

چکیده: ترکیبات مرکوریک در دوزهای بالا نفروتوکسیک هستند. تیومرسال یک ماده نگهدارنده (preservative) است که به طور وسیع در فرمولاسیون واکسن ها بصورت اتیل مرکوری وجود دارد. به نظر می رسد که واکسیناسیون با واکسن های حاوی تیومرسال با اختلالات تکامل عصبی مانند اوتیسم مرتبط باشند (۱).

غلظتهای خیلی کم تیومرسال در محصولات بیولوژیک و فارماکولوژیک نسبتاً غیرتوکسیک بوده اما احتمالاً در دوره جنینی در رحم و شش ماه اول زندگی ممکن است با خطرانی توأم باشد. مغز در حال تکامل جنین بیشترین حساسیت را به تیومرسال دارد بنابر این زندهای در سنین باروری ترجیحاً نباید محصولات حاوی تیومرسال را دریافت کنند. به هر حال اطلاعات کافی از دوز تیومرسال که بتواند چنین اختلالاتی را ایجاد کند در دسترس نمی باشد و طبعاً مطالعات طولانی مدت از نظر بروز اثرات توکسیک آن در کودکان لازم است. جزء اتیل مرکوری از تیومرسال به نظر می رسد حساسیت زای (sensitizer) غالب باشد (۲).

آژانس می باشد. در حقیقت روشن می شود که دوزهای اتیل مرکوری، غیر تجمعی (noncumulative) می باشند و هر چند این دوز کل $187/5 \mu\text{g}$ در افراد بالای ۶ ماه مشکل ساز نبوده ولی در هربار تماس دوز ماکزیمم آن بهتر است بیش از $62/5 \mu\text{g}$ نباشد (۳). مطالعات اپیدمیولوژیک در u.s و u.k هیچ نوع اختلالات تکاملی در CNS ناشی از تماس با واکسن های حاوی تیومرسال را نشان نداده اند. در مطالعه اپیدمیولوژیکی که توسط CDC بر روی پیش آگهی بچه های در تماس با واکسن های حاوی تیومرسال صورت گرفته ارتباطی بین درجه تماس با این واکسن ها و توسعه عوارض کلیوی و عصبی گزارش شده است. آنالیز غربالگری ارتباط آماری با اهمیت هر چند ضعیف ($\text{relative risk} < 2$) بین تماس با واکسن های حاوی تیومرسال قبل از ۶ ماهگی و اختلالات تیک و Attention Deficite Disorder (ADD) و اختلالات تکلم و زبانی گزارش کرده است. این آنالیز هیچ ارتباطی با دیگر اختلالات نورو لوژیک و کلیوی نشان نداده است.

گزارشی که در اکتبر ۲۰۰۱ توسط انستیتو پزشکی ایالات متحده (IOM) بر روی واکسن های حاوی تیومرسال صورت گرفت، نتایج زیر را در برداشت:

۱- شواهد جهت پذیرش یا رد ارتباط casual بین تماس با تیومرسال واکسن و اختلالات تکامل عصبی مانند اوتیسم و کندی تکلم ناکافی است.

۲- اگر چه تئوری تماس با واکسن های حاوی تیومرسال و ارتباط آن با اختلالات تکامل عصبی اثبات نشده است و اطلاعات ناکافی است این تئوری از نظر بیولوژیک محتمل می باشد.

مقدمه

براساس تجربیات فاجعه آمیز طبیعت که زنان باردار با غلات آلوده به حشره کش های حاوی متیل مرکوری در تماس بوده اند دوزهای بالای آن سبب آسیب سیستم عصبی مرکزی در جنین گردید. تماس مادر با متیل مرکوری از راه دهان در عراق و ژاپن نیز سبب اختلالات نورولوژیک مانند تاخیر در تکامل جنین در رحم شد. دوران پره ناتال به نظر می رسد حساس ترین زمان از دوره زندگی به این ماده باشد. جیوه سبب مهار تکامل مغز از طریق مهار تقسیم سلولهای عصبی و مهاجرت آنها می گردد. با این حال هیچ راهنمایی از نظر دوز ایمن (safe) اتیل مرکوری وجود ندارد. در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۹ جهت بررسی این تاثیر صورت گرفت FDA, EPA, WHO مصرف متیل مرکوری را در غذا محدود کردند. دوزهای ایمن (safe) توصیه شده از $0/7 \mu\text{g/Kg}$ در هفته (توصیه EPA) تا $3/3 \mu\text{g/Kg}$ در هفته (توصیه WHO) متغیر است. بعنوان مثال در طول ۱۴ هفته اول زندگی، یک شیرخوار ممکن است سه دوز واکسن DTP با اتیل مرکوری ماکزیمم $75 \mu\text{g}$ در کل دریافت نماید. اگر واکسن هپاتیت B نیز به برنامه واکسیناسیون افزوده شود تماس ماکزیمم در ۱۴ هفته اول زندگی به $112/5 \mu\text{g}$ می رسد. افزودن واکسن Hib دوز توتال اتیل مرکوری را به $187/5 \mu\text{g}$ می رساند. این به این معنی است که برخی شیرخواران ممکن است تماس تجمعی (Cumulative) به اتیل مرکوری واکسن داشته باشند ولی با توکسیسیتی حاد مواجه نشوند، هر چند جای نگرانی بوده و مقدار آن بیش از مقدار توصیه شده

