

## بررسی میزان بروز عوارض ناشی از واکسیناسیون رایج کشوری در کودکان و نوزادان شهر سمنان

محمد نبوی<sup>۱</sup> (M.D)، جعفر جندقی<sup>۱</sup> (M.P.H, M.D)، راهب قربانی<sup>۳</sup> (Ph.D)، محمد خالقی هاشمیان<sup>۴</sup> (M.D)، هدی شجاعی<sup>۵</sup> (M.D)، صبا ماهرینایی<sup>۵</sup>، فرزانه محمدزاده<sup>۵</sup>، مجتبی قدمیاری<sup>۵</sup>، ساناز بیات<sup>۵</sup>، مینا دیانک شوری<sup>۵</sup>، زهرا فرجی<sup>۵</sup>

۱- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، بیمارستان امیرالمومنین (ع)، بخش اطفال

۲- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، معاونت بهداشتی

۳- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، گروه آمار زیستی

۴- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، شبکه بهداشت و درمان گرمسار

۵- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، کمیته تحقیقات دانشجویی

### چکیده

سابقه و هدف: ایمنی زایی توسط واکسن موفقیت چشم‌گیر و مقرون به صرفه‌ای را در پیش‌گیری از بیماری‌های عفونی به دست آورده است. هر چند واکسن‌های مورد استفاده کنونی بسیار اثر بخش هستند و عوارض جانبی آن‌ها ناچیز است، هیچ واکسنی عاری از عوارض جانبی نیست. بروز واکنش نامطلوب متعاقب ایمن سازی با نگران کردن مردم، ممکن است سبب انصراف آن‌ها از ایمن سازی بعدی کودکان شود. هدف این مطالعه، بررسی میزان بروز عوارض ناشی از واکسیناسیون رایج کشوری در کودکان و نوزادان شهر سمنان بود.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه طولی (آینده نگر)، کلیه کودکانی که در ۱۱ مرکز انجام واکسیناسیون در فاصله زمانی آغاز مهرماه ۱۳۸۵ تا پایان اسفند ماه ۱۳۸۵ واکسینه شدند مورد مطالعه قرار گرفتند. پرسش‌نامه‌ای شامل مشخصات دریافت کننده واکسن، نوع واکسن، وزن هنگام تولد، نوع تغذیه و ۴۶ عارضه واکسیناسیون تعبیه شده بود. این پرسش‌نامه‌ها در بدو تولد، ۲، ۴، ۶، ۱۲، ۱۸ ماهگی تکمیل شد.

یافته‌ها: ۵۷۷۶ کودک مورد بررسی قرار گرفتند. ۲۹ درصد از کودکان حداقل یک عارضه ناشی از واکسیناسیون را بروز دادند. شایع‌ترین عارضه‌های واکسیناسیون به ترتیب عبارت بود از: تب (۲۴٪)، درد محل تزریق (۳/۶٪)، تورم (۲/۴٪)، نقاط قرمز رنگ محل تزریق (۲/۱٪)، برجستگی سفت در محل تزریق (۲/۱٪)، زخم محل تزریق (۱/۹٪). میزان بروز سایر عوارض زیر ۱٪ بود. خطرناک‌ترین عارضه ناشی از واکسن، آنسفالیت و ۲ مورد تب و تشنج بودند. بیش‌ترین موارد بستری، ناشی از عارضه واکسن MMR بود. در نهایت در هر نوبت واکسیناسیون، از هر ۴ کودک ۱ کودک حداقل یک عارضه ناشی از واکسیناسیون را بروز می‌دهد که عمده‌ترین آن تب بود.

نتیجه‌گیری: به طور کلی، واکسیناسیون رایج کشوری که علیه ۹ بیماری عفونی واگیر انجام می‌پذیرد از عوارض پائینی برخوردار است. این عوارض عمدتاً خفیف و گذرا است و بخش عمده‌ای حتی بدون نیاز به درمان دارویی برطرف می‌شوند. البته در این میان، ممکن است عوارض نادر و خطرناکی مانند تشنج و آنسفالیت رخ دهد. از این رو، یک برنامه دقیق پیگیری و ثبت گزارش عوارض ایمن سازی الزامی است.

واژه‌های کلیدی: واکسیناسیون، عوارض واکسیناسیون، کودکان، ایران

مرکز پیش‌گیری و کنترل بیماری‌ها لیستی از مهم‌ترین

مقدمه

باعث نگرانی مردم می‌گردد تا جایی که ممکن است از ایمن‌سازی بعدی کودکان خود، صرف نظر کنند [۵].

مراقبت عوارض نامطلوب پس از ایمن‌سازی به مفهوم پایش سلامت ایمن‌سازی است و به اعتبار برنامه ایمن‌سازی کمک می‌کند. با اجرای این برنامه، عوارض نامطلوب پس از ایمن‌سازی به خوبی مدیریت شده و از انجام اقدام نامناسب در مورد گزارشات دریافتی که می‌تواند موجب تشنج در جامعه شوند، جلوگیری می‌نماید [۵].

باتوجه به مشاهده بروز نسبتاً بالای عوارض ایجاد شده از واکسن‌های رایج ۵ گانه و اختلاف‌های موجود در عوارض گزارش شده از واکسن‌ها و همچنین اهمیت واکسیناسیون در شیرخواران و با در نظر گرفتن این که مطالعه‌ای جامع به شکل حاضر و در مورد همه واکسن‌ها در شهر سمنان به عمل نیامده است، در این تحقیق برآن شدیم تا با بررسی عوارض واکسن‌های ۵ گانه، گامی در جهت شناسایی عوارض ناشی از واکسن‌ها برداریم.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه طولی (longitudinal) کلیه کودکانی که از اول مهر لغایت آخر اسفند ۸۵ در مراکز بهداشتی درمانی شهر سمنان واکسینه شده بودند وارد مطالعه شدند؛ تعداد دریافت‌کنندگان واکسن که بعضاً ۲ یا ۳ بار در فاصله زمانی طرح جهت انجام واکسیناسیون مراجعه می‌کردند ۵۷۷۶ مورد بود.

