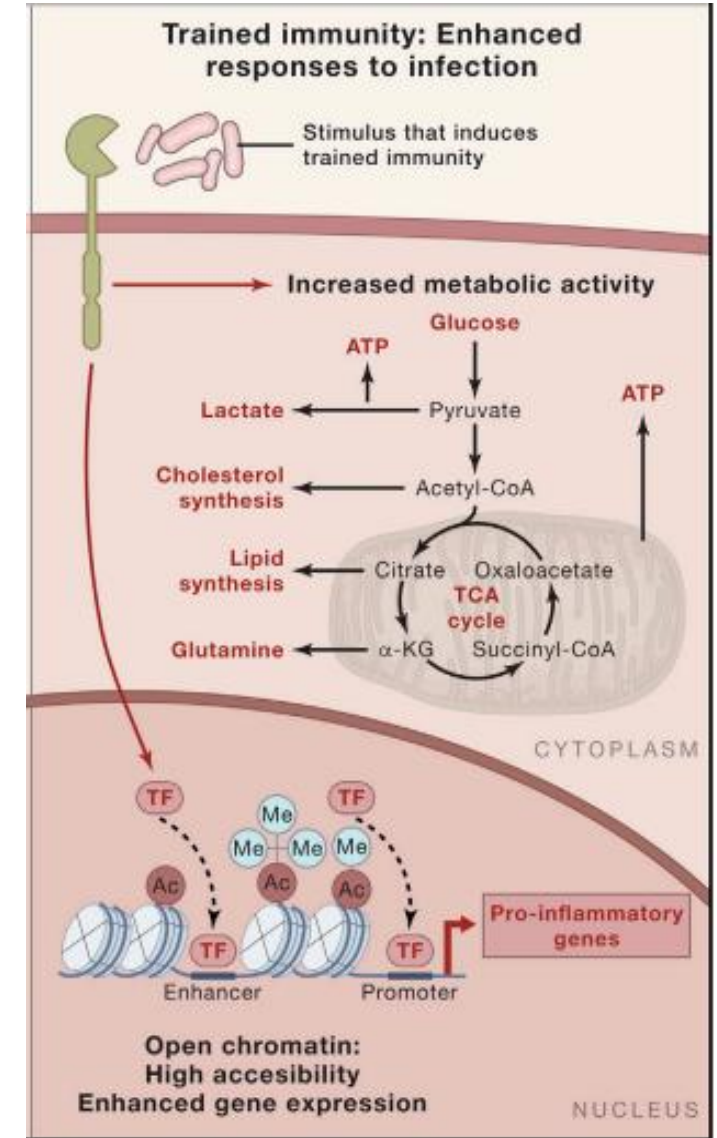


- Çalışmada, BCG aşılması sonrası monositlerde gözlenen **epigenetik yeniden programlanma** tanımlanmıştır
- Vireminin azalması **pro-inflamatuvar sitokinlerin** viral enfeksiyonlara karşı koruyucu etkisi ile...
- B ve T hücreleri eksik, ağır kombine immün yetmezliği bulunan farelere **BCG aşısı uygulandıktan sonra letal C. albicans verildiğinde kontrol gruba kıyasla aşıli hayvanlarda yaşam süresi çok daha uzun** olmaktadır

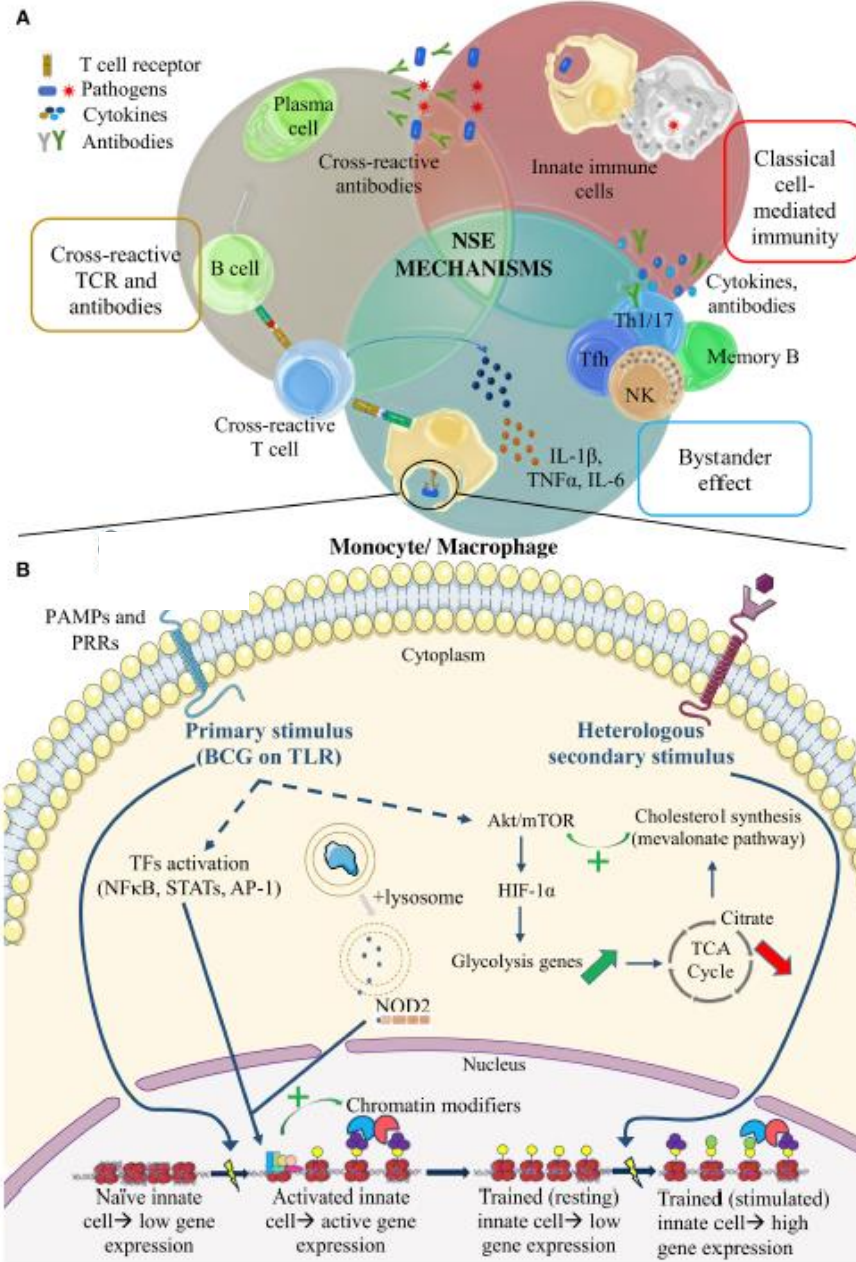
Eğitilmiş immünite uyarınca, HSC ve diğer hücrelerde **yeniden programlanma** gerçekleşir, **monosit/ makrofaj serisi hücrelerde epigenetik farklılaşma** gözlenir.



- BCG ile uyarılan «eğitilmiş immünite» sürecinde **monosit/makrofajlarda kromatin yapısı gevşer: sonuçta DNA'ya transkripsiyon faktörlerinin erişimi kolaylaşır.**
- BCG ayrıca, **metilasyon ve asetilasyon yaparak histon değişimine yol açar.**
- Kromatin yapısındaki değişim ve histon farklılaşması **pro-inflamatuvar sitokinleri (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha gibi) kodlayan genlerin aktivasyonunu sağlar**



Aşıların NSE'lerinin mekanizmaları: Özet



A- Edinsel yanıtta olup bitenler:

- THR ve antikorlar düzeyinde çapraz reaksiyon; lenfositlerin antijen reseptörleri farklı antijenlerin benzer-ortak reseptörlerini tanır
- *Bystander effect* denilen etki, var olan efektör ya da bellekli hücrelerde sitokin ortamının değişimi ile gerçekleşir
- Klasik hücresel immünitede, edinsel yanıt hücreleri doğal bağışıklık hücrelerinin non-spesifik etkisini uyarırlar

B- «Eğitilmiş immünite» 'de olup bitenler:

- BCG ile ilk uyarı ile, ilgili genleri değiştiren kromatin etkileycileri alana çekilir
- Bu uyarı otofaji ve NOD2 sinyalini aktive eder; değişen metabolitler üzerinden kromatine etki eden enzimler devreye girer
- Heterolog ikinci uyarıda, doğal bağışıklık hücrelerindeki epigenetik değişim, bu yeni uyarıya immün yanıtı uyarır

Gelinen nokta...

İki öneri:

- 1- Şu an uygulanmakta olan aşılama programları **yeniden değerlendirilmeli:**
 - * Canlı aşılar SON aşı olmalı;
 - * Bu olur ise 6M/yılda çocuk ölümü engellenebilir
 - * Ayrıca astım, ekzama, alerji ve hedef dışı enfeksiyonlara yatkınlık azalacak....
- 2- Eğer:
 - * BCG doğumda uygulanır ise,
 - * Kızamık aşısı yüksek oranda kullanılır ise,
 - * DBT aşısı kızamık ile birlikte ya da sonra verilmez ise,
 - * En yüksek oranda NSE gösteren BCG suşu kullanılır ise:

ÇOCUKLARDA ÖLÜM ORANLARI NET OLARAK AZALIR

- Bu önerilere DSÖ ve Aşı endüstrisinin yaklaşımı...
- Bu bilgilerin Anti-Vax gruplarınca kullanımı....

Aşıllarda apraz reaksiyon gerçeği



Çapraz Koruma (*Heterolog Koruma*):

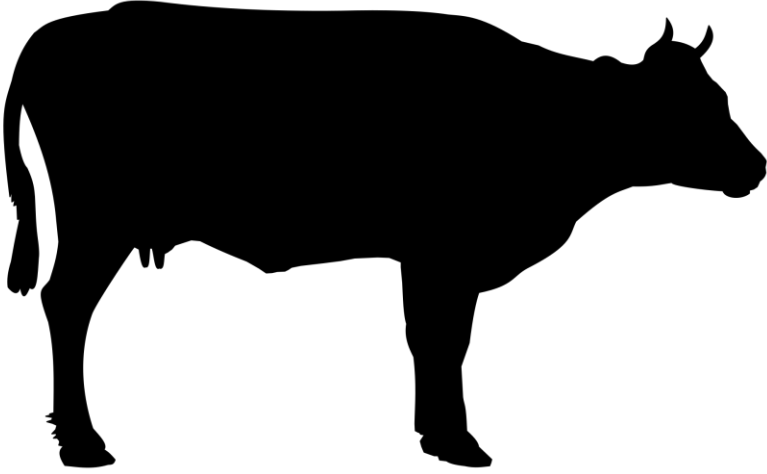
Herhangi bir antijenin, belirli bir suşu ya da serotipi ile (*homolog suş*) yapılan bağışıklama sonunda, oluşacak immünitenin, aynı antijenin farklı suş ya da serotipi ile (*heterolog suş*) oluşacak enfeksiyon hastalığına karşı KLİNİK KORUMA sağlamasıdır.

- **Kuramsal olarak:** İmmün sistem, iki farklı patojen arasındaki en ufak kimyasal yapı farklılığını ayırt edebilir; örn. tek bir aa farkını

Gerçekte bu ilişki, söylendiği kadar “mükemmel mi?”

- **Çapraz reaksiyon:** Antikorlar ve T hücre reseptörleri (THR) düzeylerinde bu net ayırımın **gerçekleşmemesidir**

Aşıda Çapraz Reaksiyon: Tarihçe

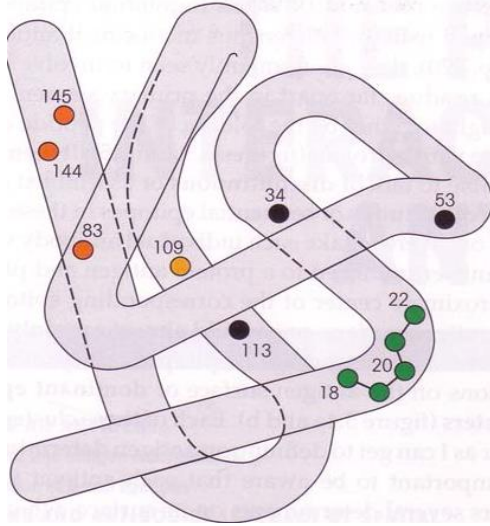


- İlk ampirik uygulama:1796
 - Edward Jenner: *human smallpox*'a karşı korumak için “cow pox” kullanır
- Tbc'ye karşı koruma
 - *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı korumada *Mycobacterium bovis* ile aşılama

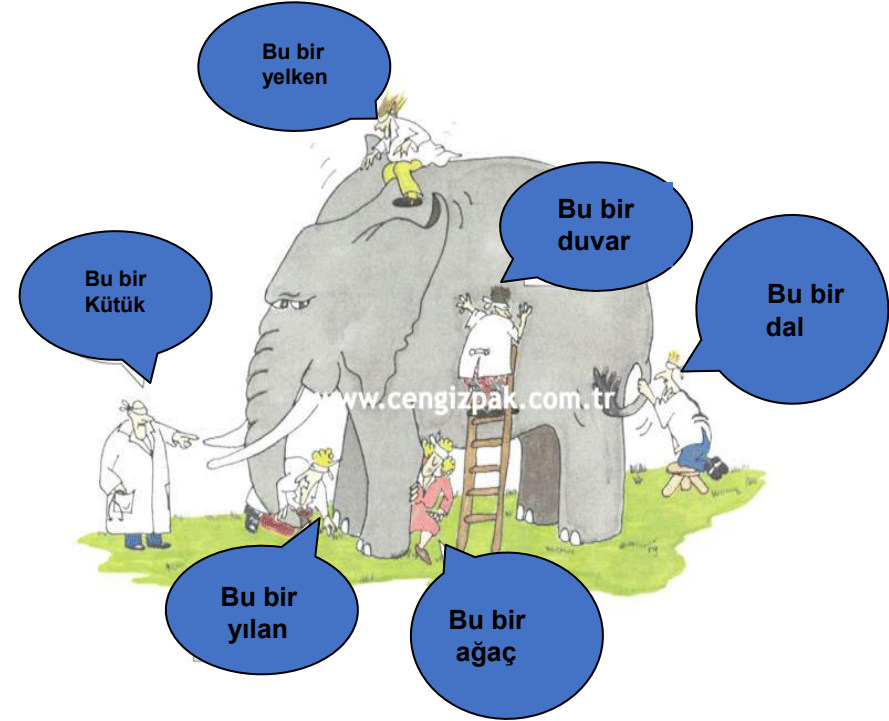
Çapraz korumanın önemi aşı ile korunabilinen şu hastalık etkenleri için gösterilmiştir:
Rotavirus, HPV, S. pneumoniae, Influenza, Meningococcus B, Kuduz virüsü, vb...

Epitop Kavramı (Antijenik Determinant)

Bir proteinin, lenfositler yüzey reseptörlerine ya da antikorlara bağlanma özelliğine sahip, **immünolojik olarak aktif bölgeleri.**

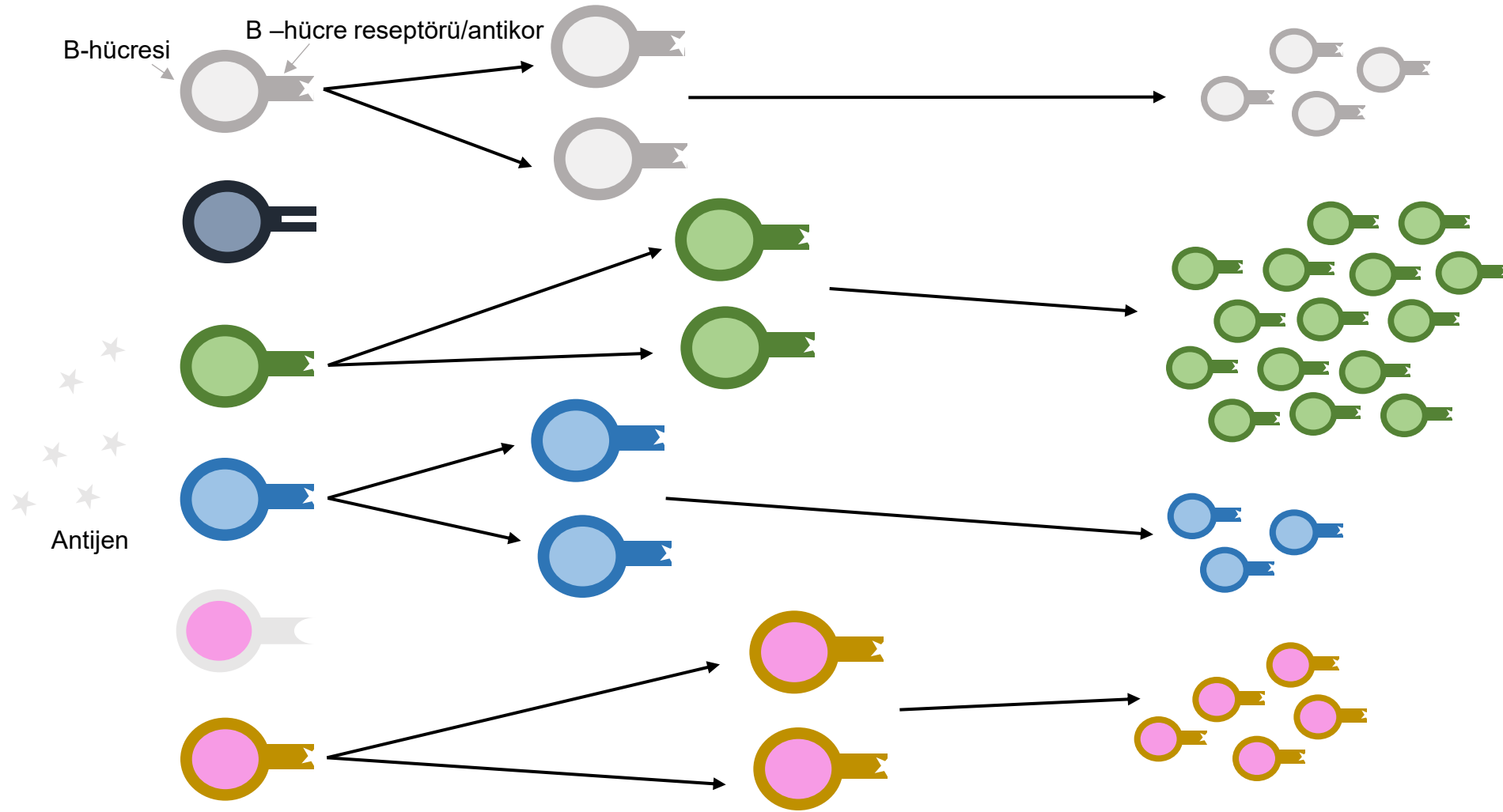


- Bağışıklama sonunda, farklı özgüllüğe sahip antikorların sentezi başlar (Anti-145, Anti-53 , Anti-83 etc...)
- Bu antikorlar, aynı molekülü, ancak **FARKLI NOKTALARDAN** tanırırlar

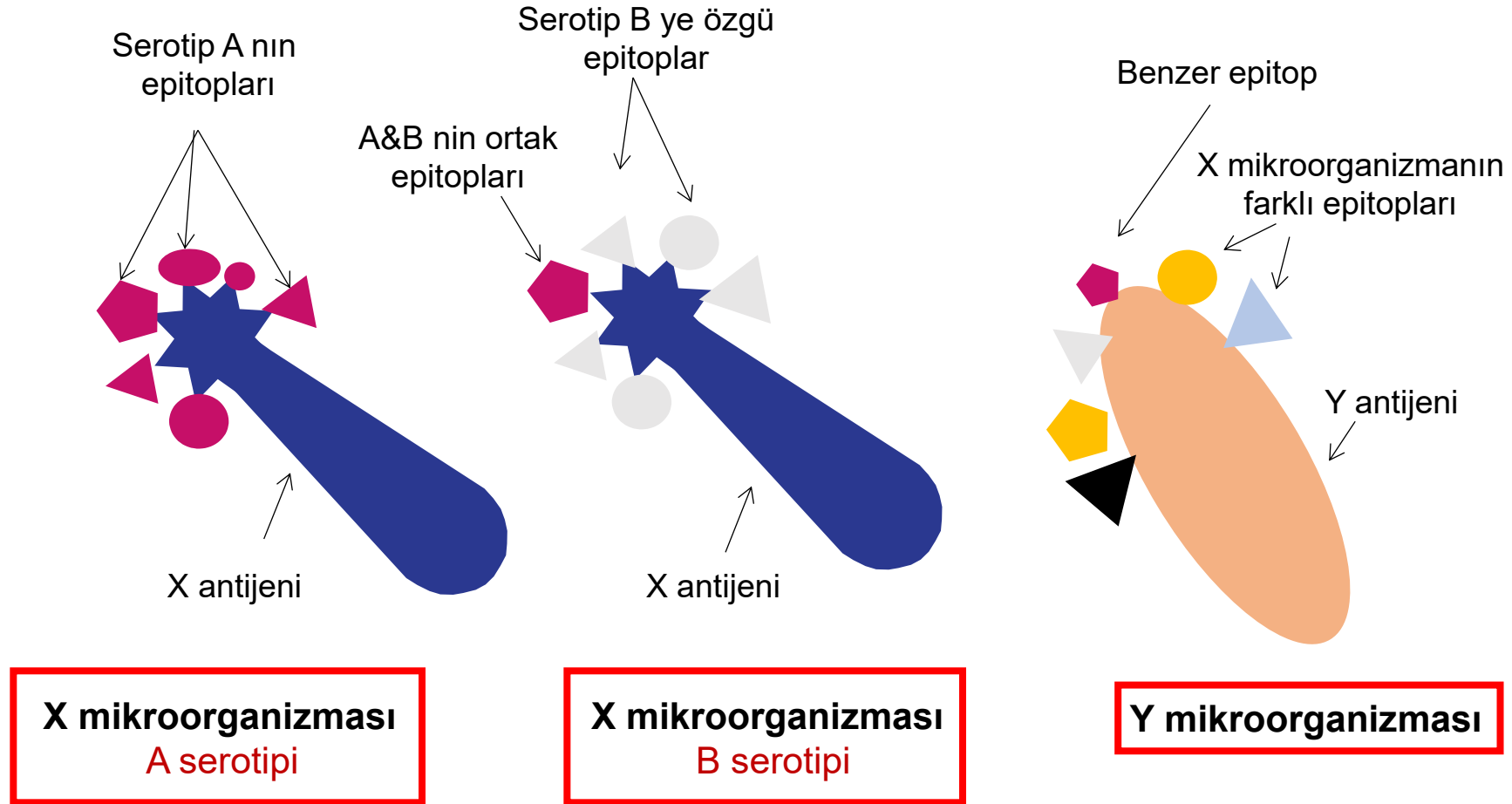


Poliklonal nitelikteki hümmoral yanıtta oluşacak antikorlar, aynı molekülü, farklı noktalardan tanırırlar

