

Küresel sağlık durumunun yönü: bir anlatı incelemesi ve iyileştirme için bütünleyici tıbbın dahil edilmesine yönelik öneri

George Vithoulkas^{1,2}, Seema Mahesh^{2,3,*}

1. University of the Aegean, Midilli, Yunanistan

2. International Academy of Classical Homeopathy, Alonissos, Yunanistan

3. Centre for Classical Homeopathy, Bengaluru, Hindistan

* **Haberleşme Yazarı** : Seema Mahesh, Centre for Classical Homeopathy, Bengaluru, Hindistan

E-mail: bhatseema@hotmail.com

ÖZ

Konvansiyonel tıp, geçtiğimiz yüzyılda önemli ilerlemeler kaydetmiş olmasına rağmen, kronik dejeneratif hastalıkların küresel yükü etkileyici bir şekilde artmaya devam etmiştir. Peki bir yüzyıl öncesine göre daha sağlıklı mıyız ? Bu yazı modern tıp altında küresel sağlık verilerinin aldığı yöne odaklanan bir anlatı incelemesidir ve PubMed, Google Akademik, DSÖ ve CDC veritabanları kullanılarak yürütülmüştür. Elde edilen çalışmalar, ek tarihsel verilerden de sağlanmıştır ve bunlar da incelemeye dahil edilmiştir. Bu kaynaklardan ortaya çıkan büyük resim, anlatı biçiminde sunulmaktadır. Tarihsel ve güncel tıp literatürü incelememiz, global nüfusun sağlık durumunda endişe verici bir kötüleşme olduğunu ve global sağlık durumunun, bulaşıcı hastalıklardan, ciddi nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar da dahil olmak üzere bağışıklık zayıflatıcı kronik durumlara doğru bir kayma olduğunu göstermektedir. Köklü sağlık sistemlerine sahip ülkeler, kronik dejeneratif hastalıkların yüküyle çok daha fazla karşı karşıyadır. Sağlık hizmeti yaklaşımının, insan sağlığının bütünselliğini dikkate almak yerine belirli noktalara odaklandığı görülmektedir. Sağlık alanındaki yenilikçi çalışmaların, bireyi çevresiyle birlikte bütünsel bir varlık olarak incelemeye odaklanmasını; ilaçların ve aşıların uzun vadeli etkilerini anlamak için kapsamlı araştırmalar yürütmesini öneriyoruz. İncelememizde ayrıca, sağlık ve hastalığı bütüncül olarak ele alan tamamlayıcı ve alternatif tıp sistemlerinin sağlık hizmetlerine entegre edilmesi önerilmektedir. Bu alandaki teorik bilimsel araştırmaların sınırlı kaldığı, ancak doğru uygulandığında insanlara fayda sağlayabilecek tamamlayıcı tıp sağlık alanındaki yeniliklere artan bir talep olduğu da vurgulanmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: küresel sağlık, sağlık durumu, zaman eğilimleri, coğrafi eğilimler, tamamlayıcı ve alternatif tıp

GİRİŞ

Tıp bilimi, robotik alternatiflerle tam organ değişiminin yakında gerçeğe dönüşebileceği noktaya kadar ilerlemiştir. Ancak, bu tür icatlara olan ihtiyaç, bulaşıcı olmayan ve kronik hastalıkların (BOH) [1] küresel yükünün artmasıyla tetiklenmiş ve şu soruyu gündeme getirmiştir: "Tüm bu gelişmelerden sonra, genel sağlık açısından gerçekten daha iyi bir durumda mıyız?"

Sağlık kavramını Dünya Sağlık Örgütü'nün [2] tanımının ötesine taşımak için Vithoulkas daha bütünsel bir bakış açısı sunmaktadır: "Sağlık, fiziksel bedende ağrıdan kurtulmak, bir iyilik durumuna ulaşmak; duygusal düzeyde tutkudan kurtulmak, bunun sonucunda dinamik bir dinginlik ve sakinlik durumuna ulaşmak; zihinsel alanda bencillikten kurtulmak, bunun sonucunda nesnel gerçekle tam olarak bütünleşmektir." [3].

Bu idealle ilgili olarak bugün birkaç on yıl öncesine kıyasla nerede durduğumuzu düşünmek, ileriye giden yolda daha doğru bir yaklaşım ile ilerlememize yardımcı olabilir.

ARAÇ VE YÖNTEMLER

İncelenen konu geniş kapsamlı olduğundan ve tarihsel tanımlayıcı kayıtların incelenmesini gerektirdiğinden, anlatısal bir inceleme yapılmıştır. Birincil odak noktası, küresel sağlığın modern tıp altında aldığı yöndür. Arama aşağıdaki alanlarda gerçekleştirilmiştir:

- Mevcut küresel hastalık yükü (GBD) ve ölüm oranı eğilimleri
- Tarihsel küresel hastalık yükü (GBD) ve ölüm oranı eğilimleri
- Farklı coğrafi bölgelerde tıbbi kapsam ve hastalık eğilimleri
- Başlıca ilaç keşifleri, kullanımı ve hastalıkların zaman içindeki eğilimleri
- Özel popülasyonlar, kabileler, geleneksel olmayan tıp kullanıcılarında hastalık eğilimleri

PubMed ve Google Akademik'te, müdahale ve popülasyonla ilgili anahtar kelimelerin çeşitli kombinasyonları kullanılarak arama yapıldı: küresel hastalık yükü, nüfusun sağlığı, sağlık eğilimleri, ilaç kullanımı, zamansal, antropojenik, maruz kalma, ateş düşürücüler, ağrı kesiciler, antibiyotikler, antidepresanlar, aşı, otoimmün hastalıklar, nörolojik hastalık, psikiyatrik hastalık, ruh sağlığı ve gecikmiş etkiler. Ayrıca, alınan çalışmaların referanslarının taranması, doğrudan aramada tanımlanmayan daha fazla konuyla ilgili tarihsel kaynak ortaya çıkardı. Çalışmaların dahil edilme kriterleri, güncel veya geçmiş sağlık istatistiklerinin bir açıklamasını veya sağlıkla ilgili senaryoların anlatımını gerektiriyordu. Coğrafi sağlık durumu açıklamalarını içeren makaleler de dahil edildi. Herhangi bir zaman kısıtlaması uygulanmadı ve yalnızca İngilizce dilindeki makaleler dahil edildi. Ayrıca, geçmiş ve coğrafi sağlık eğilimleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) veritabanlarından alındı. Toplam 94 kaynak incelendi ve belirlenen genel modeller bu çalışmada anlatımsal olarak sunuldu.

İNCELEME

Küresel Sağlıkta Dönüşüm

Modern ilaçların ortaya çıkmasından önce, bulaşıcı hastalıklar dünya çapında başlıca ölüm nedeniydi. Nüfus, enfeksiyonlardan ağır şekilde etkileniyor, yüksek bebek ölüm oranları ve önemli ölçüde daha kısa bir yaşam beklentisi söz konusuydu [4]. 1900'lerin başlarında, öncelikli ölüm nedenleri arasında solunum yolu enfeksiyonları, tüberküloz (TB), gastrointestinal enfeksiyonlar, kızamık, difteri, tifo ve frengi yer alıyordu.

Antimikrobiyaller 19. yüzyılın sonlarına doğru ameliyat sonrası ölüm oranını azaltmaya başlasa da, bulaşıcı hastalıklar 20. yüzyılın başlarına kadar ölüm istatistiklerinde baskın olmaya devam etti [5]. Verem yaygın ve oldukça ölümcül olmaya devam ederken, frengi 1930'larda en yüksek ölüm oranına ulaştı. Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde frengi, 1939'da yaklaşık 20.000

ölüme neden oldu [6]. Avustralya'da ise ölümlerin %10'u verem nedeniyle gerçekleşti. Hamile kadınların %10'unda frengi testi pozitif çıktı. Kızamık, difteri, gastroenterit ve kızıl hastalığı, 1911'de Avustralya'da doğan her 30 çocuktan birinin ölümüne yol açtı [7].

1928'de penisilinin ve 1943'te streptomisin keşfi, bulaşıcı hastalık kontrolünde bir dönüm noktası oldu ve 1950 ile 1970'ler arası antibiyotiklerin gelişiminde altın çağ olarak adlandırılan dönemi başlattı [6,8,9]. Bu atılımlar, özellikle sanayileşmiş ülkelerde enfeksiyon kaynaklı ölüm oranlarında keskin bir düşüşe yol açtı. Antibiyotik ve aşıların keşfinden bu yana yaşam beklentisi 29,2 yıl artmıştır [10]. 1997 yılına gelindiğinde, ABD'deki ölümlerin yalnızca %4,5'i enfeksiyonlara atfedilebiliyordu [4]. 2012 yılında, küresel ölümlerin yalnızca %25'i bulaşıcı hastalıklara atfedilebildi [11]. Ancak doğum kontrol hapının icadıyla körüklenen cinsel özgürlük, frengi için antibiyotiklerin çok fazla kullanılmasına ve bel soğukluğu gibi daha dirençli ve sinsi enfeksiyonların da artışına yol açtı [7]. Antibiyotik kullanımında dünya çapında patlayıcı bir artış yaşandı; Fransa, ABD, İspanya ve Yeni Zelanda gibi sanayileşmiş ülkeler bu konuda öncülük etti, son zamanlarda ise gelişmekte olan ülkelerde de aynı hız gözlemlendi [12].

Bugün, küresel çapta ilk 10 ölüm nedeni arasında bulaşıcı olmayan hastalıklar başı çekiyor [11].

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) verilerinin 1900'den 1960'a kadar çeşitli hastalıklar için zaman aralıklarına ilişkin analizi, aşağıdaki genel yorumlara yol açmaktadır [4].

- 1900'lerde başlıca ölüm nedenleri enfeksiyon temelli hastalıklar iken, 1940'larda kalp, kanser ve serebrovasküler hastalıklara kaydı ve bu durum 1960'larda da devam etti.
- 1945 ve 1960 yılları arasında verem, frengi, dizanteri, tifo, difteri ve diğer bulaşıcı hastalıklardan kaynaklanan ölümlerde ciddi bir düşüş yaşandı.
- Aynı dönemde, kardiyovasküler ve böbrek hastalıklarından kaynaklanan ölümlerde kademeli bir artış görüldü.
- 1900'de ölüm oranları orta düzeyde olan kötü huylu tümörler, 1960'a gelindiğinde çok yüksek seviyelere ulaştı.

19. yüzyılda diyabetes mellitus (DM) önemsizdi. ABD'deki Johns Hopkins Hastanesi, 1892'de hastaneye yatırılan 35.000 hastanın yalnızca 10'una DM teşhisi konduğunu kaydetmişti [13]. Günümüzde 529 milyon kişi DM ile yaşamakta ve bu da küresel nüfusun %6,1'ini oluşturmaktadır [14].