در ابتدا برای این کودکان «فرم الف» که شامل اطلاعات دموگرافیک کودک و مشخصات واکسن بود، بدو تولد در بیمارستان‌ها و طی مراجعات بعدی مادر برای واکسیناسیون ۱۸،۱۲،۶،۴،۲ ماهگی فرزندش در مراکز بهداشتی درمانی تکمیل شد.

تزریق‌کنندگان واکسن به مادران توصیه می‌نمودند جهت شناسایی درست عوارض حتی‌المقدور دو هفته بعد مجدداً به مرکز مراجعه نموده و عارضه مشاهده شده را ذکر نمایند تا «فرم ب» برای گزارش عارضه واکسن توسط پزشک مرکز پر

موفقیت‌های به دست آمده در زمینه سلامت عمومی در قرن گذشته را تهیه کرده که در راس آن‌ها واکسیناسیون قرار دارد [۱]. در کشور ایران بر اساس دستورالعمل کمیته کشوری ایمن‌سازی، واکسیناسیون کلیه کودکان از بدو تولد تا سنین ۱۶-۱۴ سالگی توصیه می‌گردد ولی گروه هدف اصلی، گروه سنی زیر یک‌سال می‌باشد. چون گروه مذکور گروه پرخطر بوده و مرگ و میر این گروه (Infant mortality rate= IMR) به عنوان یک شاخص نسبتاً واقعی بهداشت و سلامت یک جامعه در نظر گرفته شده است، لذا انجام واکسیناسیون در این گروه سنی موجب کاهش قابل توجهی در میزان IMR شده و نهایتاً به ارتقاء بهداشت و سلامت جامعه کمک خواهد کرد [۲].

ایمنی‌زایی توسط واکسن موفقیت چشم‌گیر و مقرون به صرفه‌ای را در پیش‌گیری از بیماری‌های عفونی به دست آورده است. برنامه سازمان بهداشت جهانی مبنی بر واکسیناسیون سبب کاهش قابل توجهی در شیوع انواع بیماری‌ها شده است [۳]. کشور ایران نیز هم‌گام و همراه با سایر کشورهای عضو سازمان جهانی بهداشت، ایمن‌سازی کودکان علیه بیماری‌های دیفتی، سیاه‌سرفه، کزاز، فلج‌اطفال، سرخک، سرخجه، اوریون، سل و هیپاتیت B را اجرا می‌کند [۴].

هدف ایمن‌سازی، حفاظت فرد و جامعه در برابر بیماری‌های قابل پیش‌گیری با واکسن است. گرچه واکسن‌های مورد استفاده از نظر میزان اثربخشی، بسیار مورد اطمینان هستند و عوارض جانبی آن‌ها ناچیز است اما به طور کلی هیچ واکسنی عاری از عوارض جانبی نیست. افرادی که واکسن را دریافت می‌کنند ممکن است اثرات جانبی خفیفی را از خود بروز دهند و یا در موارد نادر، با عوارض شدید و حتی تهدیدکننده زندگی، مواجه شوند. این واکنش‌ها در بعضی مواقع از اثرات خود واکسن هستند و در بعضی مواقع به دلیل خطا در نحوه تجویز واکسن اتفاق می‌افتند. به هر حال علت هر چه باشد، هرگاه واکنش نامطلوبی متعاقب ایمن‌سازی بروز نماید،

شود. چنانچه در کودک عارضه‌ای به وجود نمی‌آید در نوبت بعدی که مادر برای انجام قد و وزن کودک یا نوبت بعدی واکسیناسیون یا دریافت خدمات بهداشتی مراجعه می‌کرد «فرم ب» توسط پرسنل مرکز پر می‌شد و جمله‌ای تحت عنوان «عارضه نداشت» در قسمت پایین فرم نوشته می‌شد.

با مراجعه به مطب پزشکان متخصص کودکان و کلیه پزشکان عمومی شهر، آنان را با طرح آشنا نمودیم و با قرار دادن فرم گزارش عوارض توسط پزشک «فرم ج» در مطب‌ها و همچنین در درمانگاه‌های بیمارستانی، از آنان دعوت به همکاری و گزارش عوارض احتمالی موجود نمودیم. هر گونه عارضه گزارش شده از این طریق نیز به اطلاعات اضافه شد.

همکاران طرح در هنگام مراجعه به مراکز علاوه بر نظارت بر حسن اجرای وظایف واکسیناتورها (تزریق صحیح واکسن، آماده‌سازی مناسب واکسن، نگهداری مناسب واکسن و ...) بر نکات منظور شده در فرم خطاهای برنامه ایمن‌سازی یا Program Error «فرم د» طبق توصیه‌های ویژه مندرج در کتب «دستورالعمل مراقبت عوارض ناخواسته ایمن‌سازی» و «زنجیره سرما» منتشر شده توسط وزارت بهداشت [۵] در خصوص ویژگی‌های نگهداری واکسن‌ها و نحوه واکسیناسیون نظارت داشتند و چنانچه مشکلی در هر قسمت وجود می‌داشت گوش‌زد کرده و اقدام لازم جهت رفع آن را انجام می‌دادند.

کلیه واکسیناتورها و پزشکان مراکز طی جلسات منظمی قبل از آغاز طرح در خصوص نحوه صحیح ایمن‌سازی و آشنایی با عوارض واکسن‌ها آموزش‌های لازم را دیده بودند و نیز در جلسه جداگانه‌ای با حضور پزشکان و واکسیناتورهای کلیه مراکز بهداشتی درمانی و بیمارستان‌ها، بر شناخت درست عارضه‌ها تاکید شد و نحوه صحیح پر کردن فرم‌های گزارش عوارض «پرسش‌نامه تحقیقاتی» برای واکسیناتورها و پزشکان

آموزش داده شد و راهنمای تکمیل پرسش‌نامه‌ها به همین منظور و جهت مراجعه واکسیناتورها و پزشکان برای یادآوری نحوه صحیح پر کردن فرم تهیه در اختیار آنان قرار داده شد. به پزشکان مراکز توضیح داده شد که چنانچه کودک بیماری هم‌زمان مثل سرماخوردگی یا بیماری‌های دیگری دارد و علائم ذکر شده توسط مادر با آن بیماری بیش‌تر هم‌خوانی دارد، این علائم به عنوان عوارض واکسن گزارش نشوند.