B hücrelerinin uyarılması sonucu çok çeşitli antikorların sentezi gerçekleşir: poliklonal aktivasyon



Antijenler ve epitopları



Antijenler ve epitoplarının antikorlar ile ilişkileri

Serotip A



Serotip B



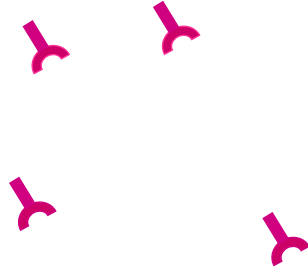
Serotip C



Serotip D



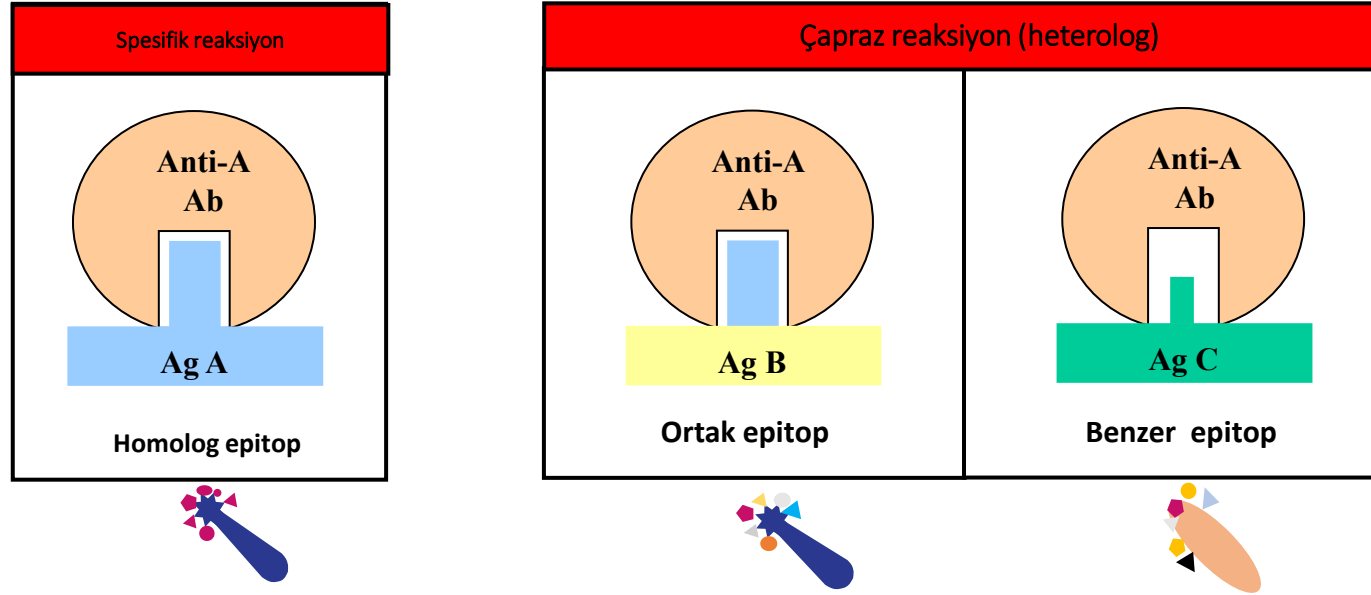
Serotipe spesifik epitopları hedef alan antikorların bağlanması



Aynı
mikroorganizmanın
farklı serotipleri
arasında ORTAK
olarak bulunanlara
antikorların
bağlanması

Hümmoral bağışıklıkta çapraz reaksiyon

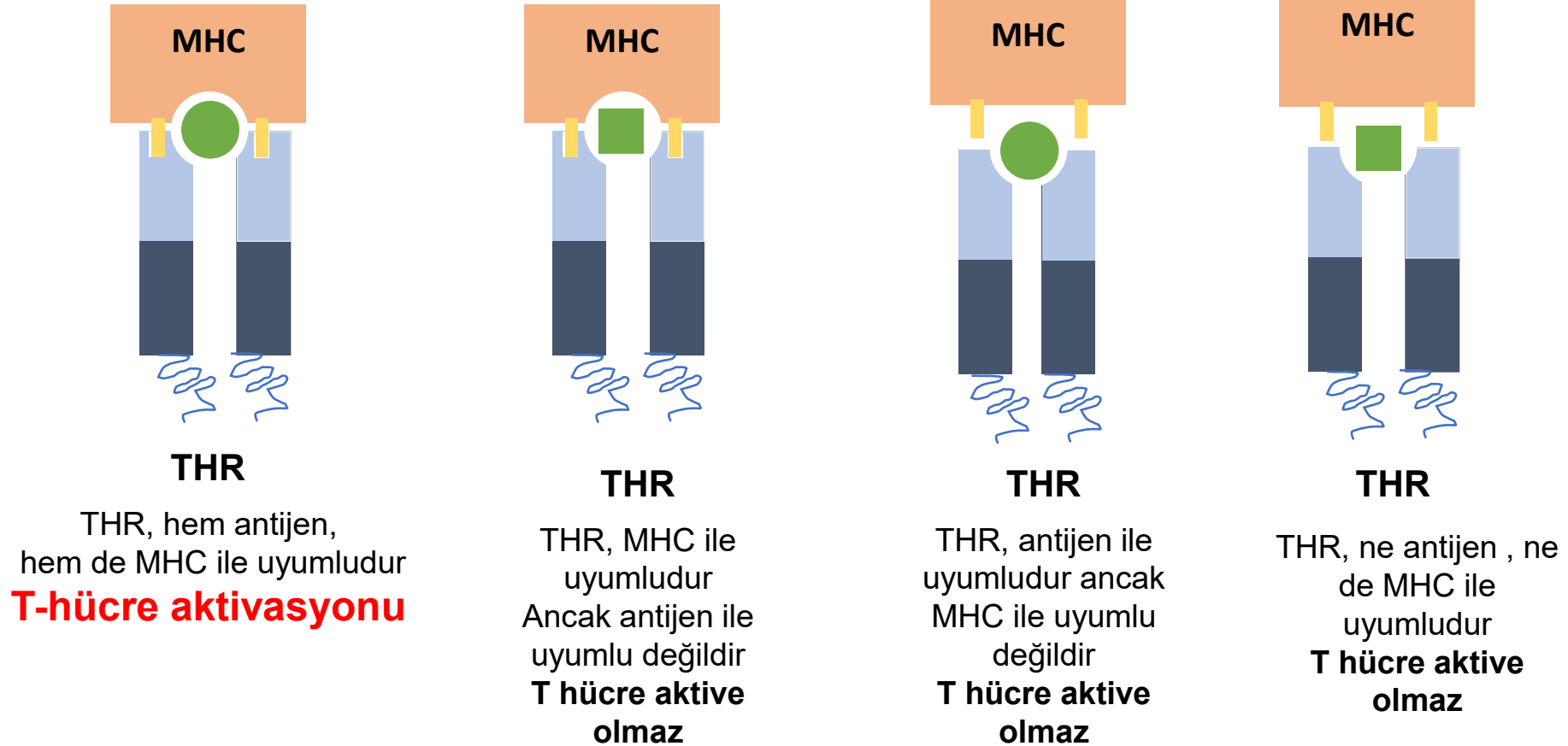
- Belirli bir antikor, paratop bölgesi ile sadece komplementer yapıda epitopu olan antijen (ler) ile birleşir.
- Ortak ya da benzer antijenik yapılar, aynı antikora bağlanırlar



Çapraz reaksiyon, antikorların spesifik reaksiyon verdikleri antijene benzer yapıdaki antijenler ile de reaksiyona girmeleri ile gerçekleşir

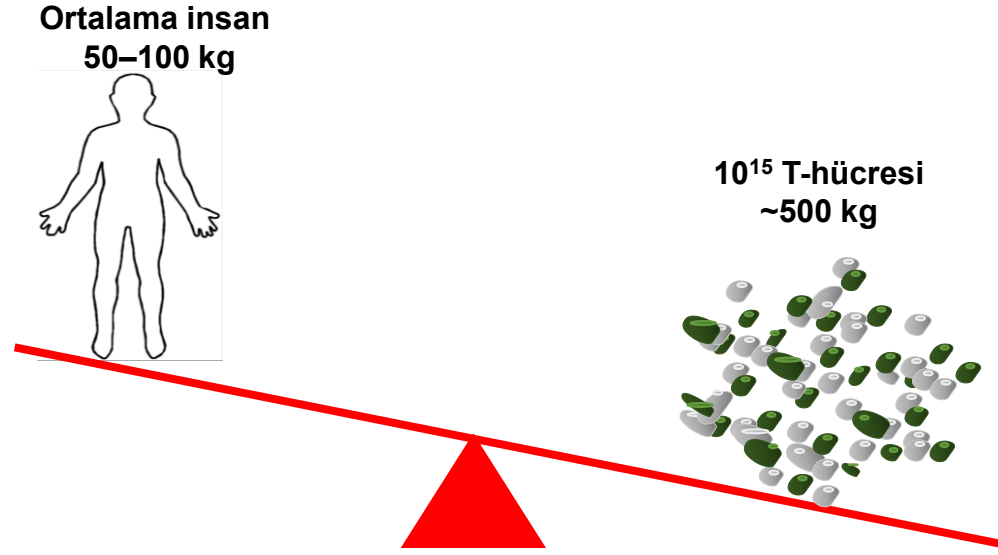
Hücresel bağışıklıkta çapraz reaksiyon

- THR'nün değişken kısmı antijene özgüllüğü belirler
- T hücresinin aktivasyonu, antijenin uygun MHC molekülü ile birleşmiş olmasını gerektirir



T hücreler için Çapraz Reaksiyonu

Etkili koruma için immün sistem
>10¹⁵ yabancı antijeni tanıma kapasitesine sahip olmalıdır

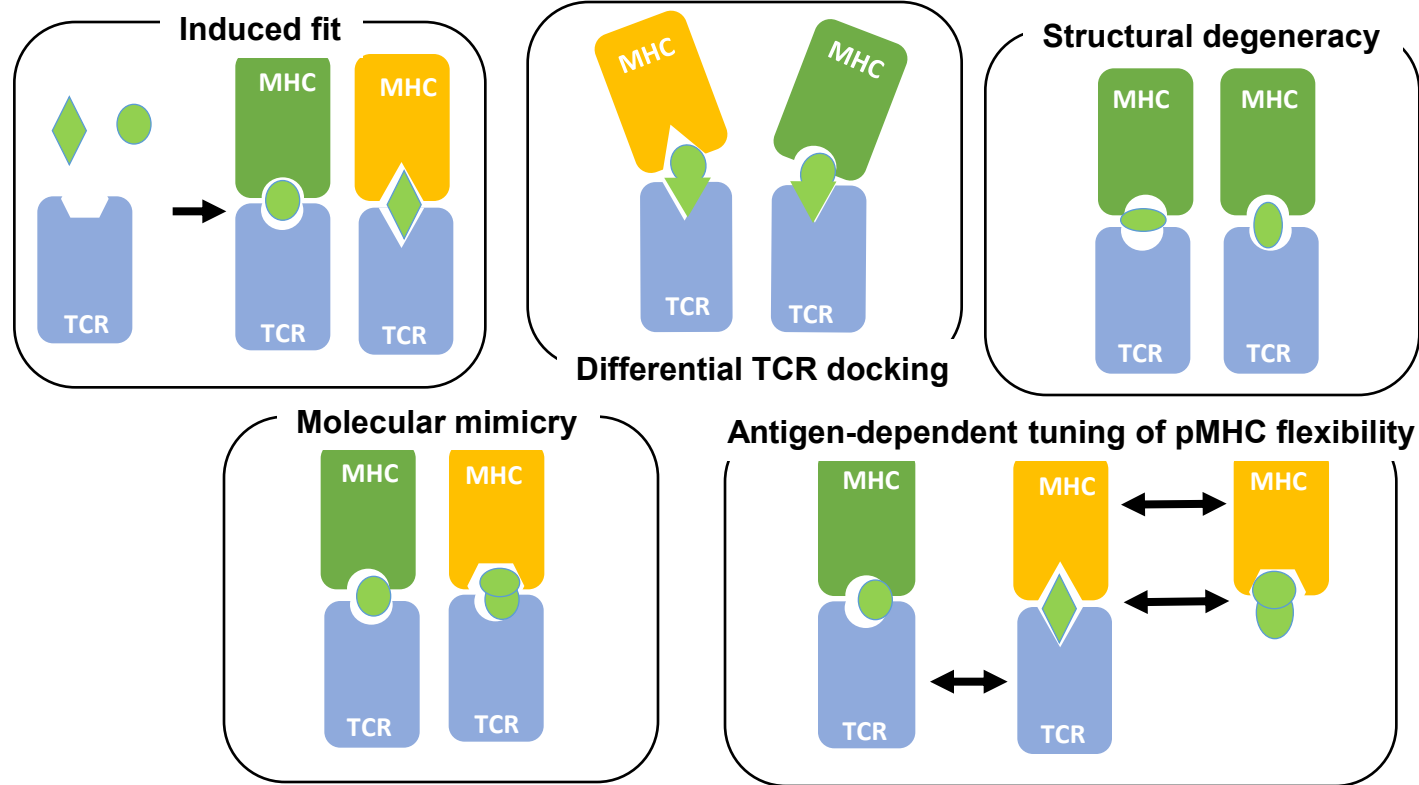


10¹⁵ farklı T-hücreesine sahip olmamız kuramsal olarak mümkün değildir
İnsanda ~10¹² T-hücresi ve <10⁸ farklı THR bulunur

Aynı THR'lerinin, farklı antijenleri tanıma özelliği biyolojik bir gereksinimdir

T- hücre reaksiyonunda olası mekanizmalar

- Var olan T hücre sayısından çok daha fazla immünojenik peptid vardır
- THR sayısı kısıtlıdır ve «peptid-MHV» kompleksinin çeşitliliği ile kıyaslandığında çapraz reaksiyon için biyolojik gereklilik söz konusudur



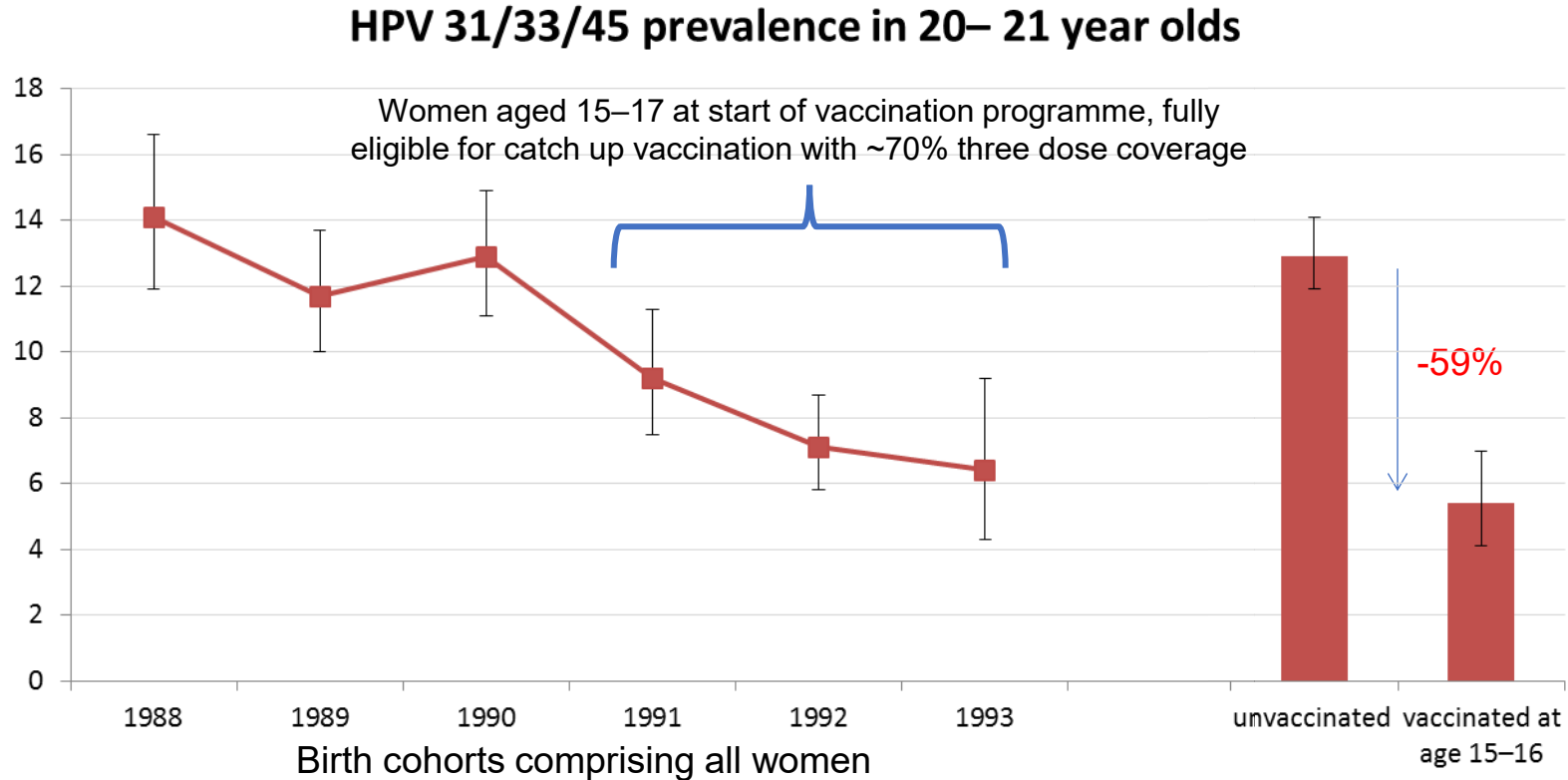
Örnek: Rotavirus aşısı

Monovalan Aşı (G1P8 içeren) Farklı RV tiplerine karşı Uzun Soluklu koruma sağlar

	G1	G2	G3	G4	G8	G9	G12
BÖLGE	1.YIL SONUNDA ETKİNLİK(%)						
Latin Amerika	91,8	-	87,7	50,8	-	90,6	-
Afrika	68,3	49,3	43,4	-	38,7	41,8	48
Avrupa	95,6	62	89,9	88,3	-	75,6	-
BÖLGE	2.YIL SONUNDA ETKİNLİK (%)						
Latin Amerika	72,4	-	71,9	63,1	-	87,7	-
Avrupa	82,7	57,1	79,7	69,6	-	70,5	-
Asya	100	100	94,5	-	-	91,7	-
Çin	52,2	58,9	100	-	-	80	-
Japonya	84,6	74,9	88,4	49,8	-	49,8	-

Örnek: HPV Aşısı:

Bivalan aşı ile bağışıklanmış kişilerde, 5 yıl sonrası HPV 31, 33, 45 prevalansı, İskoçya



Graph shows typing results of 5,765 liquid-based cytology samples collected from women 20–21 years of age undergoing their first cervical smear collection, in Scotland, in 2009–2013

Aşı, özel bir hastalığa karşı bağışıklığı sağlayan biyolojik üründür



Aşı, özel bir hastalığa karşı bağışıklığı sağlayan, aynı zamanda diğer etkenlerin oluşturdukları hastalıklara karşı direnci **değiştiren biyolojik üründür**

Aşılar ve antibiyotik direnç sorunu



Antimikrobiyal direnç nedir?

