

Keamanan Penggunaan Thimerosal dalam Vaksin

Tonang Dwi Ardyanto

Pathology Department, Tottori University School of Medicine Japan

Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran

Universitas Sebelas Maret Surakarta, Indonesia

Email : tonang@tonangardyanto.com

Sejak menjadi program WHO secara internasional pada tahun 1974, sekarang vaksinasi (atau disebut juga imunisasi) telah menjadi acuan wajib hampir semua anak yang lahir di dunia tak terkecuali Indonesia. CDC Atlanta melaporkan penurunan morbiditas antara selama abad 20 dengan tahun 2001 pada penyakit-penyakit seperti cacar air, difteria, polio, campak sampai 100%, juga tetanus (97,9%), pertusis (96,3%) dan mumps (99,8%). Meski tanpa menunjukkan data-data tertulis, keberhasilan ini pun terasa di Indonesia dengan Program Imunisasi Dasar yang dilengkapi dengan Imunisasi lanjutan.

Namun belakangan, muncul berbagai laporan yang meragukan keamanan vaksin. Salah satu yang menonjol adalah kandungan thimerosal yang dikaitkan dengan timbulnya gejala autisme dan gangguan perkembangan neurologis. Ini didasari bahwa 49,6% thimerosal adalah merkuri, yang dalam dosis tertentu diketahui menimbulkan gangguan neurologis dan nefrologis. Contoh kasus terkenal adalah Minamata di Jepang, dimana paparan merkuri melalui konsumsi ikan oleh ibu hamil, berakibat gangguan pertumbuhan pada janinnya .

Thimerosal disebut juga thiomersal, mercurothiolate dan sodium 2-ethylmercuriothio-benzoate. FDA menetapkan penggunaan thimerosal sebagai zat pengawet pada kemasan vaksin multi-dose dan pada beberapa vaksin dari virus hidup – misalnya MMR, polio dan BCG – untuk menghambat kontaminasi bakteri dan jamur. Sebagai pengawet thimerosal ditambahkan pada proses akhir. Selain itu, thimerosal digunakan sebagai inactivating agent pada pembuatan vaksin tertentu (misalnya whole cell dan acellular pertusis) atau sebagai bakteriostatik (misalnya pada vaksin influenza). Peranan selain sebagai pengawet

ini menambah kadar akhir hanya sekitar 2 – 3 µg/ml.

Merkuri sendiri berada dalam 3 bentuk : elemen metalik, garam anorganik dan organik (misalnya metil merkuri, etil merkuri dan fenil merkuri). Toksisitas merkuri tergantung pada bentuk, rute masuknya ke dalam tubuh, dosis dan umur saat terjadi paparan. Semua orang mendapat paparan merkuri dari lingkungan dalam jumlah kecil. Janin dan bayi lebih sensitif daripada orang dewasa. Kerusakan yang terjadi karena merkuri dapat menembus sawar otak, disamping merusak ginjal dan sistem imun, karena terakumulasi di otak, ginjal dan sel-sel organ vital.

Yang sudah banyak diteliti adalah bentuk metil merkuri, sedang etil merkuri belum banyak diketahui. Environmental Protection Agency (EPA) menetapkan batas aman paparan metil merkuri 0,1 µg/kg/hari, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) menetapkan 0,3 µg/kg/hari, sementara FDA menetapkan 0,4 µg/kg/hari dan WHO menetapkan 0,47 µg/kg/hari [59] Sampai saat itu, belum didapat cukup data yang membandingkan metil merkuri dan etil merkuri seperti yang terkandung dalam thimerosal.

Kadar akhir merkuri pada vaksin berkisar 12,5 – 25 µg. Vaksin hepatitis B, DPT, DTaP, HIB dan influenza mengandung 25µg/ml. Sementara jenis baru vaksin hepatitis B mengandung 12,5 µg/ml. Dengan takaran ini, bayi sampai berumur 6 bulan misalnya, akan mendapat paparan 75 µg merkuri dari imunisasi dasar. Bila ada tambahan hepatitis B akan menjadi 112,5 kemudian menjadi 187,5 µg bila dilengkapi vaksin HiB dan 200 µg bila disertai vaksin influenza. Perhitungan ini menunjukkan melampaui batasan EPA untuk (65 – 106 µg sesuai rentang persentil

berat badan bayi), tetapi masih dibawah batasan ATSDR (194 – 319 µg), FDA (259 – 425 µg) dan WHO (305 – 501 µg).