در نهایت فرم‌های گزارش عوارض و چک لیست‌های کنترل Program error جمع‌آوری شد. لازم به ذکر است فرم‌های «ب» ماه‌های آخر سال (بهمن و اسفند) تا اواخر فروردین ۸۶ در مراکز باقی ماند تا همکاران نسبت به تکمیل آن اقدام نمایند. در پایان فاز اجرای طرح اطلاعات مربوط به ۵ کودک بستری شده در بیمارستان‌ها به آمار اضافه شد. در نهایت اطلاعات موجود در دفاتر قسمت مربوط به گزارش عوارض واکسیناسیون مرکز بهداشت استان نیز بررسی شدند. کلیه اقدامات فوق برای از دست ندادن موارد عارضه احتمالی بودند. شایان ذکر است در هنگام آنالیز، اطلاعات تکراری که ممکن بود به این روش‌ها تولید شوند با ویرایش پایگاه داده‌ها حذف شدند.

پس از جمع‌آوری فرم‌ها، فرم‌های الف و ب هر مرکز به تفکیک در نرم‌افزار Microsoft Office Access 2003 وارد گردید. سپس فایل‌ها ویراستاری شدند و به جهت بهره‌گیری بهتر و یک‌پارچه‌سازی و انجام عملیات آماری به نرم‌افزار SPSS 11.5 منتقل شدند.

برای تحلیل داده‌ها از آزمون آماری Chi Square در سطح معنی‌داری ۵٪ استفاده شد.

محققین در طول مطالعه خود را ملزم به رعایت اخلاق پژوهشی دانسته و نام و مشخصات فردی و آدرس کودکان و

عارضه به وجود آمده به طور محرمانه نزد محققین باقی خواهد ماند.

## نتایج

در این مطالعه مجموعاً ۵۷۷۶ مورد واکسیناسیون انجام شده، بررسی شد. ۵۲٪ (۲۹۹۱ کودک) را پسران تشکیل دادند. ۵٪ از دریافت‌کنندگان واکسن از افاغنه بودند. به طور کلی ۲۹٪ از دریافت‌کنندگان واکسن حداقل یک عارضه نسبت به واکسن‌های تلقیح شده نشان دادند. به طور میانگین در هر نوبت واکسیناسیون تقریباً ۲۸/۵٪ از دریافت‌کنندگان واکسن عارضه نشان دادند (جدول ۱).

جدول ۱. میزان بروز عوارض در هر نوبت واکسیناسیون انجام شده در نوزادان و شیرخواران زیر ۱۸ ماهه شهر سمنان (سال ۱۳۸۵)

نوبت واکسیناسیون	عارضه دار تعداد (درصد)	بدون عارضه تعداد (درصد)
بدو تولد OPV, BCG, HB	۱۴۲ (۲۱/۷)	۵۱۳ (۷۸/۳)
۲ ماهگی OPV, DTP, HB	۳۱۴ (۳۱/۵)	۶۸۲ (۶۸/۵)
۴ ماهگی OPV, DTP	۳۵۴ (۳۲/۶)	۷۳۳ (۶۷/۴)
۶ ماهگی OPV, DTP, HB	۳۵۱ (۳۳/۲)	۷۰۷ (۶۶/۸)
۱۲ ماهگی MMR	۲۱۸ (۲۲)	۷۷۵ (۷۸)
۱۸ ماهگی OPV, DTP	۲۹۴ (۳۰/۱)	۶۸۳ (۶۹/۹)

OPV: Oral Polio Vaccine

DTP: Diphtheria Tetanus Pertussis

MMR: Measles Mumps Rubella

HB: Hepatitis B

BCG: Bacille Calmette Guerin

جدول ۲ عوارض به دست آمده ناشی از واکسیناسیون را به تفکیک زمان بروز عارضه نشان می‌دهد. شایع‌ترین عوارض پدید آمده به ترتیب عبارت بودند از: تب (۲۴٪)، درد محل تزریق (۳/۶٪)، تورم محل تزریق (۲/۴٪)، نقاط قرمز رنگ در محل تزریق (۲/۱٪)، برجستگی سفت محل تزریق (۲/۱٪)، زخم محل تزریق (۱/۹٪) و آبریزش بینی (۱/۲٪). بروز سایر عوارض کم‌تر از یک درصد بود؛ عوارض واکسیناسیون عمدتاً در کم‌تر از ۲ هفته بروز کردند.

توجه به این نکته ضروری است که در ۹/۱٪ از کودکان بیش از یک عارضه بروز یافته است. بیش‌ترین فراوانی بروز عارضه به طور هم‌زمان مربوط بود به ۳ کودک که به طور هم‌زمان ۸ عارضه را نشان دادند.

با توجه به جدول ۳ مشاهده می‌شود برخی از عوارض از قبیل زخم، نقاط قرمز رنگ، تورم، برجستگی و درد محل تزریق به طور معنی‌داری در بعضی از نوبت‌های تزریق بیش‌تر بود ( $P < 0.001$ ). مثلاً زخم محل تزریق در بدو تولد یا راش پوستی و آبریزش بینی پس از واکسن MMR (۱۲ ماهگی) بیش‌تر دیده می‌شوند. همچنین این واکسن عوارض متنوع‌تری نسبت به سایر واکسن‌ها نشان داده است.

۷ کودک (۰/۱٪) با تشخیص‌های آنسفالیت، تب و تشنج، آبریزش محل تزریق، راش شدید پوستی، ضعف و بی‌اشتهایی و تب و لرز در بیمارستان بستری شدند.

۲۴٪ از کودکان پس از واکسیناسیون عارضه تب را نشان دادند، (۵٪ آنان تب بالای ۳۹ درجه داشتند) ۷۴٪ کودکان متعاقب تب، از استامینوفن استفاده کردند و مابقی بدون دارو بهبود یافتند.

در برخی موارد نیز در یک یا چند نوبت واکسیناسیون یک عارضه به خصوص، بروز کم‌تری دارد؛ مثلاً تب که در بدو تولد و ۱۲ ماهگی فراوانی کم‌تری نسبت به سایر نوبت‌ها دارد.

