

## TİOMERSAL VE OTİZM

Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU, Mustafa BERKTAŞ, Görkem YAMAN

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, VAN

### ÖZET

*Bulaşıcı hastalıklardan korunma amacıyla geliştirilen aşular içerdikleri katkı maddeleri açısından yıllarca eleştiri konusu olmuştur. Bir kısmı medya aracılığı ile toplumun çeşitli kesimlerinde, bir kısmı da bilimsel araştırmalara dayanan bu eleştiriler nedeniyle aşuların kullanımında çeşitli sıkıntılar yaşanmaktadır. Tüm bunlara rağmen bulaşıcı hastalıkların önlenmesinde aşulardan daha etkin ve zararsız bir yöntem de henüz geliştirilememiştir.*

*Multidoz aşuların içerisinde, onların kontamine olmasını önlemek amacıyla kullanılan tiomersal, oluşturabileceği yan etkileri açısından bilim çevrelerinde yıllardır mercek altına alınmaktadır. Tiomersal, özellikle çocuklarda oluşturabileceği otizm açısından tartışmalara neden olmuştur. Tiomersal ile otizm arasında ilişki kuran araştırmacıların öncüleri olan Geier ve Geier, 2003 yılından başlayarak günümüze kadar ABD'deki "Aşı Yan Etki Raporlama Sistemi" [Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS)] verilerine dayanarak yayınladıkları yirmiyeye yakın makalenin hepsinde ısrarla bu ilişkinin varlığını öne sürmüşlerdir. Diğer yandan bir çok araştırmacı tarafından, bu sisteme ait verilerin kullanılması ile yapılacak epidemiyolojik çalışmaların doğru bir sonuca ulaşılabilmesi açısından yetersiz olacağı ve yanlış sonuçlara yol açacağı belirtilmiştir. Nitekim 1999 yılında ABD'de aşularda koruyucu olarak tiomersal kullanımına son verilmesinden sonra çocuklarda azalması beklenen otizmin azalmadığı ve giderek arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiş ve otizmin farklı nedenlerle oluştuğu sonucuna varılmıştır.*

*Bu derlemede aşuların içerisinde koruyucu olarak kullanılan tiomersal ve içerdiği cıva, oluşturabileceği otizm açısından literatür eşliğinde incelenmiştir.*

**Anahtar sözcükler:** aşı, cıva, çocuk, otizm, tiomersal

### SUMMARY

#### Thiomersal and Autism

*Vaccines which were developed for the purpose of protection from infectious diseases, have been criticized in terms of both themselves and their additives. Because of these criticism, some of which is based on scientific research and through media in various sectors of society, various problems have been experienced in the use of vaccines. Despite of all these criticisms, more effective and harmless methods than vaccines for the prevention of communicable diseases could not be developed.*

*Thiomersal, used in multidosed vaccines in order to prevent contamination, has been taken under the lens for years in terms of its side effects. Thiomersal, especially in children, has caused controversy in terms of autism. Geier and Geier, the leading researchers who relate thiomersal to autism, starting from 2003 until today, have suggested insistently the existence of this relationship in about twenty articles based on the data of the United States Vaccine Adverse Reporting System. On the other hand, by many researchers, it has been stated that the use of epidemiological studies will be inadequate to reach an accurate conclusion and will lead to inaccurate results. Indeed in 1999 after the end of thiomersal use as a preservative in vaccines in the United States, it was showed that autism did not decrease in children and controversially gradually increased and it was concluded that autism occurs as a result of different causes.*

*In this interview, thiomersal (and its ingredient mercury) used as a preservative in vaccines, has been examined in accompaniance of literature in terms of the autism it may cause.*

**Keywords:** autism, child, mercury, thiomersal, vaccine

İnsanları kitleler halinde etkileyen salgın hastalıklara karşı aşı geliştirilme çabaları yıllardır araştırmaların en önemli konusu haline gelmektedir. Özellikle toplumda insandan insana

yayılışı hızla gerçekleşen (grip gibi) ve sonucunda ölümle karşılaşılana (Influenza H1N1, H5N1) hastalıklara karşı bu çaba haklı olarak önem kazanmaktadır. Bu aşuların hızla kullanıma

**İletişim adresi:** Hüseyin Güdücüoğlu, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, VAN

Tel: (0432) 215 04 74/6247, GSM: (0505) 560 86 41

e-posta:hguducu@hotmail.com

Alındığı tarih: 12.10.2010, yayına kabul: 24.11.2010

sokulması, bunların içerdiği birtakım maddelerin (tiomersal ve skualen vb.) insanlarda daha sonra oluşturabileceği muhtemel yan etkileri açısından şüphe ile karşılanmasına neden olmaktadır. Bu derlemede aşuların içerisinde onların kontamine olmasını engelleyen tiomersal ile özellikle çocuklarda oluşturduğundan kuşkulanan otizm arasındaki ilişki literatür eşliğinde tartışılmaya çalışılmıştır.

