

OTİZM VE AŞILAR ARASINDA BİR İLİŞKİ VAR MI?

Işık KARAKAYA*

Öz: Otizm spektrum bozukluğu (OSB) sosyal iletişim ve etkileşimde bozukluk ve sınırlı tekrarlayıcı davranış, ilgi ve aktivitelerin olduğu bir nörogelişimsel bir bozukluktur. Son on yılda OSB tanılı çocukların sayısında hızlı bir artış olmuştur. Bozukluğun etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, çevre ve genetik ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Tartışılan çevresel etkenlerden birisi aşılanmanın OSB'nun ortaya çıkma riskini artırıp arttırmadığıdır. Aşılanma ve OSB'nin ilişkisine dair görüş Wakefield ve arkadaşlarının çalışmasına dayanmaktadır. Bu çalışmanın amacı çocuklarda aşılanma ve OSB arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmaları gözden geçirmektir.

Anahtar sözcükler: otizm, aşilar, thimerosol, MMR

Is There a Relationship Between Vaccines and Autism

Abstract: Autism spectrum disorder (ASD) is neurodevelopmental disorders with varying levels of severity in impairment of social communication and interaction, and restricted repetitive behaviours, interests and activities. The number of children diagnosed with autism spectrum disorder (ASD) has been rapidly rising in the past decade. The etiology of this disorder, however, is largely unknown, although the environmental relative to the genetic contribution is substantial. One of the environmental concepts that has been discussed is whether vaccinations increase the risk of ASD onset. The view that vaccinations and ASD are related dates back to Wakefield et al's article. The purpose of this study is to review the studies that examined the relationship between ASD and vaccination in children.

Key words: autism, vaccines, thimerosol, MMR

Günümüzde "otizm spektrum bozukluğu (OSB)" adı ile anılan otizm klinik tablosu DSM-5 tanı sisteminde toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin olması ve şu an veya geçmişte sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler olmak üzere iki temel belirti boyutuyla tanımlanmıştır (APA 2013).

Uzun yıllar boyunca otizmin nadir bir hastalık olduğu düşünülse de 2014 yılına ait prevalans çalışmasının sonuçlarına göre otizm sıklığı 1/68 olarak bildirilmiştir (CDC, 2014). Prevalansdaki bu artışın nedeni tam olarak bilinemesi de, tanı ölçütlerindeki değişikliklerin, artan ebeveyn yaşının ve toplumsal duyarlılığın etkili olduğu düşünülmektedir (Buitelear 2014).

Prevalansdaki bu artış etyolojiye dönük tartışmaları da beraberinde getirmiştir. OSB birden çok etkenin sorumlu olduğu nörogelişimsel bir bozukluk olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar OSB'li çocuklarda nöroanatomiye değişiklikler, nöral hız azalması gibi fonksiyonel değişiklikler, serotonin, gabaerjik ve glutamat sistemlerinde bozulma ile karakterize nörokimyasal değişiklikler, genetik ve çevresel

etmenlerin sorumlu olabileceğini ileri sürmektedir (Tanıdır ve Mutavallı Mukaddes 2016).

Çevresel etmenler içinde ileri anne ve baba yaşı, enfeksiyonlar, civa gibi ağır metallerle maruziyet, göç, prematüre doğum, hipoksi, beslenme sorunları ve aşilar üzerinde durulmaktadır. En çok kabul edilen görüş ise genetik ve çevresel etkenlerin etkileşimidir.

Toplumun çevresel etkenler ve otizm arasındaki ilişkiye dair dikkatlerinin artışı Wakefield ve arkadaşlarının (1998) yayınladıkları bir makale ile hızlanmıştır. Bu makale özellikle medyanın oldukça ilgisini çekmiş ve toplumsal düzeyde hızlıca yayılmasına aracılık etmişlerdir.

