بررسی تأثیر استامینوفن در میزان عوارض واکسن ثلاث

دکتر احمد طالبیان[۱]، دکتر عباس تقوی اردکانی[۱]، مهندس غلامعباس موسوی[۲]

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به نگرانی والدین از بروز عوارض واکسن ثلاث و گزارشات مختلف قبلی از تأثیر استامینوفن در کاهش عوارض واکسن ثلاث و به منظور تعیین تأثیر استفاده از استامینوفن در میزان عوارض ناشی از واکسن ثلاث این تحقیق بر روی کودکان مراجعه‌کننده به مراکز بهداشتی ـ درمانی شهرستان کاشان طی سال ۱۳۷۸ صورت گرفت.

مواد و روش‌ها: این تحقیق نوعی مطالعه تجربی از نوع کارآزمایی بالینی است که بر روی ۳۲٤ کودک ۱/۵ ماه تا ٦ ساله دریافت‌کننده واکسن ثلاث ساخت مؤسسه رازی طی سال ۱۳۷۸ صورت گرفت. این کودکان به طور تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. در گروه مورد استامینوفن به میزان mg/kg/dose ۱۵ در زمان دریافت واکسن و سپس هر ٦ ساعت به مدت ٤۸ ساعت استفاده گردید. پس از ٤۸ ساعت عوارض حاصله در هر دو گروه در پرسش‌نامه‌هایی توسط متخصص کودکان ثبت گردید. سپس داده‌ها استخراج و با تست آماری Chi-square مورد قضاوت قرار گرفت و تأثیر عدم دریافت استامینوفن با بروز هر کدام از عوارض در نمونه‌ها تعیین و تعمیم‌پذیری آن در جامعه با احتمال ۹۵ درصد برآورد گردید.

یافته‌ها: دو گروه مورد مطالعه از لحاظ سن و جنس مشابه بودند. از ۳۲٤ کودک مورد بررسی، ۲۸۱ نفر (۸٦/۷ درصد) دچار یک یا چند عارضه شدند و ٤۳ نفر (۱۳/۳ درصد) هیچ عارضه‌ای پیدا نکردند. در گروه شاهد ۸۸/۹ درصد و در گروه مورد ۸٤/٦ درصد عارضه پیدا کردند که به لحاظ عوارض کلی مشابه بودند (N.S). شایع‌ترین عارضه عمومی تب با فراوانی ٦٦/۱ درصد در گروه شاهد و ٤٦/۹ درصد در گروه مورد (P<۰/۰۰۰۷) و شایع‌ترین عارضه موضعی درد محل تزریق به میزان ۵۸ درصد در گروه شاهد و ۳۵/۲ درصد در گروه مورد بود (P <۰/۰۰۰۱). عدم دریافت استامینوفن باعث افزایش کج‌خلقی بین ۳ - ۱/۲ را برابر (P<۰/۰۵) و افزایش درد بین ۲/۷-۱ برابر شد (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: استامینوفن بعضی از عوارض واکسن را کاهش می‌دهد و تجویز آن به هنگام دریافت واکسن توصیه می‌شود. با این حال به دلیل عدم کاهش جدی بعضی از عوارض راه های دیگر پیشگیری را نیز توصیه می‌کنیم.

واژگان کلیدی: واکسن ثلاث، عوارض، استامینوفن.

۱- گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۲- دانشگاه علوم پزشکی کاشان، دانشکده بهداشت