### Otizm

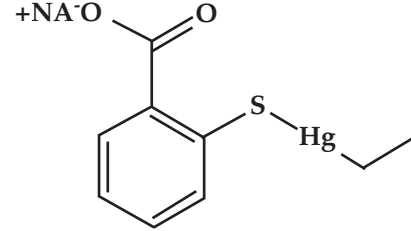
Otizm; sosyalleşmede, iletişimde ve tekrarlanan veya olağan dışı davranışlarda şiddetli yetersizliklerle karakterize bir rahatsızlıktır. Genellikle hastalık 3 yaş civarında şekillenmektedir<sup>(35)</sup>. Bazen 3 yaş öncesi fark edilebileceği gibi okul çağına kadar da teşhis edilemeyebilir. Otizm erkeklerde kızlardan daha yüksek oranda görülmektedir (1/4 oranında). Geçen 10 yıl içinde dünyada görülme oranı 4/10000'den 6/1000'lere doğru yükselmiştir. Bu artmada hastalığın varlığının farkedilmesinin, teşhis olanaklarının gelişmesinin, hastalığın yeniden sınıflandırılmasının rolü bulunmaktadır. Buna rağmen hastalığın gerçek sebebi bilinmemektedir. Yıllar içinde bu konuda geliştirilmiş olan teoriler değişmektedir. Özellikle genetik, çevre ve aşular suçlanan en önemli sebepler arasında bulunmaktadır.

Otizm teşhisinde ilk önemli nokta otistik çocuğun ailesiyle kontak kurmamasıdır. Bundan sonra yapılması gerekenler, sosyal, konuşma ve iletişim becerilerinin test edilmesidir. Otizmliler çocuklar arasında bunların önemli derecede bozulduğu görülmektedir<sup>(13)</sup>. Yapılan sürveyans ve tarama stratejileri ile hastalığın erken tanısı gerçekleşmekte ve biran önce tedaviye başlanmaktadır. Tedavi hastalarda gözüken ana semptomlara bağlı olarak yapılmaktadır. Fakat bu tedavilerin başarısı üzerine yapılan yeterli çalışma bulunmamaktadır. Yine de fenotipik özelliklerle erken tanıya gitmek için yapılacak geliştirilmiş stratejiler ve biyolojik belirleyiceler (elektrofizyolojik değişiklikler) tedavinin daha etkin olmasında ümit verici olarak görülmektedir<sup>(35)</sup>.

### Tiomersal

Tiomersal, Morris Kharasch tarafından 1927 yılında patenti alınmış bir üründür (Şekil).

Orjinal adıyla tiomersal (INN) (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>HgNaO<sub>2</sub>S) veya etilmerkuri-tiosalisilat olarak isimlendirilen bu ürün ABD'de thimerosal olarak da bilinmektedir. Tiomersalin ağırlığının aşağı yukarı yarısını cıva oluşturmaktadır. Aşılarda koruyucu olarak en sık kullanılan maddelerden biridir<sup>(3-5)</sup>.



Şekil. Tiomersalin yapısı.

Aşı hazırlandıktan sonra koruyucu olarak ilave edilen tiomersal miktarı mikrogram (µg) düzeylerdedir. Tiomersal, vücuda girdiğinde karaciğerde etil cıva (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Hg<sup>+2</sup>) ve tiosalisilata parçalanır ve metabolize olur. Metabolit konumundaki 'etil cıva' organik bir ürün olup etkileri açısından metil cıvadan ayrılmalıdır. Metil cıvanın organlara dağılımı söz konusu olup bu kapsamda beyinde birikir ve nörolojik hasara neden olur. Etil cıva ise vücutta ve beyinde yoğunlaşmaz, dilüe olarak vücuttan daha çabuk atılır. Bebek maymunlarda yapılan bir çalışmada, etil cıvanın beyinde metil cıvadan üç kat daha az oranda biriktiği saptanmıştır. Bu nedenle tiomersalin etkilerini araştırmak amacıyla yapılacak çalışmalarda metil cıva kullanılması uygun değildir<sup>(2,7,38,53)</sup>.

Tiomersal, gastrointestinal yoldan elimine olan bir üründür ve yarılanma ömrü ortalama yedi gündür. Düşük ağırlıklı prematüre bebekler bu maddenin toksik etkisine karşı çok hassastır. Bu nedenle örneğin Avustralya'da aşılama takvimindeki 5 yaşından daha küçük çocuklarda, ya tiomersalsiz ya da eser miktarda tiomersal içeren aşular kullanılmaktadır. Tiomersalin içinde bulunan tiosalisilat ve cıva hipersensitif reaksiyonlara neden olabilmektedir. Allerjik reaksiyonlar belli belirsizdir, çok nadir olarak ciddi reaksiyonlar gözlenir<sup>(12)</sup>.

Bu ürün, ilk olarak Eli Lilly tarafından

mertiolat olarak pazara sunulmuştur. Yetmiş yıldırd antiseptik ve antifungal olarak kullanılmakta olan bu ürün, özellikle aşılar ile bakteriyel ve fungal üremenin istenmediği medikal ürünlerde kullanılmaktadır. Günümüzde bu ürün aşılar, immünoglobulin preparatları, deri testleri, haşarat ya da zehirli hayvan sokmalarına karşı özel antitoksin yapımı, oftalmik pomatlar, antiseptik merhemler, vajinal spermidler, ocuk bezi isilikleri, nazal ürünler ve dövme boyası gibi çok geniş bir alanda kullanılmaktadır. Koruyucu olarak difteri-tetanoz-boğmaca (DTaB), tetanoz toksoidi (TT), hepatit B (HBV) ve *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) aşılarına ilave edilmektedir<sup>(2,6,11)</sup>.