جدول ۲. فراوانی و میزان بروز هر یک از عوارض واکسیناسیون در کودکان زیر ۱۸ ماهه مراجعه کننده به مراکز بهداشتی درمانی شهر سمنان (سال ۱۳۸۵)

ردیف	نوع عارضه	زمان بروز عارضه <sup>#</sup>			نوع عارضه	ردیف	زمان بروز عارضه <sup>#</sup>		
		کمتر از ۲ هفته	بین ۲ هفته تا یک ماه	بیش از یک ماه			کمتر از ۲ هفته	بین ۲ هفته تا یک ماه	بیش از یک ماه
۱	تب	۱۳۴۵	۳۵	۴	۲۴	۲۴	۰/۰۲	۱	
۲	زخم محل تزریق	۵۸	۳۳	۳۲	۲۵	۱/۹	۰/۰۳	۲	
۳	نقاط قرمز رنگ در محل تزریق	۹۱	۳۰	۱۸	۲۶	۲/۱	۰/۲	۱۲	
۴	تورم محل تزریق	۱۳۱	۶	۳	۲۷	۲/۴	۰/۱	۲	
۵	آپسه	۲	۱	۳	۲۸	۰/۱	۰		
۶	راش پوستی	۴۳	۲	۱	۲۹	۰/۸	۰		
۷	تورم غدد لنفاوی زیر بغل (منفرد)	۱	۵	۱۱	۳۰	۰/۳	۰/۱	۶	
۸	تورم غدد لنفاوی زیربغل (متعدد)			۳	۳۱	۰/۱	۰/۰۲	۱	
۹	تورم غدد لنفاوی گردن (منفرد)		۱	۱	۳۲	۰/۰۳	۰/۰۳	۱	
۱۰	تورم غدد لنفاوی گردن (متعدد)	۱		۱	۳۳	۰/۰۳	۰/۰۳	۱	
۱۱	برجستگی سفت محل تزریق	۱۰۸	۱۲	۲	۳۴	۲/۱	۰/۰۲	۱	
۱۲	درد محل تزریق	۱۹۶	۹	۱	۳۵	۳/۶	۰/۰۲	۱	
۱۳	خونریزی پوستی مخاطی	۲			۳۶	۰/۰۳	۰/۰۲	۱	
۱۴	از دست دادن اشتها	۳۸	۳		۳۷	۰/۷	۰/۰۳	۲	
۱۵	استفراغ / تهوع	۳۰	۱		۳۸	۰/۵	۰		
۱۶	خستگی وضع غیر معمول (ناگهانی)	۹			۳۹	۰/۲	۰/۱	۵	
۱۷	درد عضله محل تزریق	۸			۴۰	۰/۱	۰		
۱۸	فلج				۴۱	۰	۰/۰۳	۱	
۱۹	لرز	۲			۴۲	۰/۰۳	۰/۰۷	۴	
۲۰	اسهال	۳۳	۲		۴۳	۰/۶	۰/۰۳	۲	
۲۱	افزایش تعریق	۲	۱		۴۴	۰/۰۵	۰/۳	۱۵	
۲۲	آبریزش بینی	۶۴	۳	۱	۴۵	۱/۲	۰/۰۲	۱	
۲۳	اوتیت	۱			۴۶	۰/۰۲	۰/۰۳	۲	

#: اعداد زیر ستون "زمان بروز عارضه" فراوانی ساده می باشند.

جدول ۳. میزان بروز (%) هر یک از عوارض در هر نوبت واکسیناسیون انجام شده در نوزادان و شیرخواران زیر ۱۸ ماهه شهر سمنان (سال ۱۳۸۵)

Pvalue	نوبت واکسیناسیون						نوع عارضه	شماره
	۱۸ ماهگی	۱۲ ماهگی	۶ ماهگی	۴ ماهگی	۲ ماهگی	بدو تولد		
	OPV,DTP	MMR	OPV,DTP,HB	OPV,DTP	OPV,DTP,HB	OPV,BCG,HB		
	۹۷۷	۹۹۳	۱۰۵۸	۱۰۸۷	۹۹۶	۶۵۵	نام واکسن ها	
							تعداد	
<۰/۰۰۱	۲۷/۸	۱۷/۹	۳۰/۷	۲۸/۳	۲۷/۷	۲/۹	تب	۱
<۰/۰۰۱	۰/۱		۰/۲	۰/۳	۰/۷	۱۴/۸	زخم محل تزریق	۲
<۰/۰۰۱	۲/۳	۰/۶	۱/۵	۲	۲/۲	۵/۵	نقاط قرمز رنگ در محل تزریق	۳
<۰/۰۰۱	۲/۶	۰/۴	۲/۲	۲/۹	۴/۵	۱/۸	تورم محل تزریق	۴
۰/۰۰۲				۰/۲		۰/۶	آپسه	۵
<۰/۰۰۱	۰/۳	۲/۸	۰/۷	۰/۶	۰/۱	۰/۲	راش پوستی	۶
<۰/۰۰۱		۰/۲		۰/۲	۰/۱	۱/۸	تورم غدد لنفاوی زیر بغل (منفرد)	۷
۰/۰۰۱						۰/۵	تورم غدد لنفاوی زیر بغل (متعدد)	۸
NS		۰/۱				۰/۲	تورم غدد لنفاوی گردن (منفرد)	۹
NS				۰/۱		۰/۲	تورم غدد لنفاوی گردن (متعدد)	۱۰
<۰/۰۰۱	۳	۰/۵	۳/۴	۲/۲	۲/۲	۰/۵	برجستگی سفت محل تزریق	۱۱
<۰/۰۰۱	۵/۵	۰/۸	۵/۱	۳/۷	۴/۵	۰/۸	درد محل تزریق	۱۲
NS	۰/۱		۰/۱				خونریزی پوستی مخاطی	۱۳
۰/۰۲۷	۱/۱	۱/۳	۰/۴	۰/۶	۰/۷		از دست دادن اشتها	۱۴
NS	۰/۳	۰/۷	۰/۹	۰/۶	۰/۳	۰/۲	استفراغ/تهوع	۱۵
NS		۰/۳	۰/۲	۰/۲	۰/۲		خستگی وضعف غیر معمول (ناگهانی)	۱۶
NS	۰/۴		۰/۲	۰/۱	۰/۱		درد عضله محل تزریق	۱۷
							فلج	۱۸
NS	۰/۲						لرز	۱۹
NS	۰/۵	۰/۹	۰/۸	۰/۹	۰/۳		اسهال	۲۰
NS			۰/۱	۰/۱	۰/۱		افزایش تعریق	۲۱
<۰/۰۰۱	۰/۵	۴/۹	۰/۵	۰/۴	۰/۵		آبریزش بینی	۲۲
NS		۰/۱					اوتیت	۲۳
NS			۰/۱				خارش شدید	۲۴
NS		۰/۲					عدم توانایی راه رفتن	۲۵
NS	۰/۱	۰/۳	۰/۲	۰/۵	۰/۱		خواب آلودگی	۲۶
NS		۰/۴		۰/۱	۰/۱		التهاب چشمها، صورت، بینی	۲۷
							آنافیلاکسی	۲۸
							استئومیلیت / استئوئیت	۲۹
NS	۰/۱	۰/۱	۰/۱	۰/۳	۰/۱		گریه مداوم (۳ ساعت و بیشتر)	۳۰
NS		۰/۱					گیجی	۳۱
NS		۰/۲					تشنج	۳۲
NS	۰/۱	۰/۱					درد مفاصل/تورم مفاصل	۳۳
NS	۰/۱						ضعف عضلات	۳۴

