

سطوح جیوه خون در شیرخواران واکسینه شده با واکسن های حاوی تیمروسال

آمیثیس رضانی^۱، علی اسلامی فر^۲، آرزو آقاخانی^۳، محمد بنی فضل^۴، لطیف گچکار^۴، زهرا پورنصیری^۵، محمد ربانی^۶، محمد امین فقیه^۶، شهریار اسلامی تبار^۷ و علی اکبر ولایتی^۸

۱. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استادیار انستیتو پاستور ایران
۲. متخصص پاتولوژی آناتومیكال و كلینیکال، استادیار انستیتو پاستور ایران
۳. متخصص اطفال، انجمن حمایت از بیماران عفونی کشور
۴. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استاد مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۵. فوق تخصص کلیه اطفال، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لقمان حکیم
۶. هیات علمی مرکز تحقیقات هسته ای، گروه شیمی تجزیه ای
۷. دندانپزشک، وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
۸. فوق تخصص عفونی اطفال، استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان مسیح دانشوری

* نشانی برای مکاتبه: تهران، خیابان پاستور، انستیتو پاستور ایران، گروه تحقیقات بالینی، تلفن: ۶۶۹۶۸۸۵۲، نمابر: ۶۶۴۰۹۴۶۷، iiccom@iiccom.com
دریافت مقاله: خرداد هشتاد و شش پذیرش برای چاپ: شهریور هشتاد و شش

چکیده

سابقه و هدف: همراهی جیوه با اختلالات تکامل عصبی در شیرخواران در مطالعات مختلف گزارش شده است. شیرخواران از طریق واکسن های حاوی تیمروسال، امالگام دندان مادر و رژیم غذایی مادر در معرض جیوه قرار دارند. میزان جیوه خون شیرخواران به طور وسیع مورد مطالعه قرار نگرفته است. هدف از این مطالعه تعیین سطوح خونی جیوه در شیرخواران واکسینه شده ایرانی می باشد.

روش کار: در این مطالعه ۸۵ شیرخوار (۰،۲،۶ ماهه) که بر اساس برنامه ایمونیزاسیون ایران تحت واکسیناسیون قرار گرفته بودند مورد بررسی قرار گرفتند. سطوح خونی جیوه با روش *Cold vapour atomic absorption* اندازه گیری گردید.

یافته ها: سطح متوسط جیوه خون در شیرخواران به ترتیب زیر بود: نوزادان $11/86 \pm 33/95$ nmol/L (طیف ۲۳/۹۳-۵۲/۸۴)، ۲ ماهه $11/76 \pm 32/94$ nmol/L (طیف ۲۳/۹۲-۵۲/۸۴)، ۴ ماهه $10/44 \pm 30/44$ nmol/L (طیف ۲۳/۹۲-۵۰/۸۵) و ۶ ماهه $12/97 \pm 37/93$ nmol/L (طیف ۲۱/۴۳-۵۲/۳۴). اختلاف معنی داری بین سطوح خونی جیوه در ۴ گروه وجود نداشت. پایین ترین سطح جیوه $21/43$ nmol/L و بالاترین سطح آن $52/84$ nmol/L بود.

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که تقریباً ۳۳٪ شیرخواران ایرانی سطوح جیوه بالاتر از میزان مرجع توصیه شده توسط اژانس حفاظت محیط زیست امریکا یا EPA (29 nmol/L) دارند. لذا کاهش تماس شیرخواران از کلیه منابع به ویژه TCVs ضروری به نظر می رسد.

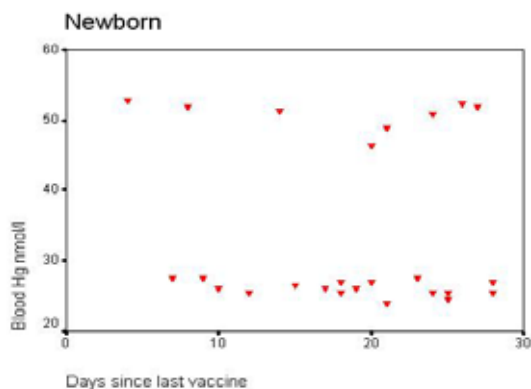
واژگان کلیدی: جیوه خون، شیرخواران، واکسن، تیمروسال

مقدمه

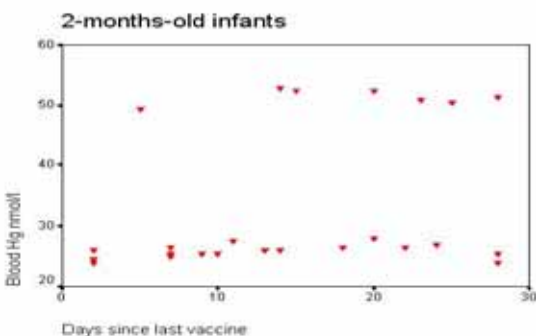
داد(۷). هر چند مطالعات انجام شده در سی شل چنین ارتباطی را تایید نکرد(۶).