مقدمه

یکی از علل عمده مرگ و میر اطفال در گذشته بیماری‌های عفونی بود که باعث شد محققین درصدد پیدا کردن راه‌هایی جهت جلوگیری از آنها باشند. یکی از عمده‌ترین راه‌های محافظت از کودکان استفاده از واکسن‌ها است. واکسن‌ها ترکیباتی هستند که به منظور جلوگیری از بیماری‌های عفونی به کار می‌روند. یکی از واکسن‌های به کار برده شده که تأثیر زیادی در کاهش مرگ و میر در سطح جهانی داشت واکسن سه‌گانه (DTP)[1] است (۱ و ۲). این واکسن حاوی توکسوئید دیفتری، توکسوئید کزاز و باسیل کشته شده سیاه سرفه همراه با یک ماده نگهدارنده حاوی آلومینیوم است. طبق برنامه کشوری این واکسن در ۱/۵، ۳، ٤/۵، ۱۵ ماهگی و ٦ سالگی به میزان ۰/۵ سی‌سی به صورت داخل عضلانی تزریق می‌شود (۳). علی‌رغم کاهش چشمگیر مرگ و میر حاصل از بیماری‌های سیاه سرفه، دیفتری و کزاز توسط واکسن فوق وجود عوارض متعدد و اثبات شده آن باعث ایجاد نگرانی در والدین و پزشکان شده است. به طور کلی عوارض واکسن ثلاث شامل واکنش‌های موضعی (درد، تورم و قرمزی ناحیه تزریق)، واکنش‌های عمومی شایع (تب، واب‌آلودگی، بی‌اشتهایی) و واکنش‌های عمومی ناشایع (استفراغ، گریه مداوم) و بالاخره واکنش‌های جدی (تشنج، آنسفالوپاتی، تب بالاتر از ٤۰/۵ درجه سانتی‌گراد) است که باعث قطع واکسیناسیون در نوبت‌های بعدی می‌شود (٤).

با توجه به اهمیت تزریق واکسن ثلاث و فراوانی عوارض حاصله و مخاطره‌آمیز بودن بعضی از این عوارض، لزوم شناسایی راه‌های کاهش عوارض فوق بدیهی به نظر می‌رسد. یکی از مداخلاتی که می‌تواند بر کاهش عوارض پس از تزریق مؤثر باشد استفاده از استامینوفن خوراکی است که در بعضی منابع و تحقیقات بیان شده است. (٦ - ٤).

با توجه به اهمیت موضوع و محدود بودن تحقیقات در این رابطه در کشور ما بر آن شدیم که در سطح شهر کاشان در مورد تأثیر تجویز استامینوفن در کاهش عوارض واکسن سه‌گانه مطالعه‌ای انجام دهیم.

مواد و روش‌ها

این تحقیق نوعی مطالعه تجربی از نوع کارآزمایی بالینی (Clinical Trial) است که بر روی کودکان ۱/۵ ماه تا ٦ سال که در موعد مقرر جهت تزریق واکسن سه‌گانه مراجعه می‌کردند صورت گرفت. در این مطالعه پس از تعیین مراکز و پایگاه‌های بهداشتی شهر کاشان و کسب اجازه از معاونت محترم بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی، کودکان مراجعه‌کننده جهت واکسیناسیون در صورت نداشتن هرگونه بیماری به طور تصادفی به دو گروه مورد (مصرف‌کننده استامینوفن) و شاهد (بدون مصرف استامینوفن) تقسیم شدند.

گروه مورد پس از تزریق واکسن و هر ٦ ساعت به مدت ٤۸ ساعت استامینوفن ساخت شرکت کیمیدارو به میزان ۱۵ mg/kg/dose استفاده کردند. به گروه شاهد کودکان واکسینه شده هیچ دارویی تجویز نشد.

پرسش‌نامه‌ای حاوی اطلاعات دموگرافیک، عوارض واکسن و نوبت تزریق واکسن طراحی شد. پس از ٤۸ ساعت کودکان به مراکز از قبل تعیین شده مراجعه نمودند و پرسش‌نامه آنها توسط پزشک متخصص اطفال پس از ویزیت کامل تکمیل

[1] - DTP = Diphteria Tetanus Pertusis

شد. در صورتی که در فاصله ٤٨ ساعت برای کودک عارضه‌ای ایجاد می‌شد همان موقع به این مرکز مراجعه و توسط پزشک متخصص اطفال معاینه می‌شدند و در پایان ٤٨ ساعت نیز مجدداً مراجعه می‌کردند و پس از ویزیت پرسش‌نامه تکمیل می‌گردید.

در پایان پرسش‌نامه‌های مربوطه جمع‌آوری و اطلاعات با استفاده از آزمون Chi-square مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

خطر نسبی Relative Risk (R.R) و خطر منتسب Attributed Risk (AR) عدم تجویز استامینوفن در پیشگیری از هر یک از عوارض در داخل نمونه تعیین و فاصله اطمینان آن با احتمال ۹۵ درصد در جامعه برآورد گردید. هم‌چنین تأثیر استامینوفن بر عوارض به تفکیک جنس کودکان نیز تعیین و مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

نتایج

تحقیق بر روی ۳۲٤ کودک، در دو گروه مساوی ۱٦۲ نفره انجام گرفت. در هر گروه ۸۰ (٤۹/۳ درصد) پسر و ۸۲ (۵۰/۷ درصد) دختر بودند. در جدول شماره ۱ توزیع کودکان در گروه‌های مورد و شاهد بر حسب جنس و سن دریافت واکسن ارائه گردیده است و نشان می‌دهد گروه‌ها به لحاظ جنس و سن (نوبت‌های دریافت واکسن) با هم مشابه بودند.