Wakefield ve arkadaşlarının (1998) Lancet'te yayınlanan "Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak (MMR)" aşılama ile otizm arasındaki ilişkiye işaret eden çalışmalarının ardından bu ilişki özellikle ailelerin kaygılarını arttırmış ve Avrupa'da bazı ülkelerde aşılama hızında belirgin bir azalma görülmüştür. Aynı çalışmacılar 2000 yılında yine benzer olgu grubundaki 9 otistik çocuktan 3'ünde gastrointestinal sisteme

*Prof. Dr., İstanbul Bilgi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Geliş Tarihi / Received : 05.12.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 20.03.2018

ait belirtiler olduğunu bildirmiş ve bunu "otistik enterokolit" olarak adlandırmışlardır (**Wakefield ve ark., 2000**). Bu rapordan sonra yapılan birçok çalışmada MMR aşısı ile otizm arasında belirgin bir ilişkiye rastlanmamakla birlikte bu raporun etkileri günümüze kadar gelmiştir.

MMR aşısı ile otizm bağlantısı ile ilgili hipotezler

Birçok çalışmacı immün sistemdeki anomalilerin OSB etyolojisinde yer aldığına işaret etmektedir. Kronik nitro-oksitatif stres ve mitokondrial disfonksiyon otizmlili çocuklarda tespit edilen değişikliklerdendir. Cıva gibi endüstriyel kimyasalların da otizm gibi nörogelişimsel bozukluklara yol açabileceği söylenmektedir.

Özellikle Wakefield ve arkadaşlarının (1998) çalışmasının ardından aşılar da koruyucu madde olarak kullanılmakta olan ve bir cıva metaboliti olan Thimerosal'la otizmin ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (**Wakefield ve ark., 1998**). Thimerosal, aşılarda ve enjekte edilen biyolojik ürünlerde antiseptik ve antifungal özellikleri nedeniyle antibakteriyel olarak kullanılan organik cıva (Sodyum etil merkury-thiosalisilat) bileşimidir ve 1930'lu yıllardan beridir aşılar da koruyucu madde olarak kullanılmaktadır (**CDC, 2014; Kern ve ark., 2013**). Ağır metallerin serebral glutasyon sistemini bozarak oksidatif hasarlara yol açtığı düşüncesinden hareketle 1990'ların sonundan beridir Thimerosal'ın de toksik etkisinin bu yolla ortaya çıkabileceği üzerinde durulmaktadır (**Stringari ve ark., 2008; Kern ve ark., 2013**).

Otizm ve aşı ilişkisini inceleyen çalışmalar

Wakefield ve arkadaşlarının (1998;2000) yayınladıkları çalışma ile alevlenen otizm ve aşı ilişkisi tartışması ardından pekçok kapsamlı araştırma yapılmıştır (**Wakefield ve ark., 1998; Wakefield ve ark., 2000**).

2001 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü, ve Tıbbi Araştırmalar Konseyi tarafından; otizm ve MMR aşısı arasındaki ilişkiyi destekleyen epidemiyolojik verilerin olmayışı, otizm ve bağırsak hastalıkları arasında nedensel bir ilişkinin gösterilemeyeceği ve aynı zamanda bu ilişkiyi gösterecek biyolojik bir modelin de bulunmayışı nedeniyle OSB ile MMR aşısı arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (**Institute of Medicine, 2001; Medical Research Council, 2001**).

Aynı yıllarda ortaya atılan bir hipotez de şu olmuştur; "Eğer aşılar ile otizm arasında bir ilişki varsa

bağışıklama hızı ile otizm görülme sıklığı arasında bir korelasyon olmalıdır". Çalışmacılar 1980-1994 yılları arasında otizm görülme oranının %373 arttığını, ancak bağışıklama oranlarının sadece %14 artış gösterdiğini bildirmiştir (**Dales ve ark., 2001**).

Bir grup İngiliz araştırmacı regresyonla seyreden otizm olguları ile aşı ilişkisini incelemiştir, ancak bu araştırmanın sonucunda da bir ilişkiye rastlanamamıştır (**Fambone ve Chakrabarti, 2001**).

Takip eden yıllarda yapılan dört farklı vaka-kontrol çalışmalarının sonuçları da MMR aşılması ile otizm arasında bir ilişkinin olmadığına işaret etmiştir (**DeWilde ve ark., 2001; DeStefano ve ark., 2004; Smeeth ve ark., 2004; Price ve ark., 2010**).