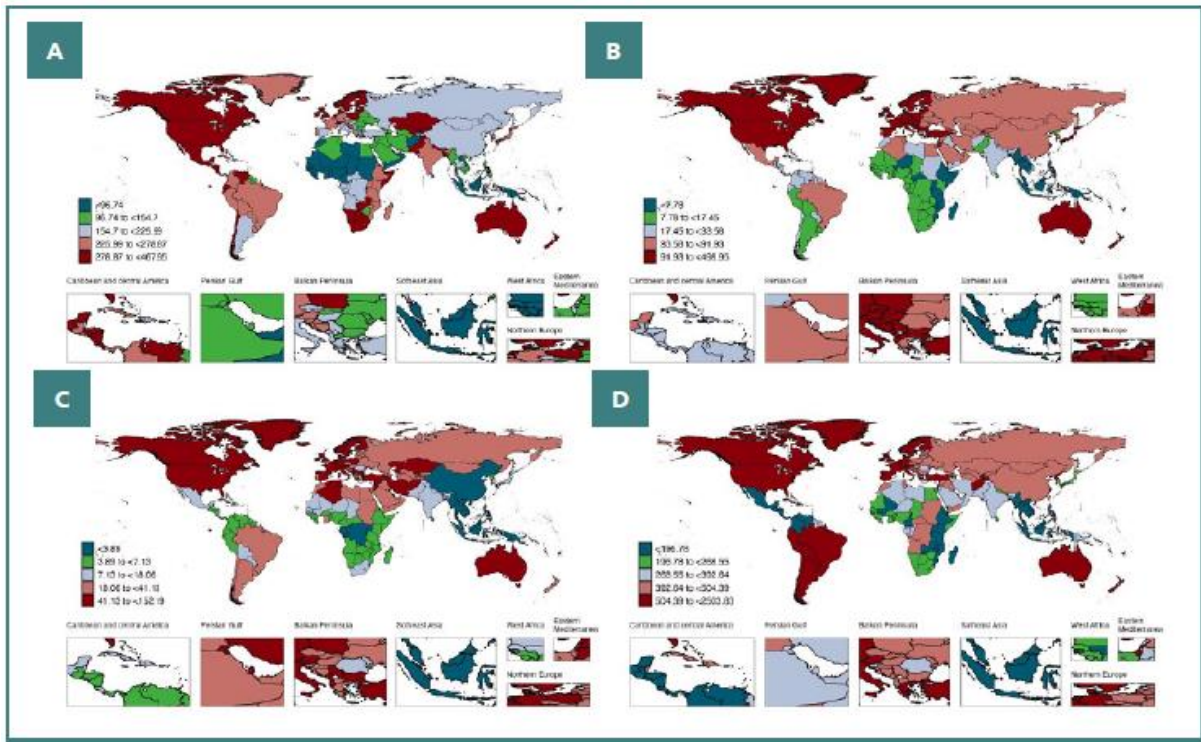
1900'lerin başlarında, o dönemde evrensel olarak ölümcül sayılan ve dolayısıyla insidansı doğrudan yansıtan Tip1 diyabetes mellitustan (T1DM) kaynaklanan ölüm oranları, gelişmiş ülkelerde 100.000'de 1,3 ila 3 arasında değişiyordu [15]. Buna karşılık, 2020 yılına gelindiğinde küresel insidans 100.000 kişide 15'e, yaygınlık ise %9,5'e (95% CI, 0,07-0,12) yükselmişti. Özellikle, küresel nüfusun yalnızca %17'sini oluşturmalarına rağmen, tüm vakaların yaklaşık %49'u gelişmiş ülkelere bildirilmiştir [16]. Bu durum daha yakından incelendiğinde, ekonomik kalkınmanın ve artan sağlık hizmeti kapsamının rolü, nüfusun sağlığı üzerinde paradoksal bir etkiye sahip gibi görünmektedir ve bu da, gelişigüzel ilaç kullanımının bu dönüşümde önemli bir faktör olduğunu göstermektedir.

Düşük gelirli ülkeler, bugün T1DM yaygınlığı açısından ilk 20 ülke arasında yer almamaktadır [17,18]. Çevresel etkiye çarpıcı bir örnek, T1DM'ye benzer genetik bir yatkınlığa sahip olan Finlandiya ve Rusya'nın Karelya bölgesindeki birbirine komşu nüfuslardan kayda geçmiştir. Önemli ölçüde daha iyi sağlık hizmetlerine sahip olan Finlandiya nüfusu, Rus nüfusa kıyasla T1DM insidansında 6 kat artış göstermiştir [19,20]. Benzer şekilde, İsveç'e diğer ülkelerden göç eden ailelerin çocukları, düşük riskli nüfuslardan gelmelerine rağmen, kendi ülkelerindeki akranlarına göre T1DM geliştirme risklerinin daha yüksek olduğunu göstermektedir [21]. Bu keskin vaka artışı, gelişmiş ülkelerde 19. yüzyılın ortalarında başlamış ve benzer bir "yakalama" modelinin, kamu sağlığı altyapısı ve ekonomik koşullar iyileştikçe gelişmekte olan ülkelerde de ortaya çıktığı görülmüştür [13,15]. Örneğin, bir zamanlar Sahra altı Afrika'da nadir görülen hipertansiyon ve diabetes mellitus, artık endemik seviyelere ulaşmaktadır [22].

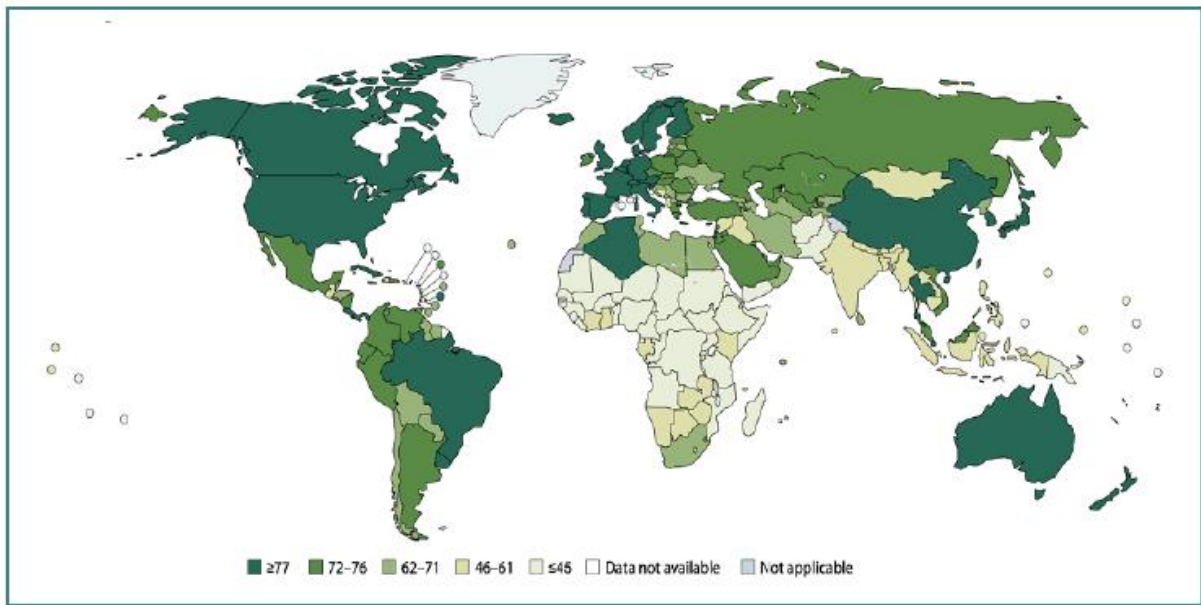
Birkaç on yıl öncesine kıyasla, küresel nüfusun önemli bir kısmı şu anda %11-21 olarak tahmin edilen otoimmün hastalıklardan muzdariptir [23]. Omron'un epidemiyolojik geçiş modeline göre, bu geçişin hastalıkları, insan yapımı hastalıklar olarak sınıflandırılabilir, çünkü otoimmün hastalıklar, artan ilaç ve aşı kullanımıyla birlikte, öncelikle sanayileşmiş dünyanın bir sorunudur [24]. Sistematik bir inceleme, son otuz yılda bu hastalıkların yıllık görülme sıklığında $19,1 \pm 43,1$ 'lik net bir artış kaydetmiştir. Romatizmal, endokrinolojik, gastrointestinal ve nörolojik otoimmün hastalıklar sırasıyla %7,1, %6,3, %6,2 ve %3,7 oranında artmıştır [23].

ABD nüfusunda, otoimmünitenin spesifik olmayan bir biyobelirteci olan antinükleer antikorların (ANA) yaygınlığı, 1988 ile 1998 yılları arasında, obezite veya sigara ve/veya alkol tüketiminden bağımsız olarak, %11'den (95% CI, 9,7-12,6) 2011 ile 2015 yılları arasında %16,1'e (95% CI, 14,4-18,0) yükselmiştir (eğilim için $P < 0,0001$), [25]. Romatoid artrit insidansı, 1990 ile 2017 yılları arasında küresel olarak %7,4 artmış ve en yüksek insidans ve yaygınlık Birleşik Krallık'ta bildirilmiştir [26]. En yüksek kaliteli sağlık sistemlerinden birine sahip olduğu düşünülen Finlandiya'da, çölyak hastalığının insidansı, önceki yirmi yıla kıyasla 2001 yılına kadar iki katına çıkmıştır [27]. Kadınlarda önemli bir ölüm nedeni olan sistemik lupus eritematozus (SLE), küresel çapta bir artış göstermiş olup, özellikle yüksek gelirli ülkelerde yaygınlık oranının 100.000'de 5,14 (95% GA, 1,4-15,13) olduğu tahmin edilmektedir [28]. Amerika Birleşik Devletleri'nde SLE insidansı 100.000'de 3,32'den (1976-1988) 100.000'de 6,44'e (2009-2018) yükselmiştir [29].