NS		۰/۱				التهاب پاروتید(بناگوش)	۳۵
NS		۰/۱				آنسفالوایاتی	۳۶
NS		۰/۱			۰/۲	سفتی گردن	۳۷
						ب ب ژ منتشر	۳۸
<۰/۰۰۱					۰/۸	فیستول	۳۹
NS						وجود خون درادراریا مدفوع	۴۰
NS		۰/۱		۰/۱		دفع مکرر و دردناک ادرار	۴۱
NS	۰/۱	۰/۲			۰/۱	سرفه پیایی	۴۲
NS			۰/۱	۰/۱		تندی نفس	۴۳
NS	۰/۴	۰/۳	۰/۴	۰/۲	۰/۲	بی قراری	۴۴
NS					۰/۱	تحریک پذیری	۴۵
NS				۰/۲		کاهش ادرار	۴۶

NS: Not Significant

OPV: Oral Polio Vaccine DTP: Diphtheria Tetanus Pertussis

MMR: Measles Mumps Rubella

HB: Hepatitis B

BCG: Bacille Calmette Guerin

## بحث و نتیجه گیری

به طور کلی از هر ۴ کودکی که برای ایمن سازی مراجعه می کنند ۱ کودک حداقل یک عارضه ناشی از واکسیناسیون را بروز می دهد که بخش عمده ای از آن تب بعد از واکسیناسیون است. زمانی عوارض واکسیناسیون جدی تلقی می شوند که منجر به بستری کودک در بیمارستان گردد. در این مطالعه ۷ کودک در بیمارستان بستری شدند؛ این تعداد در مقایسه با تعداد کودکانی که علیه ۹ بیماری ناتوان کننده ایمن شده اند آمار کمی است که لزوم توجه به ایمن سازی را مورد تاکید قرار می دهد.

عمده بستری ها در بیمارستان و عوارض شدید و خطرناک مربوط به واکسن MMR بود. راش پوستی، بی اشتهاپی و آبریزش بینی در این نوبت واکسیناسیون شیوع بیشتری نسبت به سایر نوبت ها داشتند.

در مطالعه حاضر تب با اختلاف زیادی از سایر عوارض بیشترین فراوانی را به خود نسبت داد. این عارضه می تواند به دنبال همه واکسن ها ایجاد شود اما از نتایج این مطالعه چنین بر می آید که واکسن DTP نقش اصلی را در ایجاد تب پس از واکسیناسیون ایفا می کند. تب های ایجاد شده در پی واکسن

MMR (۱۲ ماهگی) عمدتاً تاخیری (بیش از ۱۰ روز) بودند.

همچنین ۳ عارضه تورم، درد و برجستگی سفت محل تزریق نیز به واکسن DTP مربوط بودند.

البته در خصوص تب بعد از واکسیناسیون باید نکاتی مد نظر قرار گیرد، عمده مادران از این عارضه که بلافاصله بعد از واکسیناسیون پیش می آید، اطلاع دارند و لذا برخی از آن ها به منظور پیش گیری از تب به کودکان استامینوفن یا تب برهای خوراکی دیگری می دهند که می تواند مانع از بروز تب شود. لذا بروز این عارضه به علت مداخلاتی از این دست، دستخوش تغییر می شود. بنابراین عارضه واقعی تب ناشی از تزریق واکسن ها بیش تر از ۲۴٪ می باشد.

تب متعاقب واکسیناسیون در ۷۴٪ از کودکان با دارو کنترل شد و مابقی بدون دارو بهبود یافتند اما نکته حائز اهمیت در عوارض واکسیناسیون تب بالاست که در این مطالعه از بین کودکانی که دچار تب شدند، ۵٪ (۷۰ نفر) از کودکان تب بالای ۳۹ درجه داشتند و از این تعداد ۴ کودک در بیمارستان بستری شدند. ۲ مورد از این تب های بالا همراه با تشنج و متعاقب واکسن MMR (۱۲ ماهگی) بود که منجر به بستری هر دو

کودک گردید. هر ۴ مورد پس از بهبودی از بیمارستان مرخص شدند.

زخم محل تزریق که عمدتاً مربوط به واکنش هیپاتیت است [۵] در نوبت واکسیناسیون بدو تولد بالاترین بروز را داشت ( $P < 0/001$ ). لازم به ذکر است که در محل تزریق واکسن BCG به طور عادی، در صورت طبیعی بودن سیستم ایمنی فرد، زخمی از چند روز تا ۲ الی ۳ هفته بعد تشکیل می‌گردد که در محاسبات منظور نشده است.

هم‌چنین آبسه ( $P = 0/002$ )، لنفادنوپاتی ( $P < 0/001$ ) و فیستول ( $P < 0/001$ ) به‌دنبال تزریق واکسن BCG در بدو تولد به طور معنی‌داری بیش‌تر بود. ۶ فیستول مشاهده شده در این طرح بین ۳ تا ۶ ماه پس از تزریق واکسن BCG ایجاد شده بودند. در مورد آبسه محل تزریق، اشتباه در تکنیک تزریق (محل نادرست تزریق) را می‌توان به‌عنوان علت بروز عارضه به شمار آورد. با توجه به بررسی زنجیره سرما و یخچال‌های مراکز بهداشت شهرستان و مراکز بهداشتی درمانی نقش این خطای برنامه در بروز عوارض ناچیز و در حد صفر است.