Anti-mikrobiyal direnç (AMD) bir patojenin, mutasyon, gen nakli ya da selektif baskı sonucu, anti-mikrobiyallere direnç geliştirmesidir ¹

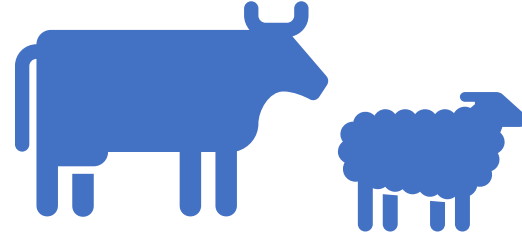
AMD'e yol açan uygulamalar:

1- Abartılı antibiyotik kullanımı ile... gereğinden fazla reçetelendirme



2- Antibiyotiğin farklı alanlarda yaygın kullanımı (tarımda, hayvancılıkta)

ABD toplam antibiyotik tüketiminin %80'i ve 2010-2030 arası %67 artacağı öngörülüyor... ¹



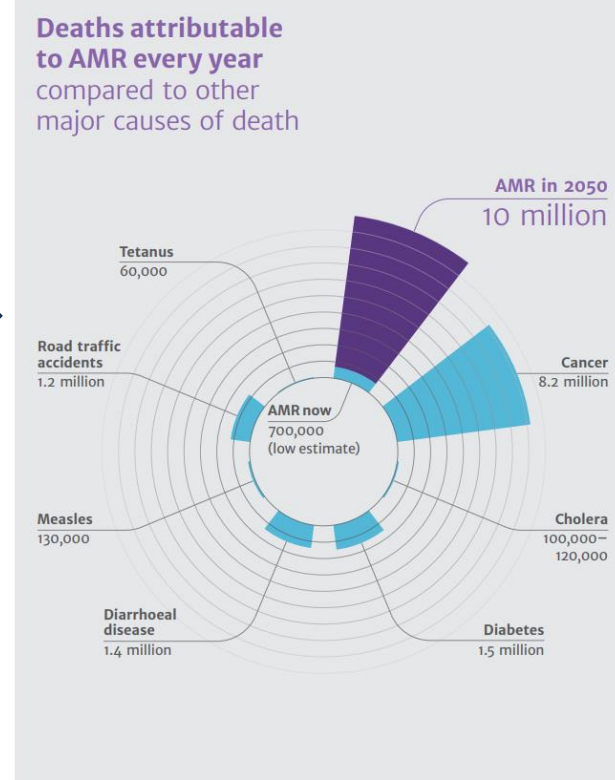
3- Ve nihayet YANLIŞ kullanımı sonucu (etkili olmadıkları viral enfeksiyonlarda)^{1,2}



Küresel Anti-mikrobiyal Direnç (AMD) sorunu...

Her yıl antibiyotik direncine bağlı olarak meydana gelen ölümler:

- EU bölgesinde: 33.000
- ABD’de: 23.000
- Tayland’da: 38.000
- Hindistan’da: 58.000
- Küresel çapta: 700.000 ölüm (230.000’i çoklu direnç gösteren tbc....)



34 ülkede AMD sorununun sağlıkta ve ekonomide maliyeti



79 thousand people
lose their lives each year due to resistant infections



32.5 million days
Spent in hospitals additionally every year to treat resistant infections



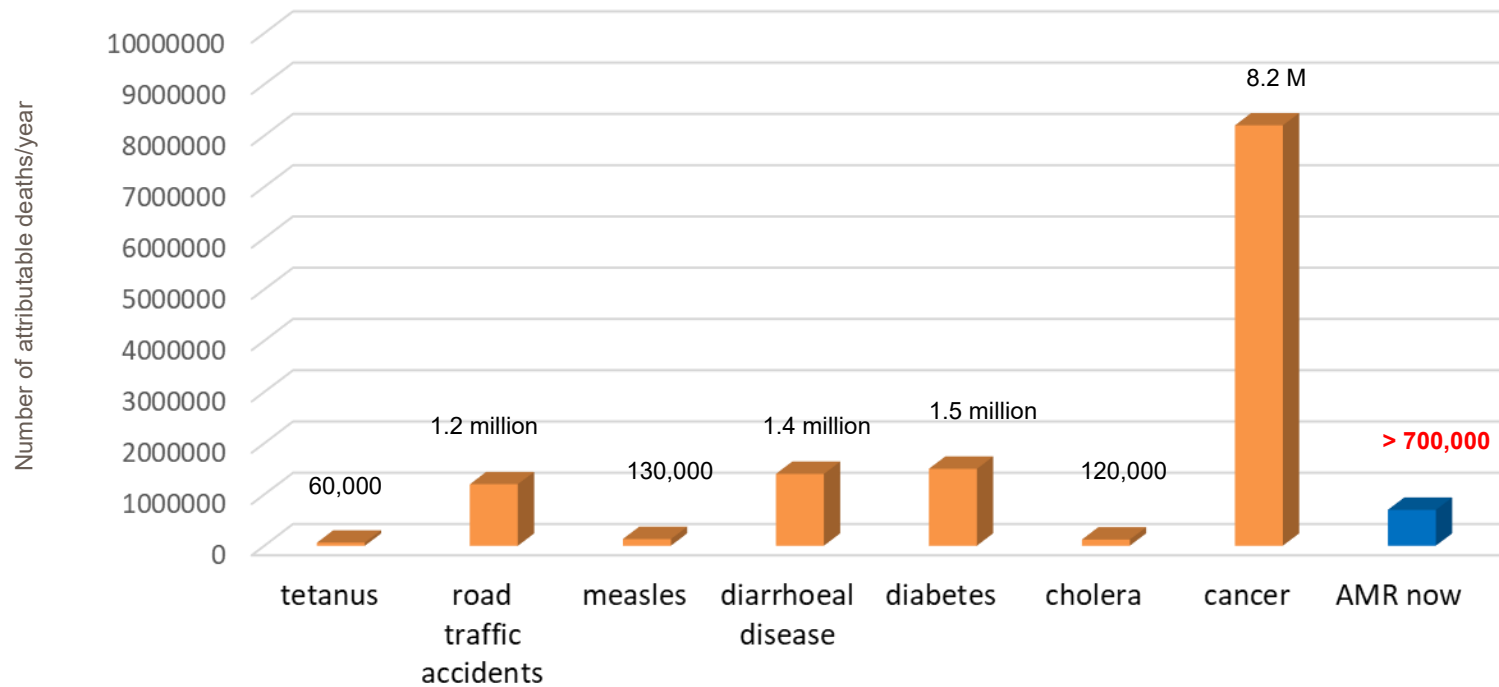
USD 28.9 billion
Spent annually to treat complications caused by resistant infections



USD 36.9 billion
Cost of AMR caused by reduced workforce participation and productivity

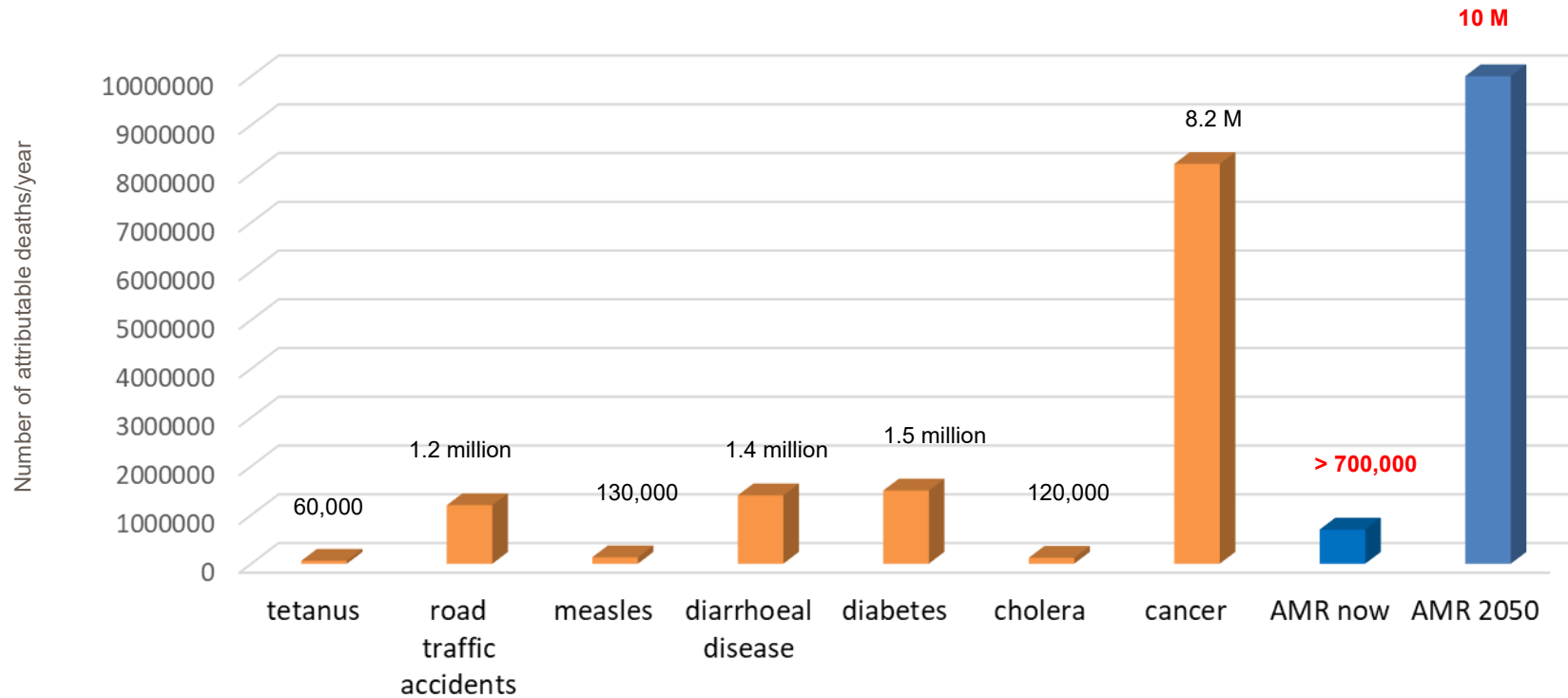
2050 yılına gelindiğinde, AMD 10 milyon ölüme & 100 trilyon USD tutarında harcamaya neden olacak...

Antimikrobiyal direnç (AMD) bağlı bir yıllık ölüm oranları



Adapted from O'Neill J. The review on antimicrobial resistance (2016). https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf [accessed 20 Feb 2018]

Antimikrobiyal direnç (AMD) bağlı bir yıllık ölüm oranları



Adapted from O'Neill J. The review on antimicrobial resistance (2016). https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf [accessed 20 Feb 2018]

AMD, bazı patojenler için yüksektir

Etken	Oluşturduğu hastalık	Direnç	İstatistiksel veriler	
E. Coli	İdrar yolları ve dolaşım enfeksiyonları ¹	3. jenerasyon sefalosporin, fluorokinolonlar ¹	Gana'da çoklu ilaç direnci sorunu olan E.coli oranı: %49.5 (2017–2018) ²	
M. tuberculosis	Tüberküloz ¹	Izoniazid Rifampisin ³	Küresel boyutta daha önce tedavi görenlerin %20.2' sinde, yeni tbc olgularının %3.6' sinda etken suşlar çoklu ilaç direncine sahipler (2012) ¹	
S. aureus	Yara enfeksiyonları ve Dolaşım sistemi enfeksiyonları ¹	Metisilin (MRSA) ¹	Sağlık sisteminden kaynaklanan enfeksiyonların %44' ü MRSA suşları ile (n=171,200) (2008) ⁴	
S. pneumoniae	Pnömoni Menenjit Otit ¹	Penisilin ¹	Pnömonokok suşları >%30 olguda bir ya da daha fazla antibiyotiğe dirençlidir (2017) ⁵	
Influenza	Grip	Anti-viral druglar (Adamantan'lar ve Nöraminidaz inhibitörleri) ¹	Oseltamivir (nöraminidaz inhibitörü)'e dirençli suş insidansı %2.6 (1997–2009) ^{*6}	
P. falciparum P. vivax	Sıtma	Antimalarial ilaçlar ¹	Olguların %50 P. Falciparum, 2012 ⁷	

1. WHO. Antimicrobial resistance: Global Report of Surveillance. 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf?sequence=1 (accessed May 2020); 2. Odonkor ST, Addo KK. *Int J Microbiol.* 2018;2018:7204013; 3. WHO. Global Tuberculosis Report 2019. https://www.who.int/tb/publications/global_report/tb19_Exec_Sum_12Nov2019.pdf?ua=1 (accessed May 2020); 4. Kock R et al. *Euro Surveill.* 2010;15(41):19688; 5. CDC. Pneumococcal Disease. Drug resistance. 2017. <https://www.cdc.gov/pneumococcal/drug-resistance.html> (accessed May 2020); 6. Thorlund K et al. *BMC Infect Dis.* 2011;11:134; 7. Antony HA, Parija SC. *Trop parasitol.* 2016;6(1):30–41

Aşılanmanın antibiyotik direnç gelişimine etkisi¹

Tüm dünyada antibiyotik kullanımı artarken, etkinliği azalmaktadır¹

Küresel olarak, 5 yaş altı çocuklarda 3 doz pnömokok aşısı kullanımı ile yılda **11.4 M antibiyotik kullanım günü** engellenmektedir¹

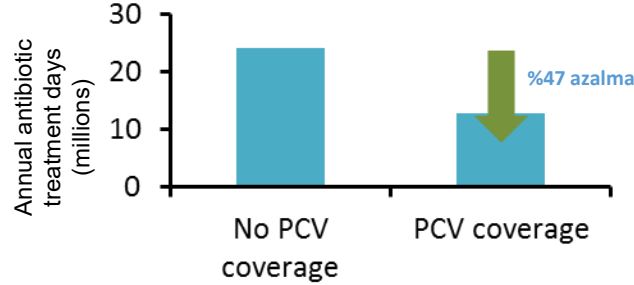
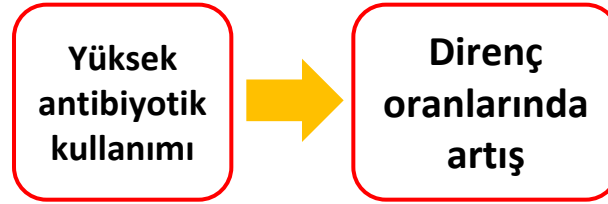


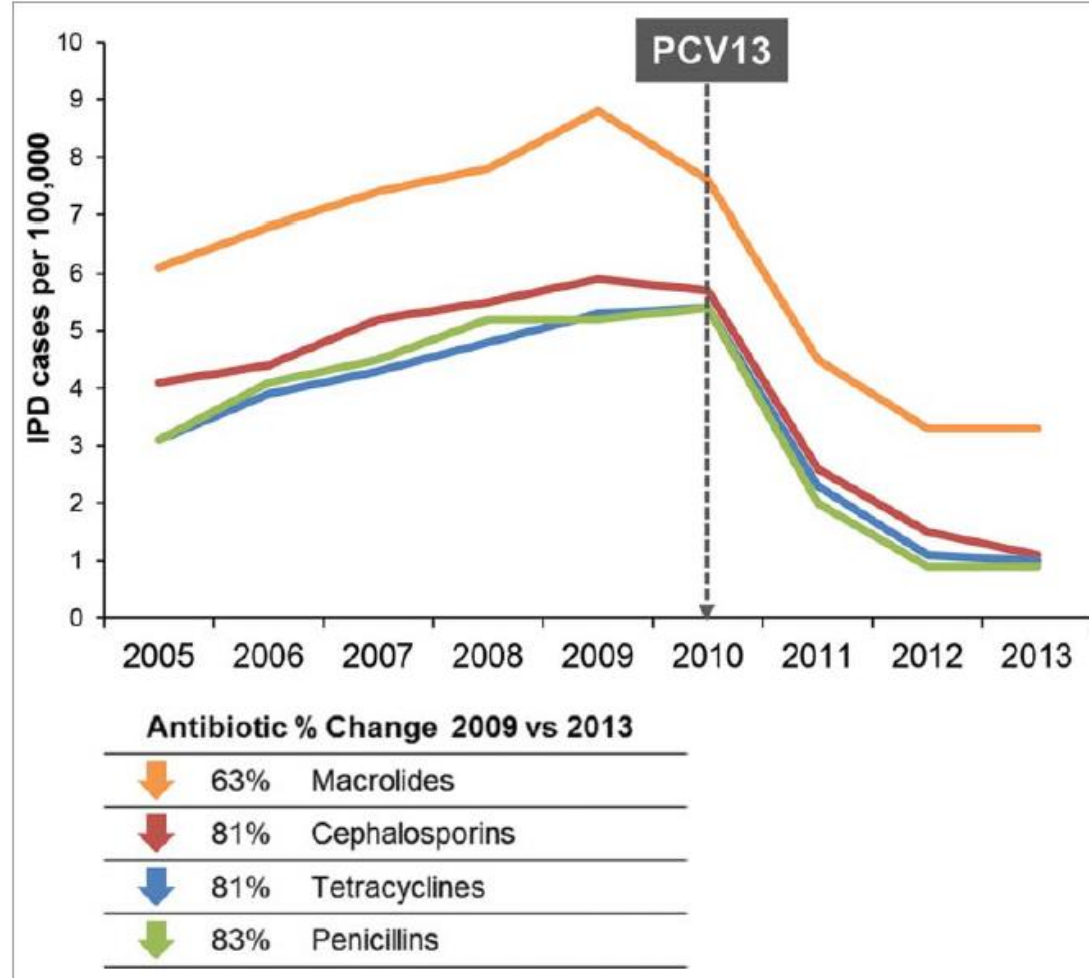
Figure reprinted from *The Lancet*, 387, Laxminarayan R *et al*, Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge, pp 168–175, Copyright 2016, with permission from Elsevier¹

Etkin aşılanma programlarının kullanımı, antibiyotik gereksinimini ve buna bağlı direnç gelişimini engellemektedir¹

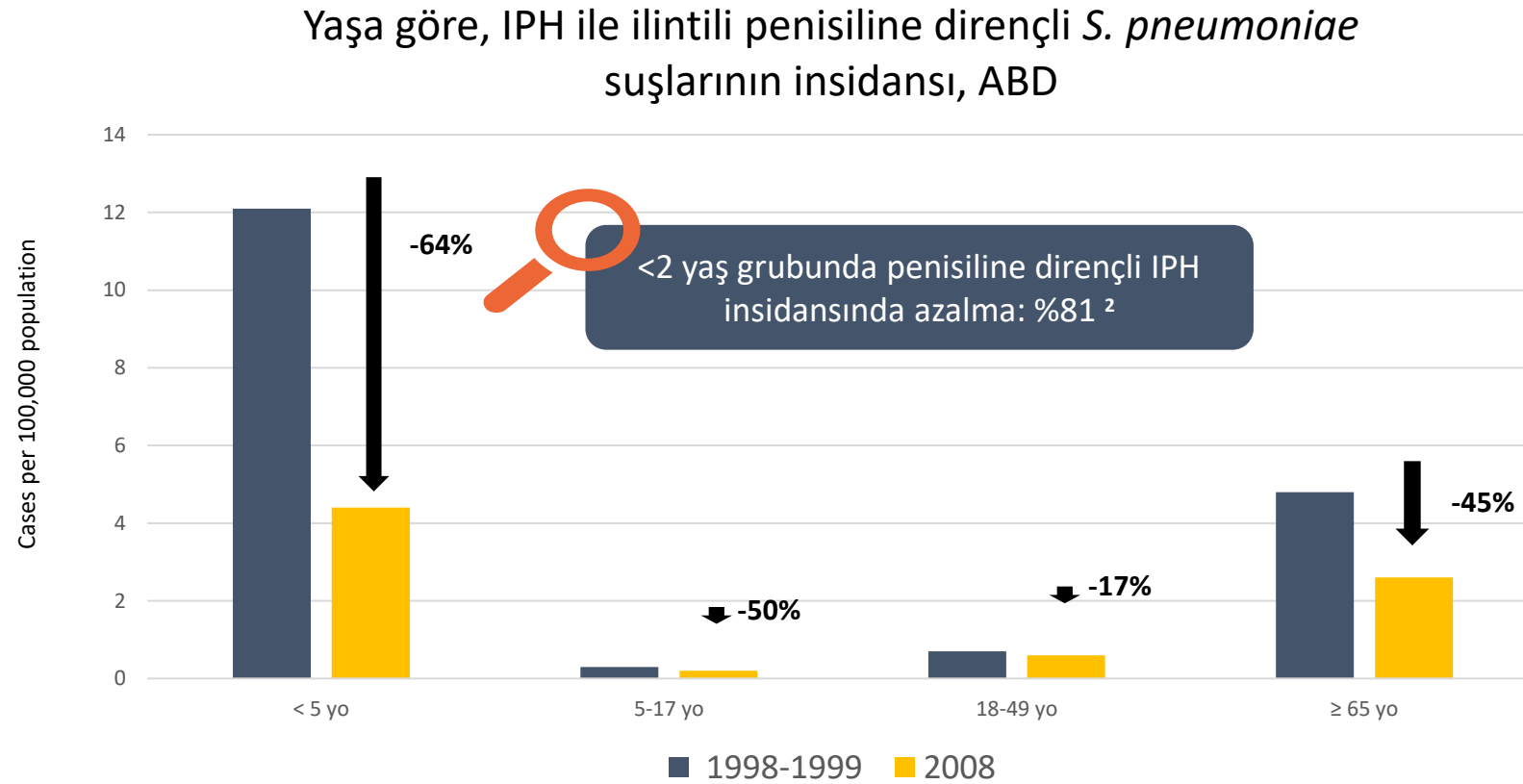
PCV, pneumococcal conjugate vaccination

*Analysis performed across 75 countries worldwide

ABD’de pnömokok aşısının kullanıma girmesinden sonra antibiyotik kullanım oranlarında değişim