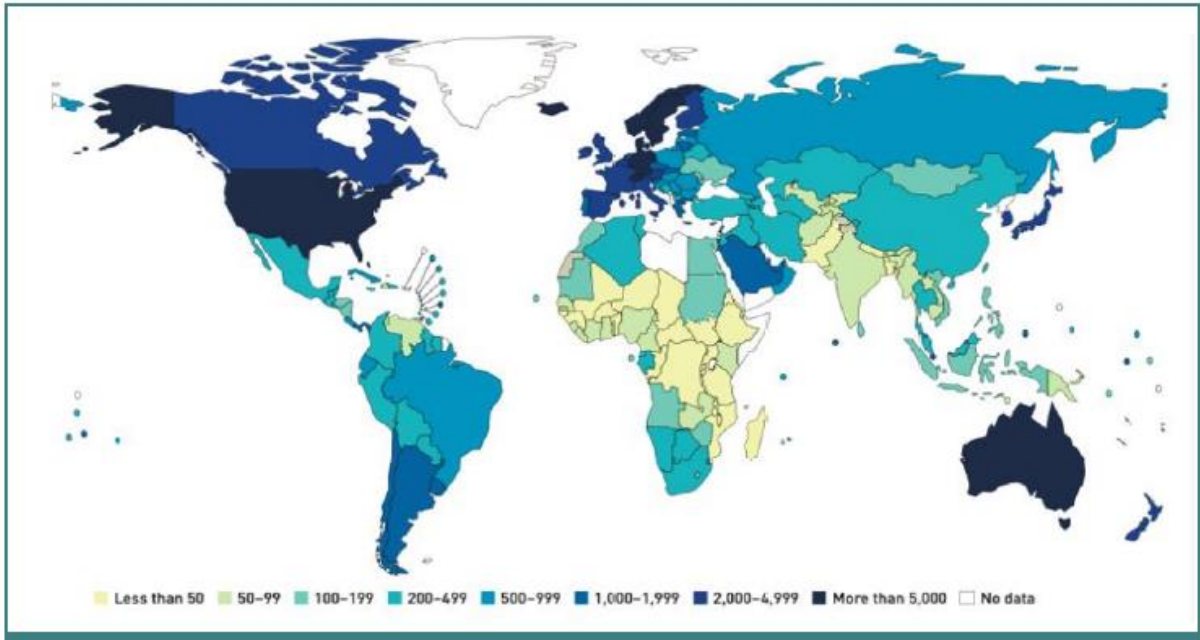
Şekil 1 [30], dört yaygın otoimmün hastalığın son dağılım modelini göstermektedir. Bu modeller, küresel sağlık harcamaları ve sigorta kapsamı haritalarıyla (Şekil 2 ve 3) karşılaştırıldığında, net bir eğilim ortaya çıkmaktadır: daha yüksek tıbbi harcamalara ve sağlık hizmetlerine daha geniş erişime sahip ülkelerde otoimmün hastalıkların yaygınlığı daha yüksektir [31,32]. BRICS ülkelerinde (Brezilya, Rusya, Hindistan, Çin ve Güney Afrika), artan ekonomik kalkınmaya, sedef hastalığı, multipl skleroz (MS), SLE ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) gibi otoimmün ve inflamatuvar rahatsızlıklarda belirgin bir artış eşlik etmiş ve vakalar orantısız bir şekilde kentsel nüfusta yoğunlaşmıştır [33]. Benzer bir eğilim, Sahra Altı Afrika'da da görülmektedir; burada, bulaşıcı olmayan hastalıklara (NCD) atfedilebilen toplam Engellilik Ayarlı Yaşam Yılı (DALY) 1990'da %67'lik bir artış ile 90,6 milyondan 2017'de 151,3 milyona çıkmıştır [34].



Şekil 1. (A) Romatoid Artrit, (B) İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları, (C) Multipl Skleroz ve (D) Sedef hastalığının yaşa göre standardize edilmiş yaygınlık oranlarını gösteren dünya haritası.



Şekil 2. 2017 Küresel sağlık hizmeti kapsam haritası



Şekil 3. 2017 ABD Doları cinsinden sağlık harcamaları

Ancak bugün, yalnızca metabolik ve endokrin bozukluklar gibi nispeten basit kronik hastalıklarla değil, aynı zamanda nörodejenerasyon, bağışıklık sistemi bozukluğu ve psikolojik rahatsızlıklarla karakterize ciddi hastalıklarla da karşı karşıyayız [35-37].

Tarihsel olarak, psikiyatrik hastalıklar nadirdi ve genellikle beyin tümörleri veya kronik alkolizm gibi açık tıbbi nedenler ile ikincil olarak ortaya çıkıyordu. 19. yüzyılın ortalarına kadar Büyük Britanya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde görülme sıklığı yaklaşık 1.000 kişide 1 olarak sabit kalmıştı [38]. Bununla birlikte, 1990 ile 2019 yılları arasında, ruhsal bozuklukların küresel yükü 80,8 milyondan 123 milyon DALY'ye [39] yükseldi ve bu dönemde tek başına anksiyete bozuklukları %50 arttı [40]. Şizofreni de benzer bir seyir izledi; özellikle Amerika Birleşik Devletleri ve Avustralya gibi yüksek gelirli ülkelerde yaygınlık %65, görülme sıklığı ise %37,11 arttı [40,41]. Şekil 4'te gösterildiği gibi, psikiyatrik bozukluklar, otoimmün hastalıklarda gözlenen aynı örüntüyü göstermekte ve sağlık harcamalarının ve ekonomik kalkınmanın daha yüksek olduğu ülkelerde daha yüksek yaygınlık göstermektedir [40]. Örneğin, şizofreni insidansı Nijerya'da yalnızca %0,1 iken Kanada'da %8,6'dır [40]. Benzer şekilde, Hindistan'da akıl sağlığıyla ilişkili DALY'ler (yaşam boyu bakım) 1990'da %2'den (%95 GA 2,0-3,1) 2017'de %4,7'ye (%95 GA 3,7-5,6) yükselmiştir [42].

Otizm yaygınlığı, 1996'da 10.000 doğumda 4 ila 5'ten, son zamanlarda 10.000 doğumda 14,9 ila 34'e yükselmiştir; bu durum yalnızca tanı artışına atfedilemez [43]. Benzer şekilde, küresel dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ilaçlarının tüketimi, yüksek ve düşük gelirli ülkeler arasında çarpıcı farklılıklarla yıllık tahmini %9,72 (95% GA, +6,25%, +13,31%) oranında artmıştır. 2019 yılında, yüksek gelirli ülkeler, 1.000 kişi başına günlük 6,39 tanımlanmış doz (DDD/TID) (95% GA, 4,63-8,84) olarak birleştirilmiş bir tüketim oranı bildirmiştir; bu oran, düşük ve orta gelirli ülkelerde yalnızca 0,02 DDD/TID'dir (95% GA, 0,01-0,05) [44]. Amerika Birleşik Devletleri'nde, ergenlik dönemindeki psikotropik ilaç kullanımı 1987 ile 1996 yılları

arasında iki ila üç kat artmıştır; bu eğilim Norveç ve Danimarka'da da görülmektedir [45]. Benzer şekilde, 2018 yılında, yüksek gelirli ülkelerde semptomatik demans ilaçlarının tüketimi, 1.000 kişi başına günlük 3,88 ila 5,04 DDD arasında değişirken, düşük gelirli ülkelerde bu oran, 1.000 kişi başına günlük 0,094 ila 0,396 DDD gibi önemli ölçüde düşük bir seviyede kalmıştır [46].

Amyotrofik lateral skleroz (ALS), MS ve Alzheimer hastalığı (AD) gibi hastalıklar da giderek yaygınlaşıyor. MS'in yaygınlığı 1961'de 100.000'de 24'ten 2006'da 100.000'de 230'a yükseldi. En yüksek insidans Norveç'teydi ve soğuk ortamın neden olduğu belirgin bir enlem eğimi yoktu [47]. Alzheimer hastalığının insidansı 1907 ile 1911 arasında yaklaşık 40 kat arttı. 2005 yılına gelindiğinde, tanı her yedi saniyede yeni bir vaka sıklığında ortaya çıkıyordu [48]. Bu, yalnızca uzayan yaşam süresine bağlanamazdı, yaşlılık öncesi vakalar da artmıştı [48]. AD veya benzeri demans, 1980'lere kadar gelişmekte olan ülkelerde bilinmiyordu. 1957 ile 1990 yılları arasında 65 yaş ve üzeri 350.000 kişiden oluşan Nijeryalı bir kohort araştırmanın hastane kayıtlarında hiçbir vaka bildirilmemiştir. Buna karşılık, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki genetik olarak benzer popülasyonlar önemli bir başlangıç insidansı göstermiştir; son tahminler, Nijeryalılar arasında AD prevalansını %1,41, Afrikalı Amerikalılar arasında ise %3,69 olarak belirlemiştir. [48,49]. 1985'ten önce Hindistan ve Batı nüfusundan alınan beyin örneklerinin mikroskopik slaytlarını karşılaştıran bir çalışma, Hindistan örneğinde "karışıklık" (AD'nin özelliği) içeren slaytlar bulmamış, ancak Batı nüfusunun %15'inde bu tür slaytlar bulunmuştur [48].

Son zamanlarda enfeksiyonların yapısı da değişime uğramıştır. Hayatta kalma doğal seçim temeline dayalı salgınlar, kişilerde kanserli değişikliklere veya nörolojik bozukluklara yol açan sürüncemede kalan yapılara dönüşmüştür.

Bu durum, özellikle, akut enfeksiyonlardan bulaşıcı olmayan hastalıklara epidemiyolojik geçişin hâlâ devam ettiği gelişmekte olan ülkelerde geçerlidir. Kanserlerin başlıca bulaşıcı nedenleri olan Hepatit B (HBV), H pylori (HPy) ve İnsan papilloma virüsü (HPV), düşük ve orta gelirli ülkelerde yaygındır. Gelişmiş ülkelerde ise hastalık birkaç on yıl önce durağanlaşmış ve şu anda gerileme sürecindedir [50]. Hijyen ve sanitasyon eksikliğinden kaynaklanan bu enfeksiyonlar kronik organ hasarına neden olur. HPV, cinsel yolla bulaşan en yaygın enfeksiyondur ve insanların en az yarısı kansere neden olabilen bu yüksek riskli virüs türüyle enfektidir [51]. Mide kanserine neden olabilen bir bakteri olan HPy, bazı popülasyonlarda (yaklaşık 4,4 milyar kişi) %70'e kadar yüksek bir yaygınlığa sahiptir. Bununla birlikte, bu bakterinin en yüksek görülme insidans oranına sahip olan Afrika nüfusunun hala en düşük kanser oranına sahip olduğu unutulmamalıdır [52]. Bu durum, bağışıklık sisteminin bu popülasyonda hala korunduğunu göstermektedir.

Asya, HBV kaynaklı DALY'lerin %75,3'ünü oluştururken, onu Afrika takip etmektedir (11,55). Bu azalma eğilimi, yaygın aşılama atfedilmektedir. Ancak, aşılamanın etkisi yalnızca çocuklarda belirgindir ve yetişkinlerdeki azalma, evrensel aşılamanın etkisi görülmeden önce de meydana gelmiştir [53]. Ayrıca, HBV hastaları üzerinde otuz yılı aşkın süredir yapılan araştırmalar, yeni hastaların daha az veya hiç saptanamaz viral yüke sahip olma eğiliminde olduklarını, ancak hepatosellüler karsinom için daha yüksek bir riske ve daha fazla karaciğer ve böbrek komorbiditesine sahip olduklarını göstermiştir [54]. Bu olgular, önlenabilir ve kolayca tedavi

edilebilir enfeksiyonlardan daha derin, tedavisi daha zor rahatsızlıklara doğru ilerleyen değişimi göstermektedir.

BU DEĞİŞİMDE İLAÇLARIN ROLÜ

İlaçlar bu geçişte önemli bir rol oynamıştır. 2000 ile 2015 yılları arasında küresel antibiyotik kullanımında %65'lik bir artış meydana gelmiştir [55]. Sonuç olarak, 70'lerin başında fark edilmesine rağmen, antibiyotik direnci bugün de dünyayı etkilemeye devam etmektedir [12]. Dirençli enfeksiyonlar yüksek ölüm oranlarına neden olur ve önemli sayıda enfeksiyonun artık tedavi edilemeyeceği korkusu da ayrı bir gerçektir [9,56]. Afrika'da, Yaws hastalığının penisilinle ortadan kaldırılması, nüfusu frengiye daha duyarlı hale getirmiştir [57]. 1950'lerde tüberküloz tedavisinin yaygın olarak uygulanmasından önce bile tüberküloz kaynaklı ölümlerde önemli bir düşüş yaşanmıştır. Bu düşüş, tarama, sanitasyon, beslenme ve eğitim gibi halk sağlığını korumaya yönelik önlemlere atfedilmiştir [35] ve bu ilaçların gerçek rolü sorgulanmıştır.