Richler ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmada regresyonla seyreden otizmlili olgularda gastrointestinal belirtilerin daha sık olduğu saptanmış olsa da çalışmacılar bu çocuklardaki iletişim sorunlarının regresyondan önce de atipik özellikler taşıdığına altını çizmişlerdir (**Richler ve ark., 2006**). Aşı karşıtı inanışlar özellikle Thimerosal içeren aşılarla yapılan çalışmalar sonrasında tüm dünyada hızla yayılmıştır. Amerikan Mahkemesi Wakefield ve arkadaşlarının yayını ile başlayan bu akım ardından binlerce iddiayı değerlendirmiştir. Yaklaşık 939 tıbbi makale, 50 uzman raporu ve 28 uzman görüşü sonrasında Thimerosal içeren aşılar ile otizm arasında bir ilişkinin olmadığına karar vermiştir. Aynı zamanda Wakefield ve arkadaşlarının bu yayınlı toplumu yanlış yönlendirdiğine ve tıbbi profesyonelliğe leke sürdüğüne hüküm vermiştir (**U.S. Court of Federal Claims, 2009**). Lancet dergisi de 2010 yılında bu raporun etik ve metodolojik açıdan hatalı olduğunu, yayının dergi tarafından geri çekildiğini ve kayıtlardan silindiğini bildirmiştir (**The Editors of The Lancet, 2010**).

Mrozek-Budzyn ve arkadaşlarının 96 OSB'li olguyu 192 kontrolle karşılaştırdığı bir başka çalışmada MMR aşılması ve otizm arasındaki ilişki araştırılmıştır. Tıbbi bilgiler çocukları takip eden hekimlerden, diğer risk faktörleri ise annelerden elde edilmiştir. MMR aşılması ya da tek doz kızamık aşısı ile otizm arasında bir ilişki bulunamamıştır (**Mrozek-Budzyn ve ark. 2010**).

Bir başka çalışmada aşılar da adjuvant olarak kullanılan "Alimünyum'un" batı ülkelerinde OSB sıklığı ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak bu ilişki kesin olarak gösterilememiş ve vaka-kontrol

çalışması yapılmasının uygun olduğu bildirilmiştir (**Tomjenovic ve Shaw, 2011**).

2014 yılında yayınlanan bir çalışmada yazın gözden geçirilerek OSB ile çevresel kimyasal maruziyeti arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu gözden geçirmede sigara, hava kirliliği, solventler, ağır metaller, pestisidler, duman maruziyeti, nonstick kimyasallar ve bisfenol A araştırılmıştır. Özellikle trafikle ilgili hava kirliliği, bazı metaller, birçok pestisid, metilen klorid, tikloretikon, sitrin gibi organik maddeler ve pitalledlerin otizmle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (**Kalkbrenner ve ark., 2014**).

Taylor ve arkadaşları (2014) ile Yoshimasu ve arkadaşlarının (2014) yaptıkları 2 ayrı metaanaliz çalışmasının sonuçları da OSB ile aşılama arasında bir bağlantı olmadığını bildirmiştir (**Taylor ve ark. 2014; Yoshimasu ve ark. 2014**).

2015 yılında Japonya'da yapılan vaka kontrol çalışmasında 189 OSB'li olgu, 224 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Tüm çocuklar doğumdan itibaren 1, 3, 6, 12, 18, 24 ve 36. aylarda MMR aşısı ve trimerezol düzeyi açısından karşılaştırılmış ve herhangi bir fark bulunamamıştır. Çalışmacılar bu çalışmanın sonucunda otizm ile MMR aşılması ve artan trimerezol düzeyi arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (**Uno ve ark., 2015**).

Kern ve arkadaşları (2016) yapılan 20 epidemiyolojik çalışmayı inceledikleri gözden geçirmelerinde 8 çalışmanın bir ilişki bulamadığını, 12 çalışmada ise thimerosal içeren aşılardan bir risk faktörü olarak gösterildiğini bildirmiştir. Ancak aşı ve otizm ilişkisini bildiren çalışmaların benzer çalışmacılar tarafından yapılmış olması, değişkenlerin dikkate alınmaması gibi önemli kısıtlılıklarının olduğu vurgulanmıştır (**Kern ve ark., 2016**).