Jurnal Toxicological Sciences [[4]] melaporkan konsentrasi thimerosal untuk menimbulkan efek toksik adalah antara 405 µg/l – 101 mg/l atau setara dengan kadar merkuri 201 µg/l – 50 mg/l. Sedang bila dihitung rata-rata, bayi berumur 6 bulan mendapat akumulasi paparan merkuri maksimal dari vaksinasi sebesar 32 – 52 µg/kg berat badan. Pada perhitungan lebih rinci, angka ini hampir 4 kali lipat lebih rendah dari batas minimal tersebut. Tetapi masih belum jelas apakah paparan dosis rendah dalam jangka panjang akan mempengaruhi tingkat toksisitasnya.

Analisis efek toksik thimerosal selama ini didasarkan pada efek metil merkuri, sementara yang terkandung adalah etil merkuri. Metil merkuri mudah terakumulasi di dalam tubuh karena waktu paruhnya panjang (sekitar 45 hari). Akumulasi akan lebih tinggi pada bayi karena masih belum sempurnanya sistem ekskresi. Sementara pada Lancet bulan November 2002, Pichichero et. Al [[15]] melaporkan ternyata ekskresi etil merkuri pada bayi berumur 6 bulan, 6 kali lebih cepat daripada metil merkuri (45 hari berbanding 7 hari), sehingga tingkat akumulasinya lebih rendah daripada yang diperkirakan. Hal ini memperkuat dugaan Magos bahwa etil klorida mulai menimbulkan risiko bila kadar dalam darahnya 1 µg/ml (1000 µg/l)[[13]]. Metil merkuri lebih cepat menimbulkan risiko karena ada mekanisme transmisi aktif difasilitasi oleh suatu asam amino sehingga cepat menembus sawar darah otak (blood brain barrier). Sementara etil merkuri, di samping tidak memiliki mekanisme transmisi aktif tersebut, juga berukuran molekul lebih besar dan didekomposisi lebih cepat daripada metil merkuri [[14]]

Pada tataran klinis, hasil eksperimental di laboratorium oleh Baskin et al. [[4]] melaporkan bahwa thimerosal merusak membran sel dan DNA serta memacu terjadinya apoptosis pada sel neuron dan fibroblast manusia. Tetapi hasil pada hewan coba menunjukkan hasil yang tidak konsisten dan diduga ada pengaruh faktor genetik karena hanya didapatkan sifat neurotoksisitas pada strain tikus tertentu [[10]].

Journal of American Physicians and Surgeons [[9]] melaporkan analisis terhadap data di VAERS (Vaccine Adverse Events Reporting System). Disebutkan, adanya paparan 75 – 100 µg merkuri dari vaksin yang mengandung thimerosal menimbulkan peningkatan 2 – 6 kali pada insiden gangguan perkembangan neurologis dan penyakit jantung dibandingkan kelompok yang mendapat vaksin tanpa thimerosal. Tetapi laporan ini harus dianalisa dengan hati-hati, karena database pada VAERS ini memiliki tiga kelemahan : (1) disusun secara pasif atas dasar laporan kasus bukan atas dasar pencatatan aktif; (2) cenderung tidak ada standar diagnosa dan (3) rentan terhadap kesalahan pencatatan [[4]; [12]]. Karena itu, kesimpulan hubungan secara epidemiologis ini dianggap tidak menunjukkan bukti hubungan yang kuat [[16]; [18]; [11]].

Untuk itu, American College of Preventive Medicine [[1]] menyimpulkan tidak cukup data untuk menerima atau pun menolak hipotesis hubungan antara paparan thimerosal pada vaksin dengan kejadian autisme karena bukti-bukti yang ada masih meragukan. Dengan demikian pemberian vaksinasi yang mengandung thimerosal tetap diberikan.