### Aşılar ve tiomersal

Aşılar ve Rho(D)-immun globülinler gibi enjektabl ürünlerde koruyucu olarak kullanılırken, ABD’de 1930’lu yılların başında tiomersalin insanlar için potansiyel risk taşıdığı ve antimikrobiyal etkisinin olmadığı ileri sürülmeye başlamıştır. Birçok tepkiye rağmen bu ülkede 1980 yılına kadar üretilmeye ve çeşitli alanlarda kullanılmaya devam edilmiştir. Bu süreçte topikal ilaçlardan kaldırılmaya başlanmasına rağmen, immnizasyonda kullanılmasına devam edilmiştir. Tiomersalin aşılarda, immünoglobulin preparatları ve liyofilizasyonda kullanımına ABD’de 21. yüzyılda bile devam edilmektedir<sup>(31,46)</sup>. Daha sonra ABD, Avrupa lkeleri ve diğer birkaç ülkede, rutin çocukluk çağında uygulanan aşıların içinden kaldırılmıştır<sup>(6,31)</sup>.

Tiomersal, antimikrobiyal niteliğe sahip olduğundan, çok dozlu aşı şişelerinin birçok kez delinmesi ve aşı içeriğinin çekilmesi esnasında bu şişelerin kontamine olmasını engellemektedir. Aşı yapan firmalar tarafından yıllarca kullanılmasına rağmen tiomersal ilk defa 1999 yılında Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ve Food and Drug Administration (FDA) tarafından incelemeye alınmış ve aşılardaki miktarlarının azaltılması yönündeki görüşler aşı yapan şirketlere bildirilmiştir<sup>(37)</sup>. Hatta CDC tarafından, hepatit B aşısının infantlardaki başlangıç dozunun tiomersalsiz olması tavsiye edilmiştir. Bu tespitlerden sonra FDA ve Halk Sağlığı Servisleri ile aşı üreticileri arasında, aşılardaki cıva miktarının azaltılması konusunda işbirliği-

ne gidilmiş ve FDA’nın bu konuda aşı üreticilerine yönelik olarak yayınladığı bildiriye uygun olarak aşı içeriğindeki cıva miktarının azaltılması ve tamamen kaldırılması konusunda üretim uygulamaları yürürlüğe konmuştur<sup>(37)</sup>.

Tiomersal içermeyen aşı üretimine yönelen ABD’de 2001 yılına gelindiğinde, inaktive edilmiş influenza aşılarının bazı dozları hariç tutulmak kaydıyla, 6 yaş ve altındaki çocukların tüm aşılarında tiomersal içermeyen aşılar üretilmeye ve kullanılmaya başlanmıştır. Bu tarihten sonra ABD’de kullanılan tüm aşılar tiomersalsiz olarak uygulanmaya başlanmış ve tiomersal, hazır doldurulmuş şırınga ve intranasal formdaki influenza aşıları ile hepatit B aşılarının içeriğinden kaldırılmıştır<sup>(9,10,37,43)</sup>.

### Amerika deneyimi

Tiomersalin neden olduğu iddia edilen otizmin çevresel ya da genetik kaynaklı olabileceği de düşünülmektedir ve bu konudaki tartışmalar devam etmektedir. ABD’de otizm insidansı her 10,000 çocuktan 0.7-21.1’inde görülmektedir (Ortalama 10,000 ocuğun 5.2’sinde). 1990’lı yılların sonlarına doğru otizm ve MMR aşısı arasında ilişki olduğuna yönelik tartışmalar yoğunluk kazanmış, bu konuda Dünya Sağlığı rgt (WHO) ve Aşı Güvenliğinden Sorumlu Komite (GACVS) gibi kurumlar tarafından yapılan geniş araştırmalar sonucunda otizm ile aşılar arasında ilişki olmadığı yönünde makaleler yayınlanmıştır<sup>(14)</sup>.

1997 yılında FDA tarafından modernizasyon hareketlerinin bir sonucu olarak cıva ihtiva eden tüm ilaç ve yiyeceklerin yasaklanması konusunda bir bildiri yayınlanmıştır. ABD Halk Sağlığı Servisi ile Amerikan Pediatri Akademisi de bu duruma uygun olarak 1999 yılında aldığı bir kararla tiomersalin aşılardan çıkarılmasının uygun olacağını belirtmiştir<sup>(6)</sup>. O tarihte tiomersalde bulunan etil cıvanın bebeklerde zararlı olduğuna dair bir kanıt olmamasına rağmen alınan bu karardan sonra Kanada<sup>(15)</sup> ve Danimarka’da<sup>(34)</sup> yapılan araştırmalarda aşıların içeriğinden tiomersalin çıkarılmasına rağmen otizmin artarak devam ettiği ve bu nedenle aşılarda kullanılan tiomersalin çocuklarda gözlenen otizmden sorumlu tutulamayacağı bildirilmiştir.

ABD’de 1999 yılından 2001 yılına kadarki süreçte tiomersalin tüm çocukluk çağı aşılarından kaldırılmasından sonra, tiomersalin otizme yol açıp açmadığı konusunda Mental Gelişim Servisi’ne otizm nedeniyle başvuran çocuklar üzerinde geriye dönük araştırmalar yapılmıştır. Bu araştırmalarda, 1995-2007 tarihleri arasında otizm nedeniyle başvuran çocuklarda, aşılarla tiomersalin yasaklanmasından sonra anlamlı bir azalmanın olmadığı tespit edilmiş ve bu sonuçlara göre otizm ile tiomersal arasında bir ilişkinin olmadığı sonucuna varılmıştır<sup>(48)</sup>. Ayrıca bu çalışmalarla aşı dozunun erken ya da geç yaşlarda yapılmasının nörofizyolojik fonksiyonları etkilemediği de ortaya konmuştur<sup>(49)</sup>.