Thimerosal içeriği ile atipik otizm arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan prospektif longitudinal bir çalışmada ise thimerosal içeren hepatit B aşısı uygulanan 164 atipik otizmlili olgu ile 15.216 kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada yüksek civa düzeyi ile otizm arasında bir ilişki olabileceği ileri sürülse de çalışmanın tıbbi kayıtlar üzerinden yürütülmesi ve diğer risk faktörlerinin göz ardı edilmiş olmasının sonuçları tartışılmalı hâle getirmiş olduğu bildirilmiştir (**Geier ve ark., 2017**).

İkibin yediyüzellibeş OSB'li çocuğun dâhil edildiği çalışmada, ebeveynlerden edinilen aşılama zamanlaması bilgileri ile otizm ilişkisi araştırılmış,

ancak aşılama ile özellikle regresyonla seyreden otizm arasında bir bağlantı olmadığı bildirilmiştir (**Goin-Kochel ve ark., 2016**).

Sonuç

Çok sayıda çalışma ile otizm ile aşılama arasındaki ilişki çürülmüş olmasına rağmen hâlen otizm-aşı ilişkisine dair korkular sürmektedir. Özellikle regresyonun eşlik ettiği otizm tablosunda ebeveynlerce aşılama sorumlu tutulmaktadır. Bunun nedeni regresyonun yaklaşık 21 ayda kendini göstermeye başlaması ve aşılamanın büyük kısmının 2 yaş öncesinde yapılıyor olmasıdır. Bu nedenle ebeveynler hatalı şekilde otizm-aşı ilişkisine atıfta bulunmaktadırlar.

İnternet üzerinden yürütülen anti-aşı kampanyaları yoluyla da bu ilişkiye dair söylemler hızla toplumda yayılmaktadır. Ancak bir çoğunda hatalı bilgiler bulunmaktadır. Yanlış bilgilerin yanı sıra aşılamanın güvenilirliği ve etkililiği, alternatif tedaviler, yasal haklar, komplo teorileri ve dini inançlar üzerinden kampanyalar yürütülmektedir. Bu aşı karşıtı görüşlerle sadece halkın eğitimi yolu ile mücadele etmenin yetersiz kalacağı söylenmektedir. Anti aşı savunucularının postmodern biyomedikal ve bilimsel gerçekleri reddeden argümanları ile başatmanın ancak bu gruplarla dialog yolu ile olabileceği vurgulanmaktadır (**Kata, 2009**).

Aşılama en etkili ve başarılı toplum sağlığı aracıdır. Aşılama sadece kişileri olası ciddi hastalıklardan korumakla kalmaz, aynı zamanda enfeksiyonların tüm toplumda yayılmasını da engeller. Dünya Sağlık Örgütü(WHO) "Thimerosal toksisitesinin teorik bir bilgi olduğunu ve aşılama içinde kullanılmasının güvenilirliği ile ilgili bilimsel bir kanıt olmadığını" bildirmiştir. Tüm bunlardan hareketle topluma doğru bilgiler ulaştırılmalı, bağışıklamanın önemi, gerekliliği ve güvenilirliği ile ilgili yanlış inançların önüne geçilmeye çalışılmalıdır.

Kaynaklar

American Psychiatric Association (APA) (2013) Diagnostic and Statistical manual of mental disorders. 5th edition. Text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association.

Buitelear, J. (2014) Sözel sunum. 24. Ulusal Çocuk Ergen Psikiyatrisi Kongresi, Konya.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2014) Literature: MMWR Surveill Summ. 63(2): 1-21.

Dales, L., Hammer, S. J., & Smith, N. J. (2001) Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. Journal of the American Medical Association, 285, 1183-1185.

DeStefano F., Bhasin T.K, Thompson W.W. , Yeargin-Allsopp M., Boyle C. (2004) Age at first measles-mumps-rubella vac-

ination in children with autism and school-matched control subjects: a population-based study in metropolitan atlanta Pediatrics, 113: 259-266.

DeWilde, S., Carey, I.M., Richards, N., Hilton, S.R., Cook, D.G. (2001) Do children who become autistic consult more often after MMR vaccination. *Br J Gen Pract*, 51 :. 226-227.

Fombonne, E., Chakrabarti, S. (2001) No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics*, 108, E58.

Geier, D.A., Kern, J.K., Geier, M.R. (2017) Increased risk for an atypical autism diagnosis following Thimerosal-containing vaccine exposure in the United States: A prospective longitudinal case-control study in the Vaccine Safety Datalink. *J Trace Elem Med Biol*;42:18-24.