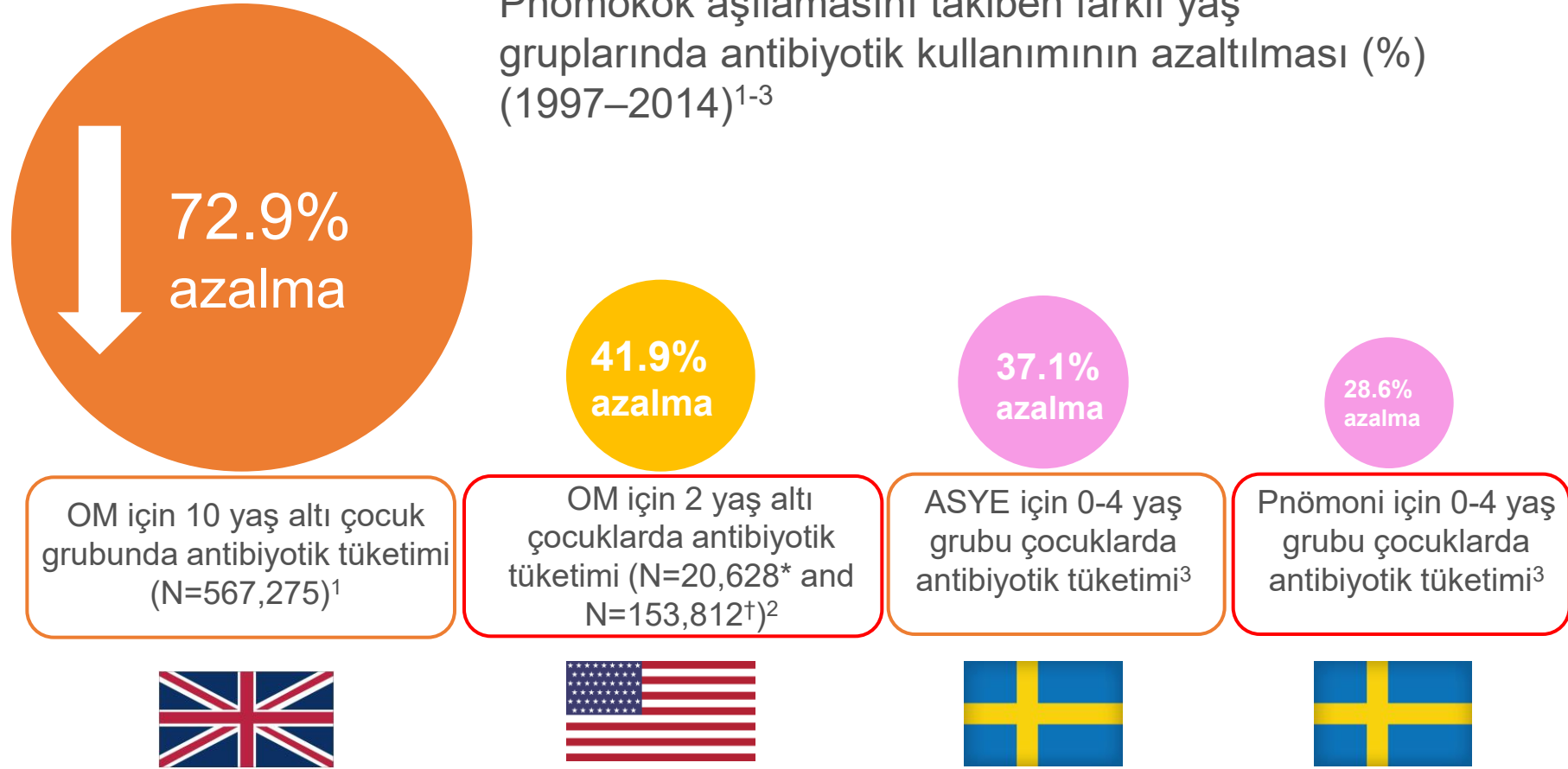


Konjüge pnömokok aşısı kullanımının penisiline dirençli IPH insidansına etkisi (ABD)



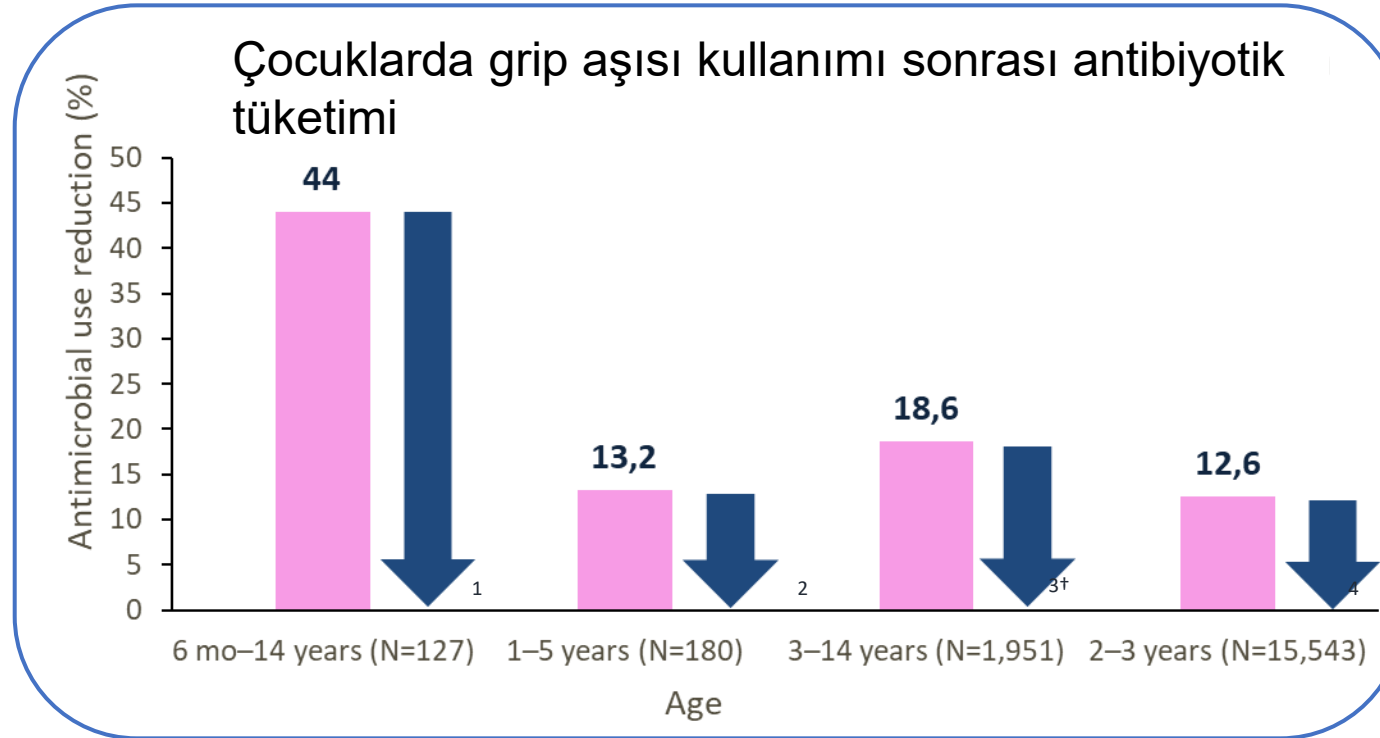
IPD: invasive pneumococcal disease. PCV7 vaccine was introduced in 2000.

Pnömonok aşılması sonrası antibiyotik kullanımının azalması



*N for 1997; †N for 2004

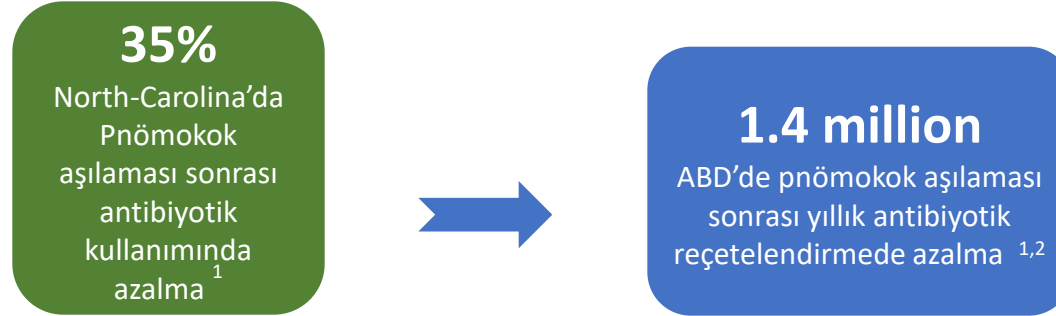
Grip aşısı her yaş grubu için antibiyotik kullanımının azaltılmasında etkilidir



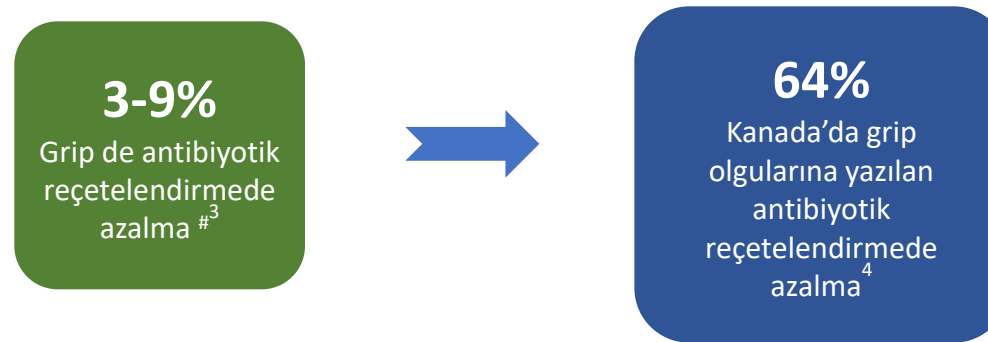
*These data come from different studies performed in different countries and at different times

†Data for 3–14 year olds is not significant

Pnömonokok aşılması sonrası antibiyotik reçetelendirmede azalma



Influenza aşılması sonrası antibiyotik reçetelendirmede azalma



Aşılar hangi mekanizmalar uyarınca AMD sorununa çaredir?...

1- Hastalığı / Taşıyıcılığı önleyerek; bakteri dağılımını engelleyerek

- * Aşılar sağlıklı kişilere uygulanır ve bakterinin semptomatik hastalığa dönüşümünü engeller
- * Tedavi yerine koruma: bakterinin mutasyona şansı olmuyor, direnç genleri yayılmıyor

2- Mikrobiyotanın değişini engelleyerek

- * Mikrobiyota direnç genleri rezervuarı...
- * Antibiyotikler mikrobiyotayı etkiler...

3- Başta ender hastalıklar olmak üzere, antibiyotik kullanımını azaltarak

- * Aşılar devreye girince: AOM'da antibiyotik kullanımında %35 azalma
Antibiyotik reçetelendirmede 1,4M azalma

4- Dirençli suşların oluşumunu ve yayılımını engelleyerek

- * Pnömonokok aşısının kullanımı ile dirençli PCV7 aşısı içindeki suşlarda %87 azalma
- * Hib aşısı ile, invaziv hastalık genel toplumda %9, çocuklarda %99 azalmış

5- Antibiyotiklerin gereksiz kullanımını önleyerek

- * Tanıya başvurmadan gerçekleştirilen reçetelendirmeler önlenir
- * Grip aşısı uygulandığında solunum yollarına ait hastalıklarda antibiyotik reçetelendirme %64 azalmış
- * Bu oran her yıl 144.000 gereksiz reçetenin önlenmesi demektir

6- Viral enfeksiyonlarda ve ko-enfeksiyonlarda antibiyotik kullanımını engelleyerek

Aşılar ve kardiyovasküler hastalıklar



Risk of Stroke/Transient Ischemic Attack or Myocardial Infarction with Herpes Zoster: A Systematic Review and Meta-Analysis

Yanting Zhang, MSc* · Ganfeng Luo, MSc* · Yuanwei Huang, MSc* · Qiuyan Yu, MSc† · Li Wang, MSc* · Ke Li, MD✉*

Human Cytomegalovirus and Risk of Incident Cardiovascular Disease in United Kingdom Biobank

Elizabeth M. Hamilton,^{1,✉} Naomi E. Allen,¹ Alexander J. Mentzer,² and Thomas J. Littlejohns¹

Herpes Zoster and Long-Term Risk of Cardiovascular Disease

Sharon G. Curhan[✉], MD, ScM; Kosuke Kawai[✉], ScD; Barbara Yawn, MD, MSc; Kathryn M. Rexrode[✉], MD, MPH; Eric B. Rimm[✉], ScD; Gary C. Curhan[✉], MD, ScD

Risk of Acute Myocardial Infarction Among Patients With Laboratory-Confirmed Invasive Pneumococcal Disease: A Self-Controlled Case Series Study

Andrew D. Wiese,^{1,✉} Ed Mitchell,¹ Danielle Ndi,¹ Tiffanie M. Markus,¹ H. Keipp Talbot,^{1,2} William Schaffner,^{1,2} and Carlos G. Grijalva^{1,3,4}

Respiratory Syncytial Virus and Associations With Cardiovascular Disease in Adults

Kelsey S. Ivey, MD,^a Kathryn M. Edwards, MD,^b H. Keipp Talbot, MD, MPH^{a,c}

Chlamydia pneumoniae, Herpes Simplex Virus Type 1, and Cytomegalovirus and Incident Myocardial Infarction and Coronary Heart Disease Death in Older Adults

The Cardiovascular Health Study

David S. Siscovick, MD, MPH; Stephen M. Schwartz, PhD; Lawrence Corey, MD; J. Thomas Grayston, MD; Rhoda Ashley, PhD; San-Ping Wang, PhD; Bruce M. Psaty, MD, PhD; Russell P. Tracy, PhD; Lewis H. Kuller, MD, DrPH; Richard A. Kronmal, PhD*

Acute Coronary Syndromes and Covid-19: Exploring the Uncertainties

Marco Schiavone^{1,2,†,✉}, Cecilia Gobbi^{2,†}, Giuseppe Biondi-Zoccai^{3,4}, Fabrizio D'Ascenzo⁵, Alberto Palazzuoli⁶, Alessio Gasperetti¹, Gianfranco Mitacchione^{1,✉}, Maurizio Viecca¹, Massimo Galli^{7,8}, Francesco Fedele⁹, Massimo Mancone^{9,*} and Giovanni Battista Forleo^{1,2,✉}

The role of SARS-CoV-2 target ACE2 in cardiovascular diseases

Hanzhao Zhu^{1,✉} | Liyun Zhang¹ | Yubo Ma² | Mengen Zhai¹ | Lin Xia¹ | Jincheng Liu¹ | Shiqiang Yu¹ | Weixun Duan¹

Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study

Ioannis Katsoularis*, Osvaldo Fonseca-Rodríguez*, Paddy Farrington, Krister Lindmark, Anne-Marie Fors Connolly

*Influenza and
Cardiovascular
Disease*

Influenza and Cardiovascular Disease

Is There a Causal Relationship?



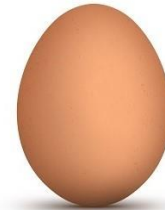
Solunum sistemi enfeksiyonları ve Kardiyovasküler hastalıklar ilişkisi....



COVID-19 aşısı bağlamında oldukça güncel bir konu

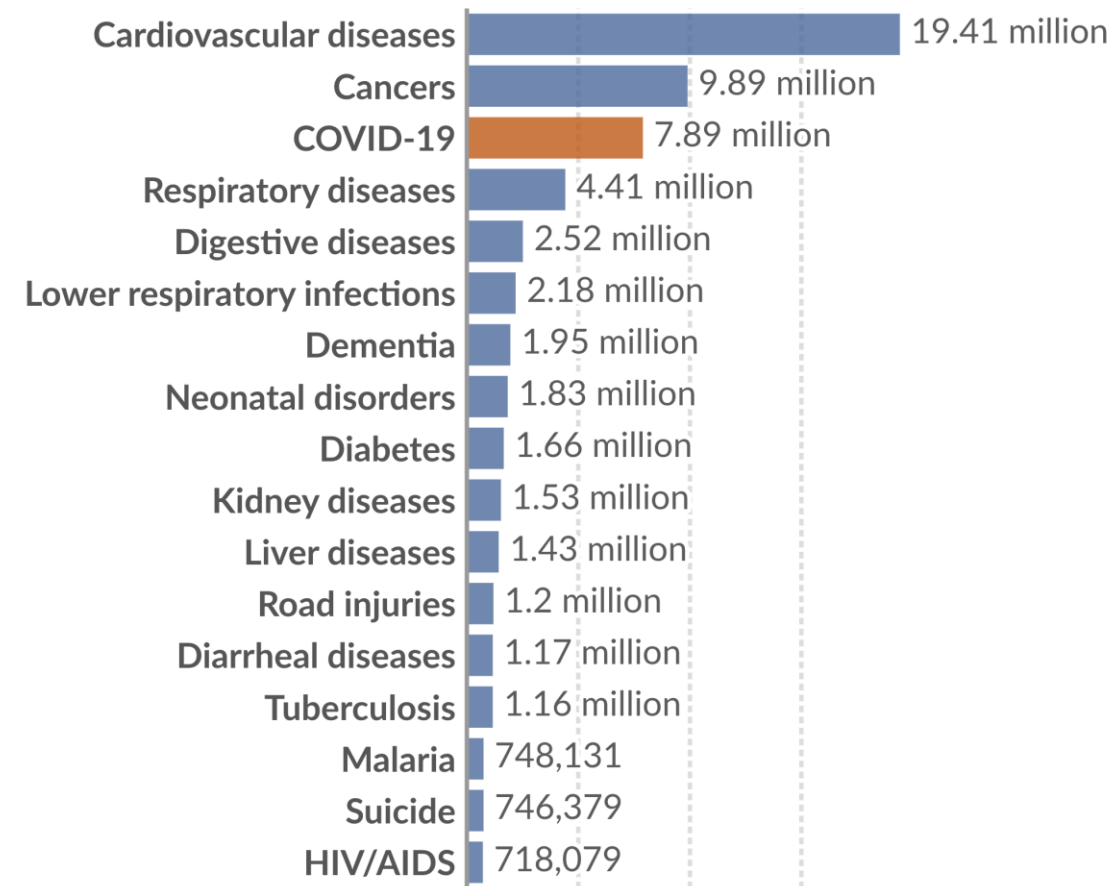


**Gerçek sorumlu kim?
AŞI mı? ETKEN mi?**



Global causes of death

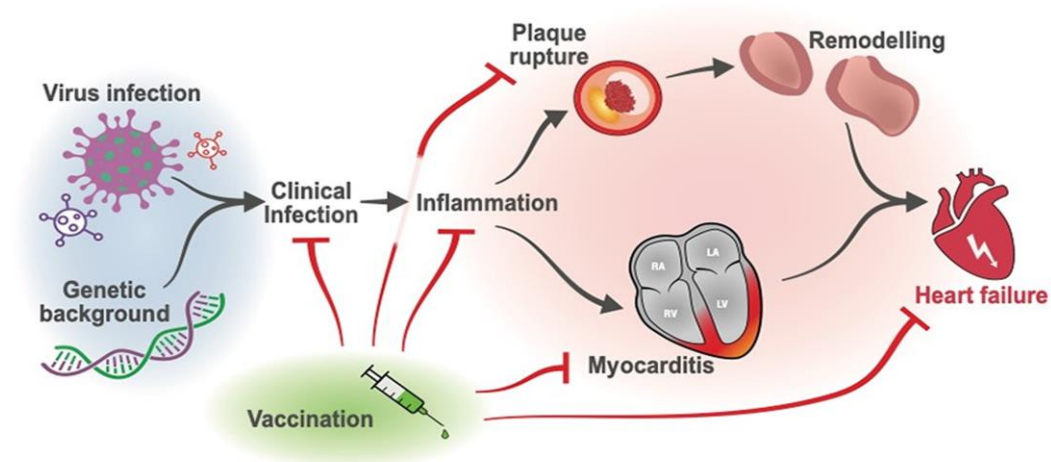
Our World
in Data



Data source: IHME, Global Burden of Disease (2024)
OurWorldInData.org/causes-of-death | CC BY

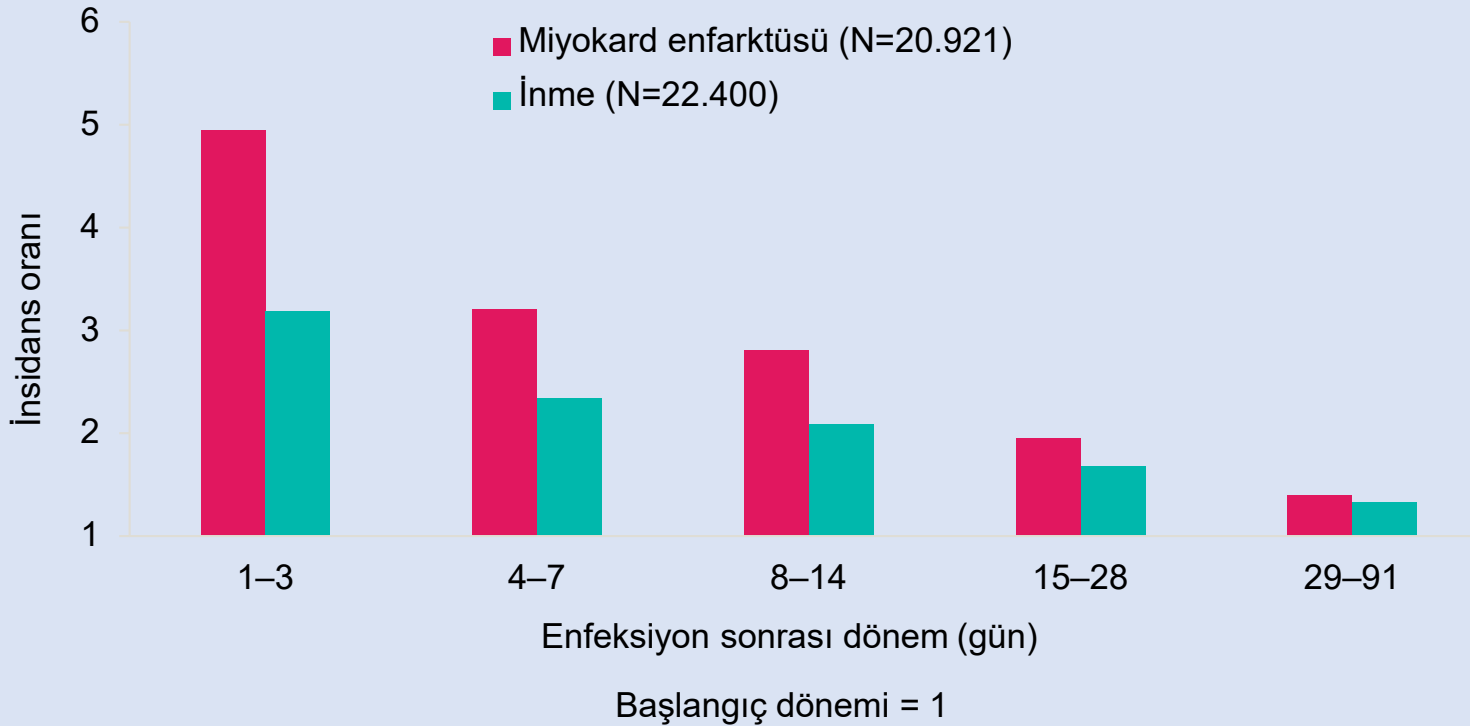
Association of respiratory infections and the impact of vaccinations on cardiovascular diseases

