

# Grip Aşısı Dozu ve Bilişsel Kaderimiz

---

**Yüksek Doz İnaktif İnfluenza Aşısının  
Alzheimer Demansı Riskine Etkisi**

**IQVIA PharMetrics Veritabanı Üzerinden  
164.000+ Hastalık Hedef Çalışma Emülasyonu Analizi**



# 164.797

## Kapsam

ABD sağlık veritabanından (2014-2019) 65 yaş uřtũ benzersiz hasta. Yũksek Doz (H-IIV) ve Standart Doz (S-IIV) inaktif grip aşularının karşılaştırmalı analizi.



# ~%20

## Temel Bulgu

Yũksek doz aşı, standart doza kıyasla ilk 25 ayda Alzheimer demansı riskini beşte bir oranında azaltıyor. NNT = 185.2 (25. ayda fazladan bir vakayı önlemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı).



# Doza Bağımlı

## Stratejik Çıkarım

Bilişsel koruma mekanizması konsantrasyona bağlıdır. Bu koruyucu nörolojik etki, kadınlarda erkeklere kıyasla daha erken ve çok daha uzun süreli gözlemlenmiştir.

### 2022 Araştırması

**Bulgu:** Herhangi bir grip ařısı olanlarda Alzheimer riski %40'a kadar dūřüyor.

**Soru:** Bu koruyucu etki sadece grip virüsüne mi özgü?

### 2023 Araştırması

**Bulgu:** Tdap, Zona ve Pnömonokok ařıları da demans riskini dūřürüyor.

**Soru:** Bu genel bir aşi koruması mı, yoksa aşi olanların genel olarak daha sağlıklı olmasıyla açıklanan "Sağlıklı Kalan Etkisi" (Healthy Survivor Effect) mi?

### Mevcut Çalışma

**Odak:** Sadece aşılanmış yaşlı yetişkinleri kendi içinde karşılaştırarak sağlıklı hasta önyargısını ortadan kaldırmak.

**Büyük Soru:** Aşının antijen dozu artarsa, beyindeki koruyucu kalkanın gücü de artar mı?



## Yüksek Doz Antijen

### Yol A: Antimikrobiyal Mekanizma (Dolaylı Koruma)



1. İnfluenza enfeksiyonuna karşı üstün koruma

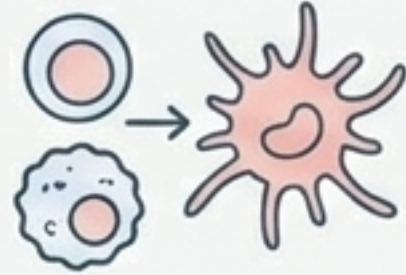


2. Şiddetli solunum yolu hastalığı riskinde düşüş

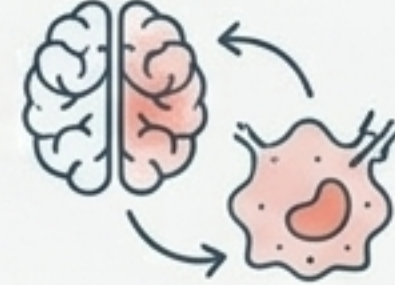


3. Nöroinflamasyonu tetikleyen sistemik inflamasyonun önlenmesi

### Yol B: İmmünolojik Mekanizma (Doğrudan Modülasyon)



1. Güçlendirilmiş hücresel yanıt ve Eğitilmiş Bağışıklık (Trained Immunity)



2. Yaşlanmaya bağlı immün dengesizliklerin (İnflammaging) modülasyonu



3. Alzheimer patolojilerine karşı nöroinflamatuvar yanıtın modifiye edilmesi

# Çalışma Tasarımı: Hedef Çalışma Emülasyonu



## Per-Protokol (PP) Analizi



### Saf Doz Etkisi

- **Kural:** Takip süresi boyunca herhangi bir ek grip aşısı olan katılımcılar analizden çıkarılır (sansürlenir).
- **Amaç:** Sonraki aşuların yarattığı istatistiksel "gürültü" olmadan, sadece başlangıçtaki yüksek veya standart dozun net biyolojik ve nöroprotektif etkisini ölçmek.