واکنش‌های موضعی شامل درد، تورم و یا قرمزی محل تزریق که میزان مورد انتظار برای اغلب واکسن‌ها، حدود ۱۰٪ است [۵]. در مطالعه ما میزان بروز واکنش‌های موضعی ۹/۱٪ بود.

واکنش‌های عمومی شامل تب بوده و پس از واکسیناسیون در حدود ۱۰٪ یا کم‌تر اتفاق می‌افتد. تب متعاقب واکسن ثلاث ممکن است به ۵۰٪ نیز برسد [۵]. در مطالعه ما میزان بروز کلی تب ۲۴٪ بود که در نوبت‌هایی که واکسن ثلاث تزریق می‌شد تا ۲۸/۷٪ افزایش داشت. در ۵ الی ۱۵٪ افرادی که واکسن سرخک دریافت می‌کنند، واکنش‌هایی مانند تب، راش و یا التهاب ملتحمه مشاهده شده که این عوارض در مقایسه با ابتلا به وسیله ویروس وحشی سرخک، خیلی خفیف هستند. در مطالعه ما تب ۱۸٪، راش ۲/۸٪، التهاب چشم‌ها ۰/۴٪ به‌دنبال واکسن MMR دیده شد.

واکنش‌هایی نظیر تورم غدد پاروتید در اثر واکسن اوریون و درد مفاصل و تورم غدد لنفاوی در اثر سرخجه، در بچه‌ها

حدود ۱٪ است که در مطالعه ما التهاب پاروتید ۰/۱٪، درد مفاصل ۰/۱٪ و لنفادنوپاتی ۰/۳٪ به‌دنبال MMR بودند.

علائم عمومی OPV در کم‌تر از ۱٪ از واکسینه شده‌ها به شکل اسهال، سردرد و درد عضلانی مشاهده می‌شود. که در مطالعه ما نیز همین مقدار بود.

بیش‌تر واکنش‌های نادر و شدید واکنس، گذرا بوده و موجب مشکلات طولانی مدت نمی‌شوند. ۲ مورد تب و تشنج ناشی از واکنس که در مطالعه ما قرار داشتند نیز با بهبودی از بیمارستان مرخص شدند. گریه مداوم (۳ ساعت و بیش‌تر) که میزان بروز آن ۰/۱٪ بود، منجر به بستری کودکان نشد.

اگر چه آنسفالوپاتی، جزء واکنش‌های نادر واکسن سرخک و ثلاث ذکر می‌گردد ولی با اطمینان نمی‌توان گفت که واکنس، علت بروز آنسفالوپاتی است. در یک مورد بیمار حاضر در مطالعه ما با تشخیص پزشک متخصص معالج کودک، آنسفالوپاتی به واکسن MMR نسبت داده شده بود.

بچه‌های کوچک‌تر، علائمی را از خود بروز می‌دهند مانند استفراغ که از علائم تشویش و دلهره است و حبس نفس که به یک دوره کوتاه کاهش هشیاری منجر می‌شود و طی این دوره، تنفس به حالت عادی بر می‌گردد و ممکن است کودک با جیغ زدن از تزریق جلوگیری کرده و فرار نماید [۵].

در مطالعه حاضر، استفراغ مکرر در ۰/۵٪ کودکان رخ داد که در یک مورد کودک در همان‌روز واکسیناسیون ۵ نوبت استفراغ داشته، این حالت می‌تواند به‌دنبال افزایش فشار داخل جمجمه ناشی از گریه و تقلای زیاد یا به‌علت تشدید ریفلاکس در بچه‌های مستعد باشد.

در مطالعه آیت‌اللہی و همکاران ۸۱/۴٪ از دریافت‌کنندگان واکسن ثلاث دچار عارضه شدند. در مطالعه ما به طور میانگین ۳۲٪ از کودکانی که با واکسن ثلاث واکسینه شده بودند، عارضه نشان دادند که نتایج دو مطالعه اختلاف قابل توجهی دارد. هم‌چنین در مطالعه ما بروز سایر عوارض در مقایسه با مطالعه فوق میزان کم‌تری را به خود اختصاص داد؛ در مطالعه آیت‌اللہی و همکاران تب (۵۶/۸٪)، درد (۵۵٪)، تورم (۲۶/۸٪)، گریه مداوم (۱۱/۴٪)، بی‌اشتهایی



که به صورت ثانویه در جریان بیماری ایدز بروز می‌کند و به‌خاطر مسافرت اتباع این کشورها به نقاط مختلف تزریق این واکسن نیز مورد توجه قرار گرفته است.

در مطالعه Marcinak و Cody میزان تب پس از واکسن DTP به ترتیب ۴۶/۹ و ۶۳٪ گزارش شد [۱۱]. در مطالعه حاضر در نوبت‌هایی که DTP تزریق می‌شود این عدد حدود ۲۸٪ بود. شایع‌ترین علامت عمومی در مطالعه Freey تب و تحریک‌پذیری بود [۱۲]. در مطالعه ما نیز تب، شایع‌ترین علامت عمومی بود و واکنش‌های موضعی محل تزریق در مرتبه‌های بعدی قرار داشتند.

در مطالعه‌ای که در سال ۷۸ در کاشان صورت گرفته بود، درد محل تزریق، کج خلقی، بی‌اشتهایی، استفراغ و گریه مداوم در پسران و خواب‌آلودگی و قرمزی ناحیه تزریق در دختران بیش‌تر بود؛ در مطالعه ما تهوع استفراغ (P=۰/۰۲۹) و زخم محل تزریق (P=۰/۰۱۳) در دختران شایع‌تر بودند. سایر عوارض در دو جنس اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دادند.

در مطالعه Mansoor در نیوزیلند، گریه طول کشنده در پی واکسن DTP در ۳ مورد از ۱۰۰,۰۰۰ مورد دیده شد؛ در مطالعه ما ۶ مورد از افرادی که واکسن DTP تزریق کرده بودند دچار گریه مداوم شدند. (۱۰۲ مورد در ۱۰۰,۰۰۰).