به نظر می رسد اثرات مضر دوز بالای اتیل مرکوری و متیل مرکوری با یکدیگر مشابه باشد(۸). اطلاعات محدودی در ارتباط با مسمومیت متعاقب تماس با دوز پائین اتیل مرکوری وجود دارد ولی به نظر می رسد مسمومیت آن مشابه با متیل مرکوری است(۹). تیمروسال یک ماده نگهدارنده حاوی ۰.۴۹٪ جیوه به شکل اتیل مرکوری می باشد(۱۰ و ۸) که جهت جلوگیری از آلودگی باکتریایی و قارچی استفاده می شود(۸).

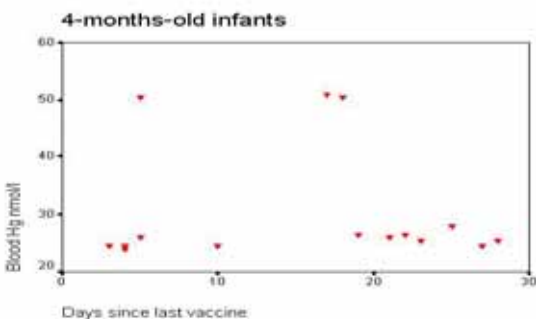
بدن ما انسان ها در محیط از طریق اتمسفر، امالگام های دندان، رژیم غذایی به ویژه ماهی در معرض جذب جیوه به شکل متیل مرکوری است(۱-۳). بیشتر آنچه که ما در مورد مسمومیت با متیل مرکوری می دانیم به وقایع مسمومیت در ژاپن (۴)، عراق (۵) و همچنین مطالعات انجام شده در جمعیت های در معرض تماس با مواد غذایی حاوی جیوه در جزایر سی شل (۶) و جزایر فارو (۷) مربوط می شود. تماس با متیل مرکوری در زمان بارداری در اپیدمیهای ژاپن و عراق با اختلالات نورولوژیک در شیرخواران توأم بوده است (۴ و ۵). مطالعه آینده نگر در جزایر فارو عوارض جانبی وابسته به دوز قابل توجهی را بین تماس با جیوه در دوره پره ناتال و اختلالات حافظه، زبان، تمرکز و تستهای بینایی نشان



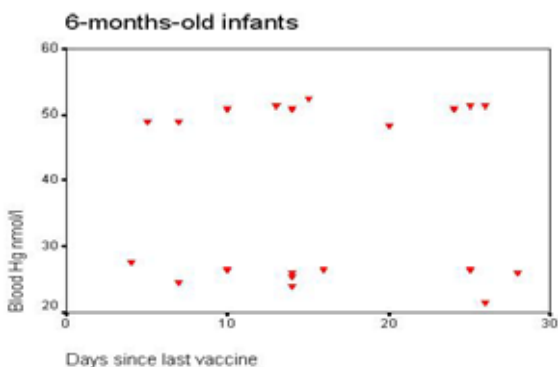
شکل ۱. توزیع سطوح جیوه و فواصل آن از آخرین دوز واکسن در نوزادان.



شکل ۲. توزیع سطوح جیوه و فواصل آن از آخرین دوز واکسن در شیرخواران ۲ ماهه.



شکل ۳. توزیع سطوح جیوه و فواصل آن از آخرین دوز واکسن در شیرخواران ۴ ماهه.



شکل ۴. توزیع سطوح جیوه و فواصل آن از آخرین دوز واکسن در شیرخواران ۶ ماهه.