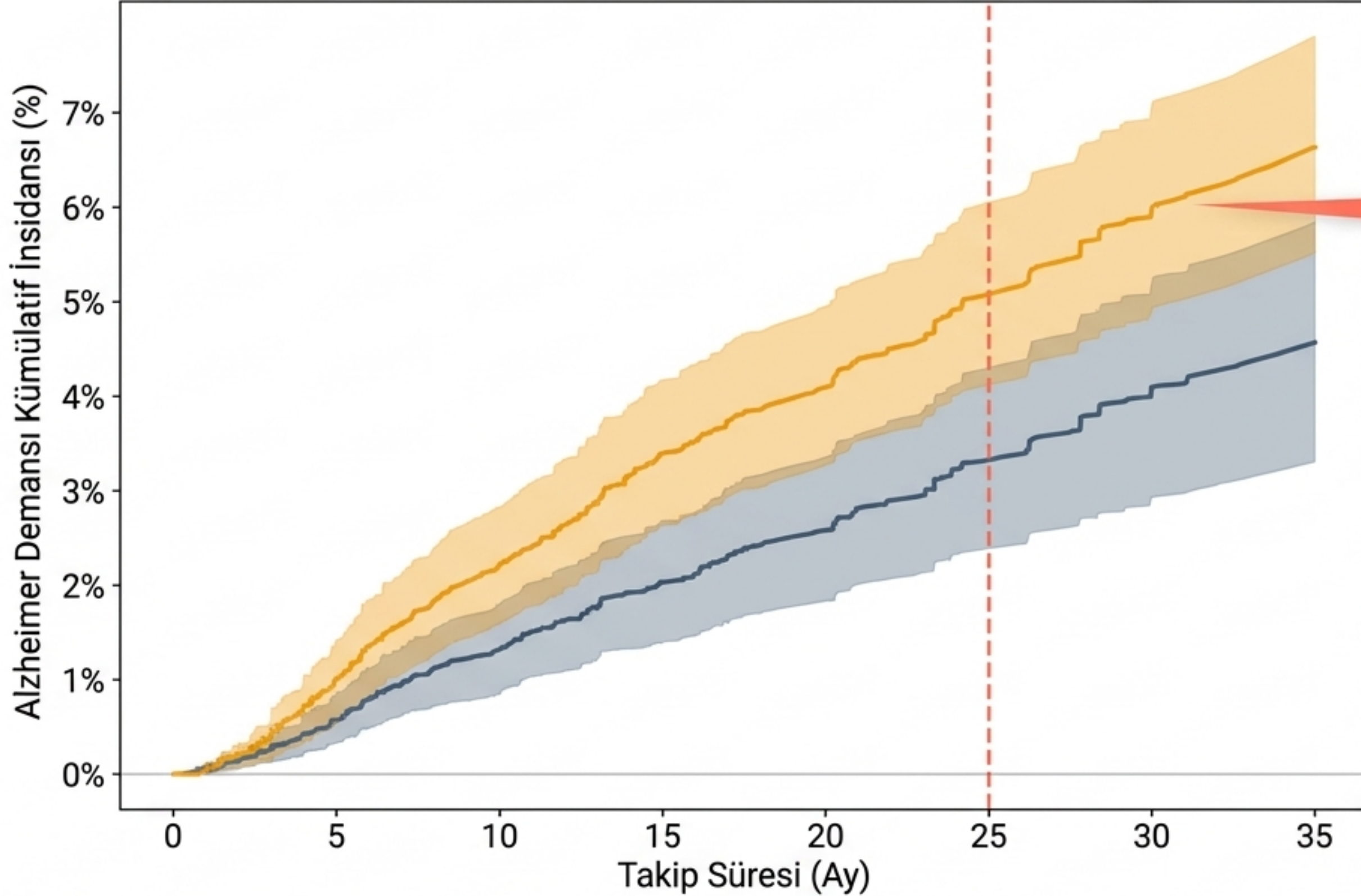
## Niyet Edilen Tedavi (ITT) Analizi



### Gerçek Dünya Pratiği

- **Kural:** Katılımcılar sonraki yıllarda ek grip aşuları olsalar bile analizde tutulur.
- **Amaç:** Yıllık revaksinasyonun standart olduğu gerçek dünya klinik dinamiklerini, hasta davranışlarını ve ardışık maruziyetin sonuçlarını yansıtmak.