ABD’de aşıların otizm yapabileceğine dair haberler, halkta ciddi endişelere neden olmuş ve bu amaçla Ulusal Aşı Sakatlık Tazminat Programı’na (National Vaccine Injury Compensation Program) binlerce başvuruda bulunulmuştur. Konuyu ele alan Birleşik Devletler Federal Suçlar Mahkemesi, bu talepler hakkındaki düşüncelerini, 12 Şubat 2009 tarihinde bir bildiri olarak yayınlamıştır. Bu mahkeme sürecinde 939 bilimsel makale ile 50 uzman raporu incelenmiş ve 28 uzman sözlü olarak dinlenmiştir. Mahkeme sonucunda, kızamık, kabakulak, kızamıkçık (MMR) ve tiomersal içeren aşıların otizm oluşturmayaacağına karar verilmiştir<sup>(37)</sup>.

Bazı araştırmacılar, nörolojik davranış bozukluğunun oluşmasında, aşı içerisinde bulunan tiomersal yanında, gebelik esnasında tüketilen deniz ürünleri ile alınabilecek cıvanın da, çocukta sinirsel hasara yol açabileceği konusunda araştırmalar başlatmışlardır. Bu araştırmalarda gebelik esnasında alınan cıvanın, hatta balık ile alınacak n-3 yağ asidi dokosaheksaenoik (docosahexaenoic acid, DHA)’nın zarar yerine, erken çocukluk çağındaki gelişimi olumlu yönde etkileyebileceği ifade edilmiştir. Ek olarak, aşı içerisinde bulunan tiomersal ile diş yapımında kullanılan amalgam içerisindeki cıvanın çok düşük miktarda bulunması nedeniyle, herhangi bir zarara yol açmayacağı saptanmıştır. Bu yüzden gebelikte balık tüketiminin, zarardan çok yarar getirdiği, ancak yine de bu dönemde cıva oranı düşük balık tüketiminin gerekli olduğu vurgulanmıştır<sup>(42)</sup>.

Tiomersal rutin aşılarla çok düşük mik-

tarlarda (12.5-25 µg) kullanılmaktadır ve bu dozun kan dolaşımındaki cıva oranını etkilemeyeceği görüşü hakimdir. Aşının yenidoğandaki metabolizmasına yönelik olarak yapılan bir araştırmada tiomersalin yeni doğanda kan güvenlik doz seviyesinin üzerine geçmediği, parenteral olarak alınan tiomersalin hızla kan dolaşımından ayrılarak dışkı ile atıldığı ve yarılanma ömrünün ortalama yedi gün (% 95’i 4-10 gün) olduğu saptanmıştır<sup>(47)</sup>.

ABD’de difteri-tetanoz-kabakulak (DTP) ve difteri-tetanoz (DT) aşılarının genç yaşta uygulanması ile meydana gelen nörolojik gelişim bozukluklarını araştıran Andrews ve ark.<sup>(1)</sup>, tikler hariç tutulursa, DTP ve DT aşılarının nöral gelişim bozukluklarına yol açmadığını göstermişlerdir. Ayrıca Heron ve ark.<sup>(32)</sup> tarafından yapılan bir çalışma ile de, çocukluk çağı aşılarına erken maruz kalınmasının nörolojik ve psikolojik rahatsızlıklara neden olmayacağı gösterilmiştir.

Günümüzde tüm dünyada giderek daha yaygın biçimde kullanılan internet bilgi ağı ile aşılarla karşı ciddi kaygılar gelişmektedir. Aileler arasında koruyucu, adjuvan, katkı maddeleri ya da patojen-spesifik immünojenlerin aşı içeriğinde artık bulunduğuna dair inanışlar mevcuttur. Buna yönelik olarak Offit ve Jew<sup>(41)</sup>’nin yapmış oldukları bir araştırmada aşılarla bulunan tiomersal, alüminyum, jelatin, insan serum albumini, formaldehid, antibiyotikler, yumurta proteinleri ve maya proteinleri baz olarak alınmıştır. Araştırma sonucunda yumurta ve jelatinin seyrek olarak orta tip hipersensitivite reaksiyonlarına yol açtığı, diğer aşı ürünlerine karşı insanlar ve hayvanlarda zararlı bir etkiye rastlanmadığı belirtilmiştir.

### Kanada deneyimi

Kanada’da Ulusal Aşı Tavsiye Komitesi tarafından yayınlanan bir yayında, bu ülkede üretilen aşılar içinden tiomersalin kaldırılmasının, çalışmalarda elde edilen negatif sonuçlar nedeniyle değil, teorik açıdan sinir sisteminde hasar ve hipersensitivite reaksiyonlarına neden olabileceği düşüncesinden kaynaklandığı belirtilmiştir<sup>(39)</sup>. Bu da, ülkede tiomersalin aşı içeriğinden kaldırılma kararının, bilimsel verilerle değil, aşı karşıtı lobilerin baskısı ile alınmış

bir karar olabileceğini düşündürmektedir.

Nelson ve Bauman<sup>(40)</sup>, tiomersalin bir çok sinir rahatsızlığına neden olduğuna dair yayınları incelemişler, otizm ve tiomersal arasında ilişki olsaydı ABD’de ve Kanada’da tiomersalin aşı içeriğinden kaldırılmasından sonraki dönemlerde bu ülkelerde saptanan otizm olgularının giderek azalması gerekirdi sonucuna varmışlardır. Bunun yanında cıva ile otizmin her ikisinin de santral sinir sistemini etkilemesine rağmen, etkilenen spesifik bölgelerin farklı olduğu belirtilmiş, cıvanın periferik sinir sistemlerini ve diğer organları etkilediği, buna karşın otizmde bu sistemlerin hasarlanmadığı vurgulanmıştır. Anksiyete, depresyon ve korku gibi semptomların ise hem otizimli çocuklarda, hem de cıva zehirlenmesinde görülebildiği, ancak cıva zehirlenmesinde daha çok rastlandığı belirtilmiş ve otizm ile tiomersalin ilişkilendirilmesinin doğru olmayacağı sonucuna varılmıştır.