اغلب عوارض توکسیک ترکیبات ارگانیک جیوه در سیستم اعصاب مرکزی مشاهده می شود. گرچه کلیه ها و سیستم ایمنی نیز تحت تاثیر جیوه قرار می گیرند (۱۰). همراهی تیمروسال با اختلالات تکامل عصبی مانند اوتیسم در شیرخواران در مطالعات مختلف گزارش شده است (۱۱). مطالعات انجام شده بر روی جمعیت های در معرض تماس با واکسن های حاوی تیمروسال (Thimerosal Containing Vaccines (TCVs) = متناقض می باشد. بعضی مطالعات اپیدمیولوژیک در ایالت متحده هیچ عارضه تکاملی را در افراد در معرض تماس با آن نشان نداده است (۱۲). اخیراً در مطالعه ای گزارش شده است که خطر تیمروسال موجود در TCVs برای شیرخواران فول ترم بسیار کم می باشد (۱۳). با توجه به اهمیت سطح جیوه خون در شیرخواران و این که میزان آن به طور وسیع مورد مطالعه قرار نگرفته بر آن شدیم تا سطح خونی جیوه را در شیرخواران دریافت کننده TCVs تعیین نماییم.

روش کار

این مطالعه مقطعی جهت تعیین سطوح خونی جیوه بر روی ۲۵ نوزاد (۱۹ مذکر و ۶ مونث)، ۲۵ شیرخوار ۲ ماهه (۱۳ مذکر و ۱۲ مونث)، ۱۵ شیرخوار ۴ ماهه (۱۳ مذکر و ۲ مونث) و ۲۰ شیرخوار ۶ ماهه (۱۱ مذکر و ۹ مونث) انجام شده است. این شیرخواران بر اساس برنامه ایمونیزاسیون ایران تحت واکسیناسیون شامل سه گانه [DTP] ساخت انستیتو رازی ایران حاوی ۲۵ میکروگرم جیوه به ازای هر دوز]، واکسن هپاتیت B] Hepavax-Genie شرکت برنا کشور کره حاوی ۱۲/۵ میکروگرم جیوه به ازای هر دوز] قرار گرفته بودند. کلیه شیرخواران ۱۲/۵ میکروگرم جیوه در زمان تولد از طریق واکسن هپاتیت B ، ۳۷/۵ میکروگرم جیوه در دو ماهگی از طریق واکسن هپاتیت B و DTP، ۲۵ میکروگرم جیوه در ۴ ماهگی از طریق DTP ، ۳۷/۵ میکروگرم جیوه در ۶ ماهگی از طریق واکسن هپاتیت B و DTP ، با میزان کلی ۱۱۲/۵ میکروگرم بر اساس برنامه ایمونیزاسیون ایران دریافت کرده بودند. ۲/۵ سی سی خون کامل تا ۲۸ روز بعد واکسیناسیون از شیرخواران گرفته شد. نمونه های خون در لوله های حاوی EDTA در ۴ درجه سانتی گراد نگهداری شدند. سطوح خونی جیوه با روش (400 A Cold vapour atomic absorption model BUCK Scientific, Inc. UK) همچنانکه در مطالعات قبلی توصیف شده بود اندازه گیری گردید (۱۴).

پارامترهای اندازه گیری شده شامل recovery برابر ۹۰٪ (استاندارد خارجی)، محدوده تعیین جیوه ۰/۰۵ parts per billion (ppb). منحنی کالیبراسیون نیز در طیف ۰/۱ تا ۱۰۰ ppb بود. یافته ها با استفاده از نرم افزار SPSS 11.5 و آزمونهای آماری ANOVA، t و chi-square (یا تست دقیق فیشر) تجزیه و تحلیل شد و مرز معنی داری اختلافات روی $P < 0/05$ قرار داده شد. داده ها به صورت $\text{means} \pm \text{standard deviations}$ و در صورت لزوم عدد مطلق یا در صد گزارش شدند.

یافته ها

است ولی در رحم و در طول ۶ ماه اول زندگی اینچنین نمی باشد (۱۹).
 وقایع نوروتوکسیک متعاقب تماس انسانها با متیل مرکوری و تاثیر آن بر
 تکامل مغز به خوبی در وقایع مسمومیت در ژاپن و عراق ثابت شده
 است (۲۰ و ۲۱). هر چند مطالعات بر روی مسمومیت با دوزهای پائین اتیل
 مرکوری محدود می باشد ولی به نظر می رسد که مشابه متیل مرکوری
 است (۹). این دو ترکیب از نظر شیمیائی ، توزیع در بدن و آسیبهای مغزی
 با یکدیگر مشابه هستند ولی نیمه عمر اتیل مرکوری در بدن کوتاه تر می
 باشد (۵۰ روز متیل مرکوری در برابر ۷ تا ۱۰ روز اتیل مرکوری) (۱۳). بر
 این اساس در فواصل ۲ ماهه بین واکسیناسیون شیرخواران (بدو تولد ، ۲ ،
 ۴ و ۶ ماهگی) ، کل جیوه از بدن دفع شده و تجمع نمی یابد. ولی در
 مطالعه ما بررسی نمونه های خون گرفته شده از شیرخواران در فواصل
 زمانی مختلف بعد از تماس با واکسن نشان داد که ممکن است نیمه عمر
 اتیل مرکوری مشابه با ۴۰ تا ۵۰ روز مشاهده شده در متیل مرکوری باشد.
 بنابراین بعضی از شیرخواران ممکن است در معرض تجمع اتیل مرکوری
 واکسن باشند. هر چند که ممکن است منشا جیوه خون مشاهده شده در
 شیر خواران مورد مطالعه ما از منابع دیگری غیر از واکسن باشد.