های حاوی تیومرسال باشند. پی چی چرو و همکاران به این نتیجه رسیدند که تیومرسال در واکسن های روتین خطر بسیار کمی برای شیر خواران فول ترم دارد. اما نباید این واکسن ها در موقع تولد یا به شیر خواران با وزن کم تزریق شود (۸). مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۰ از نظر تاثیر جیوه واکسن هپاتیت B خطر ۱۰ برابر بیشتری در نوزادان پره ترم نسبت به ترم نشان داد هر چند که این اختلاف از نظر آماری قابل توجه نبود. شیر خواران پره ترم قادر به متابولیزه کردن مرکوری نبوده و از طرفی بعلت کبد نارس قادر به ساختن پروتئین متصل به فلزات یا متالوتیونین نیستند، بعد از واکسیناسیون سطح جیوه آنها نسبت به نوزادان ترم ۵ برابر بالاتر است. فاکتور دیگری که در نوزادان پره ترم و سطح بالای جیوه آنها نقش دارد حجم ناکافی بدن آنها (body mass) می باشد (۹ و ۱۰).

نتیجه گیری

تیومرسال یک ماده نگهدارنده ایمن (safe) جهت استفاده در واکسنها در شیرخواران، کودکان و بالغین غیر باردار می باشد. در نوزادان premature و LBW بهتر است تا انجام مطالعات بهتر و بیشتر از نظر ایمنی (safety) از تزریق آن خودداری شود. واکسن هپاتیت B تنها واکسن چند دوزه حاوی نگهدارنده می باشد که در موقع تولد توصیه می شود. و ترجیحا پیشنهاد می گردد که از تجویز واکسن هپاتیت B حاوی تیومرسال در موقع تولد خودداری شود. در ایالت متحده از اشکال تک دوز (monodose preparation) که فاقد تیومرسال است استفاده می شود (۱۱). متأسفانه در کشورهای در حال توسعه این اشکال وجود ندارد. هر چند که توصیه به مصرف اشکال فاقد تیومرسال از واکسن هپاتیت B در هنگام تولد می گردد. در ایران نیز از واکسن حاوی تیومرسال هپاتیت B در دوران بارداری، نوزاد هنگام تولد، نوزاد پره ماچور یا LBW استفاده می شود. ولی تاکنون هیچ بررسی از نظر اختلالات تکامل عصبی در آنها صورت نگرفته است. بنابراین پیشنهاد می شود ما نیز تا مشخص شدن عارضه تیومرسال در هنگام تولد و نوزادان نارس از اشکال بدون تیومرسال واکسن هپاتیت B استفاده نماییم. هر چند این اشکال هنوز

در ایران در دسترس نیست ولی تهیه هر چه سریعتر این نوع واکسن ها توصیه می شود. همچنین پیشنهاد می شود تا آن زمان حداقل در نوزادان LBW با وزن کمتر از ۲