Jessica Rademacher^{1,2}, Markus Therre³, Christopher Alexander Hinze¹, Felix Buder³, Michael Böhm³, and Tobias Welte^{1,2*}



Grip gibi solunum yolu enfeksiyonları, yetişkinlerde miyokard enfarktüsü ve inme riskini artırır¹

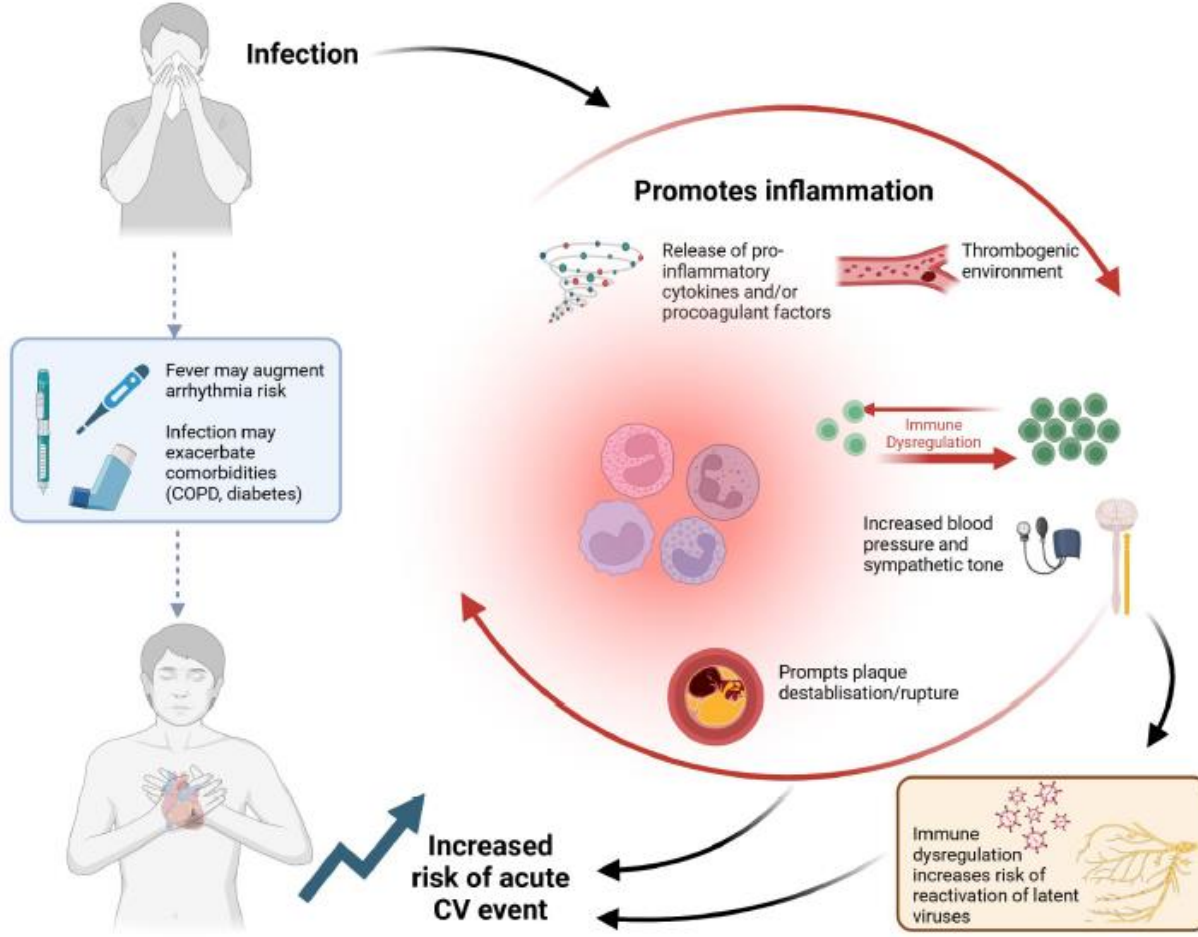
En az 18 yaşında olan yetişkinlerde solunum yolu enfeksiyonu sonrası ilk miyokard enfarktüsü/inmenin yaşa göre ayarlanmış insidans oranları



Solunum yolu enfeksiyonu sonrası ilk 3 günde miyokard enfarktüsü ve inme oranları başlangıça göre sırasıyla yaklaşık 5 ve 3 kat daha yüksek olmuştur

Oranlar, solunum yolu enfeksiyonu sonrası 91 güne kadar yüksek kalmıştır

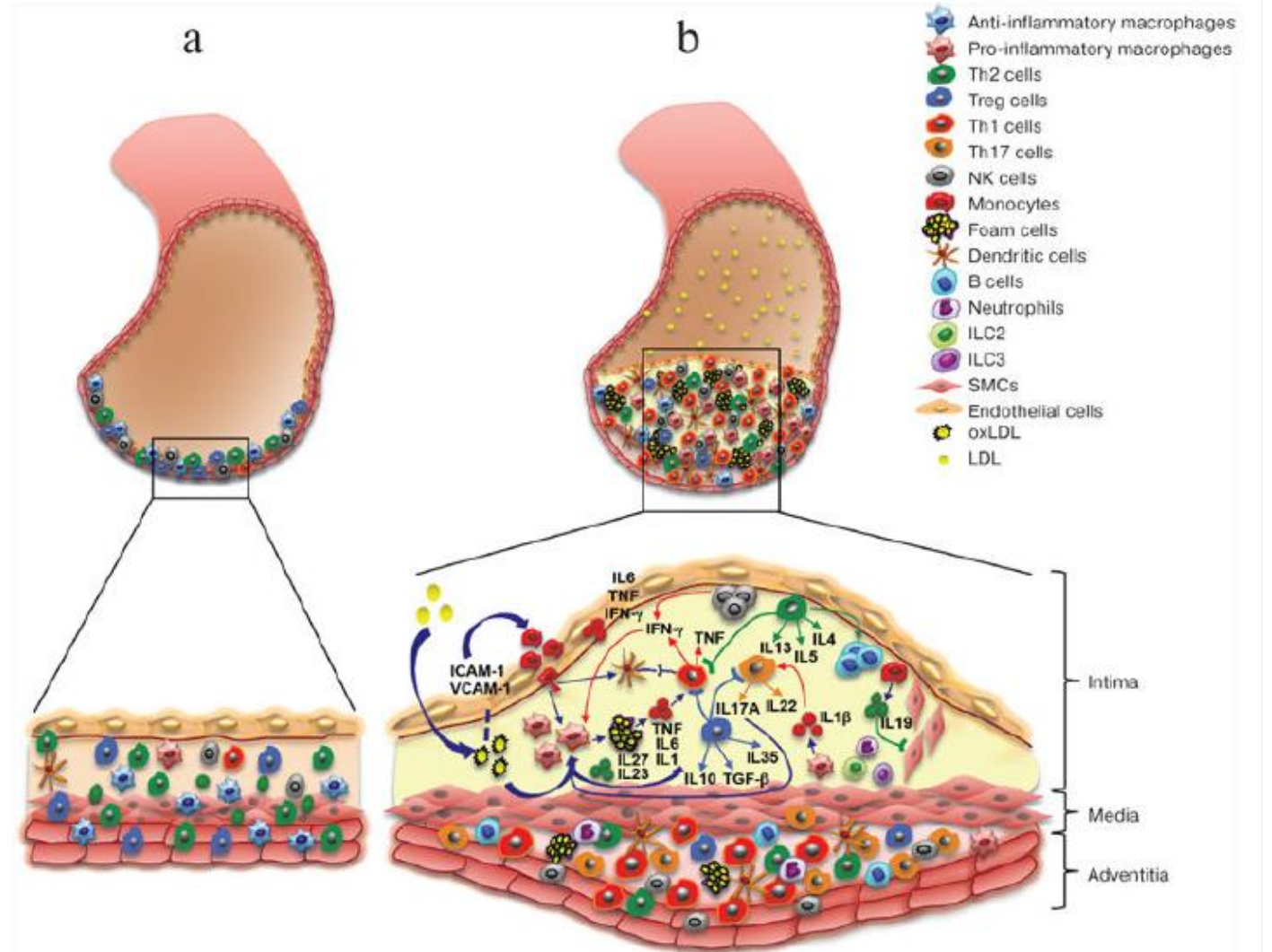
Enfeksiyonlar sırasında kardiyovasküler riskin artma mekanizmaları



- Başta solunum yolları enfeksiyonları olmak üzere, akut enfeksiyonlar sırasında (ör. influenza, RSV, COVID-19, pnömoni) **immün sistem uyarılır**: pro-inflamatuvar sitokinlerin ve pro-koagülasyon faktörlerinin üretimi, endotel fonksiyonlarının bozulması, trombojenik ve hiperkoagubilité ortamın oluşumu gözlenir.
- Bu durum **sistemik inflamasyona yol açar**. Oluşacak immün aksama, yüksek tansiyon & sempatik tonusa neden olur.
- Bu gelişmeler inflamatuvar ortam ve plaklarda hasar ile kardiyovasküler sorunları beraberinde getirir.
- Ayrıca enfeksiyona bağlı ateş, aritmi riskini arttırır; KOAH, astım, diyabet gibi komorbiditeleri alevlendirir
- İmmün sistemdeki aksama, latent virüslerin reaktivasyon olasılığını arttırır

Ateroskleroz, belli başlı ölüm nedenlerinden biri olan kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde etkilidir

- Ateroskleroz, arterlerin kronik bir inflamatuvar hastalığıdır; oluşumu dislipidemi ile karakterizedir ve immün yanıtın rolü vardır
- İnflamasyon, ateroskleroz gelişiminin tüm evrelerinde etkilidir.
- Ateroskleroz patogenezinde rolü olan hücrelerin aktivasyonunda **sitokinler belirleyicidir.**
- Pro-inflamatuvar sitokinler ateroskleroz gelişimini tetiklerler, anti-inflamatuvar sitokinler ise hastalığa olumlu etki gösterirler.

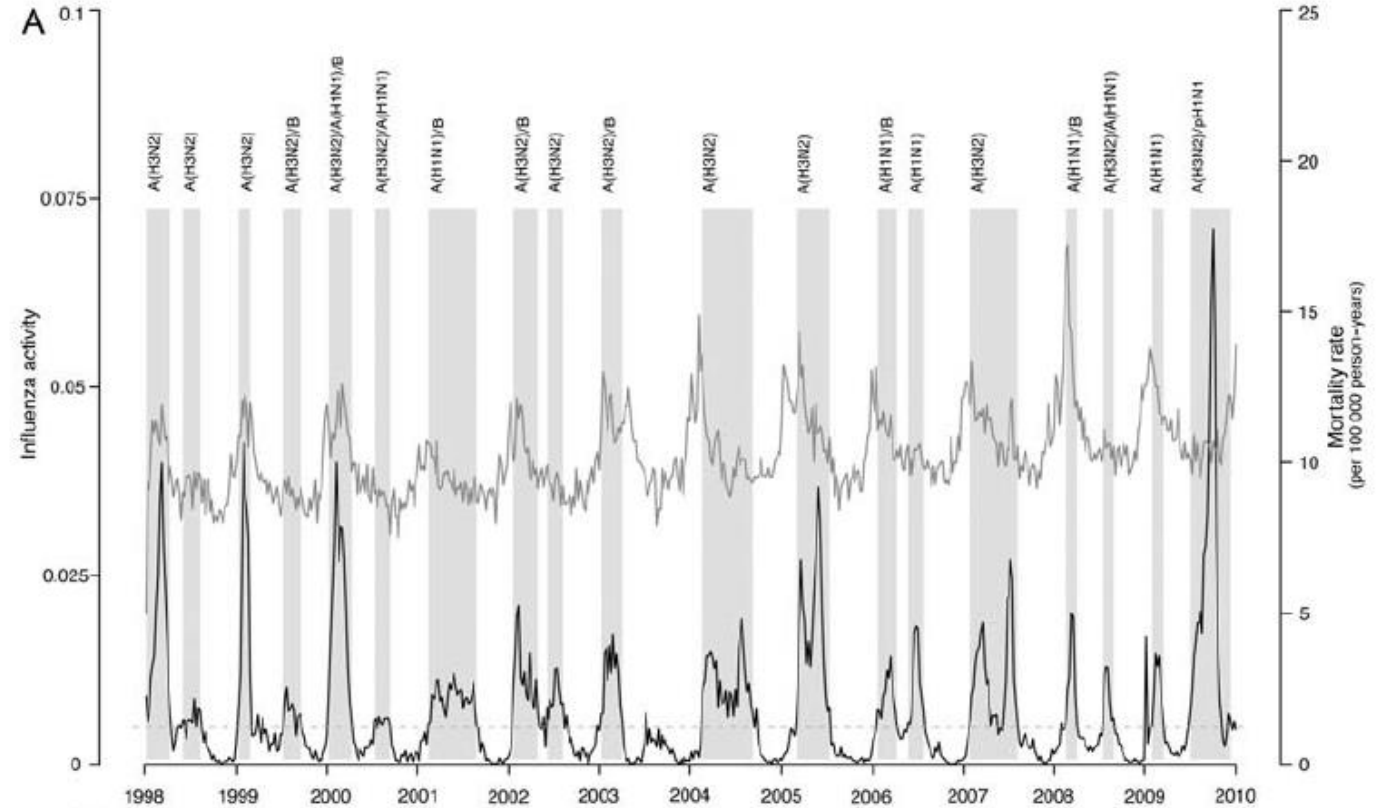


Excess Mortality Associated With Influenza A and B Virus in Hong Kong, 1998–2009

Peng Wu,¹ Edward Goldstein,² Lai Ming Ho,¹ Lin Yang,¹ Hiroshi Nishiura,^{1,3} Joseph T. Wu,¹ Dennis K. M. Ip,¹ Shuk-Kwan Chuang,⁴ Thomas Tsang,⁴ and Benjamin J. Cowling¹

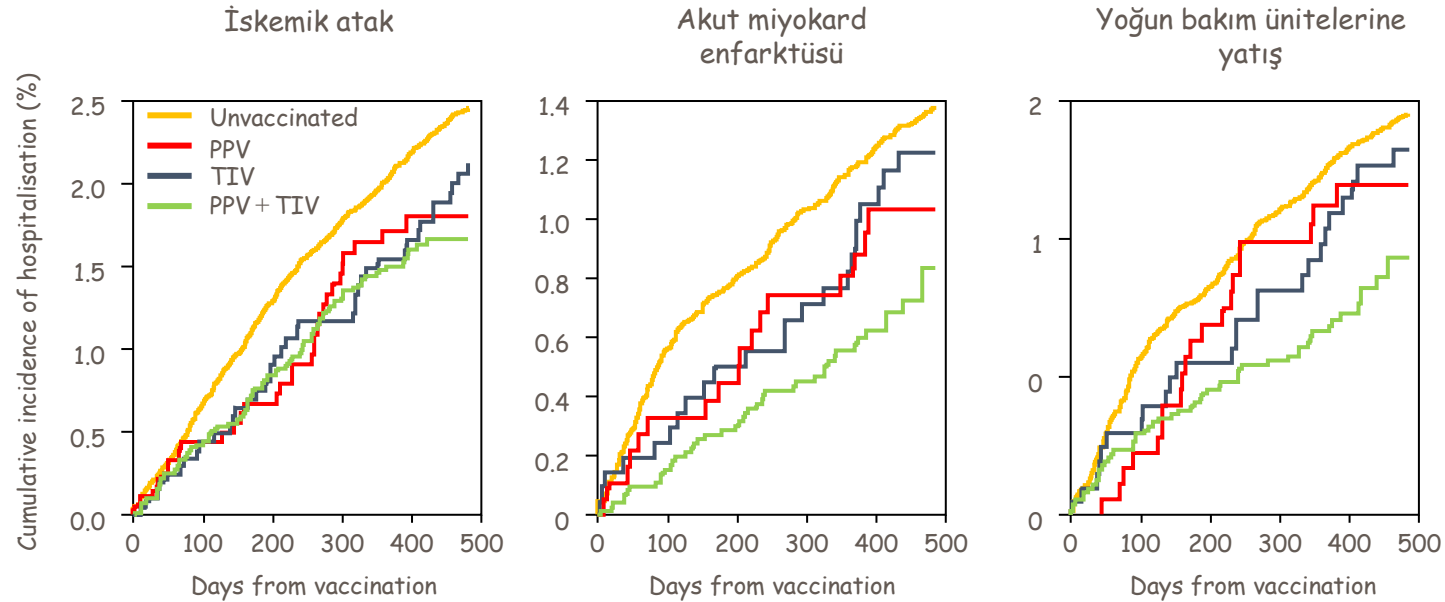
- Son 10 yılda, Grip epidemisi her yıl Hong Kong'da artan ölüm oranları ile örtüşmektedir
- 1998-2009 döneminde ortalama 751 fazla ölüm Gripe bağlı olarak ortaya çıkmaktadır; bu oran >65 yaş grubunda %95 «fazla ölüm» olarak hesaplanmıştır
- Gripe bağlı ölümlerin %53'ü solunum, %18'i kardiyovasküler sorunlar ile ilintilidir

19 Grip sezonunda haftalık grip aktivitesi (siyah çizgi) ve haftalık tüm-ölümlere bağlı mortalite oranları (gri çizgi)



Pnömonokok ve Influenza Aşıları ile Önlenen Çeşitli Hastalıklar ve Hastane Giderlerinde Azalma

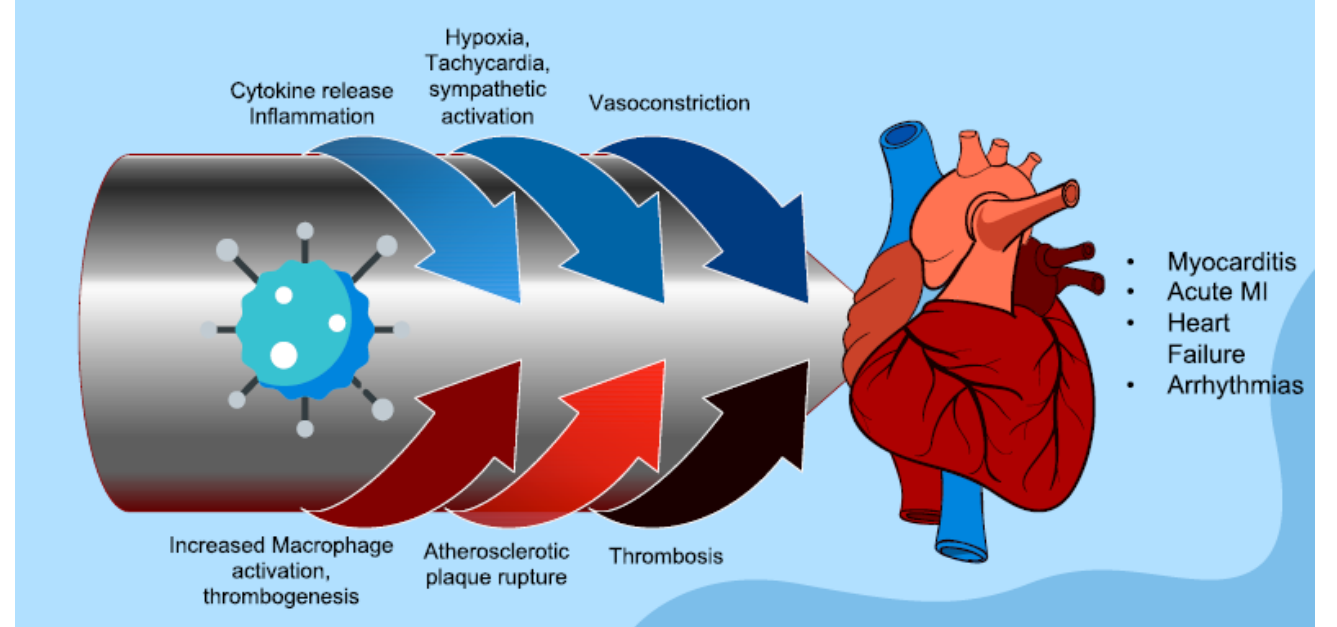
Pnömonokok ve Influenza aşılması ile serebrovasküler & kardiyovasküler hastalıklar ve hastaneye yatışlarda azalma ($P < 0.001$ vs aşılanmamış bireyler)



Sample comprised outpatients aged ≥ 65 years with chronic illness, $N=36,636$
PPV, pneumococcal polysaccharide vaccine; TIV, trivalent influenza vaccine