## Yüksek Doz vs Standart Doz: Kümülatif Alzheimer İnsidansı (Per-Protokol)



**Kritik Kırılma Noktası: 25. Ay**

Eğriler arasındaki farkın istatistiksel olarak en belirgin olduğu ve risk azalmasının zirveye ulaştığı nokta (RD = -0.0054).

**Klinik Çıkarım:** Eğrilerin aşılardan hemen sonra erken ayrışması, artırılmış doz konsantrasyonunun nörodejeneratif sürece anında ve ölçülebilir bir bariyer oluşturduğunu kanıtlamaktadır.

# Yüksek Doz vs Standart Doz: Karşılaştırmalı Diyagnostik Matris (S-IV vs H-IV)

Klinik Boyut	Standart Doz (S-IV)	Yüksek Doz (H-IV)
Antijen Yoğunluğu	Standart (Referans)	<b>4 Kat Artırılmış Antijen Yükü</b>
Onaylı Hedef Kitle	≥ 50 Yaş	<b>≥ 65 Yaş</b>
Relatif Risk Azalması (AD)	Referans Seviyesi	<b>~%20 İstatistiksel Azalma</b>
Koruma Süresi (PP)	Referans Seviyesi	<b>1. aydan 25. aya kadar</b>
Minimum NNT (25. Ay)	-	<b>185.2</b>

**Stratejik Özet: 65 yaş üstü hastalarda artırılmış antijen yükü, sadece mevsimsel enfeksiyonu değil, nörolojik gerilemeyi de yavaşlatan kritik bir biyolojik değişkendir.**

# Cinsiyet Faktörü: Aşının Nöroprotektif Etkilerindeki Farklılaşma



## Kadınlar: Erken ve Güçlü Etki

- **Per-Protokol (PP):** 1. aydan 13. aya kadar belirgin risk düşüşü (Minimum NNT = 416.7).
- **Niyet Edilen Tedavi (ITT):** 1. aydan 17. aya kadar istikrarlı koruma.
- **Biyolojik Teori:** Kadınlarda aşılarla karşı daha güçlü doğuştan gelen bağışıklık ve yüksek 'Trained Immunity' yanıtı.



## Erkekler: Gecikmeli Etki

- **Per-Protokol (PP):** İstatistiksel olarak anlamlı koruma saptanmadı.
- **Niyet Edilen Tedavi (ITT):** Etki gecikmeli ortaya çıkıyor; ancak 17. ile 24. aylar arasında anlamlı risk düşüşü izleniyor (Minimum NNT = 232.6).

**Cinsel Dimorfizm:** Aşının immüno-biyolojik nöroprotektif etkileri cinsiyete göre değişkenlik göstermektedir. Kadınlar yüksek doza anında ve güçlü bir hücresel yanıt verirken, erkeklerde nörolojik kalkanın oluşması daha uzun sürmektedir.

# Senaryo Karşılaştırması: Aşılama Stratejilerinin Nöroprotektif Etki Süresi

## Senaryo A: 2 Yıllık Aşısız Dönem (Washout)



**Sonuç:** Geçmiş 2 yıl içinde aşılanmamış kişilerde, tek bir yüksek doz aşının etkisi çok kısa sürüyor (ITT'de sadece ilk 4 ay anlamlı koruma).

## Senaryo B: Sürdürülebilir (Mevsimsel) Aşılama



**Sonuç:** 3 yıl boyunca her sezon düzenli olarak yüksek doz aşılama durumunda, koruyucu immünolojik etki kümülatif olarak uzuyor.