در مطالعه فوق واکنش‌های موضعی محل تزریق ۱۷ مورد به ازای ۱۰۰,۰۰۰ مورد بود [۱۴] که در مطالعه ما این میزان ۳۷۷ مورد از کل بود.

یکی از علت‌های اصلی کاهش میزان بروز عوارض واکسن DTP در مقایسه با مطالعات مشابه در ایران، دادن استامینوفن به کودکان قبل از زدن واکسن می‌باشد که برخلاف سایر نقاط کشور این امر به صورت معمول در بین مادران شهر سمنان رواج پیدا کرده است.

در مطالعه‌ای که اختلال در راه رفتن و واکسن MMR را مورد بررسی قرار داده بود، نشان داده شد که میزان افزایش مشکلات راه رفتن در اثر حمله ویروس بود که این مشکلات، با وقفه‌ای به مدت ۶۰ روز بعد از واکسیناسیون MMR در کودکان ۱۲ تا ۲۴ ماهه دیده می‌شد و نتیجه‌گیری شد که هیچ

(۱۱/۲٪) کج خلقی (۱۱٪)، قرمزی (۱۰/۵٪)، استفراغ (۶/۵٪) بود [۶] و در مطالعه ما: تب (۲۸/۷٪)، درد (۴/۷٪)، تورم (۳٪)، گریه مداوم (۰/۱٪)، بی‌اشتهایی (۰/۷٪)، قرمزی (۲٪) استفراغ (۰/۶٪) بود.

در مطالعه سیف‌هاشمی و همکاران میزان لنفادنوپاتی پس از واکسن BCG ۲/۲٪ و آبسه ۰/۲٪ گزارش شده بود [۷] که با گذشت ۳ سال از آن مطالعه و در تحقیق حاضر لنفادنوپاتی ۲/۴٪، آبسه ۰/۸٪ و فیستول ۰/۶٪ بود.

آدنیت ناشی از واکسن BCG در مطالعه فرشچیان ۳۷ مورد از ۱۱۲۰ مورد تحت بررسی بود. (۳/۳٪) و ۳ مورد از این تعداد فیستوله شدند (۰/۳٪) [۸]. در مطالعه ما فیستول ۰/۶٪ و میزان بروز لنفادنوپاتی ۲/۴٪ بود.

در مطالعه بر روی کودکان مراجعه‌کننده برای واکسن سه‌گانه به ۳ مرکز بهداشتی درمانی در تهران، ۷۴٪ تب وجود داشت [۹] که در مطالعه ما در مورد نوبت‌هایی از واکسیناسیون که DTP تزریق می‌شود به‌طور میانگین ۲۸/۷٪ بود. خواب‌آلودگی ۳۰٪، بی‌اشتهایی ۲۱٪، گریه شدید و طولانی ۶/۴٪، تغییرات رفتاری و بدخلقی نیز ۶/۴٪ در مطالعه تهران گزارش شدند که در مطالعه ما این اعداد به قرار زیر بودند: خواب‌آلودگی ۰/۲٪، بی‌اشتهایی ۰/۷٪، گریه مداوم ۰/۱٪. همچنین در مطالعه تهران عوارض موضعی شیوع کلی ۶/۳٪ داشتند؛ در مطالعه ما عوارض موضعی متعاقب DTP ۹/۲٪ بروز یافتند. در برخی از کودکان ۲ یا چند عارضه موضعی با هم بروز کرده بود.

لنفادنیت یکی از عوارض شایع واکسن BCG است شیوع این عارضه در سوئد و آمریکا صفر و در هلند و لهستان ۵٪ گزارش شده [۱۰]. در مطالعه ما میزان بروز لنفادنیت کم‌تر از ۰/۵٪ بود.

علت این اختلاف احتمالاً به‌علت تفاوت ماهیت واکسن در کشورهای پیش‌رفته می‌باشد؛ همچنین در کشورهای پیش‌رفته به‌علت عدم وجود بیماری سل حتی این واکسن تزریق نمی‌شود و این کشورها در مرحله ریشه‌کنی این بیماری قرار گرفته‌اند که البته اخیراً با پیدایش بیماری ایدز و برگشت سل

دکتری پزشکی عمومی دکتر محمد خالقی هاشمیان) مشارکت داشتند و نیز از همکاری پرسنل و مسئولین مرکز بهداشت شهرستان و استان سمنان بالاخص پزشکان و واکسیناتورهای مراکز و بیمارستان‌های شفا و امیرالمومنین (ع)، از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سمنان که با تامین و حمایت‌های مالی موجبات انجام این پژوهش را فراهم ساختند و در نهایت از داوران ناشناسی که با ارائه نقطه نظرات خود موجب ارتقاء کیفیت مقاله شدند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

### منابع

- [1] 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: 577-583.
- [2] Farahmand M. Vaccination and good Health. Research Division of Mazandaran University of Medical Sciences. 1st ed. Sari: 2001. (Persian).
- [3] Fisher MA, Eklund SA, James SA. and Lin X. Adverse events associated with hepatitis B vaccine in U.S. children less than six years of age, 1993 and 1994. *Ann Epidemiol* 2001; 11: 13-21
- [4] Gouya M, Zahraee M, Esteghamati A, Salar amoli M, Abdoli yaghini F. and Babae A. Expanded Program on Immunization Islamic republic of Iran immunization schedule. 6th ed. Tehran, department of disease management in Health ministry; 2005. (Persian).
- [5] Esteghamati A. and Salar amoli M. Guide line for Adverse Events Following Immunization. 1st ed. Tehran, department of disease management in Health ministry; 2005. (Persian).
- [6] Ayatollahi J. and Zare A. Short Course Adverse Events following DTP vaccination in Yazd during 2005. *Iran J Pediatr* 2006; 16: 332-334. (Persian).
- [7] Seyf hashemi M, Hemati A, Mazaheri M, Azarbarzin A. and Hamedi P. Study of Adverse events following BCG vaccination in Semnan's children. *Iran J Pediatr*. 2005; 15: 209-214 (Persian).
- [8] Farshchian M. and Saba M. Adenitis after BCG Vaccine. *J Hakim Med* 1999; 2: 84-87 (Persian).
- [9] Daneshjoo K. and Hajizade N. Study of Adverse reaction after DTP vaccination in children under 6 years old in Tehran's health centers. *Iran J Pediatr*. 2002; 12:13-17 (Persian).
- [10] Hariri J. and Masroor S. Study of Streptomycin and Hydrocortisone effect in prevention of fistulisation of BCG adenites in Sanandaj's Pediatrics hospital in 1995. *J Kurdistan Uni Med Sci* 1999; 3: 26-30 (Persian).
- [11] Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy SM. and Manclark CR. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunization in infants and children. *Pediatrics* 1981; 68: 650-660.
- [12] Feery BJ. Incidence and type of reactions to triple Antigen (DTP) and DT (CDT) vaccines. *Med J Aust* 1982 ; 2: 511-515.
- [13] Taghavi ardakani A. and Talebian A. Adverse Reactions of DTP vaccine in Kashan during 1999. *Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences* 2001; 5: 33-37 (Persian).
- [14] Mansoor O. and Pillans PI. Vaccine adverse events reported in New Zealand 1990-5. *N Z Med J*. 1997; 110: 270-272.
- [15] Miller E, Andrews N, Grant A, Stowe J. and Taylor B. No evidence of an association between MMR vaccine and gait disturbance. *Arch Dis child* 2005; 90: 292-296.