Goin-Kochel, R.P., Mire, S.S., Dempsey, A.G. ve ark. (2016) Parental report of vaccine receipt in children with autism spectrum disorder: Do rates differ by pattern of ASD onset? *Vaccine*. 8;34(11):1335-42.

Institute of Medicine (US) (2001) *Immunization Safety Review Committee; Stratton K, Gable A, Shetty P, et al.,(editors.) Immunization Safety Review: Measles-Mumps-Rubella Vaccine and Autism.* Washington (DC): National Academies Press (US).

Kata, A. (2009) A post-modern Pandora's box: Anti-vaccination misinformation on the internet. *Vaccine* 28: 1709-1716.

Kalkbrenner, A.E., Schmidt, R.J., Penlesky, A.C. (2014) Environmental chemical exposures and autism spectrum disorders: a review of the epidemiological evidence. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*.44(10):277-318.

Kern, J.K., Haley, B.E., Geier, D.A., Sykes, L.K., King, P.G., Geier, M.R. (2013) Thimerosal exposure and the role of sulfation chemistry and thiol availability in autism. *Int J Environ Res Public Health*. 20;10(8):3771-800.

Kern, J.K., Geier, D.A., Sykes, L.K., Haley, B.E., Geier, M.R., (2016) The relationship between mercury and autism: a comprehensive review and discussion. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 37, 8-24.

Medical Research Council. (2001) MRC review of autism research. *Epidemiology and causes.* Erişim tarihi 15 Eylül 2009. <http://www.mrc.ac.uk/Utilities/Documentrecord/index>.

Mrozek-Budzyn, D., Kiettyka, A., Majewska, R. (2010) Lack of association between measles-mumps-rubella vaccination and autism in children: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J*. 29(5):397-400.

Price, C.S., Thompson, W.W. , Goodson, B., ve ark., (2010) Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. *Pediatrics*, 126 : 656-664.

Richler, J., Luyster, R., Risi, S., ve ark. (2006) Is there a "regressive phenotype" of Autism Spectrum Disorder associated with the measles-mumps-rubella vaccine? A CPEA Study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36, 299-316.

Smeeth, L., Cook, C., Fombonne, E. ve ark. (2004) MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study *Lancet*, 364 :963-969.

Stringari, J., Nune,s A.K., Franco, J.L. ve ark. (2008) Prenatal methylmercury exposure hampers glutathione antioxidant system ontogenesis and causes long-lasting oxidative stress in the mouse brain. *Toxicol Appl Pharmacol*. 15;227(1):147-54.

Tandır, C., Motavallı-Mukaddes, N. (2016) Otizm Spektrum Bozuklukları. *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları içinde.*

(Akay a, Ercen ES ed.) *Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği Yayınları*, Ankara.126-149.

Taylor L.E, Swerdfeger A.L., Eslick G.D. (2014) Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine*, 32 : 3623-3629.

The Editors of The Lancet (2010) Retraction-Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*, 375 : 445.

Tomljenovic, L., Shaw, C.A. (2011) Do aluminum vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism? *J Inorg Biochem*. 105(11):1489-99.

U.S. Court of Federal Claims. *Autism decisions and background information.* http://www.uscfc.uscourts.gov/sites/default/files/vaccine_files/Background_on_the_autism_proceedings.pdf. 2009. Erişim tarihi 11 Mayıs 2010.

Uno, Y., Uchiyama, T., Kurosawa, M., Aleksic, B., Ozaki, N. (2015) Early exposure to the combined measles-mumps-rubella vaccine and thimerosal-containing vaccines and risk of autism spectrum disorder. *Vaccine*. May 15;33(21):2511-6.

Wakefield A.J, Murch S.H. , Anthony A. , ve ark (1998) Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children *Lancet*, 351 :637-641.

Wakefield, A.J., Anthony, A., Murch, S.H. ve ark., (2000) Enterocolitis in children with developmental disorders. *Am J Gastroenterol*. 95(9):2285-95.

Yoshimasu K.C., Kiyohara, S., Takemura, K., NakaiA (2014) meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in the childhood. *Neurotoxicology*, 44C :. 121-131.