در حال حاضر مطالعات مرتبط با TCVS متناقض می باشد. مطالعه
 Geier نشان داد که حذف تیمروسال از واکسن کودکان با کاهش موارد
 اختلالات تکامل عصبی در ایالت متحده همراه بوده است (۲۲). هر چند
 سایر مطالعات این ارتباط را نشان نداد (۸ و ۱۷).

با توجه به نگرانیهای موجود در مورد تجویز TCVS ، مطالعه ما نیز تائید
 کرد که میزان جیوه خون در شیرخواران ما بالاتر از سطوح ایمن می باشد.
 همچنین غلظت بالای جیوه ۲ تا ۳ هفته بعد از واکسیناسیون با نیمه عمر
 طولانی اتیل مرکوری تطبیق می کند.

نتیجه گیری: بنابر با توجه به اینکه در ایران کلیه شیرخواران پره ترم و
 ترم TCVS دریافت میکنند پس ممکن است در خطر مسمومیت با جیوه
 باشند. توصیه می شود میزان تماس با جیوه از کلیه منابع مانند محصولات
 داروئی و بیولوژیک کاهش یابد. یکی از راهکارها مصرف واکسنهای فاقد
 تیمروسال در اشکال single dose می باشد. نتایج این مطالعه نیاز به
 تائید توسط بررسیهای دیگری بر روی فارماکولوژی و فارماکوکینتیک
 تیمروسال در شیرخواران دارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری
 دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای حمایت مالی از این تحقیق تشکر
 می نمایند.

سطح متوسط جیوه خون در شیرخواران به ترتیب زیر بود: نوزادان
 $11/86 \pm 33/95$ nmol/L (طیف ۲۳/۹۳-۵۲/۸۴)، ۲ ماهه $10/44 \pm 37/93$
 $11/76 \pm 32/94$ (طیف ۲۳/۹۲-۵۲/۸۴)، ۴ ماهه $10/44 \pm 37/93$
 $30/44$ (طیف ۲۳/۹۲-۵۰/۸۵) و ۶ ماهه $12/97 \pm 37/93$
 $21/43$ (طیف ۲۱/۴۳-۵۲/۳۴). میزان متوسط جیوه در تمام گروه ها
 $11/93 \pm 33/97$ (طیف ۲۱/۴۳-۵۲/۸۴) بود. اختلاف معنی داری بین
 سطوح خونی جیوه در ۴ گروه وجود نداشت. پایین ترین سطح جیوه
 $21/43$ nmol/L و بالاترین سطح آن $52/84$ nmol/L بود. توزیع سطوح
 جیوه بر اساس فاصله از زمان آخرین دوزواکسن در گروه های سنی در
 شکل های ۱ تا ۴ نشان داده شده است. ۳۲/۹٪ شیرخواران سطوح جیوه
 بالاتر از میزان مرجع توصیه شده توسط اژانس حفاظت محیط زیست
 امریکا یا EPA (29 nmol/L) داشتند. اختلاف معنی داری بین دو گروه
 شیرخواران دارای سطوح خونی ایمن (safe) و غیر ایمن (unsafe) جیوه از
 نظر سن ، جنس، وزن، زمان تولد و وزن فعلی مشاهده نشد.

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که ۳۳٪ شیرخواران سطوح بالاتر از میزان مرجع
 توصیه شده توسط EPA (29 nmol/L یا $5/8$ $\mu\text{g/L}$) جیوه، که میزان
 ایمن جیوه در خون بند ناف می باشد، دارند (۱۶، ۱۵).