Parker ve ark.<sup>(44)</sup> tarafından 2004 yılında yayınlanan eleştiri niteliğindeki derlemede 1966’dan 2004 yılına kadar otizm ve tiomersal arasındaki ilişkiyi ele alan tüm ingilizce makaleler incelenmiş ve sonuç olarak, otizm ve tiomersal arasında ilişki bulunmadığı belirtilmiştir.

### **Tiomersal ve otizm**

Otizm ve tiomersal arasında ilişki olduğuna dair en kapsamlı ve ses getiren alışmalar, Geier ve Geier<sup>(16-31,54)</sup> tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar ve arkadaşları ABD’de otizm ile tiomersal arasındaki ilişkiye ait 2009 yılına kadar en az 17 çalışma yayınlamış, bu yayınların tümünde sinirsel gelişim bozukluğu ve otizmin aşı içerisinde bulunan tiomersale bağlı olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmalara karşın Parker ve ark.<sup>(44)</sup>’nın 2004 yılında yapmış olduğu eleştirel derlemede Geier ve Geier ile ark.’nın bu konuyla ilgili ilk 3 yayını eleştirilmiştir. Bu eleştirmede, “Geier ve ark.’nın yayınlarının CDC ve FDA’nın kontrolünde 1990 yılında kurulmuş pasif bir sürveyans sistemi olan Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) bilgileri kullanılarak yapıldığı, bu çalışmalardaki bilgilerin VAERS’den alınması nedeniyle bu çalışmaların pasif birer yayın konumunda oldukları belirtilmiştir. VAERS, Ulusal Aşı Yaralanma Tazminat Programı (NVICP) adı verilen bir kurumun aşı

yaralanmaları ile aşı güvenliği bilgilerini tablolar şeklinde açıkladığı bir sistemdir ve otörler bu bilgileri ABD kanunları gereğince kullanabilmektedirler. NVICP tarafından açıklanan bilgilerde, otizm ve sinirsel gelişim bozukluğunun DTP/DTaP aşılarından veya tiomersal alınmasından sonra gelişebileceği, ancak bunun kesin olmadığı bildirilmektedir. Aslında otizm ve diğer yan etkilerin açıklanması konusunda VAERS verileri yetersizdir, ayrıca VEARS’dan alınan bilgiler destekleyici ek bilgiler olmaksızın tam doğru veriler olarak kullanılamaz, bu nedenle sadece VAERS raporlarına güvenerek bir yayın yapılamaz<sup>(44)</sup>. Gerçekten de VAERS, CDC ve FDA’in gözetiminde olan aşı güvenliği ile ilgili bilgileri kullanmakta ve bazı özel aşı olaylarını incelemektedir. Genel bir aşılamaya ait sonuçları tam olarak yansıtamaması nedeniyle bir popülasyona ait aşı ve yan etkileri VAERS ile doğru olarak değerlendirebilmek güçtür. VAERS ancak aşı güvenliği hakkında sağladığı bilgi akışıyla, aşı kullanımı sonrası yan etkilerin değerlendirilmesinin kolayca yapılabilceği bir sistemdir<sup>(51)</sup>.

Bu konuyla ilgili olarak 2003 yılında VAERS’den aldıkları bilgilerle yapmış oldukları ilk yayınlarda, Geier ve Geier<sup>(17,25)</sup> ABD’de on milyonlarca aşı kullanımına bağlı gelişen nöral gelişimsel bozukluğun, aşılarda kullanılan tiomersale bağlı olduğunu ilk epidemiyolojik kanıt olarak sunmuşlardır. Bu yayınlarda DTP aşılarının içerisinde kullanılan tiomersalin otizme, mental reterdasyona, konuşma bozukluğuna yol açtığı iddia edilmiştir. İleriki dönemlerde yaptıkları diğer yayınlarda da otizm ile tiomersalin ilişkili olduğu ileri sürülmüştür<sup>(16-19,23,26,54)</sup>. Otizm ile amniotik sıvıdaki testosteronun yksekliğininin ilişkisininin testosteron-cıva toksisitesininin gelişmesine bağlı olduğu ve otistik çocuklarda testosteron seviyesininin yüksek olduğu, birçok hastalığın cıva toksisitesine bağlı olduğu (Alzheimer, kalp hastalığı, obesite, ALS, astım ve diğer otoimmün hastalıkların) belirtilmiştir<sup>(27)</sup>. Araştırmacılar sadece aşılarda kullanılan cıvanın değil gebelik esnasında diş yapımında kullanılan cıvanın da fetüse geçtiğini ve bu yolla otizm oluşturduğunu<sup>(29)</sup>, cıvanın her yerde (hava ve su) ve birçok üründe (kozmetiklerde, kremlerde, diş parlaticılarında, lens solüsyonunda, allerji test-