Influenza ve kardiyovasküler komplikasyonlar

- 1918'deki pandemi döneminden beri, grip epidemileri ile kardiyovasküler sorunlar arasında bir ilişki olduğunu gösteren bulgular mevcuttur
- 2017 yılında bu ilişki daha net ortaya konmuştur: grip nedeniyle hastaneye yatan **8 kişiden 1'inde akut kardiyovasküler sorun oluştuğu, %31'inin yoğun bakım ünitesine kaldırıldığı, %7 sinin yaşamını yitirdiği** bildirilmiştir

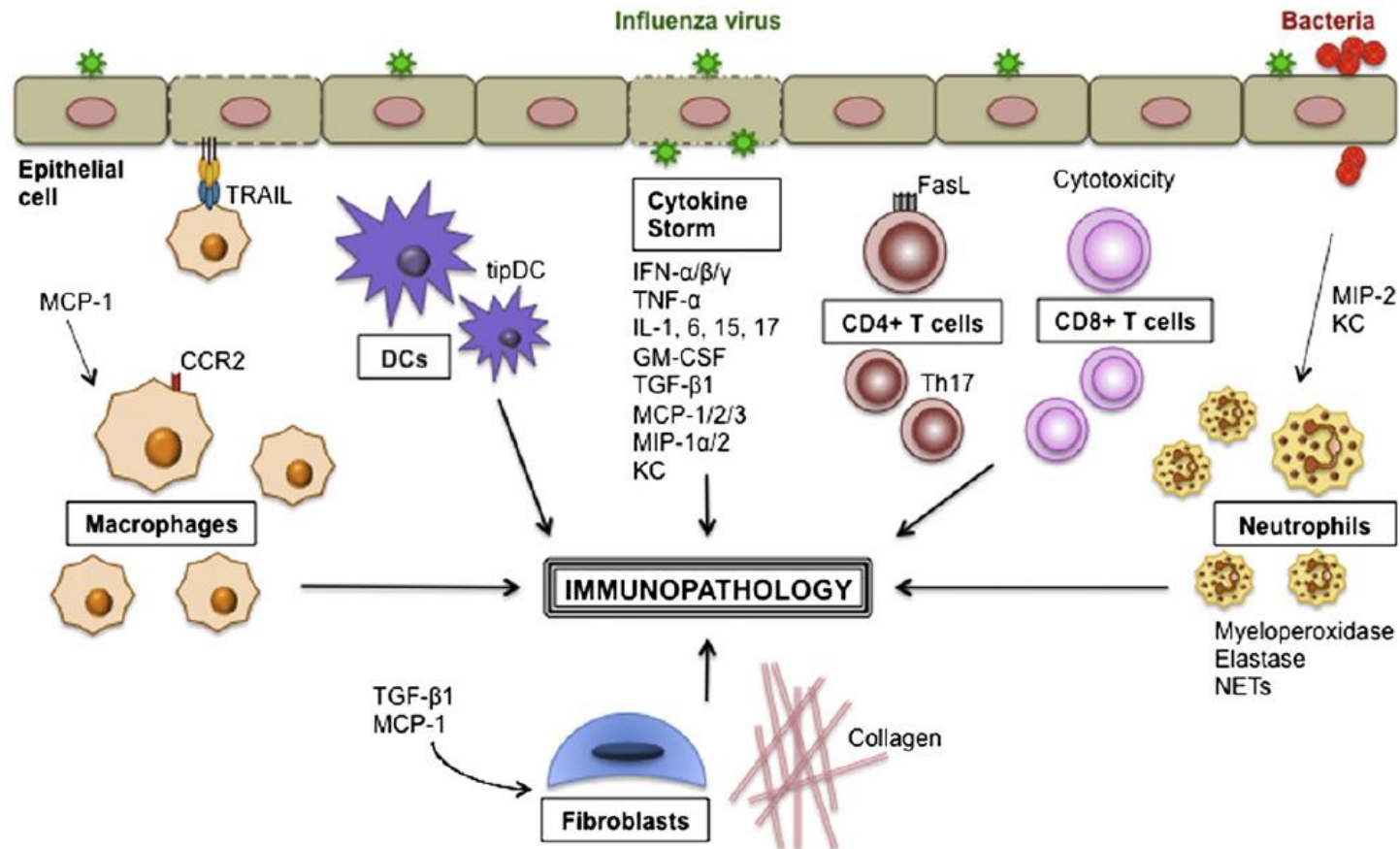


Influenza virüsü bir dizi biyolojik gelişmeye yol açar:

- İnflamasyon sonucu salgılanan sitokinler, pro-trombotik ortam oluşturur
- Aterosklerotik plak hasar görür, tromboz olur
- Aterosklerotik plaklara IC'ler çöker
- Makrofaj dolaşımı artar, koroner damarlarda olumsuzluklara neden olur
- Bunlara ek olarak hipoksi ve taşikardi gibi fizyolojik farklılaşmalar: iskemi
- Ve nihayet: vazokonstriksiyon, epitel işlevsizliği, koroner damarda kan akışında yetersizlik, taşikardi, aritmi....
- Ayrıca virüsün doğrudan olumsuz etkisi vardır

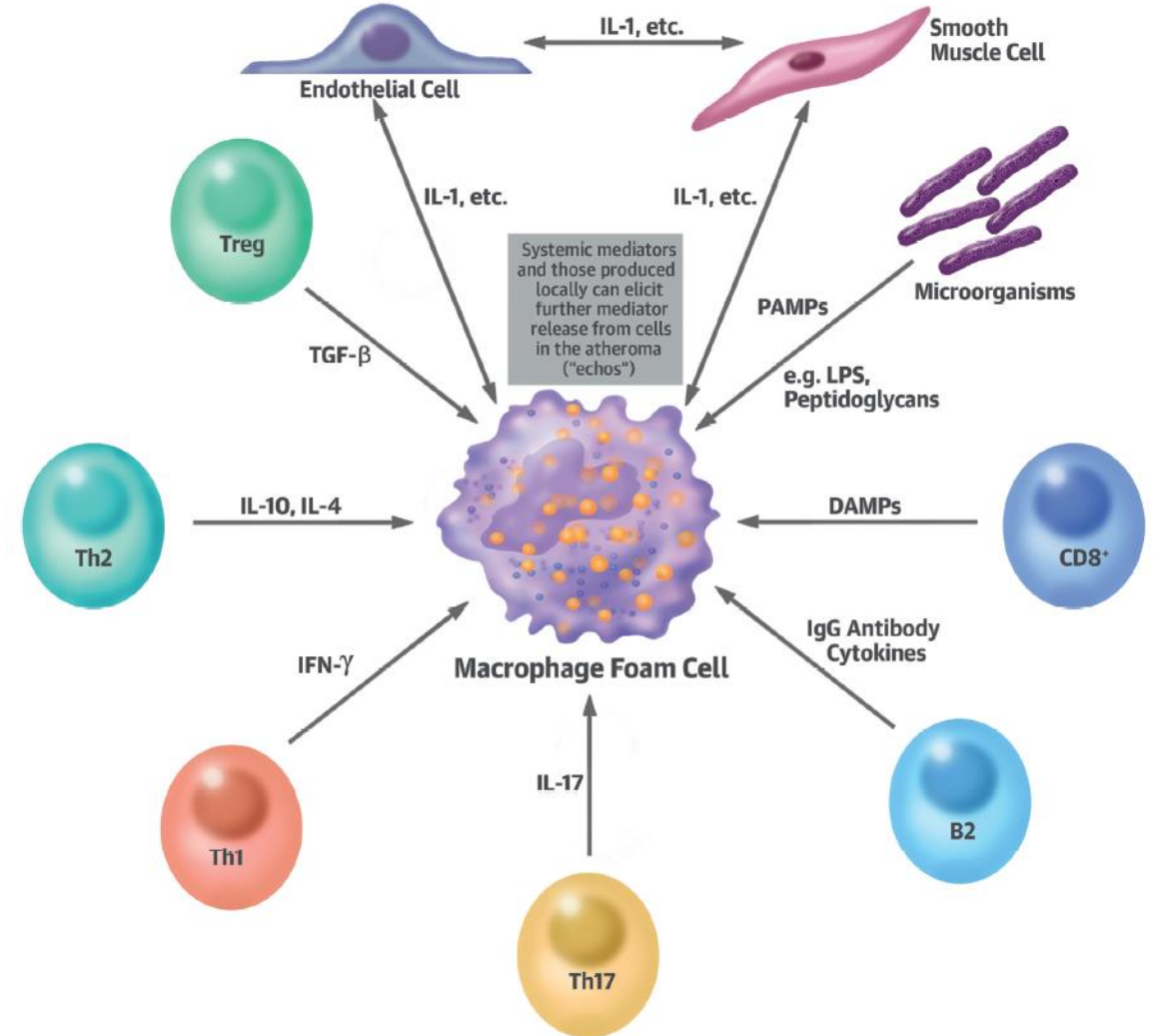
Influenza imm nopatolojisi: enfeksiyona kar şı konağın abartılı yanıtı

- Grip epidemileri, dünya genelinde akciđer patolojisi nedeniyle önemli oranda morbidite & mortalite nedenidir
- A ır  akut inflamatuvar yanıt (makrofaj, nötrofil, dentritik hücre ve sitokin fırtınası), CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri, ve bakteri süperenfeksiyonu, Influenza enfeksiyonu sonrası oluşacak ağır akciğer imm nopatolojisine eşlik eder.



Influenza modelinde yer alan hücreler ve ürettikleri sitokinler

- Aterosklerotik plaklarda bulunan hücreler, **IL-1 başta olmak üzere sitokinler** üretirler; bunların etkisi ile sistemik inflamasyon için uygun ortam oluşur
- Treg'ler ise, bir çok hücre üzerine anti-inflamatuvar ve pro-fibrotik aktiviteye sahip **TGF-beta** üretirler
- Th2'ler, **IL-10, ve IL-4** aracılığı ile inflamatuvar yanıtı baskırlar
- Th1 lenfositleri **IFN gama** üreterek pro-aterojenik işlev yaratırlar
- Th17'ler inflamasyonun yanı sıra fibrozisi arttırlar
- B hücreleri ateroskleroza kamçılayan sitokinler üretirler
- CD8⁺ T lenfositleri ise ateromdaki hücreleri yıkıma uğratıp DAMP 'ların açığa çıkmasına ve inflamatuvar aktivitenin artmasına yol açarlar
- Mikroorganizmalar ise PAMP lar aracılığı ile ateroskleroz plaklarındaki hücreleri uyarırlar



Influenza sepsismisi sürecinde endotelial yıkım mekanizması

Ateroskleroz, **endotel hasarı** ile başlayan inflamatuvar bir sorundur

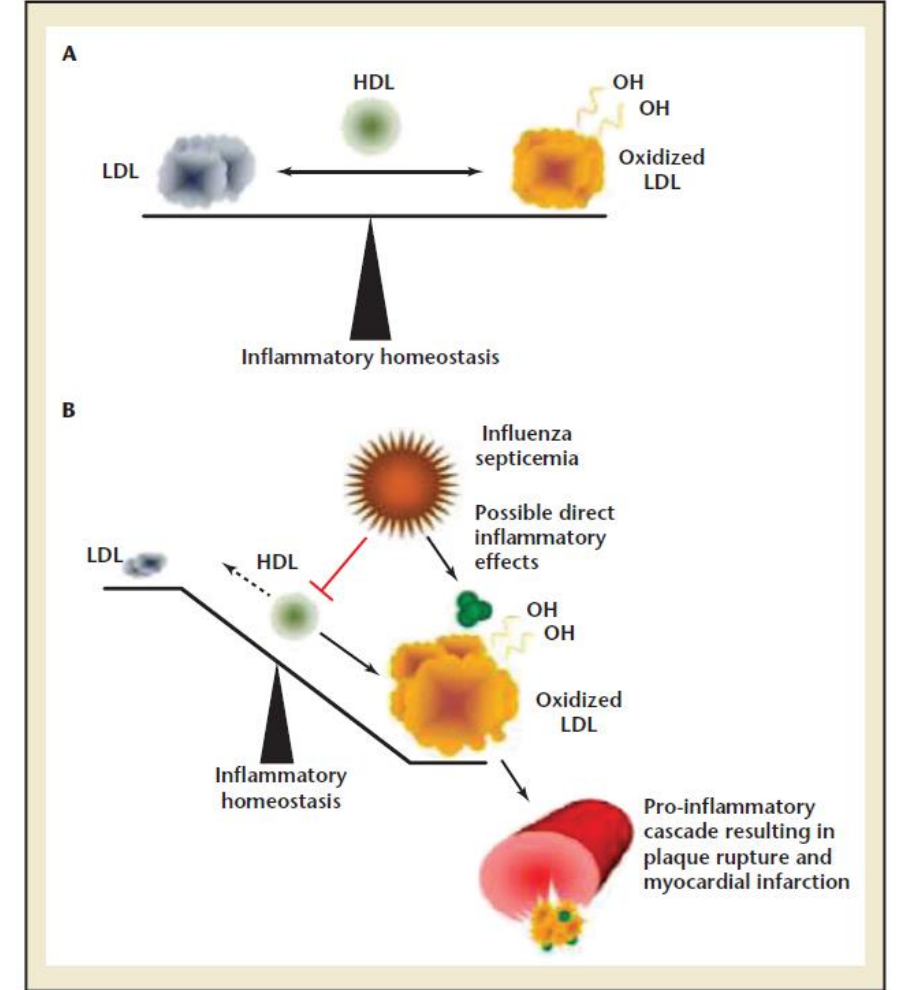
A- HDL, pro-inflamatuvar LDL oksidasyonunda kısmen düzenleyici rolü oynar

B- Influenza sepsismisi sürecinde **HDL'nin antioksidan özelliği bozulur** ve arter cidarında LDL'ler oksitlenmiş oxLDL'ye dönüşür, bunlarda endotel disfonksyonu ve intimal infiltrasyonu arttırır.

- Makrofajlar oxLDL'yi içlerine alıp lipid dolu köpükümsü hücrelere dönüşürler: ateromun en belirgin hücresel bulgusudur

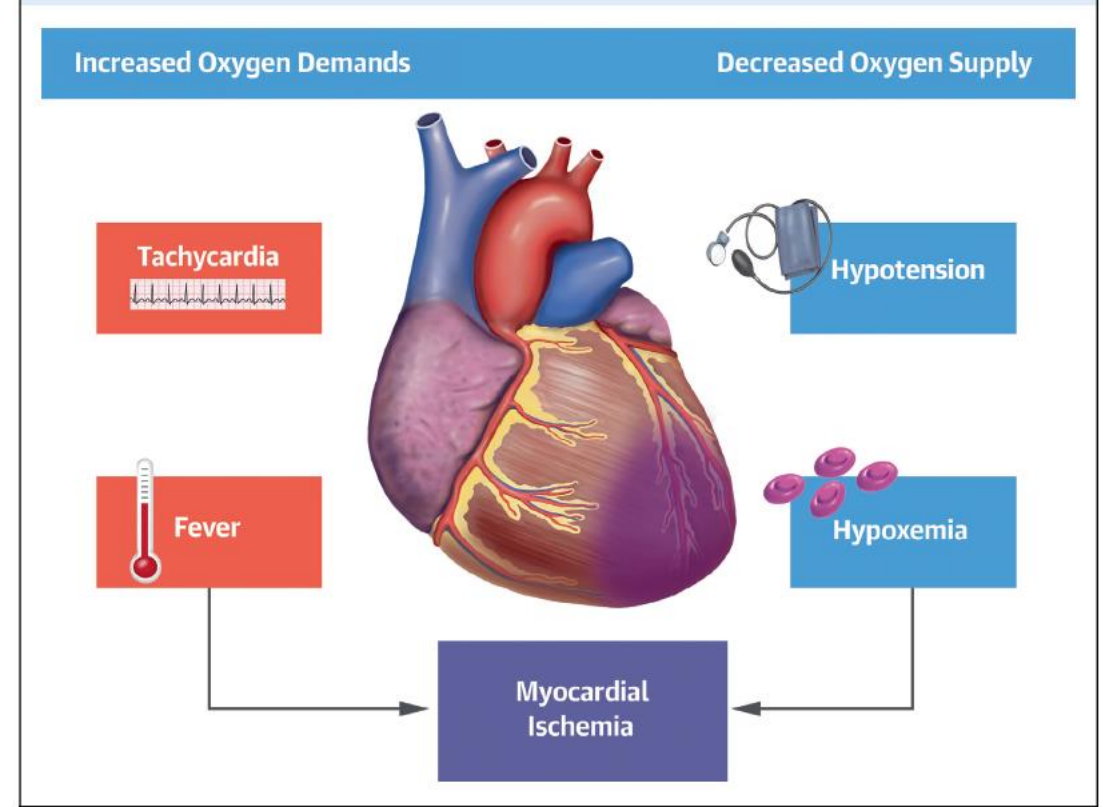
- Ayrıca bölgeye göçen CD4⁺ hücreleri, oxLDL ve diğer antijenler ile ilişki kurarlar

- Influenza virüsünün doğrudan endoteller üzerine inflamatuvar etkisi, ApoE knockout fare modelinde gösterilmiştir. Proinflamatuvar ortam endotelial hasara, yırtılmaya ve MI'ne neden olur



Akut Influenza enfeksiyonları miyokard O₂ dengesini bozar

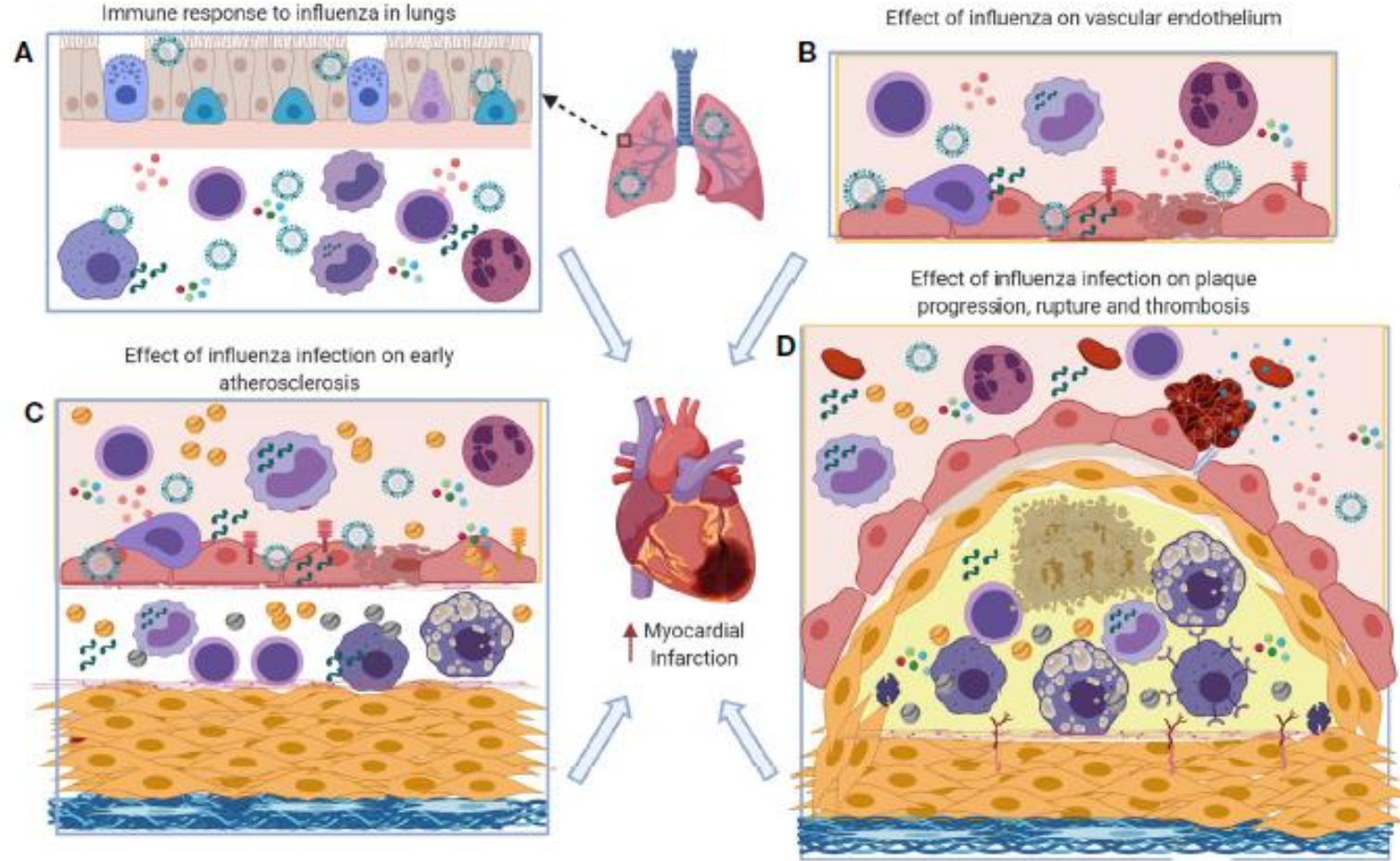
- Pnömoni, solunum yetmezliği sendromu, ya da sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, **hipoksiye** neden olur; miyokard yönünde O₂ akışı azalır.
- Sonuçta akut enfeksiyonlarda miyokard için O₂ sağlanması bozulur; özellikle O₂ gereksinimi ve sağlanması arasındaki dengenin bozulması ve MI-2 olasılığı doğar



Influenza virüsünün ateroskleroz oluşumunda etkisi

Influenza enfeksiyonu sırasında, immün yanıt sürecinde IFN ve diğer mediatörler salgılanır; makrofajlar, nötrofiller, NK'lar enfeksiyon bölgesine çekilirler.