جدول ۱- توزیع کودکان در دو گروه بر حسب جنس و سن دریافت واکسن ثلاث

خصوصیات کودکان / گروه‌ها	جنس		نوبت دریافت واکسن (سن)				
	دختر	پسر	۱/۵ ماهگی	۳ ماهگی	٤/۵ ماهگی	۱۵ ماهگی	٦-٤ سالگی
شاهد (N=۱٦۲)	۸۲	۸۰	٤۵	٤٤	۳۱	۳٦	٦
مورد (N=۱٦۲)	۸۲	۸۰	٤۵	٤٤	۳۱	۳٦	٦

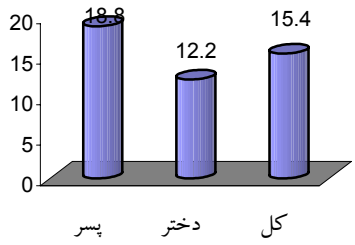
از نمونه‌های مورد بررسی ۲۸۱ نفر (۸٦/۷ درصد) دچار یک یا چند عارضه و ٤۳ نفر (۱۳/۳ درصد) هیچ عارضه‌ای پیدا نکردند. در گروه شاهد ۱٤٤ نفر (۸۸/۹ درصد) و در گروه مورد ۱۳۷ نفر (۸٤/٦ درصد) دچار عارضه شدند که به لحاظ عوارض کلی مشابه بودند (N.S). توزیع کودکان مورد بررسی برحسب انواع عوارض و به تفکیک گروه‌های دریافت‌کننده استامینوفن و شاهد در جدول شماره ۲ ارائه گردیده است و نشان می‌دهد استامینوفن موجب کاهش کج‌خلقی و درد شده به طوری که عدم دریافت استامینوفن باعث افزایش کج‌خلقی از حداقل ۱/۲ تا حداکثر ۳ برابر (P<۰/۰۵) و افزایش درد از حداقل ۱ تا حداکثر ۲ برابر می‌شود (P<۰/۰۵). دریافت استامینوفن تأثیری روی خواب آلودگی، استفراغ و قرمزی محل تزریق ندارد. این دارو بر روی تب، بی‌اشتهایی، تورم ناحیه تزریق و سایر عوارض تأثیری در جهت کاهش داشت ولی خطر نسبی بروز عارضه را کاهش نداد.

جدول ۲- توزیع کودکان دریافت کننده واکسن ثلاث بر حسب بروز عوارض و تفکیک استفاده یا عدم استفاده از استامینوفن

استامینوفن / عوارض	نگرفته (شاهد) N=۱۶۲	گرفته (مورد) N=۱۶۲	نتیجه آزمون	R.R**		A.R****
				میزان	CI***	
کج خلقی	۹۳ (۵۷/٤)*	۵۰ (۳۰/۹)	P<۰/۰۰۰۱	۱/۸٦	۱/۲-۳	۲٦/۵
بروز درد	۹٤ (۵۸)	۵۷ (۳۵/۲)	P<۰/۰۰۰۱	۱/٦	۱-۲/۷	۲۲/۸
بروز تب	۱۰۷ (٦٦)	۷٦ (٤٦/۹)	P<۰/۰۰۰۷	۱/۵	۱/۲-۱/۹۱	۱۹/۱
تورم ناحیه تزریق	٦۱ (۳۷/٦)	۳٦ (۲۲/۲)	P<۰/۰۰۳	۱/٤	۱/۱٤-۱/۷۵	۱۵/۲
بی اشتهایی	۳٦ (۲۲/۲)	۱٦ (۹/۹)	P<۰/۰۰٤	۱/٤۹	۱/۲-۱/۸۷	۱۲/۳
قرمزی محل تزریق	۵۳ (۳۲/۷)	۳۷ (۲۲/۸)	N.S	۱/۲۸	۱-۱/۵۸	۹/۹
گریه مداوم	۱۳ (۸)	٤ (۲/۵)	P<۰/۰۳	۱/۵۸	۱/۲-۲/۱	۵/۵
استفراغ	۱۸ (۱۱/۱)	۱۰ (٦/۲)	N.S	۱/۳۲	۱-۱/۷۸	٤/۹
خواب آلودگی	۱٦ (۹/۹)	۱۱ (٦/۸)	N.S	۱/۲۱	۱-۱/٦۸	۳/۱

* اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند. ** خطر نسبی *** فاصله اطمینان **** خطر منتسب

در هیچ مورد عارضه جدی مثل تشنج و هیپوتونی دیده نشد. تأثیر استامینوفن در پیشگیری از عوارض به تفکیک جنس در نمودار شماره ۱ ارائه شده است و نشان می‌دهد که در پسران ۱۸/۸ درصد و در دختران ۱۲/۲ درصد عوارض کاهش یافته است که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نیست و استامینوفن در گروه پسر و دختر یکسان عمل کرده است.



نمودار ۱- توزیع ۱٦۲ کودک واکسینه شده دریافت‌کننده استامینوفن بر حسب درصد پیشگیری از عوارض به تفکیک جنس

بحث

در این مطالعه ۳۲٤ کودک دریافت‌کننده واکسن ثلاث در دو گروه مورد و شاهد مورد بررسی قرار گرفتند که از این تعداد ۲۸۱ نفر (۸٦/۷ درصد) دچار عارضه شدند. در گروه شاهد ۱٤٤ نفر (۵۱/۲درصد) و در گروه مورد ۱۳۷ نفر (٤۸/۸ درصد) عارضه پیدا کردند. شایع‌ترین عارضه ایجاد شده در هر دو گروه تب بود که در ۱۰۷ نفر (٦٦/۱ درصد) از گروه شاهد و ۷٦ نفر(٤٦/۹ درصد) از گروه مورد حادث گردید. تفاوت بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۰۷) در مطالعه‌ای که توسط Lewis K و همکاران در دانشکده پزشکی UCLA در سال ۱۹۸۸ انجام شد، شیوع تب به طور واضح در گروه دریافت‌کننده استامینوفن کمتر بود (۵). در مطالعه‌ای که توسط Greenberg و همکاران در سال ۱۹۸۷ انجام شد بروز تب در گروه دریافت‌کننده استامینوفن ۵۰ درصد کاهش داشت (۷).

در مطالعه Cody CL و همکاران در سال ۱۹۸۱ که در بیانیه سازمان بهداشت جهانی نیز آمده است، میزان بروز تب به دنبال واکسن ثلاث ۵۰ درصد گزارش گردید (۸) که با نتیجه به دست آمده مطالعه حاضر مطابقت ندارد. علت این عدم تطابق می‌تواند ناشی از این باشد که در مطالعه حاضر درجه حرارت بالاتر از ۳۷ درجه سانتی‌گراد تب حساب شده است ولی در مطالعه مذکور درجه حرارت بالاتر از ۳۸ درجه سانتی‌گراد تب محسوب گردیده است. در مطالعه دکتر دانشجو و همکاران در چند مرکز بهداشتی ـ درمانی تهران در سال ۱۳۷۸ میزان بروز تب در کودکان دریافت‌کننده واکسن ثلاث ۷۳ درصد بوده است که با نتیجه به دست آمده از مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد (٦).

در این مطالعه میزان بروز درد در گروه مورد ۳۵/۲ درصد و در گروه شاهد ۵۸/۰۲ درصد بود که تفاوت بین دو گروه از نظر آماری معنی دار است (P<۰/۰۰۰۱).

در مطالعه Lewis K و همکاران در گروه دریافت‌کننده استامینوفن بروز درد کاهش قابل ملاحظه‌ای نسبت به گروه شاهد داشت (۵).

در مطالعه دکتر دانشجو و همکاران میزان بروز درد در کودکان دریافت‌کننده واکسن ثلاث ٦۰ درصد بیان شده است (٦) که با نتیجه گروه شاهد مطالعه حاضر مطابقت دارد. در مطالعه Cody CL و همکاران بروز درد ۵۰ درصد بود (۵).