**Klinik Özet:** Nörolojik kalkan kalıcı değildir. Korumanın maksimum seviyede kalması için yüksek doz influenza aşısının beyin bariyerini desteklemek üzere periyodik olarak tekrarlanması kritik öneme sahiptir.



## Veri Bütünlüğü Sınırları: Neden Sadece MCI Ölçülmedi?

### Klinik Sorun

Çalışmada MCI (Hafif Bilişsel Bozukluk) ölçüm sonuçları istatistiksel olarak tutarsız çıkmıştır.

### Gerçek Dünya Veri Açığı

Özel merkezler dışında, MCI teşhisi fatura (claims) veritabanlarına nadiren doğru kodlanır. Çalışmalar, birinci basamak hekimlerinin gerçek MCI vakalarının %92'sini veri sistemine girmeyi gözden kaçırdığını göstermektedir.

### Metodolojik Çözüm

Araştırmacılar, bu devasa kodlama hatalarının istatistiksel gürültüsünden kaçınmak için, klinik olarak çok daha net tanımlanabilen ve izlenebilen Alzheimer Demansı tanısına (ICD kodları + spesifik AD ilaçları) odaklanmıştır.

## Yüksek Antijen Yükü

Standart doz akciğerleri korumak için yeterli olsa da, beyin bariyerindeki inflamatuvar kaskadı kırmak için artırılmış antijen konsantrasyonuna (High-Dose) mutlak ihtiyaç vardır.

## Nörolojik Savunma Doza Bağımlıdır

## İnflamaging Müdahalesi

Grip aşuları sadece basit bir solunum yolu kalkanı değil; yaşa bağlı sistemik enflamasyon ile mücadelede proaktif bir geriatrik nöroloji aracıdır.

## Düzenli Yenilenme

Bu nöro-koruma tek seferlik bir aşı değil, yıllık olarak sürdürülmesi gereken dinamik bir immünolojik antrenmandır.



## Metodolojik Güçler

- **Aktif Karşılaştırıcı:** Aşısızlara karşı değil, standart doz alanlara karşı kıyas yapılarak sağlıklı yaşam tarzı önyargısı (healthy-vaccine bias) kırılmıştır.
- **İleri İstatistik:** Hedef Çalışma Emülasyonu (Target Trial Emulation) ve IPTW kullanılarak altın standart klinik deney koşulları başarıyla kopyalanmıştır.



## Çalışma Sınırları

- **Kısa Takip Süresi:** Alzheimer'ın on yıllar süren prelinik evresine kıyasla veritabanı takip süresi (3 yıl) görece kısadır.
- **Eksik Veriler:** İdari claims veritabanında mortalite (ölüm oranı) ve sosyoekonomik veriler eksiktir.
- **Yanlış Sınıflandırma:** Fatura verilerindeki kodlama hatalarından kaynaklı tanısal kaçaklar yaşanmış olabilir.

# Ana Çıkarım

65 yaş üstü yetişkinlerde, yüksek doz influenza aşısı, standart doza kıyasla ölçülebilir ve istatistiksel olarak anlamlı bir nöroprotektif avantaj sağlar.

## Biyobelirteç Doğrulaması

İdari claims verilerinin ötesine geçilip, amiloid/tau biyobelirteçleri ile uzun erimli klinik kohort çalışmaları yapılmalıdır.

## Mekanizma Keşfi

Gözlemlenen etkinin ne kadarının enfeksiyonun önlenmesinden, ne kadarının "Trained Immunity" modülasyonundan geldiği hücresel düzeyde ayrıştırılmalıdır.

## Klinik Politika Değişimi

Rutin yüksek doz aşılama, sadece bir kişi enfeksiyonu kontrol stratejisi olarak değil, geniş çaplı popülasyon bazlı demans önleme protokollerinin resmi bir parçası olarak değerlendirilmelidir.

**Grip aşısı dozu, sadece kışı değil, bilişsel geleceği de korur.**