در مطالعه دیگری که توسط WHO در انگلستان صورت گرفت نتایج هیچ نوع افزایش خطر اختلالات عصبی در کودکان دریافت کننده واکسن DTP را نشان نداد. این مطالعه جدید به نفع این است که هیچ نوع عارضه ای متعاقب دریافت این واکسن ها ایجاد نمی شود (۴). به هر حال باید توجه داشت که جیوه غیر ارگانیک نسبت به اشکال ارگانیک مسمومیت کمتری ایجاد می کند. آسیب مغزی کمتر و آسیب کلیوی بیشتر بعد از تماس با اتیل مرکوری در مقایسه با متیل مرکوری مشاهده می گردد. در مطالعه دیگری که در دانمارک بصورت مطالعه کوهورت بر روی کودکان متولد از سال ۱۹۹۰ تا ۱۹۹۶ صورت گرفت کودکان دریافت کننده واکسن های حاوی تیومرسال با کودکان دریافت کننده همان واکسن ها ولی فرمولاسیون بدون تیومرسال مقایسه شدند. rate ratio (RR) برای اوتیسم و دیگر اختلالات در طیف اوتیسم محاسبه شد. از میان ۹۸۶۵۴، ۴۴۰ مورد اوتیسم و ۷۸۷ مورد از دیگر اختلالات طیف اوتیسم (Autistic- spectrum disorders) مشخص گردید و هیچ نوع اختلافی از نظر بروز اوتیسم و سایر اختلالات اوتیستیک بین کودکان دریافت کننده واکسن حاوی تیومرسال و کودکان دریافت کننده واکسن های فاقد تیومرسال مشاهده نگردید (۱). بنابر این همچنان این سوال به طور ناقص پاسخ داده می شود که آیا دوز هنگام تولد واکسن هپاتیت B حاوی تیومرسال برای نوزاد خطر دارد یا خیر. در حال حاضر اغلب واکسن های هپاتیت B در دسترس در کشورهای در حال توسعه حاوی تیومرسال هستند حتی اشکال تک دوز آن. در مطالعه دیگری که توسط کوری بر روی اپیدمیولوژی و اتیولوژی اختلالات اوتیستیک صورت گرفته افزایش در شیوع این اختلالات گزارش شده است. هر چند فاکتورهای متعددی می توانند مسئول افزایش گزارش شده باشند، مانند آگاهی بیشتر خانواده و تغییرات در کرایتر یا های تشخیصی ولی بهر حال نقش تیومرسال نیز همچنان مطرح است و نیاز به تحقیقات بیشتر در این زمینه دارد (۱۱). افزایش بروز ALL متعاقب واکسن های هپاتیت B حاوی تیومرسال را نیز گزارش کرده اند. مطالعات اخیر نشان می دهد که ALL ارتباط احتمالی با عفونت بچگی و ارتباط معکوس با واکسیناسیون دارد اما هیچ مطالعه دیگری مبنی بر ارتباط تیومرسال با ALL گزارش نشده است (۵ و ۶). به دلایل متعدد شیرخواران Premature و Low Birth weight ممکن است در خطر بیشتری با دریافت واکسن

Reference:

- 1- Hviid A, Stellfeld M. Association between thiomersal – Containing Vaccine And autism. JAMA. 2003 Oct 1;240(13): 1763-6.
- 2- Vant Veen AJ. Vaccines without thiomersal: why so long coming? Drugs. 2001;61(5): 565-72.
- 3- C.Jonh Clements. The evidence for safety of thiomersal in newborn And infant vaccines. vaccine. volume 22, Issues 15-16, 7 may 2004, pages 1854-1861.
- 4- Andrews N, Miller E. Thiomersal exposure in infants And developmental disorders: a retrospective cohort study does not support a casual associotion. Br Medj, in press.
- 5- Ma X, Does M, Buffler PA, Wiencke JK. Hepatitis B vaccination And the risk of childhood leukaemia. American Association for cancer Research Annual Meeting, San Francisco; April 2002 [poster session abstract 3801].
- 6- J.D. Dockerty, D.C.G. Skegg, J.M.Elwood, G.P. Herbison, D.M.O. Becroft And M.E.Lewis, Infections, vaccinations, And the risk of childhood leukaemia. Br.J. Cancer 80 (1999), pp. 1483-1489. Abstract- EMBASE/Abstract- Elsevier BIOBASE/ Abstract-MEDLINE/\$Order Document/ Full Text via CrossRef
- 7- J.Schuz, U,Kaletsch, R. Meinert, P.Kaatsch And J. Michaelis, Associoation of childhood leukaemia with factors related to the immune system. Br. J. Cancer 80 (1999),, pp. 585-590. Abstract- EMBASE/Abstract- Elsevier BIOBASE/ Abstract-MEDLINE/\$Order Document
- 8- M.E.Pichichero, E. Cernichiari, J. Lopreiato And J. Treanor, Mercury concentrations And metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study. Lancet 360(2002), pp.1737-1741. Summary Plus/Full text+Links/PDF(479 k).
- 9- G.V. Stajich, G.P. Lopez, S.W. Harry And W.R. Sexson. Iatrogenic exposure to mercury after hepatitis B vaccination in pre-term infants.J. Pediatr. 136(2000), pp. 679-681. Abstract- EMBASE/Abstract- Elsevier BIOBASE/ Abstract-MEDLINE/\$ Order Document
- 10- M. Yoshida, H. Ohata Y.Yamauchi, Y. seki, M. sagi, K. Yamazaki et al, Age-dependent changes in metallothionein levels in liver And kidney of the Japanese. Biol. Trace Elem. Res. 65 (1998), pp. 167- 173.
- 11- Coury DL, Nash pl . Epidemiology And etiology of autitic spectrum disorders difficult to determine. Pediator Ann. 2003 Oct; 32(10): 696-700.
- 12- American Academy of Pediatrics. Red book. Hepatitis B. 26th edition 2003, 324-328.