Antibiyotiklerin etkisi, sağlıklı bağırsak mikrobiyotasına müdahale ettikleri için antibiyotik direnci sorunundan çok daha kapsamlıdır. Yaşamın ilk yılında antibiyotiklere maruz kalan çocuklarda alerji, astım ve obezite riski önemli ölçüde daha yüksektir. Genetik olarak duyarlı bireylerde DEHB ve psikiyatrik bozukluklar gibi nörogelişimsel bozukluklar da bu tür maruziyete atfedilmektedir [58]. Tek bir antibiyotik kullanımı bile depresyon ve anksiyete riskini önemli ölçüde artırmıştır [OR = penisilinler için 1,23 (1,18, 1,29), kinolonlar için 1,25 (95% CI, 1,15-1,35)], tekrarlanan kullanımlarla bu oran daha da artmıştır [OR = penisilinler için 1,40 (1,34, 1,46) ve kinolonlar için 1,56 (1,46, 1,65)] [59]. Ergen farelerin antibiyotiklere maruz kalması, anksiyeteye ilişkili bir gen ifadesi değişikliğine neden olduğu görülmüştür [58].

Bu tür istenmeyen etkiler diğer ilaçlarda da görülmektedir. Beynin miliyer sklerozu (AD), 1889'daki grip salgını ve 1918'deki İspanyol gribi salgınından sonra önemli ölçüde artmıştır. Bu salgınlar sırasında fenasetin kullanan hastalarda bilişsel bozukluk gözlemlenmiştir. Ancak, geleneksel ilaçlara sınırlı erişimi olan gelişmekte olan ülkeler bundan uzak kalmıştır [48]. Enfeksiyonlar sırasında ateşi kontrol altına almak için rutin ateş düşürücü kullanımı da aynı şekilde güçlü bir şekilde sorgulanmıştır [60]. Asetaminofene maruz kalma ile alerjik rinit, ritiyal no-konjunktivit, astım ve egzama insidansı arasında pozitif bir korelasyon ve doz bağımlılığı bulunmuştur [OR = 1,54 (1,41-1,69)] [61]. Otizm riski, muhtemelen ilacın oluşturduğu oksidatif stres ve nörotoksositeye ve enfeksiyonlar sırasında ateşin düşmesine (bebeklerde IL-6 salınımını engelleyerek normal beyin gelişimini etkilemesi) atfedilen asetaminofen kullanımıyla ilişkili görünmektedir [43, 62, 63].

Bir çalışma, daha sonra IBD geliştiren hastaların, tanıdan önceki beş yıl boyunca sağlık hizmeti kullanımında, özellikle acil servislere, pratisyen hekimlere ve gastroenterologlara yapılan başvurularda giderek yükselen bir artış olduğunu gözlemlemiştir. Ayrıca, Crohn hastalığı (CD) ve belirsiz kolit, antibiyotiklerin, steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçların (NSAID'ler), proton pompası inhibitörlerinin (PPI'ler) ve etanerseptin daha önceki kullanımının önemli ölçüde artmasıyla ilişkilendirilmiştir [64].

Modern sağlık hizmetlerini dönüştüren bir diğer önemli faktör de aşılardır. Aşılar, bazı bulaşıcı hastalıkları ortadan kaldırmış [10] ve diğer birçok hastalığın şiddetini ve görülme sıklığını önemli ölçüde azaltmıştır. Bununla birlikte, giderek artan bir ilgi, bunların uzun vadeli

ve ince potansiyel etkilerine yönelmiştir. Aşılar, tüm alıcılarda koruyucu bağışıklık sağlamak üzere tasarlanmış olsa da, bireysel yanıtlar genetik, eşlik eden hastalıklar ve diğer sağlık faktörlerindeki farklılıklar nedeniyle etkileri büyük ölçüde değişiklik gösterebilir [65].

Alerjilerin yaygınlığının artmasıyla, genellikle ulusal aşılama programlarına tabi tutulan yaş grubundaki ilişki çarpıcıdır [66,67], ancak aşılamadan en yaygın olumsuz etkisi otoimmünitenin aktivasyonudur. Guillain-Barré Sendromu, RA, SLE, MS, akut/kronik transvers miyelit, Behçet hastalığı, Raynaud sendromu, DEHB ve otizm, aşılamayla ilişkilendirilen hastalıklardan bazılarıdır [68,69].

Daha yüksek kızamık IgG titresini (MMR'den), beyin otoantikorlarıyla ilişkilendirilmiştir ve bu da otoimmün indüksiyon fenomenini göstermektedir. MMR'den sonra regresyon gösteren çocuklarda, ileokolonoskopide kronik viral enfeksiyonun bir işareti olan lenfonodüler hipertrofi bulunmuştur. Bu, MMR'nin inflamatuvar bağırsak sendromunu tetikleyerek otizme neden olduğu anlamına gelir [70].

Otizmlili çocukların ebeveynlerinin %40'ı, çocuklarının aşılamadan sonra regresyon gösterdiğini bildirmektedir [43]. Yenidoğan döneminde hepatit B aşısı (HBV) alan erkek çocuklarda, yaşamın ilk ayından sonra aşılanan veya aşılanmayan çocuklara kıyasla otizm görülme riski üç kat daha yüksektir [71]. Aşı Yan Etki Kayıt Sistemi (VAERS) tarafından yürütülen bir çalışma, HBV aşısından farklı otoimmün ve nörolojik hastalıklar geliştirme açısından önemli bir olasılık oranı bulmuştur (Tablo 1) [72].

Tablo 1. HBV'yi takiben görülen ciddi advers olaylar. VAERS'den prospektif vaka kontrol çalışması:

Hasatalık	OR (95%CI)	P
MS	5.2 (1.9, 20)	<0.003
Optik nevrit	14 (2.3, 560)	<0.0003
Vaskülit	14 (2.3, 560)	<0.0003
Artrit	2.01 (1.3, 3.1)	<0.0003
Alopesi (Kellik)	7.2 (3.2, 20)	<0.0001
Lupus	9.1 (2.3, 76)	<0.0001
Romatoit artrit	18 (3.1, 740)	<0.0001
Trombositopeni	2.3 (1.02, 6.2)	<0.04
Bu veriler tetanos aşısıyla karşılaştırılmıştır. OR (Odds ratio): olasılık oranı; P < 0,05 anlamlı kabul edilir		

Benzer şekilde, başka bir çalışmada, endeks tarihinden üç yıl önce HBV aşısı olan kişilerde aşı olmayanlara kıyasla MS gelişimi olasılık oranı için OR 3,1 (95% CI, 1,5-6,3) bulunmuştur [73].

Ayrıca, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 1976 toplu grip aşılama kampanyasının ardından Guillain-Barré sendromu (GBS) riskinde artış bildirilmiştir; bu kampanyada vaka sayısı dört ila sekiz kat artmıştır [74]. Ayrıca, İsveç ve Finlandiya toplumlarında AS03 adjuvanlı H1N1 aşısının

uygulanmasından sonra narkolepsi vakalarında bir artış gözlemlenmiştir [65]. HPV aşısı, rahim ağzı kanseri yükünü önemli ölçüde azaltmaya yardımcı olmuştur [75], ancak birçok kronik dejeneratif hastalıkla ilişkilidir. Dörtlü HPV aşısı, Hashimoto hastalığı riskinin artmasına neden olmuştur [76]. Başka bir büyük çalışmada, aşılamadan sonra SLE için olasılık oranı OR değerinin 7,626 (95% CI, 3,385 – 19,366) olduğu ve başlangıç süresinin aşılamadan sonraki 3 ila 37 gün içinde olduğu bulunmuştur. [76] Akut yaygın ensefalit ve MS ve nöromiyelit optika gibi merkezi sinir sisteminin diğer demiyelinizan hastalıklarının aşıdan sonraki birkaç gün içinde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Antifosfolipid sendromu, primer over yetmezliği, otoimmün nöromiyotoni, Henoch Schonlein purpura, kutanöz vaskülit, otoimmün hepatit, Kikuchi-Fujimoto hastalığı, serebellar ataksi, eritema multiforme, immün aracılı trombositopenik purpura, lineer IgA büllöz dermatoz ve postural ortostatik taşikardi sendromu (POTS) HPV aşılmasının bir sonucu olarak bildirilmiştir [76,77].

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, okul devamı için gerekli olan mevcut aşı programının nörogelişimsel bozukluklar (NDD) riskinin artmasıyla ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Çalışma, aşılamayla ilgili tek bir uygulamanın bile otizm spektrum bozukluğu riskinin 1,7 kat artmasıyla ilişkili olduğunu bulmuştur. Bu çalışma, aşılanmış prematüre çocukların %39,9'unun, aşılanmamış prematüre çocukların ise %15,7'sinin NDD'ye (nörogelişimsel bozukluklara) sahip olduğunu gösterdiği için oldukça önemli bir çalışmadır. Yazarlar, mevcut aşı programının birden fazla NDD türüne katkıda bulunabileceği sonucuna varmış ve bu konuda daha fazla çalışma yapılmasını talep etmişlerdir [78]. Gelişmiş ülkelerde yapılan bir çalışma, yenidoğan aşı dozu sayısının, yenidoğan ölüm oranı ($r = 0,34$, $P = 0,017$), bebek ölüm oranı ($r = 0,46$, $P = 0,008$) ve beş yaş altı ölüm oranı ($r = 0,48$, $P = 0,004$) ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur [66, 67]. Yenidoğan aşı zorunluluğu olmayanlara kıyasla sadece iki doz yenidoğan aşısında anlamlı bir fark görülmüştür (1,28/1000 canlı doğum, $P < 0,002$). Ayrıca, aşılanmış çocukların aşılanmamış çocuklara göre daha yüksek hastaneye yatış oranlarına sahip olduğu da gözlemlenmiştir. Ani bebek ölüm sendromu (ABÖS) ise yapılan farklı türlerdeki aşılamalar ile ilişkilendirilmiştir [66,67].

Çeşitli çalışmalarda COVID-19 aşılmasının ardından yeni otoimmün veya inflamatuvar durumların örnekleri tanımlanmıştır. Bunlar arasında Graves hastalığı, romatoid artrit, palindromik romatizma, erişkin başlangıçlı Still hastalığı, poliarteritis nodosa, sistemik lupus eritematosus, polimiyalji romatika, otoimmün trombositopeni, Guillain-Barré sendromu (GBS), IgA nefropatisi, Bell felci, nöbetler, akut ve kronik transvers miyelit, akut dissemine ensefalomyelit, serebral venöz sinüs trombozu, inme ve diğerleri yer almaktadır [68,69,79]. Yakın tarihli bir çalışmada, COVID-19 aşılmasının ardından depresyon, anksiyete, dissosiyatif ve stresle ilişkili bozukluklar, somatoform durumlar ve uyku bozukluklarının kümülatif insidansında önemli bir artış bildirilmiştir [80]. Çok büyük bir COVID-19 aşılama kohort çalışmada 13 durum için gözlenen ve beklenen oranlar hesaplandı. Bu çalışmada, GBS, akut yaygın ensefalit, miyokardit ve perikardit, mRNA ve adenovirüs vektör aşılamalarını takiben beklenen yan etkilere kıyasla önemli bir artış gösterdi [81]. Tüm bu hastalıklar, yaşam kalitesini ciddi şekilde düşürme bile, yaşamı tehlikeye atmaktadır.