Menghadapi hasil-hasil penelitian tentang thimerosal, European Agency for Evaluation of Medicinal Products (EMA), semacam FDA bagi Uni Eropa, menyimpulkan tidak ada bukti kuat efek merugikan pada anak akibat kadar thimerosal pada vaksin, dan karenanya tetap meneruskan program vaksinasi termasuk yang mengandung thimerosal. Tetapi negara seperti Perancis menetapkan kebijaksanaan lebih ketat, dengan mengharuskan penggunaan vaksin hepatitis B bebas thimerosal untuk bayi baru lahir atau menundanya bila tidak berisiko tinggi. Juga secara umum di Eropa saat ini sudah tersedia pilihan vaksin bebas thimerosal [[8]]

Meskipun vaksin mengandung thimerosal tetap boleh diberikan, tetapi FDA sendiri pada tanggal 1 Juli 1999 merekomendasikan untuk mulai menurunkan atau menghilangkan thimerosal dari vaksin. Untuk itu, FDA menganggarkan biaya besar bagi penelitian cara baru menggantikan peran thimerosal. Sambil menunggu, program vaksinasi tetap dijalankan dengan vaksin yang sudah tersedia. Saat ini, di Amerika sudah banyak jenis vaksin produk baru tanpa thimerosal, terutama dalam bentuk single-dose. Juga

dinyatakan, batasan kadar yang ditetapkan EPA bukan batas maksimal terjadinya efek toksik, tetapi batas mulai perlunya kewaspadaan akan timbulnya efek toksik [[7]].

Sebenarnya thimerosal memang tidak diperlukan dalam kemasan single-dose. Sedangkan kemasan multi-dose memerlukan zat pengawet, didasari oleh laporan pada awal abad 20. Pada tahun 1916, terjadi kematian pada 4 anak dan gejala lokal maupun sistemik pada 60 anak lainnya di South Carolina akibat mendapat vaksin tifoid yang terkontaminasi bakteri *Staphylococcus aureus*. Juga pada 1928 di Australia terjadi hal yang sama pada vaksin anti-toksin difteria. Begitupun ada juga laporan masih terjadinya kontaminasi meski sudah mengandung thimerosal. Hal ini menunjukkan diperlukannya penanganan lebih cermat untuk mencegah kontaminasi kemasan multi-dose setelah dibuka segelnya. FDA sendiri secara resmi mengeluarkan analisis tentang thimerosal pada tahun 1976 dengan kesimpulan tidak ada bahaya dari kadar merkuri yang dikandungnya [[2]].

Selama ini kemasan multi-dose lebih disukai karena biaya produksi lebih rendah dan memudahkan manajemen rantai beku (cold-chain management) dalam pelayanan vaksinasi. Hal ini sangat berpengaruh untuk program vaksinasi massal di negara-negara berkembang, dengan cakupan wilayah luas dan tenaga pelaksana beragam.

Pengembangan vaksin baru tanpa thimerosal mengharuskan penelitian ulang untuk mencari bahan pengganti dengan biaya sekitar 200 – 400 juta dollar. Memang sudah ada pilihan lain seperti 2-phenoxy ethanol, etilen glikol atau formaldehida tetapi efektivitasnya di bawah thimerosal. Sementara kendala lain adalah variasi kemampuan produsen lokal, karena saat ini sudah banyak persentase persediaan vaksin merupakan produk lokal.

Kenyataan bahwa negara seperti Amerika atau Perancis menurunkan bahkan berusaha menghilangkan penggunaan thimerosal, tentu erat terkait dengan kemampuan sistem kesehatan nasional masing-masing untuk melaksanakan program tersebut. Sementara kalau kebijaksanaan ini dipaksakan ke seluruh negara, bisa mengancam kelangsungan program vaksinasi dengan risiko re-epidemi penyakit-penyakit infeksi.

Karena itu WHO melalui Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) menetapkan, hingga saat ini belum ada bukti kuat efek merugikan dari thimerosal pada vaksin. Kebijakan program vaksinasi tetap dijalankan, sambil WHO mengalokasikan dana bagi penelitian lebih besar untuk mendapatkan bukti lebih kuat [[19]].

Di Indonesia sendiri, masih mengizinkan peredaran vaksin dengan kadar thimerosal 0,005 – 0,01% karena masih dibawah ambang batas menurut WHO. Juga oleh rekomendasi Satgas Imunisasi Ikatan Dokter Anak Indonesia yang belum mendapatkan bukti-bukti kuat efek merugikan thimerosal dalam vaksin. Hasil inipun diperkuat oleh laporan Clements [[5]] dan Verstraeten et al. [[17]], yang tidak mendapatkan hubungan konsisten antara paparan thimerosal pada vaksin dengan gangguan perkembangan neurologis anak.