lerinde, immünoglobülinlerde, antiseptiklerde, dezenfektanlarda, böcek öldürücülerde, termometrelerde vb.) kullanıldığını ve bu ürünlerde metil cıva formunda bulunması nedeniyle toksik etkisinin bulunduğunu belirtmişlerdir. Otizmin, beyin nöronlarında harabiyete neden olarak ani ölümlere yol açtığını bildirmişlerdir<sup>(30)</sup>. Cıvanın vücuda girdikten sonra üriner porfirin seviyesini arttırdığı, bu durum ile çocukluk çağı otizm gelişme skalası arasında ilişki olduğu belirtilmiştir<sup>(21,28)</sup>. Aynı araştırmacılar içeriğinde tiomersal olan Rho(D)-immune globulin kullanan annelerin çocuklarında otizm görüldüğünü bildirmişlerdir<sup>(22)</sup>. Araştırmacılar tiomersalin ABD’de aşıların içerisinde çıkarılmasından sonra yapılmış ilk epidemiyolojik çalışma olarak gösterdikleri bir yayınlarda otizmin ABD’de azaldığını belirtmişlerdir<sup>(20)</sup>. Görüldüğü gibi Geier ve Geier ile arkadaşlarının yayınlanmış yayınlarının çoğunda tiomersal ile otizm arasındaki ilişki irdelenmiş ve bu konuda yayınlanmış tüm yayınlarda tiomersalin otizme yol açtığı ifade edilmiştir. Yazarların yayınlarında VAERS’den alınan bilgileri kullanması nedeniyle, elde edilen sonuçların güvenilirliği birçok bilim adamı tarafından eleştirilmiştir.

Parker ve ark.<sup>(45)</sup>, Geier ve Geier’in DTP’de kullanılan tiomersalin çocuklarda oluşturduğu yan etkiler hakkında bilgileri kendilerinden (CDC’den) istediğini, fakat güvenlik nedeniyle bunları ona veremeyeceğini bildirdiğini fakat bir şekilde bu verileri elde edip yayınladığını belirtmiştir. Bu konuyu daha sonra Amerika Pediatri Derneğine (American Academy of Pediatrics)’e bir yazıyla bildirmiştir. Geier ve Geier dışında bazı araştırmacılar da<sup>(5)</sup>, cıvanın otizm ile ilişkisi hakkında makaleler yayınlarak tiomersalin otizme neden olabileceğini ileri sürerek aşılar içinden çıkarılması gerektiğini belirtmişlerdir.

Diğer yandan yapılan hayvan deneyleri ile aşının nörolojik etkileri de araştırılmıştır. Hornig ve ark.<sup>(33)</sup> 2004 yılında, SJL/J farelere, içeriğinde tiomersal bulunan aşı verildikten sonra nöral gelişimsel toksisitenin geliştiğini açıklamışlardır. Aynı deneyi, aynı tür farelerde Berman ve ark.<sup>(4)</sup> da 2008 yılında denemişler ve bu farelere 10 kez daha yüksek dozda tiomersal yapılmasına rağmen otizm belirtisi sayılan sos-

yal ilişki, hassasiyet ve anksiyete gibi semptomlara rastlanmadığını ortaya koymuşlardır.

Tiomersalin otizm ile ilişkili olmadığı yönünde yapılan çalışmalara, Verstraeten ve ark.<sup>(52)</sup>’nın yapmış olduğu yayın da eklenmiş olup, özellikle ABD’de aşı karşıtı lobiler tarafından bu araştırmacılara çeşitli suçlamalarda bulunulmuştur<sup>(50)</sup>. Çocukluk çağı aşıları içine eklenmiş tiomersalin otizm ile ilişkisi olmadığı konusunda başka yayınlar da mevcuttur<sup>(34,36)</sup>. Ball ve ark.<sup>(3)</sup> bir derlemede, tiomersalin lokal hipersensitivite dışında herhangi bir zararlı etkiye sahip olmadığını, fakat ilk 6 ayda yoğun aşılamaya maruz kalan bebeklerde, tiomersalin kümülatif etkisinin bulunabileceğinin unutulmaması gerektiğini belirtmişler ve bu konuda Çevreyi Koruma Acentası (EPA)’nın uyarılarına dikkat çekmişlerdir.

### Sonuç

Tiomersalin aşıların içerisinde bulunmasıyla otizm gelişebileceği iddiası hâlâ sağlam temellere dayandırılmamaktadır. Özellikle bazı araştırmacılar tarafından elde edilen epidemiyolojik bilgilerin tiomersal ve otizm arasında kurulan ilişki açısından yetersiz olması nedeniyle, aralarında kurulan bu bağlantının gerçeklikten uzak olduğu görülmektedir. Bunun yanında etil cıvanın kan düzeyi ve yarılanma ömrünün toksik etki yapmayacak düzeyde olduğunu da hatırlamak gerekir. Otizmi tek başına çocukluk çağında yapılan aşılarla bağlamak, hastalığın oluşumuna neden olan birçok faktörü (sosyal, genetik, çevre vb.) göz ardı edeceğinden teorik bir düşünceden ileri gidememektedir.