از آنجا که این بررسی در منطقه ای دور از دریا انجام شده، در مادران
 شیرخواران مورد مطالعه مصرف غذاهای دریایی کم بوده و لذا به نظر می
 رسد که بیشترین علت برای سطح بالای جیوه در شیرخواران فوق واکسن
 های حاوی تیمروسال و اتمسفر باشد.

در مطالعه ای که Pichichero و همکارانش بر روی سطوح جیوه خون ،
 ادرار و مدفوع ۶۱ شیرخوار ۲-۶ ماهه انجام دادند در هیچ یک از
 شیرخواران سطح جیوه بالاتر از 29 nmol/L مشاهده نگردید (۱۳).

Stajich نشان داد که متعاقب تجویز یک دوز واکسن هیپاتیت B حاوی
 تیمروسال سطح خونی جیوه در شیرخواران پره ترم از $0/54$ $\mu\text{g/L}$ به
 $7/36$ و در شیرخواران ترم از $0/04$ به $2/24$ $\mu\text{g/L}$ رسید (۱۷).
 Trasande نشان داد که هر ساله بین 316588 تا 637233 کودک در
 معرض سطوح خونی جیوه بیش از $5/8$ $\mu\text{g/L}$ هستند که توام با کاهش
 IQ در این کودکان می باشد (۱۸).

تیمروسال یک ماده نگهدارنده حاوی جیوه می باشد که به عنوان ماده
 آنتی باکتریال و آنتی فونگال در محصولات بیولوژیک و واکسنها به کار می
 رود (۸). غلظت پائین آن در فرآورده های داروئی و بیولوژیک غیر سمی

REFERENCES

1. Goldman LR, Shannon MW: Technical report: Mercury in the environment. Implications for pediatricians. *Pediatrics* 2001; 108:197-205
2. Skare I, Engqvist A: Human exposure to mercury and silver released from dental amalgam restorations. *Arch Environ Health* 1994; 49: 384-394.

3. Jehrychowski W et al: Effects of prenatal exposure to mercury on cognitive and psychomotor function in one-year-old infants: epidemiologic cohort study in Poland. *Ann Epidemiol* 2006; 16:439-47.
4. Harada M: Minamata disease: Methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Crit Rev Toxicol* 1995; 25:1-24
5. Bakir F, Damlugi SF, Amin-Zaki L: Methylmercury poisoning in Iraq. *Science* 1973; 181:230-241
6. Davidson PW, Myers GJ, and Cox C: Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles child development study. *JAMA* 1998; 280:701-707
7. Grandjean P, Weihe P, White RF: Cognitive deficit in 7 year old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 6:417-428
8. Ball LK, Ball R, Pratt RD: an Assessment of Thimerosal Use in Childhood Vaccines, *Pediatrics* 2001; 107: 1147-1154
9. Magos L et al: The comparative toxicology of ethyl- and methylmercury. *Arch Toxicol* 1985; 57: 260-267
10. Van't Veen AJ: Vaccines without thiomersal: why so necessary, why so long coming? *Drugs* 2001; 61: 565-72
11. Bernard S et al: Autism: a novel form of mercury poisoning, *Med Hypotheses* 2001; 56: 462 –471
12. Clements CJ: The evidence for the safety of thiomersal in newborn and infant vaccines, *Vaccine* 2004; 22:1854-61
13. Pichichero ME et al: Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study. *Lancet* 2002; 360:1737-41
14. Cernichiari E et al: Monitoring methylmercury during pregnancy: maternal hair predicts fetal brain exposure. *Neurotoxicology* 1995; 16: 705-10
15. Nielsen JB, Andersen O, Grandjean P: Evaluation of mercury in hair, blood and muscle as biomarkers for methylmercury exposure in male and female mice. *Arch Toxicol* 1994; 68:317–321.
16. Counter S, Buchanan LH: Mercury exposure in children: a review. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2004; 198: 209-230
17. Stajich GV et al: Iatrogenic exposure to mercury after hepatitis B vaccination in preterm infants. *J. Pediatr* 2000; 136: 679–681
18. Trasande L, Landrigan P.J, Schechter C. Public health and economic consequences of methylmercury toxicity to the developing brain. *Environ Health Perspect* 2005; 113 : 590-6
19. Murata K et al: Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *J Pediatr* 2004; 144: 177-183.
20. Amin-Zaki L, Majeed MA and Elhassani SB: Prenatal methylmercury poisoning. Clinical observations over five years. *Am J Dis Child* 1979; 133: 172–177
21. Smith J, Farris FF: Methylmercury pharmacokinetics in man. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 137:245-252
22. eier 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; 12:231-9