Bu hücrelerin abartılı artışı & inflamatuvar sitokin üretiminin dengesiz seyretmesi enfeksiyon sürecinde patolojik yanıt oluşumuna yol açar



Sistemik ve lokal IFN ve pro-inflamatuvar sitokin artışı, vasküler endotel hücrelerinde kemotaktik faktörlerin ve adhezyon moleküllerinin artışına neden olur; bu durum aterosklerozda inflamatuvar hücre akışını artırır

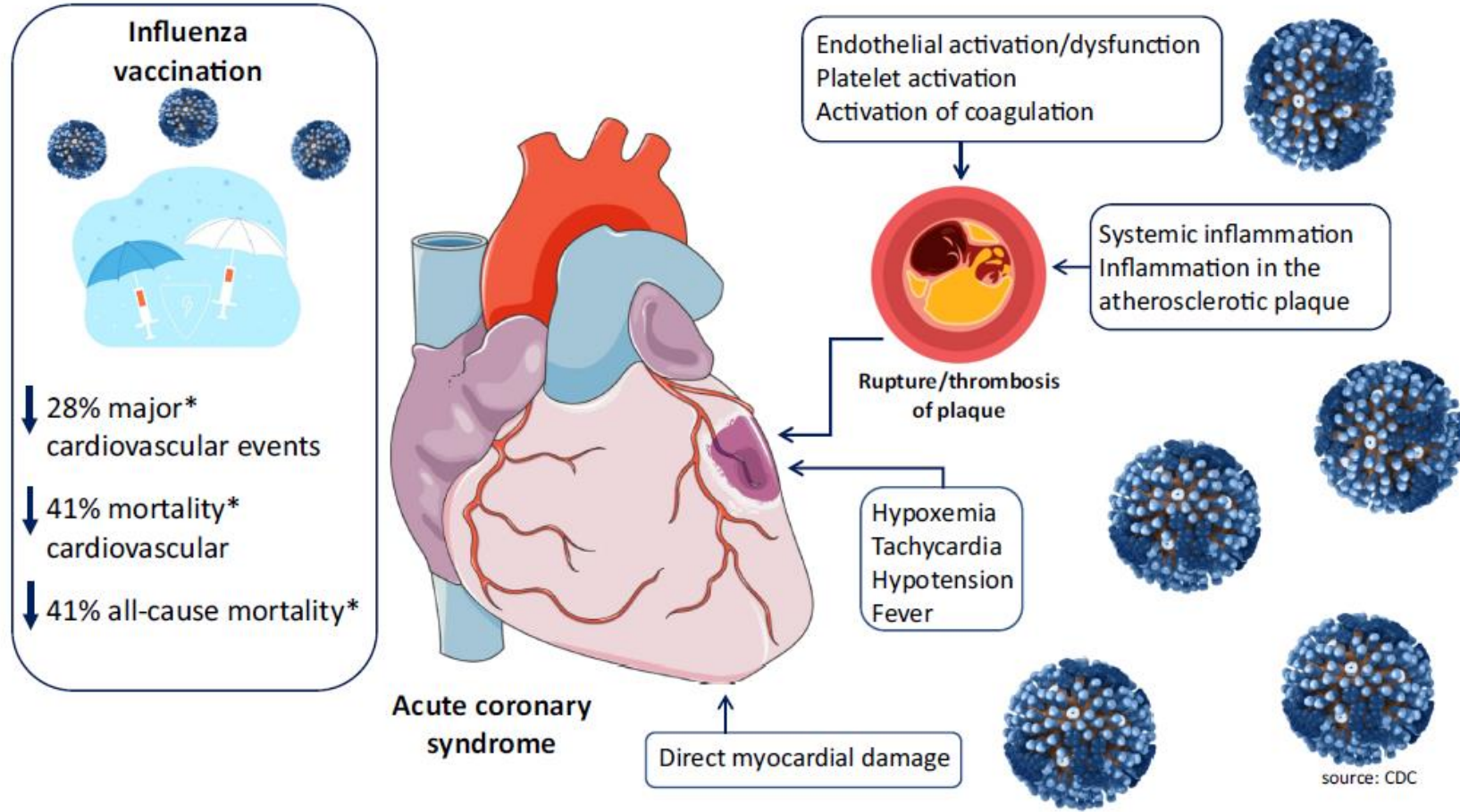
Influenza virüsünün uyardığı inflamatuvar mediatörler: köpüksü hücre artışına, düz kas hücre aktivasyonuna, plak bozulmasına, ve tromboza yol açarak aterosklerozu uyarır, akut MI'ne neden olur



Akut enfeksiyonların arterlerde inflamasyon ve ateroskleroza neden olma mekanizmaları

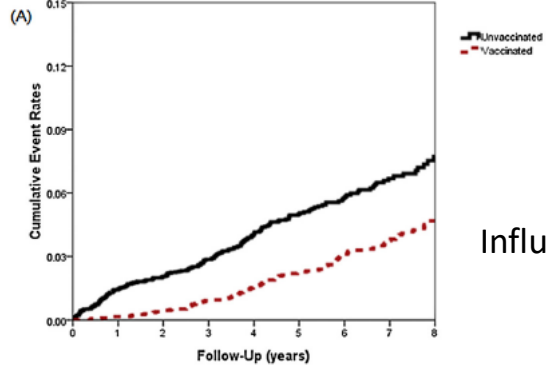
Etki	Mekanizma
Plak rüptürü	Akut enfeksiyon ve inflamasyon plak rüptürüne yol açar ve akut koroner sorunları tetikler
Endotelde işlevsel bozukluk	Akut enfeksiyonlar, kısmen serum glikoz miktarında artış ve trigliserit düzeyi ile ilintili olarak endotel disfonksiyonuna yol açar; bu durum koroner vazokonstriksiyona, lökositlerin yapışmasına; fibrinolitik ve antikoagülan kapasitesinin azalmasına neden olur
Koagülopati	Lökositoz, trombosit agregasyonu, fibrinojen ve CRP ile koagülasyon özelliği artar
Plazma akışkanlığı	Ateş ve dehidratasyona bağlı olarak plazma viskozitesi artar
Taşikardi	Ateş ve buna bağlı taşikardi nedeniyle kalp kasılmaları, yırtılma ile sonlanabilir
Psikolojik stres	Diğer hastalıklar gibi enfeksiyon da, depresyon ve anksiyeteyi tetikler; bunlar MI'nın kolaylaştırıcı faktörleridir

Grip süresince AKS patogenezinde rolü olan patofizyolojik mekanizmalar ve aşının koruyucu etkisi (IAMI çalışması)

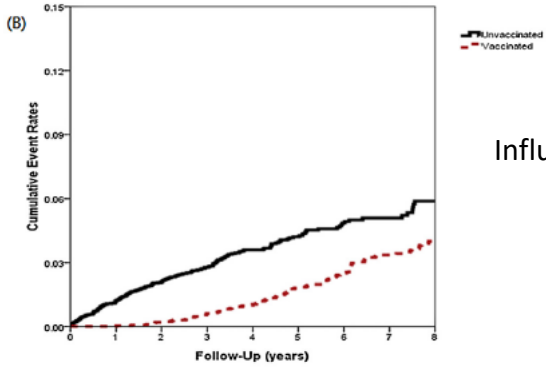


Tayvan'da 2000-2007 yıllarında KOAH hastalarında (s: 7772), kümülatif AKS sıklığı

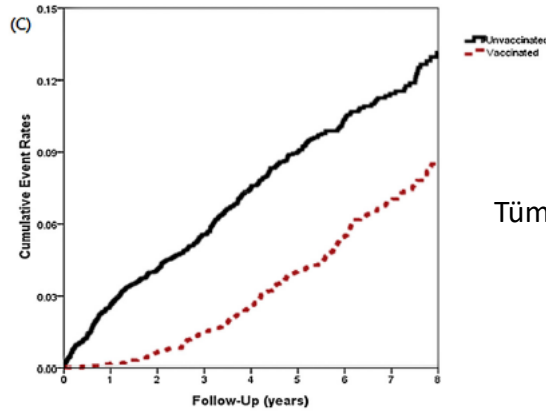
(A) (log-rank test, $z = 30.856$; $df = 1$; $p < 0.001$), (B) thenoninfluenza season (log-rank test, $z = 23.384$; $df = 1$; $p < 0.001$), and (C) all seasons(log-rank test, $z = 54.196$; $df = 1$; $p < 0.001$).



Influenza dönemi



Influenza dışı dönem



Tüm dönemler

Aşılı ve aşısızlarda tıbbi sorunlar

Table 2. Outcomes during the Influenza Seasons among Vaccinated and Unvaccinated Subjects.*

Outcome	1998–1999 Cohort		1999–2000 Cohort	
	Vaccinated Subjects (N=77,738)	Unvaccinated Subjects (N=62,317)	Vaccinated Subjects (N=87,357)	Unvaccinated Subjects (N=58,971)
<i>number of subjects (percent)</i>				
Hospitalization				
Pneumonia or influenza	495 (0.6)	581 (0.9)	589 (0.7)	501 (0.8)
Cardiac disease	888 (1.1)	1026 (1.6)	1029 (1.2)	819 (1.4)
Ischemic heart disease	457 (0.6)	535 (0.9)	550 (0.6)	407 (0.7)
Congestive heart failure	466 (0.6)	538 (0.9)	525 (0.6)	454 (0.8)
Cerebrovascular disease	398 (0.5)	427 (0.7)	465 (0.5)	384 (0.7)
Any study outcome	1677 (2.2)	1888 (3.0)	1959 (2.2)	1574 (2.7)
Death	943 (1.2)	1361 (2.2)	1019 (1.2)	1026 (1.7)
Hospitalization or death	2387 (3.1)	2910 (4.7)	2746 (3.1)	2402 (4.1)

Aşılı ve aşısızlar arasında:

- 1998-9 sezonlarında, 1677 ve 1888 hastaneye yatış; 943 ve 1361 ölüm vardı.
- 1999-2000 sezonunda ise 1959 ve 1574 hastaneye yatış, 1019 ve 1026 ölüm...

- 1997-2011, >65 yaş, 62.644 kişide grip aşısının **miyokard infarktüs riskini %39 azalttığı** gösterilmiştir, UK
- 2008-2019 yılları arasında, 193.900 kişi (akut kardiyovasküler sorunu olan ve Grip aşısı yaptıran): **kardiyovasküler risk yaşlılarda azalıyor**, UK
- >65 yaş 1.340 bakım evinde yaşayan kişide (2002-2005) aşılama sonucu **mortalite %37 azalmış; 122 aşılama ile 1 ölüm engelleniyor, İspanya**
- 2015-2021 yılları arasında, 10 ülkeden >18 yaş grubundan 2.560 kişi grip aşılı, 2.569 plasebo grubundan kişi incelenmiş: kardiyolojik sorun nedeniyle hastaneye yatışlar belirgin biçimde azalırken, toplum kökenli pnömoni olguları, aşılı grupta **%42 oranında daha düşük bulunmuştur**
- Meta analizde, grip aşısı olanlarda tüm nedenlere bağlı ölümler, kardiyolojik sorunlar net olarak daha az bulunmuştur

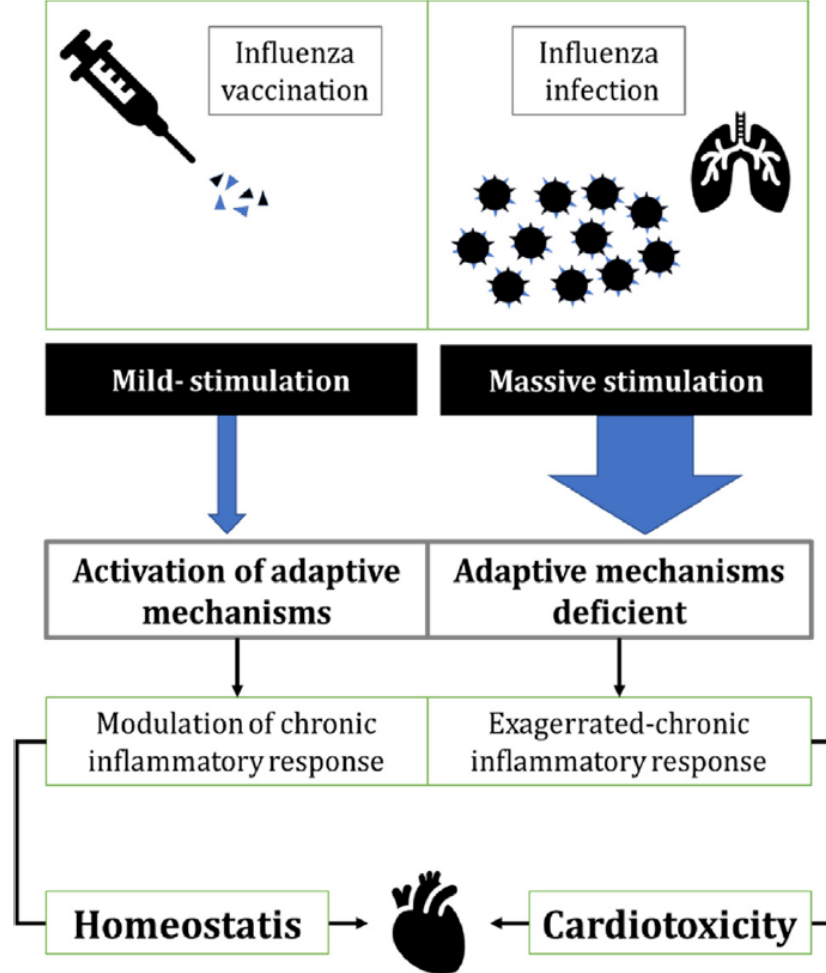
Table 3 Efficacy of guideline-directed interventions and influenza vaccine in the prevention of major adverse cardiovascular events and/or mortality

Coronary intervention	Prevention	Intervention efficacy (%)
Smoking cessation ^{61,62}	Secondary	32-43
Statins ⁶³	Secondary	19-30
Beta-blockers ^{64,65}	Secondary	15-31
Angiotensin receptor inhibitors ⁶⁵⁻⁶⁹	Secondary	17-25
Influenza ^{48,49}	Secondary	18-41

Influenza enfeksiyonu vs aşılması: *hormesis* kavramı

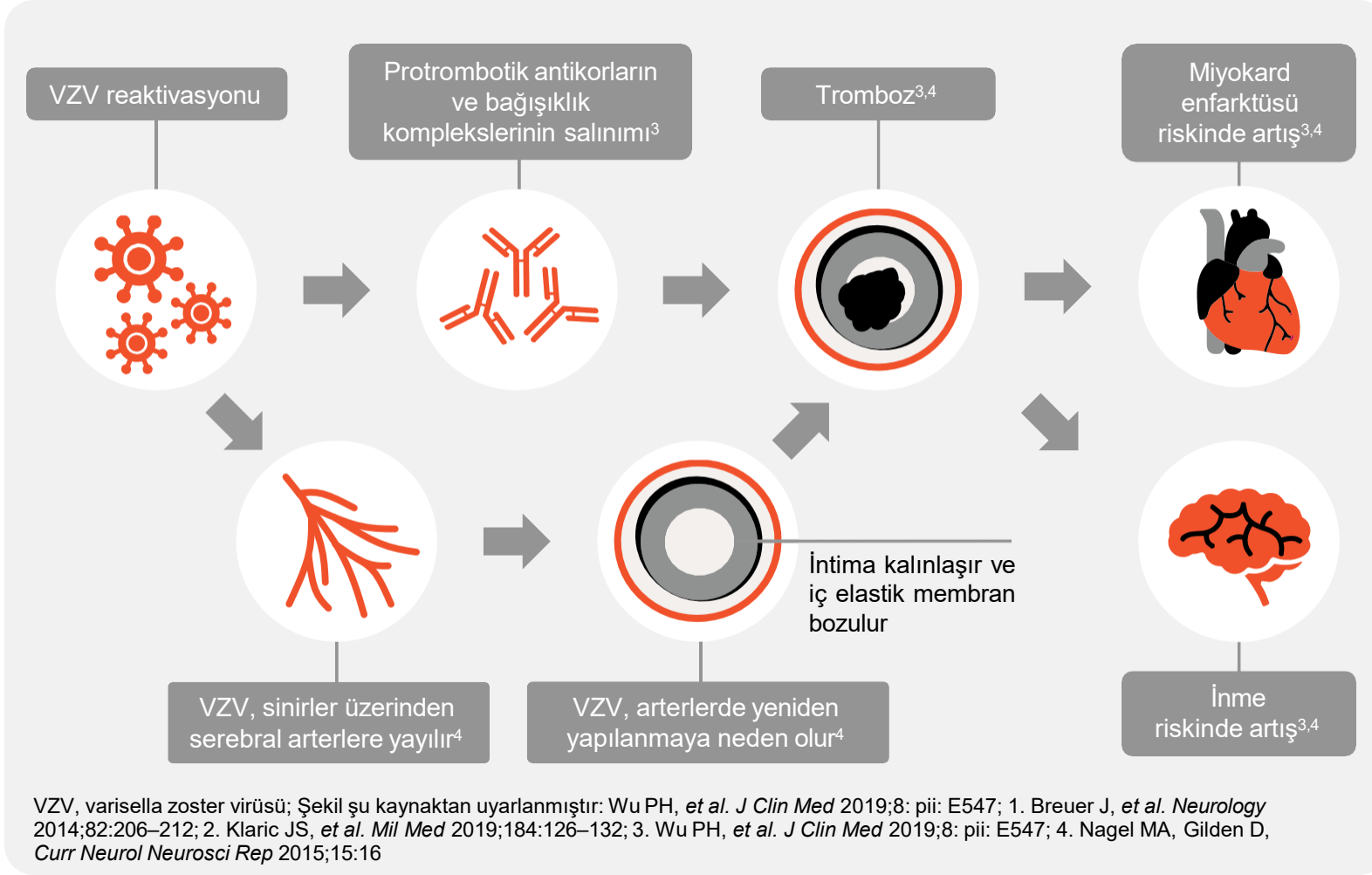
Bizi Öldürmeyen Şey Güçlendirir Çünkü Toksik Olan Dozdur

- Influenza aşısı ise daha düşük oranda uyarı yapar, edinsel yanıt tam dozunda uyarılır ve yanıt verir, daha sonraki saldırılara hazırlanmış olur



- Influenza enfeksiyonu, güçlü uyarı yapar, hücrelerde ve organlarda hasara yol açar; edinsel yanıt eksik kalır ve kardiyotoksik etki ortaya çıkar

Varisella zoster virüsü reaktivasyonu, kardiyovasküler olaylara neden olabilir¹



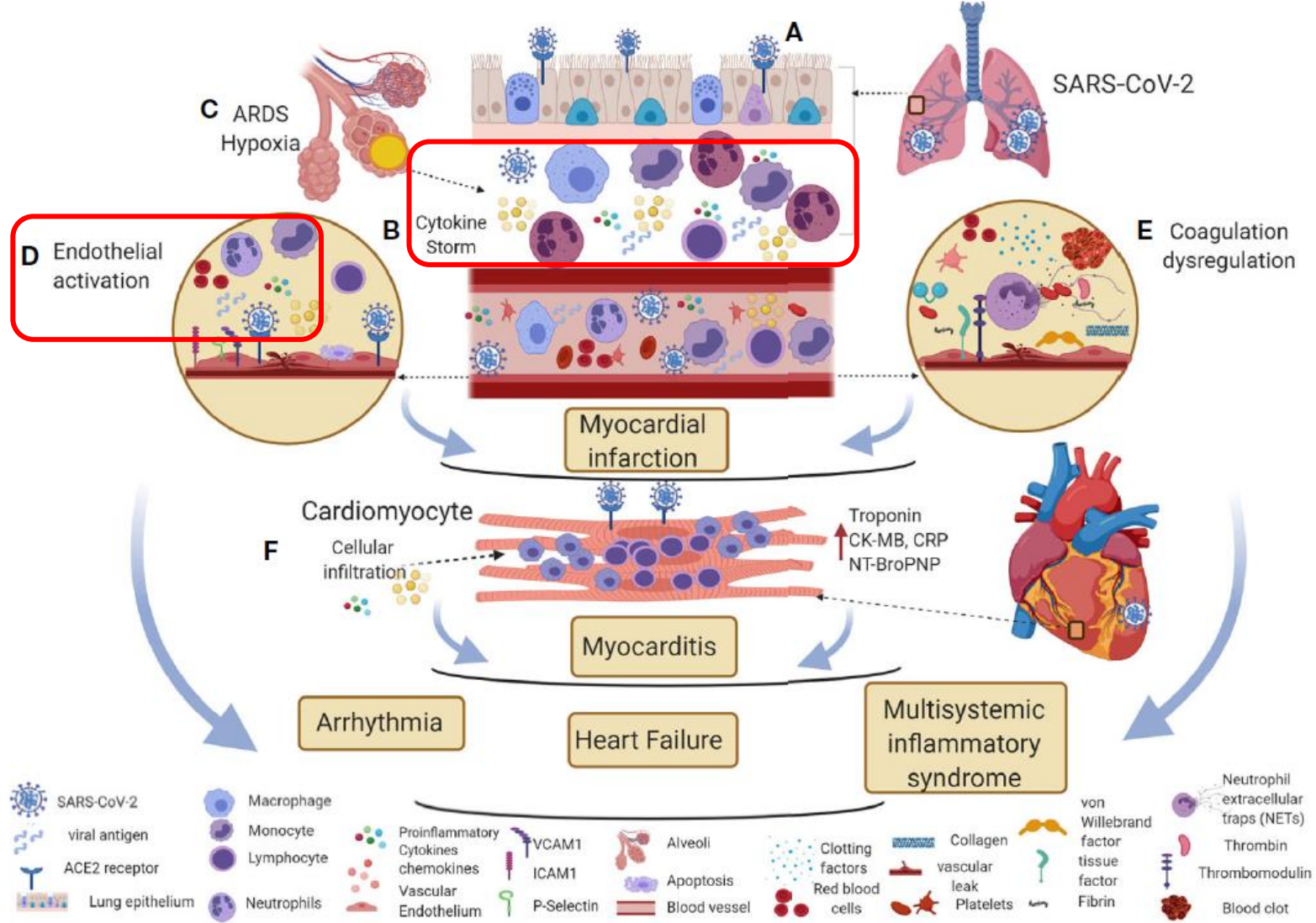
Herpes zoster, özellikle **40 yaşından önce** etkilenen kişiler başta olmak üzere damar hastalığı için bir risk faktörüdür¹