Fakat yine de bu konuda yapılacak uzun ölçekli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Aşıların tek kullanımlık yapılması, yıllardır kişilerin sağlığını olumsuz yönde etkileyeceği düşünülen koruyucu maddelerin bu rahatsızlıklarda etken olarak öne sürülmesini sonlandırabileceklerdir. Fakat bu konuda ülkelerin aşı maliyetini, hastalıkların önlenmesini ve kendi toplumlarında gelişebilmesi muhtemel ciddi ve geri dönüşümsüz rahatsızlıkların oluşması arasındaki dengeyi iyi kurmaları gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Andrews N, Miller E, Grant A, Stowe J, Osborne V, Taylor B. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association, *Pediatrics* 2004;114(3):584-91.  
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2003-1177-L>  
PMid:15342825
2. Aschner M, Ceccatelli S. Are neuropathological conditions relevant to ethylmercury exposure? *Neurotox Res* 2010;18(1):59-68.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s12640-009-9113-2>  
PMid:19756911
3. Ball LK, Ball R, Pratt RD. An assessment of thimerosal use in childhood vaccines, *Pediatrics* 2001;107(5):1147-54.  
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.107.5.1147>  
PMid:11331700
4. Berman RF, Pessah IN, Mouton PR, Mav D, Harry J. Low-level neonatal thimerosal exposure: further evaluation of altered neurotoxic potential in SJL mice, *Toxicol Sci* 2008;101(2):294-309.  
<http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfm265>  
PMid:17977901
5. Bernard S, Enayati A, Roger H, Binstock T, Redwood L. The role of mercury in the pathogenesis of autism, *Mol Psychiatry* 2002;7(Suppl 2):42-3.  
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4001177>  
PMid:12142947
6. Bigman M, Copes R. Thiomersal in vaccines: balancing the risk of adverse effects with the risk of vaccine-preventable disease, *Drug Saf* 2005;28(2):89-101.  
<http://dx.doi.org/10.2165/00002018-200528020-00001>  
PMid:15691220
7. Burbacher TM, Shen DD, Liberato N, Grant KS, Cemichiaro E, Clarkson T. Comparison of blood and brain mercury levels in infant monkeys exposed to methylmercury or vaccines containing thimerosal, *Environ Health Perspect* 2005;113(8):1015-21.  
<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.7712>  
PMid:16079072 PMCID:1280342
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Thimerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service, *Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48(26):563-5.  
PMid:10418806
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National and state-specific pregnancy rates among adolescents-United States, 1995-1997, *Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49(27):605-11.  
PMid:10914926
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Impact of the 1999 AAP/USPHS joint statement on thimerosal in vaccines on infant hepatitis B vaccination practices, *Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50(6):94-7.  
PMid:11263794
11. Clements CJ. The evidence for the safety of thiomersal in newborn and infant vaccines, *Vaccine* 2004;22(15-16):1854-61.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2003.11.017>  
PMid:15121295
12. Eldred BE, Dean AJ, McGuire TM, Nash AL. Vaccine components and constituents: responding to consumer concerns, *Med J Aust* 2006;184(4): 170-5.  
PMid:16489901
13. Faras H, Al Ateeqi N, Tidmarsh L. Autism spectrum disorders, *Ann Saudi Med* 2010;30(4):295-300.  
<http://dx.doi.org/10.4103/0256-4947.65261>  
PMid:20622347 PMCID:2931781
14. Folb PI, Bernatowska E, Chen R et al. A global perspective on vaccine safety and public health: the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, *Am J Public Health* 2004;94(11):1926-31.  
<http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.94.11.1926>  
PMid:15514229 PMCID:1448561
15. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: Prevalence and links with immunizations, *Pediatrics* 2006;118(1):39-50.  
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-2993>  
PMid:16818529
16. Geier D, Geier MR. Neurodevelopmental disorders following thimerosal-containing childhood immunizations: a follow-up analysis, *Int J Toxicol* 2004;23(6):369-76.  
<http://dx.doi.org/10.1080/10915810490902038>  
PMid:15764492
17. Geier DA, Geier MR. An assessment of the impact of thimerosal on childhood neurodevelopmental disorders, *Pediatr Rehabil* 2003;6(2):97-102.  
PMid:14534046
18. Geier DA, Geier MR. A comparative evaluation of the effects of MMR immunization and mercury doses from thimerosal-containing childhood vaccines on the population prevalence of autism, *Med Sci Monit* 2004;10(3):33-9.
19. Geier DA, Geier MR. A two-phased population epidemiological study of the safety of thimerosal-containing vaccines: a follow-up analysis, *Med Sci Monit* 2005; 11(4):160-70.
20. Geier DA, Geier MR. An assessment of downward trends in neurodevelopmental disorders in the United States following removal of thimerosal from childhood vaccines, *Med Sci Monit* 2006;12(6):231-9.
21. Geier DA, Geier MR. A prospective study of mercury toxicity biomarkers in autistic spectrum disorders, *J Toxicol Environ Health A* 2007;70(20):1723-30.  
<http://dx.doi.org/10.1080/15287390701457712>  
PMid:17885929
22. Geier DA, Geier MR. A prospective study of thimerosal-containing Rho(D)-immune globulin administration as a risk factor for autistic disorders, *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20(5):385-90.  
<http://dx.doi.org/10.1080/14767050701228057>  
PMid:17674242
23. Geier DA, Geier MR. A case series of children with apparent mercury toxic encephalopathies manifesting with clinical symptoms of regressive autistic disorders, *J Toxicol Environ Health A* 2007;70(10):837-51.  
<http://dx.doi.org/10.1080/15287390701212141>  
PMid:17454560
24. Geier DA, Geier MR. Autism spectrum disorder-associated biomarkers for case evaluation and management by clinical geneticists, *Expert Rev Mol Diagn* 2008;8(6):671-4.  
<http://dx.doi.org/10.1586/14737159.8.6.671>  
PMid:18999918
25. Geier MR, Geier DA. Neurodevelopmental disorders after thimerosal-containing vaccines: a brief communication, *Exp Biol Med (Maywood)* 2003;228(6):660-4.
26. Geier MR, Geier DA. Mercury in vaccines and potential conflicts of interest, *Lancet* 2004; 364(9441):1217.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17133-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17133-X)
27. Geier MR, Geier DA. The potential importance of steroids in the treatment of autistic spectrum disorders and