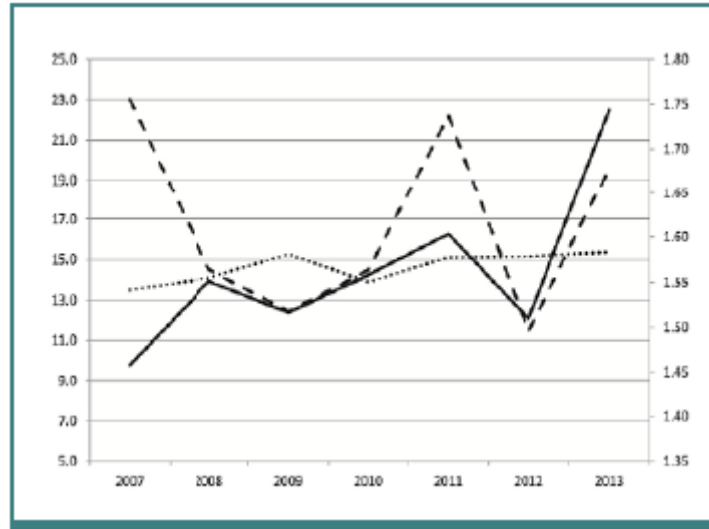
İnsanların geleneksel tıbbı karşı temkinli olduğu Hindistan kırsal bölgeleri ilginç gözlemler sunmaktadır. Amarakantak bölgesi geleneksel bitkileriyle bilinir ve insanlar geleneksel tıp

hizmetlerine genellikle başvurmazlar. Bulaşıcı olmayan hastalıklar burada da artmıştır, ancak çoğunlukla basit kronik hastalıklar (sırt ağrısı, kas-iskelet sistemi sorunları), yetersiz beslenme ve alkolizmden kaynaklanmaktadır. Otoimmün, metabolik, kardiyovasküler, böbrek ve diğer benzer hastalıklar açısından, bu nüfus komşu kentlerin sakinlerinden daha sağlıklıdır [82]. Bu durum, Hindistan'daki çoğu kabile topluluğu için de geçerlidir. Dünya yerli halkının üçte biri Hindistan'da yaşamaktadır ve çoğunlukla bitkisel ve alternatif tıp uygulamaktadırlar. %41 okuryazarlık ve %56 aşılama oranıyla, halk sağlığı hizmetlerinden yararlanma oranları en iyi ihtimalle temel düzeydedir. Bu insanlar hala enfeksiyonlara yakalanabilmekte ve küresel bulaşıcı olmayan hastalık yüküne katılmamaktadır [83]. Batı Hindistan'da deve çobanlığı yapan bir kabile olan Raikas, o bölgenin geri kalanındaki nüfusa benzer bir diyabet genine sahip olmasına rağmen, tek bir Tip 1 Diyabet vakası bile kaydedilmemiştir. Bu kabile geçimini develere borçludur, yerel bitkisel ilaçları kullanır ve diğer vatandaşları gibi geleneksel tıp kökenli kamu sağlığı hizmetlerine erişemezler [84].

Yerli Amerikalılar, genel ABD nüfusuna kıyasla tüberküloz gibi bulaşıcı hastalık oranlarında daha yüksek oranlarda yaşamaya devam etmektedir [85]. Geleneksel tarım yöntemlerinin devam ettiği Amişler gibi çiftçilik topluluklarındaki çocuklarda, Amiş olmayan çocuklara kıyasla önemli ölçüde daha düşük astım görülme sıklığı vardır. İneklere, samana, yemlere, hayvan gübresine ve işlenmemiş süte maruz kalmanın alerjilere karşı koruyucu bir etkisi olsa da, Amişler geleneksel tıp yerine tamamlayıcı ve alternatif tıbbi tercih etmektedir. Amiş çocuklarının yalnızca %45'i aşılanmış olup, nüfuslarının %59'undan fazlası her türlü aşıyı reddetmektedir [86,87]. Avustralya'da Aborjin çocuklar, üst solunum yolu enfeksiyonları, uyuz ve cilt yaralarından daha fazla etkilenmektedir ve Aborjin olmayan çocuklara kıyasla enfeksiyonlar nedeniyle hastaneye yatırılma olasılıkları daha yüksektir [88]. Kamu sağlık hizmetlerini kullanım oranları da düşüktür. Bu veriler, geleneksel tıp kullanmayan popülasyonların hala önlenabilir bulaşıcı hastalıklardan muzdarip olabildiğini ve bulaşıcı olmayan hastalıklardan daha az etkilendiğini göstermektedir.

HASTALIKLARI DAHA DERİNE İTEN OLASI MEKANİZMALAR

Birçok çalışma, yukarıdaki olguların yalnızca zamansal ilişkiler olmadığını, geleneksel tıbbi yaklaşımlar nedeniyle ortaya çıktığını göstermiştir. Bir enfeksiyondan sonra otoimmünitinin tetiklenmesinin, otoimmüniteye genetik yatkınlık ve parasetamolün siklooksijenaz enzimlerini inhibe ederek prostaglandin sentezini inhibe ederek potansiyel olarak aracılık eden bir rol oynadığı inflamatuvar yanıtın bir kombinasyonundan kaynaklandığı belirlenmiştir. Litvanya'da, parasetamol satışları ile Tip 1 diyabet insidansı arasında zamansal bir ilişki gözlemlenmiş ve yazarlar ayrıca süt ürünleri tüketiminin olası bir kofaktör olduğunu öne sürmüşlerdir (Şekil 5) [89].



Şekil 5. Litvanya'da 2007-2013 yılları arası, 0-4 yaş arası çocuklarda Tip1DM'nin zaman ile ilişkisinin şematik gösterimi (100.000 nüfus için, düz çizgi), parasetamol satışları (DDD/1000/gün, mono dozlar 80-300 mg, kesikli çizgi) - sağ eksen, süt tüketimi (kişi başına kg, noktalı çizgi, 20 kat küçültülmüş) - sol eksen 2007-2013 yılları çizelgesi

Bazı enfeksiyonlar, Th1 lenfosit yanıtını (etkili bir inflamatuvar yanıt) tetikleyerek alerjilere karşı koruma sağlar ve Th2'yi (kronik inflamasyonun tipik bir özelliği) engeller [90]. Bu nedenle, mantıksal olarak, akut inflamatuvar yanıt engellenirse, kronik inflamatuvar durumlardan korunmanın kolaylaştırılamayacağı sonucuna varılır.

Hepatit A, RSV, S typhi, BCG ve diğer yaygın bulaşıcı bakterilerle enfeksiyon, alerji ve otoimmün hastalıkların gelişimine karşı önemli bir koruyucu etki göstermiştir [90]. Ancak, enfeksiyonların otoimmüniteyi de tetiklediği bilindiğinden, bu bulgular belirsizdir [90].

Sonucu belirleyen, konakçı ve patojen, genetik ve bağışıklık sistemleri arasında hassas bir etkileşim var gibi görünmektedir.

"Hastalıkların sürekliliği teorisi" bu olguya bütünsel bir açıklama getirir [91]. Hastalıkların bir kişinin yaşamı boyunca bir süreklilik oluşturduğunu belirtir. Temel sağlık, genetik ve ebeveyn psikolojik durumu tarafından belirlenirken, daha sonraki yaşam tarzı, hastalıklar için benimsenen tedaviler ve kişinin yaşadığı stresten etkilenir. Bu bağlamda terapötik ajanların rolü önemlidir. Özellikle akut bulaşıcı hastalıkların baskılanması, subakut bir inflamasyon durumuna yol açar ve sonunda kişinin yatkın olduğu kronik inflamatuvar hastalığı tetikler. Aynı durum, bağışıklık sistemi aşılarla strese girdiğinde de olur. Bu teori, diğer teorilerde ve yerleşik kanıtlarda destek bulmaktadır. İmmünolojik çalışmalar, akut inflamasyon sürecinin başlangıç kısmının kesintiye uğratılmasının, inflamasyonun sonraki çözümünü düzensizleştirdiğini, dokuda düşük dereceli bir inflamasyon durumunu sürdürdüğünü ve sonunda kronik inflamasyonu tetiklediğini göstermiştir [92].

Ayrıca, kimyasal ilaçlarda da görülebileceği gibi bağırsak mikrobiyotasının değişmesi (disbiyoz), bağırsak-endokrino-immün-beyin eksenini aracılığıyla birçok kronik inflamatuvar duruma ve nöropsikolojik rahatsızlığa yol açar [36,93,94]. Bu durum, söz konusu ilaçların küresel bağırsak

sağlığını büyük ölçüde değiştirdiğini ve bulaşıcı olmayan hastalıklar ile nöropsikolojik bozukluklar salgınına yol açtığı yönündeki iddiayı güçlendirmektedir.

TIBBİ ARAŞTIRMALAR BU KONUDA NEDEN KAYITSIZ ?

Birçok araştırmacı, tıbbi araştırmacıların ilaçların küresel nüfus üzerindeki uzun vadeli ve kümülatif etkilerine ilişkin sakin tutumunu sorgulamıştır. Akut olaylarda kullanılan ilaçların bu tür etkilerini inceleyen çok az çalışma bulunmaktadır [95].

Bu kayıtsızlık muhtemelen psikolojik, mesleki ve sistemik faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklanmaktadır. Genellikle, acil hasta bakımı, uzun vadeli değerlendirmelerden daha önceliklidir [96, 97]. Ancak, bu tür bir gözetimin temel nedeni tıp uygulayıcılarının psikolojisinde yatmaktadır. Uzun vadeli yan etkiler, eşlik eden ilaç bilgi broşürlerinde iyi belgelenmiş ve ayrıntılı olarak açıklanmış olsa da, doktorlar genellikle bu konuları açıkça ele almaktan çekinirler; bu, yalnızca ilaç şirketlerinin potansiyel hassasiyeti nedeniyle değil, aynı zamanda reçete yazan kişiler olarak kendi mesleki rolleri nedeniyle de geçerlidir. Bu etkileri kabul etmek ve tartışmak, tıp uzmanlarını zor bir duruma sokabilir; çünkü bu durum, reçete yazma kararlarını istemeden sorgulatabilir ve potansiyel olarak güvenilirliklerini ve hasta güvenini zedeleyebilir. Sonuç olarak, akut hastalıkları tedavi etmekteki acil ihtiyaç ile uzun vadeli riskleri değerlendirme ve iletme sorumluluğu arasında denge kurmak karmaşık bir mesele haline gelir.