شواهدی از عوارض بعد از واکسن و ارتباط بین اختلال راه رفتن با واکسن MMR نیست [۱۵]؛ در مطالعه ما نیز ۲ مورد (اختلال و) عدم توانایی راه رفتن دیده شد که پس از واکسن MMR ایجاد شده بود؛ این موارد به‌عنوان هم‌زمانی در ایجاد عارضه مذکور در مطالعه ما منظور گردید.

در خصوص عوارض موضعی واکسیناسیون، ذکر محل تزریق هر واکسن در پرسش‌نامه می‌توانست در گزارش عوارض موضعی هر واکسن به‌طور جداگانه مفید باشد که پیشنهاد می‌شود در طراحی مطالعات بعدی به این نکته نیز توجه شود.

به‌طور کلی واکسیناسیون رایج کشوری که علیه ۹ بیماری عفونی واگیر (سل، فلج اطفال، هیپاتیت، کزاز، دیفتی، سیاه‌سرفه، سرخک، سرخچه و اوریون) انجام می‌پذیرد از عوارض پایینی برخوردار است. این عوارض عمدتاً خفیف و گذرا بوده و بخش عمده‌ای از آن‌ها حتی بدون نیاز به درمان دارویی برطرف می‌شوند. البته در این میان، عوارض نادر و خطرناکی هم به چشم می‌خورد مانند تشنج و آنسفالیت که وجود برنامه‌ای مدون جهت پیگیری و ثبت موارد مربوط به عوارض ایمن‌سازی را الزامی می‌سازد. زیرا عوارضی هم‌چون فلج و آنافیلاکسی، گیلن باره و سل منتشر نیز از عوارض ایمن‌سازی است که در مطالعه حاضر به چشم نمی‌خورد. هم‌چنین اطلاع پرسنل درمانی و بهداشتی از این موارد و اقدام لازم در چنین مواقعی با اطلاع دقیق از شیوع این عوارض مفید خواهد بود.

### تشکر و قدردانی

از اعضای تیم تحقیقاتی کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی سمنان، خانم‌ها: هدی شاه‌حسینی، عالمه میرزابور، سحر موسوی، پرستو شمس، سارا سکوتی، گلناز غلامی، مریم بهشتیان و آقای دکتر نوید دانایی که در شکل‌گیری و اجرای این طرح تحقیقاتی (پایان‌نامه دوره

## The incidence of complications of vaccination in children and infants of Semnan, Iran

Mohammad Nabavi (M.D)<sup>1</sup>, Jafar Jandaghi (M.P.H,MD)<sup>2</sup>, Raheb Ghorbani (Ph.D)<sup>3</sup>, Mohammad Khaleghi Hashemian (M.D)<sup>\*4</sup>, Hoda Shojaee (M.D)<sup>5</sup>, Saba Maherbonabi<sup>5</sup>, Farzaneh Mohammadzade<sup>5</sup>, Mojtaba Ghadamyari<sup>5</sup>, Sanaz Bayat<sup>5</sup>, Mina Dianak Shori<sup>5</sup>, Zahra Faraji<sup>5</sup>

1 - Dept. of Pediatrics, Amir Al Momenin Hospital, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2 - Deputy of Health, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3 - Dept. of Social Medicine and Biostatistics, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

4 - Garmsar Health Network, Semnan University of Medical Sciences, Garmsar, Iran

5 - Student's Research Committee, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Received: 25 Apr 2009 Accepted: 14 Mar 2010)

**Introduction:** Vaccination has achieved significant and cost effective success in prevention of infectious disease. Although the current vaccines used are very effective and their side effects are minimal, generally no vaccine is not free from side effects. Incidence of adverse reactions after immunization may discourage people for further immunization of their children. The aim of this work was to determine the incidence of complications of vaccination in children and infants of Semnan, Iran.

**Materials and methods:** In a longitudinal study (prospective), all vaccinated children between September 2006 and March 2007 in 11 vaccination centers were studied. A specific questionnaire, including vaccine recipient profile, type of vaccine, birth weight, feeding and 46 adverse reactions were completed immediately after and 2,4,6,12,18 months later.

**Results:** 5776 children were studied. 29% of the children showed at least one adverse reaction of vaccination. The most common adverse reactions were: fever (24%), pain at injection site (3.8%), swelling (2.5%), erythema (2.5%), induration (2.1%), and ulceration at injection site (2.1%). Incidence of other complications was below 1%. The most dangerous complication of the vaccine was encephalitis (one case) and two cases had febrile seizures. The most cause of hospitalization was adverse reaction of MMR vaccine. Finally, of every four children, one child showed at least one complication that fever was the most common.

**Conclusion:** In general, routine immunization program of Iran country against nine common infectious diseases has lower complications. This complication is mainly mild and transient and do not need any intervention by drugs. However, among these may be rare and dangerous complications such as seizures and encephalitis occur. Hence, a careful follow-up program is required to report complications of immunization

**Key words:** Vaccination, Complications, Children, Iran

\* Corresponding author: Fax: +98 232 4223070; Tel: +98 232 4564440  
mohammad.hashemian@gmail.com