سایر عوارض موضعی نظیر تورم و قرمزی در گروه شاهد به ترتیب ۳۷/٦ و ۳۲/۷ درصد و در گروه مورد به ترتیب ۲۲/۲ و ۲۲/۸ درصد بوده است که تفاوت بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود (P = ۰/۰۰۳ و P= /۰٦).

بروز این دو عارضه در مطالعه Cody CL و همکاران به ترتیب ٤۰ و ۳۳ درصد ذکر گردیده است (۸) که با مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد.

در مطالعه دکتر دانشجو و همکاران میزان عوارض فوق به ترتیب ۵۰/۹ و ٤۳/٦ درصد گزارش شد که نسبت به نتایج مطالعه حاضر درصد بالاتری بوده است (٦).

یکی از عوارض عمومی بی‌اشتهایی بود که در گروه مورد ۹/۹ درصد و در گروه شاهد ۲۲/۲ درصد بود و از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود داشت (P=۰/۰۰٤). این عارضه در مطالعه دکتر دانشجو و همکاران ۲۱ درصد (٦) و در مطالعه Cody CL و همکاران ۲۰ درصد (۸) بود که با نتیجه مطالعه حاضر در گروه شاهد مطابقت دارد.

خواب‌آلودگی در گروه مورد ٦/٨ درصد و در گروه شاهد ۹/۹ درصد بود ولی این عارضه در مطالعه دکتر دانشجو و همکاران ۳۰ درصد (٦) و در مطالعه Cody CL و همکاران ۳۳ درصد (۸) بود که در هر دو مورد نسبت به نتیجه حاضر درصد بالاتری را نشان داد کج‌خلقی در گروه مورد ۳۰ درصد و در گروه شاهد ۵۷/۵ درصد بود که اختلاف بین دوگروه از نظر آماری معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۰۱).

در مطالعه Lewis K و همکاران نیز بروز کج‌خلقی در گروه دریافت‌کننده استامینوفن به طور واضحی کمتر بوده است (۵). این عارضه در مطالعه Cody CL و همکاران ۵۰ درصد بود که با نتیجه مطالعه حاضر مطابقت دارد (۸). ولی بروز این عارضه در مطالعه دکتر دانشجو و همکاران ٦/٤ درصد بود که نسبت به نتیجه حاضر به مراتب کمتر است (٦).

نتیجه‌گیری

در هر دو گروه میزان عوارض بالا بوده است و استامینوفن نتوانسته است کاهش بارزی در کل عوارض ایجاد کند. با توجه به این که استامینوفن توانسته است در بعضی عوارض کاهش بارزی را نشان دهد تجویز آن در هنگام تزریق واکسن به میزان ۱۵mg/kg/dose توصیه می‌شود، اما به دلیل عدم کاهش جدی بعضی از عوارض بهتر است از سایر وسایل پیشگیری نیز استفاده شود. بر این اساس مطالعات بیشتری بر روی سایر داروهای کاهنده عوارض توصیه می‌شود.

تقدیر و تشکر

از همکاری پرسنل محترم مراکز بهداشتی ـ درمانی شهرستان کاشان که در انجام این تحقیق ما را یاری کردند تشکر و قدردانی می‌نماییم.

References:

1- Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed, Philadelphia: WB Saunders, 2002; p: 362-364.

۳- کمیته کشوری ایمن سازی. برنامه و راهنمای ایمن‌سازی. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، معاونت امور بهداشتی، اداره کل پیشگیری و مبارزه با بیماری‌ها، چاپ پنجم.

4- Mackett JD. Williamson; Human vaccines and vaccination. Bios Scientific Publisher, 1995; p:181.

5- Lewis K, Cherry JD, Sachs MH, et al. The effect of prophylactic acetaminophen administration on reactions to DTP vaccination. Am J Dis Child 1988; 142: 62-65

٦- دانشجو، حاجی‌زاده. مطالعه عوارض واکسیناسیون سه‌گانه در کودکان کمتر از ٦ سال در چند مرکز بهداشتی ـ درمانی شهر تهران: مجله بیماری‌های کودکان ایران، سال دوازدهم، شماره ٤، صفحه ۱۹-۱٤.

7- Greenbergs MM, Gold R, et al. Adverse reaction to DTP, polio vaccination at 18 month of age. Pediatrics 1989; 83; 679-82.

8- Cody Cl, Baraff LJ, Cherry JD. Normal rates of AEFIS adverse event following immunization. Pediatrics 1981; 68: 650-60.