Dahası, geçtiğimiz yüzyıl boyunca geleneksel tıbbın odak noktası da, araştırmacıların görüşleri de bu süreçte daraldı. Organizmanın tamamı, yani kişinin sağlığına ait daha büyük resim, uzun zamandır unutuldu. Klinik bir örnek, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörleri ve diüretiklerle tedaviye genellikle böbrek fonksiyonu üzerindeki olası olumsuz etkiler göz önünde bulundurularak sınırlı bir şekilde başlanan konjestif kalp yetmezliğinin yönetimidir. Bu tür ilaçlar kullanılırken tüm tablonun nasıl yönetileceğine dair kanıta dayalı kılavuzlar sağlayacak yeterli çalışma bile yoktur [98,99]. İnsan organizmasının doğal bütünlüğünden kopuk bir şekilde ele alınması ve parçalanması, benzer araştırmaları ve kötüleşen küresel sağlığın büyük resminin ana hatlarıyla incelenmesini gerektirmektedir.

ÖZET

İncelemede açıklanan olayların zaman çizelgesi Şekil 6'da gösterilmektedir.

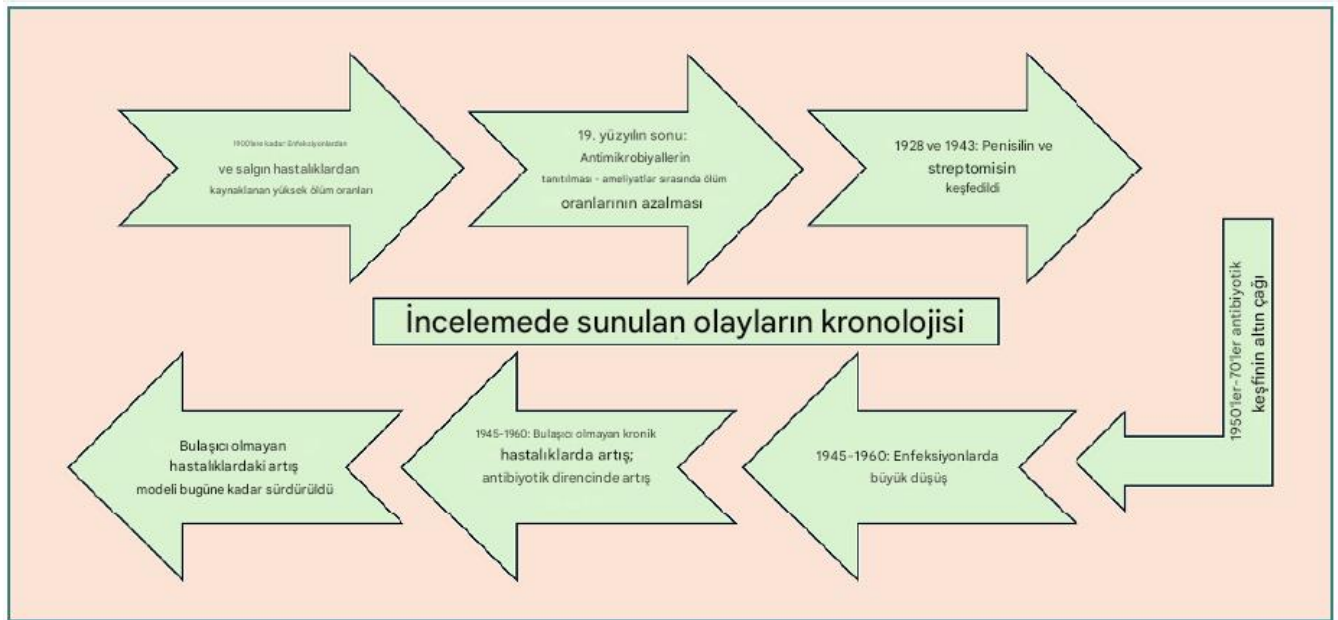
Şimdiye kadarki incelememiz aşağıdaki yorumlara ulaşmıştır:

- Tüm tıbbi ilaçların, canlı organizmaya enjekte edildikten hemen sonra ortaya çıkan yan etkileri vardır.
- Araştırmalar, nüfusun büyük bir bölümünde bu müdahalelerin bağışıklık sisteminde ciddi bir bozulmaya neden olabileceğini göstermektedir.
- Özellikle zengin ülkelerde, küresel nüfusun genel sağlığında belirgin bir düşüş eğilimi görülmektedir. Kronik rahatsızlıklar, ağırlıklı olarak fiziksel bedeni etkilemekten öteye giderek, nüfusun zihinsel, duygusal ve ruhsal sağlığı üzerinde belirgin bir etkiye sahip olmaya doğru geçiş yapmaktadır.

- Bu bozulmanın başlıca nedeni, ilaçlar, antibiyotikler ve aşılar dahil olmak üzere modern tıbbi tedavilerdir.

- Akut inflamatuvar yanıtın önemi göz ardı edilmiş ve güçlü farmakolojik ajanlar kullanılarak baskılama eğilimi tercih edilmiştir. Dolayısıyla, iyi niyetli çabalara ve izole mücadelelerde elde edilen görünür zaferlere rağmen, sağlık sistemi uzun vadede daha büyük savaşı kaybediyor olabilir. Yaşam kalitemizi kaybetme pahasına daha uzun yaşam süreleri elde ettik. Çözümler için tıbbi teknolojiye giderek artan bir bağımlılık oluştu. Önlenebilir bulaşıcı hastalıkların ve salgınların birincil endişe kaynağı olduğu bir dönemden, enfeksiyonların ne sanitasyon önlemlerinin ne de antibiyotiklerin etkili bir şekilde mücadele edemeyeceği kadar korkunç hale geldiği bir döneme geçiş yaptık. Enfeksiyonlara dair endişelerimiz nedeniyle, kronik rahatsızlıkların ciddiyetini göz ardı ediyoruz ve sağlık sorunlarını yönetmek için günlük olarak çok sayıda hap almayı gönüllü olarak kabul ediyoruz.

Dış hormon takviyesi, doğal glanduler üretimin istenmeden baskılanmasına yol açan negatif geri bildirim mekanizmaları dikkate alınmadan sürdürülmektedir. Bağışıklık sisteminin anti-inflamatuvar ve bağışıklık baskılayıcı ilaçlar ile baskılanması, vücudu tehlikeli ve antibiyotiklere dirençli enfeksiyonlara açık hale getirir. Aşıların bağışıklık sistemi üzerindeki alerji ve otoimmüniteye neden olan incelikli etkileri, enfeksiyonları ortadan kaldırma konusundaki gayretli çabalarımız sırasında göz ardı edilmiştir. Konakçı ve patojen arasındaki hassas denge ihmal edilmiş, kanıta dayalı tıp adına, patojenlerin güç yoluyla ortadan kaldırılmasına odaklanılmıştır. “İdeal sağlık” konusundaki ilk tanımımız ışığında, “her düzeyde özgürlük” kavramından giderek uzaklaşmakta olduğumuz aşikardır.



Figür 6 : İncelemede sunulan olayların kronolojisi

1900'lere kadar: Enfeksiyonlardan ve salgın hastalıklardan kaynaklanan yüksek ölüm oranları

19. yüzyılın sonu: Antimikrobiyallerin kullanımı - ameliyat sırasında ölüm oranlarının azalması

1928 ve 1943: Penisilin ve streptomisin keşfi

1950'ler-70'ler: Antibiyotik keşfinin altın çağı

1945-1960: Enfeksiyonlarda büyük düşüş

1945-1960: Bulaşıcı olmayan kronik hastalıklarda artış; antibiyotik direncinde artış

Bulaşıcı olmayan hastalıklardaki artış günümüzde devam etmekte

İYİLEŞTİRME ÖNERİSİ

Bu incelemeyle, modern sağlık hizmetlerinin, insanın doğal bütünsel yapısının daha geniş bağlamını göz ardı ettiği ve canlı organizmaların izole tekil bileşenlerine aşırı derecede odaklandığı ortaya çıkıyor. Bu durumda tıpta ilerlemenin durması mı gerekiyor? Hayır, aksine, terapötik gelişim için aslında büyük ve keşfedilmemiş bir potansiyel alan mevcuttur.

Birincil öneri, bir paradigma değişimidir. Araştırma, belirli yolların, faktörlerin ve genlerin son derece ince ayrıntılarına odaklanıyor; bu faydalı olsa da, küresel sağlık hizmetlerinde ilerleme kaydetmek için daha kapsamlı bir araştırmaya da ihtiyacımız vardır. Yazarlar, insanları çevreleriyle bütünleşik varlıklar olarak ele alan bütünsel bir yaklaşımı savunuyor. Tıpta hassasiyet ve bireyselleştirme, yalnızca belirli hastalıkları ele almak yerine bağışıklık sisteminin desteklenmesine ve beslenmesine odaklanabilir.

Örneğin artık, etkili bir anti-inflamatuar süreç için proinflamatuar sürecin gerekli olduğu bilinmektedir [92]. İltihaplanmayı bastırmak yerine etkinliğini artıran terapilere odaklanan araştırmalar, toplumun genel sağlığına yardımcı olabilir [100]. Kalıtsal yatkınlığın, psikososyal stresin ve (ilaçlar dahil) çevresel faktörlerin üç ayaklı etkilerini birlikte ele alan terapi yöntemleri (bütüncül alternatif ve tamamlayıcı terapiler dahil), genel sağlığa fayda sağlayacak en ileri araştırmaları yapan kurumlar tarafından finanse edilmeli ve desteklenmelidir. Ayrıca, ilaçların ve aşıların insan sağlığını nasıl etkilediğini ve bunların faydalarını etkileyen faktörlerin kesin olarak neler olduğunu belgelemek için uzun vadeli, titiz bir araştırma şarttır.

Tıp eğitiminde, doktorlara, onları bütünsel bir yaklaşıma duyarlı hale getirebilecek ve hastalığın belirtileri yerine hastalığın temel nedenine odaklanmalarını sağlayacak alternatif sistemler müfredatın bir parçası olarak standartlaştırılmış, güvenilir derslerle öğretilmelidir. Doktorlar daha sonra, kanıtlandığı takdirde ilaç dışı alternatiflere açık olacak ve bu da küresel bulaşıcı olmayan hastalıkların yükünü azaltmaya yardımcı olacaktır.

Hasta için, reçetesiz satılan ilaçlarla ilgili daha katı kurallar uygulamak ve küçük rahatsızlıkların tıp uzmanları yerine iyi eğitilmiş alternatif terapistler ve sağlık çalışanları tarafından ele alınmasını teşvik etmek gerekir. Sonuç olarak, reaktif semptom yönetiminden ziyade sağlığın bütünsel olarak korunmasına öncelik tanıyan ideal bir sağlık yaklaşımına ulaşılabilir.