Yang tidak boleh dilupakan, banyak sumber lain dari diet dan lingkungan hidup sehari-hari yang berpotensi memberi paparan merkuri, seperti dari makanan, tempat kerja, beberapa krim untuk kulit sampai dalam amalgam untuk kesehatan gigi. Semua itu bisa memberikan paparan merkuri dalam jumlah lebih tinggi daripada akibat pemberian vaksin [[6]]. Berbagai bentuk polusi bisa menjadi sumber penularan penyakit dan efek toksik. Pada kondisi demikian, ancaman penyakit infeksi makin nyata, dan vaksinasi sangat diperlukan, karena manfaatnya jauh lebih tinggi daripada risiko yang mungkin ditimbulkannya.

Daftar Pustaka

- [1]. Adetunji, Y., Macklin, D., Patel, R. and Kissinger, L., 2003. American College of Preventive Medicine Practice Policy Statement Childhood Immunizations. *Am J Prev Med* 2003; 25(2)
- [2]. Andre, F.E., 2003. Vaccinology : past achievement, present roadblocks and future promises. *Vaccine* 2003 Jan 30;21(7-8):593-5
- [3]. Ball, L.K., Ball, R. and Pratt, R.D., 2001. An assessment of thimerosal use in childhood vaccines *Pediatrics* 2001; 107: 1147-1154

- [4]. Baskin, D.S., Ngo, H. and Didenko, V.V., 2003. Thimerosal induces DNA breaks, Caspase-3 activation, membrane damage and cell death in cultured human neurons and fibroblasts. *Toxicological Sciences* 74, 361-368 (2003)
- [5]. Clements, C.J. 2004. The evidence for the safety of thiomersal in newborn and infant vaccines. *Vaccine* 2004 May 7; 22(15-16):1854-61
- [6]. Counter, S. A and Buchanan, L.H. 2004. Mercury Exposure in Children : a review. *Toxicology and Applied Pharmacology* 198 (2004) 209-230
- [7]. Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/cber/vaccine/thimerosal.htm>
- [8]. Freed, G.L, Andeae, M.C, Cowan, A.E. and Katz, S.L. 2002. Vaccine safety policy analysis in three European countries : the case of thimerosal. *Health Policy* 62 (2002) 291-307
- [9]. Geier, M.R. and Geier, D.A. 2003. Thimerosal in childhood vaccines, neurodevelopment disorders and heart disease in the United States. *Journal of American Physicians and Surgeons* vol 8 no 1 2003
- [10]. Hornig, M., Chian, D. and Lipkin, Wl. 2004. Neurotoxic effects of postnatal thimerosal are mouse strain dependent. *Mol Psychiatry* 2004 Jun 8 (published online)
- [11]. Jefferson, T., Price, D., Demicheli, V., Bianco, E. 2003. Unintended events following immunization with MMR : a systematic review. *Vaccine* 2003 Sep 8; 21(25-26): 3954-60
- [12]. Kimmerl, S.R., 2002, "Vaccine adverse events : separating myth from reality. *Am Fam Physicians* 66, 2113-2120
- [13]. Magos, L., 2001. "Review on the toxicity of ethyl mercury including its presence as preservative in biological and pharmaceutical preparations" *J. Appl. Toxicol.* 21, 1-5
- [14]. Magos, L., 2003. "Neurotoxic character of thimerosal and the allometric extrapolation of adult clearance half-times to infants" *J. Appl. Toxicol.* 23, 263-269
- [15]. Pichichero, M.E., Cernichiari, E., Lopreiato, J. and Treanor, J. 2002. Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thimerosal : a descriptive study. *Lancet* vol 360 November 30, 2002
- [16]. Stehr-Green, P., Tull, P., Stellfeld, M., Mortenson, P., Simpson, D. 2003. Autism and thimerosal-containing vaccines. *Am J Prev Med* 2003; 25(2): 101-106
- [17]. Verstraeten, T., Davis, R.L., DeStefano, F., Lieu, T.A., Rhodes, P.H. et al., 2004. "Safety of thimerosal-containing vaccines : a two-phased study of computerized health maintenance organization databases" *Pediatrics* 112, 1039-1048
- [18]. Wilson, K., Mills, E., Ross, C., et al. 2002. Association of autistic spectrum disorder and the Measles, Mumps and Rubella vaccine. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157: 628-634
- [19]. World Health Organization, http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/en