- other disorders involving mercury toxicity, *Med Hypotheses* 2005;64(5):946-54.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2004.11.018>  
 PMid:15780490
28. Geier DA, Kern JK, Garver CR et al. Biomarkers of environmental toxicity and susceptibility in autism, *J Neurol Sci* 2009;280(1-2):101-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2008.08.021>  
 PMid:18817931
  29. Geier DA, Kern JK, Geier MR. A prospective study of prenatal mercury exposure from maternal dental amalgams and autism severity, *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2009;69(2):189-97.
  30. Geier DA, King PG, Sykes LK, Geier MR. A comprehensive review of mercury provoked autism, *Indian J Med Res* 2008;128(4):383-411.  
 PMid:19106436
  31. Geier DA, Sykes LK, Geier MR. A review of thimerosal (merthiolate) and its ethylmercury breakdown product: specific historical considerations regarding safety and effectiveness, *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2007;10(8):575-96.  
<http://dx.doi.org/10.1080/10937400701389875>  
 PMid:18049924
  32. Heron J, Golding J and ALSPAC Study Team. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association, *Pediatrics* 2004; 114(3):577-83.  
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2003-1176-L>  
 PMid:15342824
  33. Hornig M, Chian D, Lipkin WI. Neurotoxic effects of postnatal thiomersal are mouse strain dependent, *Mol Psychiatry* 2004;9(9):833-45.  
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4001529>  
 PMid:15184908
  34. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Association between thimerosal-containing vaccine and autism, *JAMA* 2003;290(13):1763-6.
  35. Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism, *Lancet* 2009;374(9701):1627-38.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61376-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61376-3)  
 PMid:12949291
  36. Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB et al. Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data, *Pediatrics* 2003;112(3 Pt1):604-6.  
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.112.3.604>  
 PMid:19614825
  37. Miller L, Reynolds J. Autism and vaccination-the current evidence, *J Spec Pediatr Nurs* 2009;14(3): 166-72.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-6155.2009.00194.x>  
 PMid:12612255
  38. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Thimerosal: updated statement. An Advisory Committee Statement (ACS), *Can Commun Dis Rep* 2007;33(ACS-6):1-13.
  39. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on thimerosal, *Can Commun Dis Rep* 2003;29(ACS-1):1-12.
  40. Nelson KB, Bauman ML. Thimerosal and autism? *Pediatrics* 2003;111(3):674-9.  
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.111.3.674>  
 PMid:14654615
  41. Offit PA, Jew RK. Addressing parents' concerns: do vaccines contain harmful preservatives, adjuvants, additives, or residuals? *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 1):1394-7.  
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.112.6.1394>  
 PMid:18332715 PMCID:2581505
  42. Oken E, Bellinger DC. Fish consumption, methylmercury and child neurodevelopment, *Curr Opin Pediatr* 2008;20(2):178-83.  
<http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282f5614c>  
 PMid:15342856
  43. Oram RJ, Daum RS, Seal JB, Lauderdale DS. Impact of recommendations to suspend the birth dose of hepatitis B virus vaccine, *JAMA* 2001; 285(14):1874-9.  
 PMid:15630018
  44. Parker SK, Schwartz B, Todd J, Pickering LK. Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data, *Pediatrics* 2004;114(3):793-804.  
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-0434>  
 PMid:1420 PMCID:275220
  45. Parker S, Todd J, Schwartz B, Pickering L. Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data, *Pediatrics* 2005;115(1):200.
  46. Pemberton JR. Retention of mercurial preservatives in desiccated biological products, *J Clin Microbiol* 1975; 2(6):549-51.  
 PMid:18180424
  47. Pichichero ME, Cernichiari E, Lopreiato J, Treanor J. Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study, *Lancet* 2002;360(9347):1737-41.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11682-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11682-5)  
 PMid:17898097
  48. Schechter R, Grether JK. Continuing increases in autism reported to California's developmental services system: mercury in retrograde, *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(1):19-24.  
<http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2007.1>  
 PMid:15060252
  49. Thompson WW, Price C, Goodson B et al. Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years, *N Engl J Med* 2007;357(13): 1281-92.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071434>  
 PMid:11724716
  50. Verstraeten T. Thimerosal, the Centers for Disease Control and Prevention, and GlaxoSmithKline, *Pediatrics* 2004;113(4):932.  
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.113.4.932>  
 PMid:14595043
  51. Verstraeten T, Baughman AL, Cadwell B et al. Enhancing vaccine safety surveillance: a capture-recapture analysis of intussusception after rotavirus vaccination, *Am J Epidemiol* 2001;154(11):1006-12.  
<http://dx.doi.org/10.1093/aje/154.11.1006>
  52. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F et al. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases, *Pediatrics* 2003;112(5):1039-48.  
 PMid:18482737
  53. Yarış E. On soru on yanıt: Biyoyararlanım ve biyoçeşlendirililik, *STED* 2004;13(11):426-31.  
 PMid:14519711
  54. Young HA, Geier DA, Geier MR. Thimerosal exposure in infants and neurodevelopmental disorders: an assessment of computerized medical records in the Vaccine Safety Datalink, *J Neurol Sci* 2008;271(1-2):110-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2008.04.002>  
 PMid:11308401