Bir çalışmada herpes zosterin önlenmesinin **inme riskini azaltabileceği** bulunmuştur²

SARS-CoV-2'ye bağı kardiyovasküler sorunların olası immün mekanizmaları

Sitokin fırtınası vasküler geçirgenliği artırır; prokoagülasyon yollarını uyarır; solunum yetmezliğine neden olur

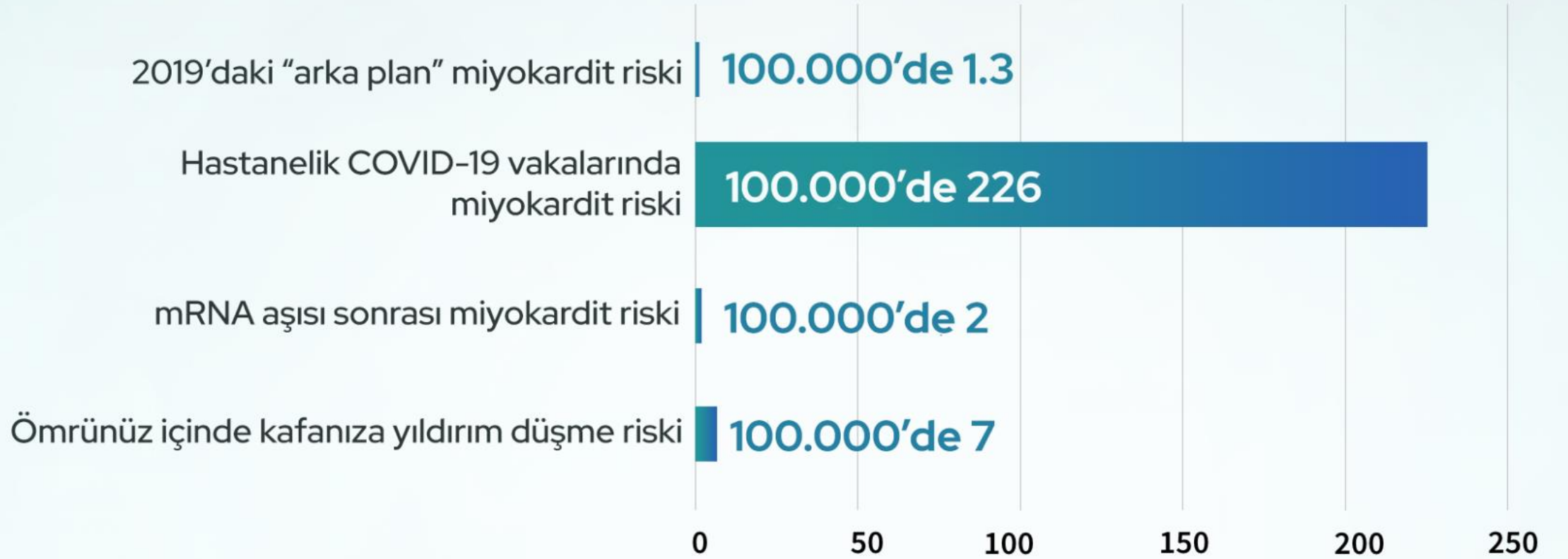
Virüs ve uyardığı mediyatörler MI riskini artırır; tüm bu gelişmeler aritmiye, kalp yetmezliğine, miyokard inflamasyonuna neden olur



Virüsün ve mediatörlerin etkisi ile endotel adhezyonunun aktivasyonu olur

Sitokinler, hipoksi, endotel aktivasyonu COVID-19 hastalarında MI' ye neden olur

COVID-19 ve mRNA Aşısı Kaynaklı Miyokardit Riski



Kaynak: Klamer et al., 2022; Cordero et al., 2022

Vaka Sayısı (100.000 kişide)

Effect of the adult pneumococcal polysaccharide vaccine on cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis

Shu Ren,¹ David Newby,¹ Shu Chuen Li,² Emily Walkom,¹ Peter Miller,¹ Alexis Hure,^{1,3} John Attia^{1,3}

Effects of sequential vs single pneumococcal vaccination on cardiovascular diseases among older adults: a population-based cohort study

Xinning Tong,^{1,2} Le Gao,³ Ian C K Wong,^{3,4,5} Vivien K Y Chan,³ Angel Y S Wong,^{4,6} Judith C W Mak,³ Jacqueline K Y Yuen,¹ Mark Jit ,^{4,6} Ivan F N Hung,¹ Kai Hang Yiu ¹ and Xue Li ^{1,3,4,*}

Impact of influenza, herpes zoster, and pneumococcal vaccinations on the incidence of cardiovascular events in subjects aged over 65 years: a systematic review

REVIEW | Published: 03 June 2023

Volume 45, pages 3419–3447, (2023) [Cite this article](#)

[Alexandra Addario](#) , [Thomas Célarier](#), [Bienvenu Bongue](#), [Nathalie Barth](#), [Gaëtan Gavazzi](#) & [Elisabeth Botelho-Nevers](#)

Table 1 Key vaccines recommended for older adults and their cardiovascular benefits

Vaccine	Target Population	Cardiovascular Benefits
Influenza	All adults ≥ 65 years old, adults with heart disease, diabetes, or other chronic conditions.	Reduces risk of influenza-related heart attacks, strokes, and cardiovascular complications
Pneumococcal vaccines (PCV20, PPSV23)	Adults ≥ 65 years old, adults with chronic heart disease or other risk factors	Prevents pneumonia and bloodstream infections, reducing inflammation that can trigger cardiovascular events
COVID-19	All adults, especially those ≥ 65 years old and with cardiovascular disease	Lowers risk of severe COVID-19, which is linked to both arterial and venous complications
Respiratory Syncytial Virus	Adults ≥ 60 years old, especially those with heart or lung disease	Reduces risk of severe RSV infections, which can worsen heart failure and COPD
Herpes Zoster	Adults ≥ 50 years old (age threshold for eligibility varies between countries)	May reduce risk of stroke associated with shingles and post-herpetic neuralgia

PCV20, 20-valent pneumococcal conjugate vaccine; PPSV23, Pneumococcal Polysaccharide Vaccine 23-valent; COVID, coronavirus disease; RSV, respiratory syncytial virus; COPD, chronic obstructive pulmonary disease

A natural experiment on the effect of herpes zoster vaccination on dementia

<https://doi.org/10.1038/s41586-025-08800-x> Markus Eytting^{1,2,3,9}, Min Xie^{1,4,9}, Felix Michalik^{1,4}, Simon Heß⁵, Seunghun Chung¹ & Pascal Geldsetzer^{1,6,7,8} 
Received: 4 November 2023

Recombinant zoster vaccine and the risk of dementia

Emily Tang^a, Isabel Ray^a, Benjamin F. Arnold^{a,b}, Nisha R. Acharya^{a,b,c,*}

Shingles vaccine may help cut dementia risk, study suggests

BMJ 2025 ; 389 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.r722> (Published 09 April 2025)
Cite this as: *BMJ* 2025;389:r722

The viral hypothesis: how herpesviruses may contribute to Alzheimer's disease

Michael Wainberg¹ · Tain Luquez¹ · David M. Koelle^{2,3,4,5,6} · Ben Readhead⁷ · Christine Johnston^{2,3,6} · Martin Darvas⁶ · Cory C. Funk¹ 

Herpes Zoster Vaccination and Dementia Occurrence

Michael Pomirchy, PhD; Christian Bommer, PhD; Fabienne Pradella, PhD; Felix Michalik, MS; Ruth Peters, PhD; Pascal Geldsetzer, ScD, MBChB, MPH

HZV-Demens ilişkisi:

- Zona epizodlarında kullanılan OPİOİD'ler, beyinde bazı farklılaşmalara yol açarak demans riskini arttırır (amiloid-beta ve tau proteinlerinin yığılması). Aşı OPİOİD ihtiyacını azaltır
- Aşı ile uykudaki virüsün reaktivasyonu ve sonuçta nöronlar üzerine direkt toksik etki engellenir
- Jeneralize inflamatuvar yanıt oluşması, nörotoksik etkiye yol açar: aşılar ile bu olumsuzluk önlenir
- Aşı doğrudan demansı engeller; aşı sayesinde nöroinflamasyon azaltılır

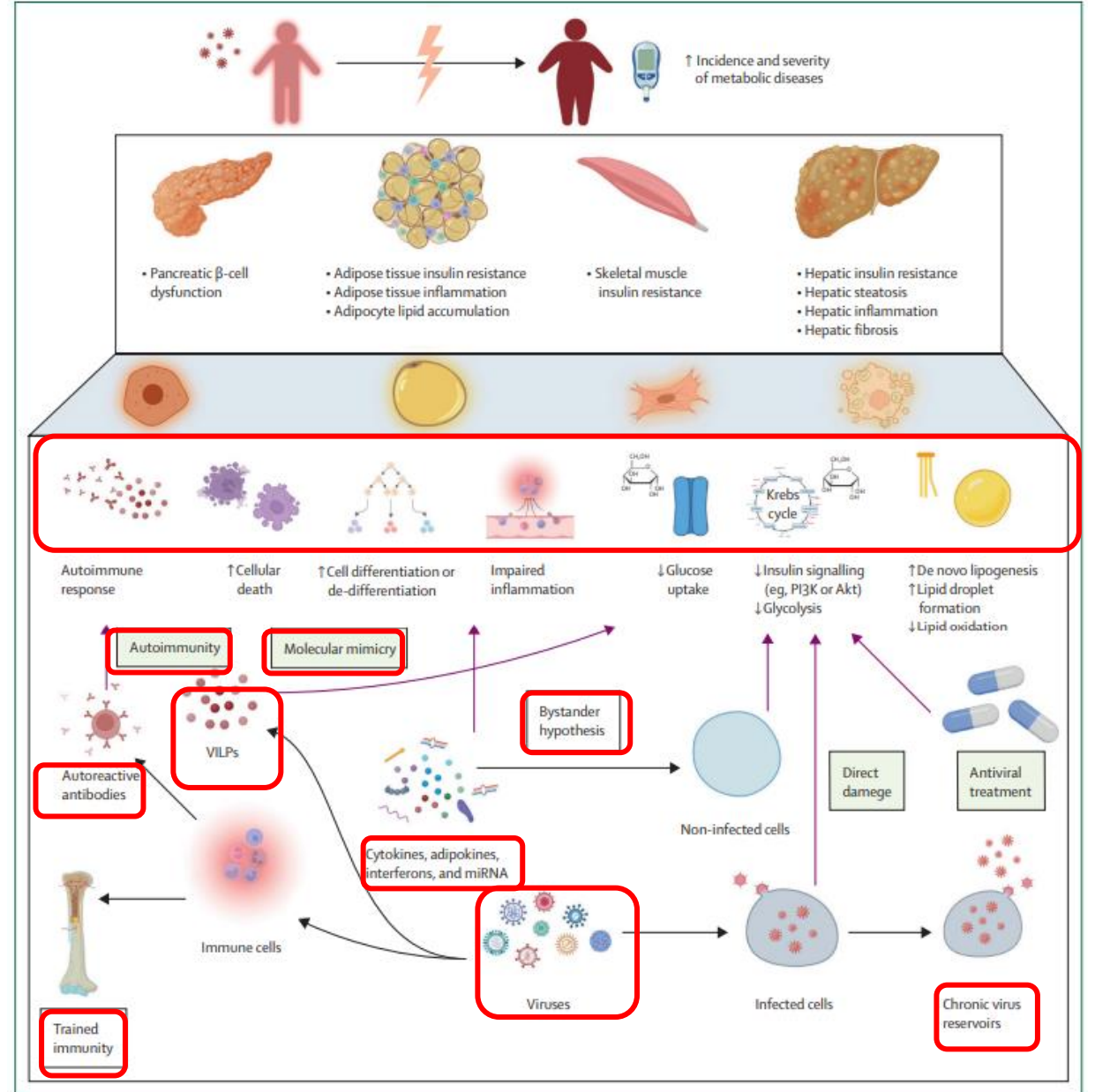
Baştan enfeksiyonu önlemek, akut enfeksiyonları takip eden sorunların azalmasına yardımcı olur



Virüslerin neden olduğu akut ve kronik metabolik sorunlar

Virüsler önemli hücrelerin işlevlerini etkileyerek, metabolik hastalıklara etki ederler

- Endokrin / metabolik organlarda hücrelerin yaşamını / proliferasyonunu etkiler
- Hücrelerde glikoz metabolizmasını ayarlar
- Lipid / yağ asidi sentezini arttırarak, lipid damlacıkları oluşturarak, yağ asidi oksidasyonunu azaltarak etki ederler
- Glukoz / lipid metabolizmasına etki ederek enerji sağlarlar, virüslerin replikasyonu artar
- Virüs enfeksiyonlarında protein / peptid salgılanması olur, immün yanıt artar
- mRNA, IFN, ..artar; viral polipeptid salgılanır: hücresel «mimicry»....



Kısacası...



SONUCU Influenza Aşısı üzerinden görmek...

NSE konusu

- IIV ve LAIV sonuçlarının NSE açısından değerlendirilmesi
- IIV: negatif, LAIV pozitif NSE göstermekte
- LAIV ile: RSV ve diğer solunum yolları enfeksiyonları için non-spesifik çapraz korunma;
- IIV ile: Rhino ve Cocksackie/echovirus gibi non-influenza enfeksiyonlarının görülmesinde artış

Farklı patolojilere etki

- Kardiyovasküler sorunların azalması
- Tip 1 diyabet gelişimine olumlu katkı
- COVID-19 için olumlu katkı
- Çelişkili sonuçlar !!!

AMD üzerine etkisi:

17 RCT'da: Influenza aşısı kullanımı arttıkça, antibiyotik

22 Şubat 2025

Aşısız çocuklar 13 yılda 500 kattan fazla arttı

Covid pandemisi sırasında zirve yapan aşı karışıklığı, çocukluk dönemindeki difteri, boğmaca, suçiçeği, kabakulak gibi aşılarını da vurdu. Türkiye'de hiç aşılınmayan çocuk sayısı 2011'de 183 iken 2024 yılında bu sayı 100 bine ulaştı

ESEN DOLMA
esen@gazetecijsen.com

Sağlık Bakanlığının 2011 ve 2017 yıllarındaki açıklamalarına göre, 2011'de 183 olan aşı reddi sayısı 2017'de 23 bini geçti. Bakanlık 2017'den bu yana aşı redline ilişkin istatistik açıklamıyor ancak Türk Tabipleri Birliği (TTB) Aile Hekimliği Kolu Yürütme Kurulu Üyesi Dr. Emrah Kırımlı, il sağlık müdürlüklerinin paylaştığı veriler üzerinden yaptıkları hesaplamaya göre, 2024 yılında İstanbul'da yılda yaklaşık 15 bin, Türkiye genelinde ise yaklaşık

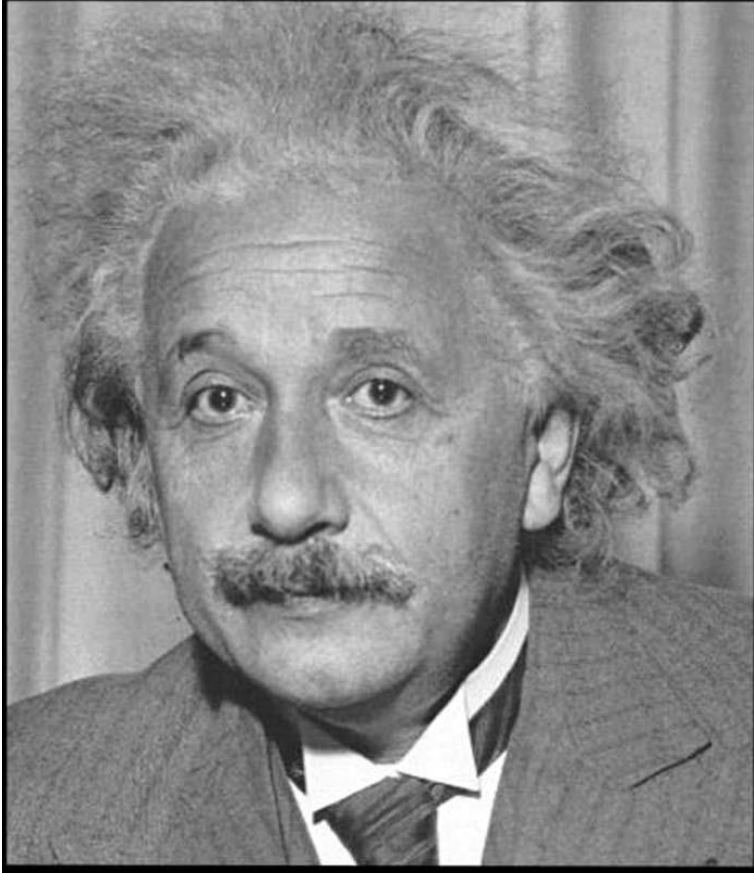
100 bin çocuğun hiç aşılanmadığını söylüyor.

Türkiye'de yüzde 2'yi buldu
Bu veriler, Türkiye'deki 0-4 yaş arası 5 milyon 82 bin 386 çocuğun yüzde 2'sinin, İstanbul'da yaşayan 0-4 yaş arası 838 bin 362 çocuğun ise yüzde 1,8'inin aşısız olduğu anlamına geliyor. Kırımlı, bu verilerin çocukluk döneminde tek doz olarak yani tek seferde yapılan BCG (verem) ve suçiçeği aşıları ile difteri, boğmaca, tetanos ve çocuk felci karşı koruyan dörtlü karnı aşı üzerinden hesaplandığını söylüyor.

İstanbul'da bir ayda 7759 çocuk

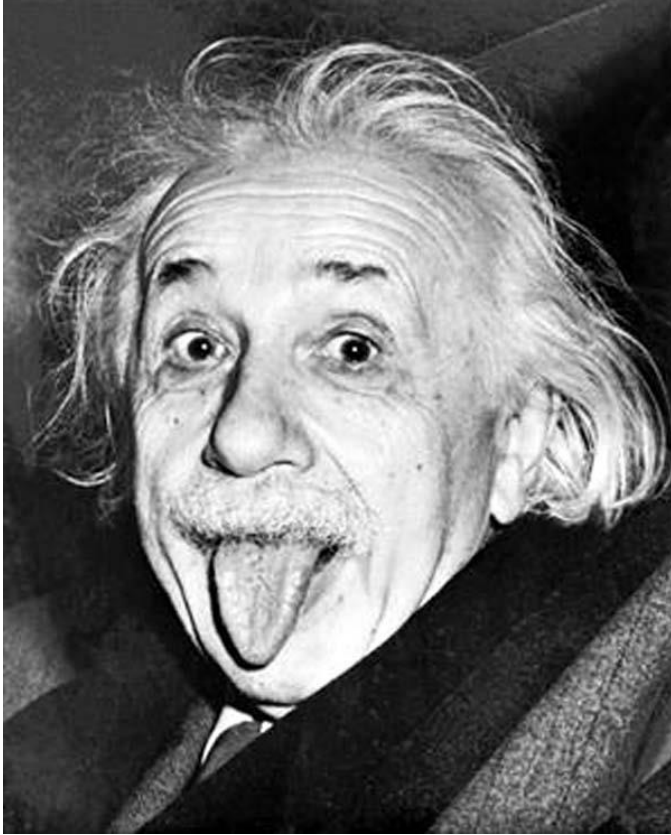
Diğer taraftan Kırımlı, üç doz yapılan hepatit B aşısı, dört doz yapılan karnı aşı, iki doz yapılan KKK (kızamık, kızamıkçık, kabakulak) ve iki doz yapılan hepatit A aşıları eklenmediğinde, aşılanma oranı düşük çocuk sayısının çok daha fazla olabileceğini söylüyor. Zira İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü'nün Aralık 2024 için yayımladığı veriler 39 ilçede yalnızca bir ayda 7 bin 759 çocuğa aşı yapıldığını gösteriyor.

Bununla birlikte il sağlık müdürlüğünün İstanbul'un 39 ilçesine dair ayrı ayrı paylaştığı veriler, kortin sosyocökonomik açıdan en gelişmiş ilçelerinde en düşük aşılanma oranının da daha düşük olduğunu gösteriyor. Aralık 2024 verilerine göre nüfusa göre aşı oranının en düşük olduğu ilçeler sırasıyla Şişli, Kadıköy ve Beşiktaş. En düşük aşılanma oranı en yüksek olduğu ilçeler ise Sultanbeyli, Arnavutköy ve Sarıyer. *



Öğrencisi Einstein'a sorar:

"Bu yıl sınavdaki sorular, geçen yılın sorularının aynısı..."



Einstein cevaplar:

"Evet ama, yanıtlar tamamen farklı..."