SONUÇ

Bu inceleme, modern ilaç sektöründeki gelişmelerin ortaya çıkmasından önce ve sonra genel küresel sağlık durumunu inceleyerek doğru yönde ilerleyip ilerlemediğimizi tespit etmeyi amaçlamaktadır. Bulaşıcı hastalıklarla mücadeleyi büyük ölçüde aşmış olsak da, şu anda nüfusun büyük bir kısmını günlük yaşam için ilaçlara ve tıbbi teknolojiye bağımlı hale getiren kronik, subinflamatuar ve dejeneratif hastalıkların artan yüküne karşı daha da büyük bir savaş yürütülmektedir. Bugün bizi etkileyen enfeksiyonlar daha ciddidir ve antibiyotikler ve aşılarla kolayca ortadan kaldırılamazlar. Yazarlar, sağlık koruma ve kişiye özel tedaviye odaklanan daha yüksek bir bakım standardının sağlanabilmesi için tıbbi araştırma, eğitim ve politikada alternatif ve tamamlayıcı tedavi yaklaşımlarının entegre edilmesine yönelik bir paradigma değişikliği önermektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

Yazarlık

GV kavramsallaştırma, biçimsel analiz, proje yönetimi, kaynaklar, doğrulama, görselleştirme, süpervizyon, yazım, inceleme ve düzenlemeye katkıda bulunmuştur.

SM, veri düzenleme, biçimsel analiz, araştırma, metodoloji, kaynaklar, görselleştirme, özgün taslak, yazım, düzenleme ve inceleme süreçlerine katkıda bulunmuştur.

Üretken Yapay Zeka Kullanım Beyanı

Bu çalışmanın hazırlanması sırasında yazarlar, yazının küçük bir bölümündeki metni yeniden ifade etmek ve geliştirmek için OpenAI'yi (<https://openai.com/en-GB/>) kullanmışlardır. Bu araç ve hizmeti kullandıktan sonra yazarlar, yayının içeriğinin tüm sorumluluğunu alarak içeriği gerektiği gibi inceleyip düzenlemişlerdir.

Makalenin tüm entelektüel çerçevesi, yazar Prof. George Vithoulkas'ın fikirlerini, deneyimlerini ve vizyonunu temsil etmektedir.

REFERENCES

1. Mahara G, Tian C, Xu X, Wang W. Revolutionising health care: Exploring the latest advances in medical sciences. J Glob Health. 2023 Aug 4;13:03042. doi: 10.7189/jogh.13.03042
2. International Health Conference. Constitution of the World Health Organization. 1946. Bull World Health Organ. 2002;80(12):983–4.
3. Vithoulkas G. The Science of Homeopathy. B. Jain Publishers; 2002. 331 p.
4. Grove RE, Hetzel AM. Vital Statistics Rates in The United States 1940-1960. Washington, D.C.: US Department of Health, Education, And Welfare Public Health Service, National Center for Health Statistics; 1968.
5. Zaffiri L, Gardner J, Toledo-Pereyra LH. History of antibiotics. From

salvarsan to cephalosporins. *J Invest Surg*. 2012 Apr;25(2):67–77. doi: 10.3109/08941939.2012.664099

6. Clark C. Penicillin, not the pill, may have launched the sexual revolution. Emory University eScience Commons 2013 Jan 22; Available from: <http://esciencecommons.blogspot.com/2013/01/penicillin-not-pill-may-have-launched.html>

7. Cossart YE. The rise and fall of infectious diseases: Australian perspectives, 1914–2014. *Med J Aust*. 2014 Jul 7;201(1 Suppl):S11–4. doi: 10.5694/mja14.00112

8. Donadio S, Maffioli S, Monciardini P, Sosio M, Jabes D. Antibiotic discovery in the twenty-first century: current trends and future perspectives. *J Antibiot*. 2010 Aug;63(8):423–30. doi: 10.1038/ja.2010.62

9. Fauci AS, Morens DM. The perpetual challenge of infectious diseases. *N Engl J Med*. 2012 Feb 2;366(5):454–61. doi: 10.1056/NEJMra1108296

10. Achievements in Public Health, 1900–1999: Control of Infectious Diseases [Internet]. 199. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4829a1.htm>

11. The top 10 causes of death [Internet]. Available from: <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

12. Frost I, Van Boeckel TP, Pires J, Craig J, Laxminarayan R. Global geographic trends in antimicrobial resistance: the role of international travel. *J Travel Med*. 2019 Dec 23;26(8). doi: 10.1093/jtm/taz036

13. Gale EAM. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes*. 2002 Dec;51(12):3353–61. doi: 10.2337/diabetes.51.12.3353

14. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023 Jul 15;402(10397):203–34. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6

15. Green A, Hede SM, Patterson CC, Wild SH, Imperatore G, Roglic G, *et al*. Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults. *Diabetologia*. 2021 Dec;64(12):2741–50. doi: 10.1007/s00125-021-05571-8

16. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect*. 2020 Mar 30;10(2):98–115. doi: 10.34172/hpp.2020.18

17. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabet Med*. 2006 Aug;23(8):857–66. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01925.x

18. Tuomilehto J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013 Dec;13(6):795–804. doi: 10.1007/s11892-013-0433-5

19. Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A, Karvonen A, Viskari H, Vesikari T, *et al*. A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. *Ann Med*. 2005;37(1):67–72. doi:10.1080/07853890410018952

20. Molchanova EV. Comparative assessment of health systems in Russia and Finland. In: Proceedings of the International Conference “Health and wellbeing in modern society” (ICHW 2020) [Internet]. Paris, France: Atlantis Press; 2020. Available from: <https://www.atlantis-press.com/proceedings/ichw-20/125944808>

21. Delli AJ, Lindblad B, Carlsson A, Forsander G, Ivarsson SA, Ludvigsson J, *et al*. Type 1 diabetes patients born to immigrants to Sweden increase their native diabetes risk and differ from Swedish patients in HLA types and islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes*. 2010 Dec;11(8):513–20. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00637.x

22. BeLue R, Okoror TA, Iwelunmor J, Taylor KD, Degboe AN, Agyemang C, *et al*. An overview of cardiovascular risk factor burden in sub-Saharan African countries: a socio-cultural perspective. *Global Health*. 2009 Sep 22;5:10. doi: 10.1186/1744-8603-5-10

23. Lerner A, Jeremias P, Matthias T. The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing. *Int J Celiac Dis.* 2016 May 5;3(4):151–5. doi: 10.12691/IJCD-3-4-8
24. Caselli G, Meslé F, Vallin J. Epidemiologic transition theory exceptions. *Genus.* 2002;58(1):9–51.
25. Dinse GE, Parks CG, Weinberg CR, Co CA, Wilkerson J, Zeldin DC, *et al.* Increasing Prevalence of Antinuclear Antibodies in the United States. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Dec;74(12):2032–41. doi:10.1002/art.42330
26. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, *et al.* Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis.* 2019 Nov 1;78(11):1463–71. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215920
27. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, *et al.* Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Nov 1;26(9):1217–25. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03502.x
28. Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis.* 2023 Mar;82(3):351–6. doi:10.1136/ard-2022-223035
29. Duarte-García A, Hocaoglu M, Valenzuela-Almada M, Osei-Onomah SA, Dabit JY, Sanchez-Rodriguez A, *et al.* Rising incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a population-based study over four decades. *Ann Rheum Dis.* 2022 May 16; doi:10.1136/annrheumdis-2022-222276
30. Cao F, Liu YC, Ni QY, Chen Y, Wan CH, Liu SY, *et al.* Temporal trends in the prevalence of autoimmune diseases from 1990 to 2019. *Autoimmun Rev.* 2023 Aug;22(8):103359. doi:10.1016/j.autrev.2023.103359
31. World Health Organization. Global spending on health: a world in transition [Internet]. World Health Organization; 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330357/WHO-HIS-HGF-HF-WorkingPaper-19.4-eng.pdf>
32. World Health Organization. Global Health Coverage on the Road to Universal Health Coverage 2019 Global Monitoring Report. World Health Organization; 2019. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029040>
33. Cui Y, Yan Y. Time Trends in the Burden of Autoimmune Diseases Across the BRICS: An Age-Period-Cohort Analysis for the GBD 2019. doi: 10.2139/ssrn.4561067
34. Bigna JJ, Noubiap JJ. The rising burden of non-communicable diseases in sub-Saharan Africa. *Lancet Glob Health.* 2019 Oct;7(10):e1295–6. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30370-5
35. Mills DA. Chronic Disease: The Epidemic of the Twentieth Century. *Maine Policy Review.* 2000;9(1):50–65. Available from <https://digitalcommons.library.umaine.edu/mpr/vol9/iss1/8>.
36. Hong JY, Labus JS, Jiang Z, Ashe-Mcnaulley C, Dinov I, Gupta A, *et al.* Regional neuroplastic brain changes in patients with chronic inflammatory and noninflammatory visceral pain. *PLoS One.* 2014 Jan 8;9(1):e84564. doi: 10.1371/journal.pone.0084564
37. Zahra W, Rai SN, Birla H, Singh SS, Dilnashin H, Rathore AS, *et al.* The Global Economic Impact of Neurodegenerative Diseases: Opportunities and Challenges. In: Keswani C, editor. *Bioeconomy for Sustainable Development.* Singapore: Springer Singapore; 2020. p. 333–45. doi: 10.1007/978-981-13-9431-7_17
38. Baumeister AA, Hawkins MF, Lee Pow J, Cohen AS. Prevalence and incidence of severe mental illness in the United States: an historical overview. *Harv Rev Psychiatry.* 2012 Sep-Oct;20(5):247–58. doi: 10.3109/10673229.2012.726525
39. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis

- for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022 Feb;9(2):137–50. doi:10.1016/S2215-0366(21)00395-3
40. Yang X, Fang Y, Chen H, Zhang T, Yin X, Man J, *et al*. Global, regional and national burden of anxiety disorders from 1990 to 2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2021 May 6;30:e36. doi:10.1017/S2045796021000275
41. Solmi M, Seitidis G, Mavridis D, Correll CU, Dragioti E, Guimond S, *et al*. Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia - data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. *Mol Psychiatry*. 2023 Jul 27; doi:10.1038/s41380-023-02138-4
42. India State-Level Disease Burden Initiative Mental Disorders Collaborators. The burden of mental disorders across the states of India: the Global Burden of Disease Study 1990-2017. *Lancet Psychiatry*. 2020 Feb;7(2):148–61. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30475-4
43. Torres AR. Is fever suppression involved in the etiology of autism and neurodevelopmental disorders? *BMC Pediatr*. 2003 Sep 2;3:9. doi: 10.1186/1471-2431-3-9
44. Chan AYL, Ma TT, Lau WCY, Ip P, Coghill D, Gao L, *et al*. Attention-deficit/hyperactivity disorder medication consumption in 64 countries and regions from 2015 to 2019: a longitudinal study. *EclinicalMedicine*. 2023 Apr;58:101780. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101780
45. Steinhausen HC. Recent international trends in psychotropic medication prescriptions for children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Jun;24(6):635–40. doi: 10.1007/s00787-014-0631-y
46. Ju C, Wong ICK, Lau WCY, Man KKC, Brauer R, Ma TT, *et al*. Global trends in symptomatic medication use against dementia in 66 countries/regions from 2008 to 2018. *Eur J Neurol*. 2021 Dec;28(12):3979–89. doi: 10.1111/ene.15053
47. Grytten N, Torkildsen Ø, Myhr KM. Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(199):29–36. doi: 10.1111/ane.12428
48. Jones GRN. The Alzheimer pandemic: is paracetamol to blame? *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2014 Feb;13(1):2–14. doi: 10.2174/1871528112666131219163405
49. Hendrie HC, Osuntokun BO, Hall KS, Ogunniyi AO, Hui SL, Unverzagt FW, *et al*. Prevalence of Alzheimer's disease and dementia in two communities: Nigerian Africans and African Americans. *Am J Psychiatry*. 1995 Oct;152(10):1485–92. doi: 10.1176/ajp.152.10.1485
50. Li Y, Choi H, Leung K, Jiang F, Graham DY, Leung WK. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jun;8(6):553–64. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00070-5
51. Individual, Family Health. Quick facts: HPV-associated cancer [Internet]. Available from: <https://www.health.state.mn.us/data/mcrs/data/qfhpv.html>
52. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, *et al*. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):420–9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
53. Ott JJ, Horn J, Krause G, Mikolajczyk RT. Time trends of chronic HBV infection over prior decades—a global analysis. *J Hepatol*. 2017; doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.013
54. van der Spek DPC, Katwaroe WK, van Kleef LA, Brakenhoff S, de Man RA, de Knegt RJ, *et al*. Time-trends in disease characteristics and comorbidities in patients with chronic hepatitis B in the period 1980–2020. *Eur J Intern Med*. 2023 Jan 1;107:86–92. doi: 10.1016/j.ejim.2022.11.012
55. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, *et al*. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and

2015. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Apr 10;115(15):E3463–70. doi: 10.1073/pnas.1717295115

56. Bloom DE, Cadarette D. Infectious Disease Threats in the Twenty-First Century: Strengthening the Global Response. Front Immunol. 2019 Mar 28;10:549. doi: 10.3389/fimmu.2019.00549

57. Rampen F. Venereal syphilis in tropical Africa. Br J Vener Dis. 1978 Dec;54(6):364–8. Doi: 10.1136/sti.54.6.364

58. Dinan K, Dinan T. Antibiotics and mental health: The good, the bad and the ugly. J Intern Med. 2022 Dec;292(6):858–69. doi: 10.1111/joim.13543

59. Lurie I, Yang YX, Haynes K, Mamtani R, Boursi B. Antibiotic exposure and the risk for depression, anxiety, or psychosis: a nested case-control study. J Clin Psychiatry. 2015 Nov;76(11):1522–8. doi: 10.4088/jcp.15m09961

60. Mahesh S, van der Werf ET, Mallappa M, Vithoulkas G, Lai N. Fever and the Ageing Immune system, A Review. Int J Tradit Complement Med Res. 2023 Aug 24; doi: 10.53811/ijtcmr.1330957

61. Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CKW, Montefort S, *et al.* Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. Lancet. 2008 Sep 20;372(9643):1039–48. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61445-2

62. Schultz ST, Klonoff-Cohen HS, Wingard DL, Akshoomoff NA, Macera CA, Ji M. Acetaminophen (paracetamol) use, measles-mumps-rubella vaccination, and autistic disorder: the results of a parent survey. Autism. 2008 May;12(3):293–307.

63. Parker W, Hornik CD, Bilbo S, Holzknecht ZE, Gentry L, Rao R, *et al.* The role of oxidative stress, inflammation and acetaminophen exposure from birth to early childhood in the induction of autism. J Int Med Res. 2017 Apr;45(2):407–38. Doi: 10.1177/1362361307089518

64. Cohen NA, Kliper E, Zamstein N, Ziv-Baran T, Waterman M, Hodik G, *et al.* Trends in Biochemical Parameters, Healthcare Resource and Medication Use in the 5 Years Preceding IBD Diagnosis: A Health Maintenance Organization Cohort Study. Dig Dis Sci. 2023 Feb;68(2):414–22. doi: 10.1007/s10620-022-07714-2

65. Castiblanco J, Anaya JM. Genetics and vaccines in the era of personalized medicine. Curr Genomics. 2015 Feb;16(1):47–59. doi: 10.2174/1389202916666141223220551

66. Miller NZ, Goldman GS. Infant mortality rates regressed against number of vaccine doses routinely given: is there a biochemical or synergistic toxicity? Hum Exp Toxicol. 2011 Sep;30(9):1420–8. doi: 10.1177/0960327111407644

67. Miller NZ, Goldman GS. Neonatal, Infant, and Under Age Five Vaccine Doses Routinely Given in Developed Nations and Their Association With Mortality Rates. Cureus. 2023 Jul;15(7):e42194. doi: 10.7759/cureus.42194

68. Yoshimi R, Nakajima H. COVID-19 Vaccination and the Development of Autoimmune Diseases. Intern Med. 2023 May 15;62(10):1387–8. doi: 10.2169/internalmedicine.1490-22

69. Patrizio A, Ferrari SM, Antonelli A, Fallahi P. A case of Graves' disease and type 1 diabetes mellitus following SARS-CoV-2 vaccination. J Autoimmun. 2021 Dec; 125:102738. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102738

70. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity-'vaccinosis': a dangerous liaison? J Autoimmun. 2000 Feb;14(1):1–10. doi: 10.1006/jaut.1999.0346

71. Gallagher CM, Goodman MS. Hepatitis B Vaccination of Male Neonates and Autism Diagnosis, NHIS 1997–2002. J Toxicol Environ Health A. 2010 Oct 29;73(24):1665–77. doi: 10.1080/15287394.2010.519317

72. Geier DA, Geier MR. A case-control study of serious autoimmune adverse events following hepatitis B immunization. Autoimmunity. 2005 Jun;38(4):295–301. doi: 10.1080/08916930500144484

73. Hernán MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*. 2004 Sep 14;63(5):838–42. doi: 10.1212/01.WNL.0000138433.61870.82
74. Segal Y, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction. *Cell Mol Immunol*. 2018 Jun;15(6):586–94. doi: 10.1038/cmi.2017.151
75. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, *et al*. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1340–8. doi: 10.1056/NEJMoa1917338
76. Pellegrino P, Carnovale C, Pozzi M, Antoniazzi S, Perrone V, Salvati D, *et al*. On the relationship between human papilloma virus vaccine and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2014 Jul;13(7):736–41. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.054
77. Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, *et al*. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med*. 2012 Feb;271(2):193–203. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02467.x
78. Mawson AR, Jacob B. Vaccination and Neurodevelopmental Disorders: A Study of Nine-Year-Old Children Enrolled in Medicaid. *Science, Public Health Policy and the Law*. 2025 Jan 23; v6.2019-2025
79. Ostovan VR, Sahraian MA, Karazhian N, Rostamihosseinkhani M, Salimi M, Marbooti H. Clinical characteristics, radiological features and prognostic factors of transverse myelitis following COVID-19 vaccination: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Oct;66:104032. doi: 10.1016/j.msard.2022.104032
80. Kim HJ, Kim MH, Choi MG, Chun EM. Psychiatric adverse events following COVID-19 vaccination: a population-based cohort study in Seoul, South Korea. *Mol Psychiatry*. 2024 Nov;29(11):3635–3643. doi: 10.1038/s41380-024-02627-0
81. Faksova K, Walsh D, Jiang Y, Griffin J, Phillips A, Gentile A, *et al*. COVID-19 vaccines and adverse events of special interest: A multinational Global Vaccine Data Network (GVDN) cohort study of 99 million vaccinated individuals. *Vaccine*. 2024 Apr 2;42(9):2200–11. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.01.100
82. Sridevi P. Assessment and analysis of lifestyle disease burden in tribes of central India. *HSOA J Infect Non Infect Dis*. 2019 Nov 18;4(1):1–7. doi: 10.24966/INID-8654/100027
83. Kumar MM, Pathak VK, Ruikar M. Tribal population in India: A public health challenge and road to future. *J Family Med Prim Care*. 2020 Feb;9(2):508–12. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_992_19
84. Bhat DK, Kanga U, Kumar N, Agrawal RP, Mourya M, Kalaivani M, *et al*. The Raikas - a unique combination of high prevalence of type 1 diabetes susceptibility genes and near zero incidence of the disease. *Hum Immunol*. 2014 Dec;75(12):1252–8. doi: 10.1016/j.humimm.2014.09.009
85. Young TK. Recent health trends in the Native American population. *Popul Res Policy Rev*. 1997 Apr 1;16(1):147–67.
86. Ober C, Sperling AI, von Mutius E, Vercelli D. Immune development and environment: lessons from Amish and Hutterite children. *Curr Opin Immunol*. 2017 Oct;48:51–60. doi: 10.1023/A:1005793131260
87. The Amish and healthcare. 2022. Available from: https://issuu.com/nhgi/docs/cpm_summer22-issuu/s/16534570
88. Carville KS, Lehmann D, Hall G, Moore H, Richmond P, de Klerk N, *et al*. Infection is the major component of the disease burden in aboriginal and nonaboriginal Australian children: a population-based study. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Mar;26(3):210–6. doi: 10.1097/01.inf.0000254148.09831.7f
89. Veteikis D. Anthropogenic and temporal components in a complex trigger of type 1 diabetes suggest the active participation of antipyretics. *Med Hypotheses*. 2016 Aug;93:126–31. doi: 10.1016/j.mehy.2016.05.031

90. Ogra P. Childhood vaccines and induction of allergic and autoimmune disorders: Facts and fiction. old-herborn-university.de [Internet]. 2009; Available from: https://www.old-herborn-university.de/wp-content/uploads/publications/books/OHUni_book_22_article_10.pdf
91. Vithoulkas G, Carlino S. The “continuum” of a unified theory of diseases. *Med Sci Monit.* 2010 Feb;16(2):SR7–15.
92. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol.* 2005 Dec;6(12):1191–7. doi: 10.1038/ni1276
93. Damiani F, Cornuti S, Tognini P. The gut-brain connection: Exploring the influence of the gut microbiota on neuroplasticity and neurodevelopmental disorders. *Neuropharmacology.* 2023 Jun 15;231:109491. doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109491
94. Lupori L, Cornuti S, Mazziotti R, Borghi E, Ottaviano E, Cas MD, *et al.* The gut microbiota of environmentally enriched mice regulates visual cortical plasticity. *Cell Rep.* 2022 Jan 11;38(2):110212. doi: 10.1016/j.celrep.2021.110212
95. Delano MJ, Ward PA. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunol Rev.* 2016 Nov;274(1):330-353. doi: 10.1111/imr.12499.
96. Manti S, Staiano A, Orfeo L, Midulla F, Marseglia GL, Ghizzi C, *et al.* UPDATE - 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. *Ital J Pediatr.* 2023 Feb 10;49(1):19. doi: 10.1186/s13052-022-01392-6
97. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6
98. Clark AL, Kalra PR, Petrie MC, Mark BP, Tomlinson LA, Tomson CR. Change in renal function associated with drug treatment in heart failure: national guidance. *Heart.* 2019;105:904-910. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314158
99. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician.* 2008 Sep 15;78(6):743-50.
100. Mahesh S, Mallappa M, Vacaras V, Shah V, Serzhantova E, Kubasheva N, *et al.* Association between Acute and Chronic Inflammatory States: A Case-Control Study. *Homeopathy.* 2024 Nov;113(4):239-244. doi: 10.1055/s-0043-1777119