

● مقاله تحقیقی **کد مقاله: ۱۲**

بررسی شیوع عوارض زودرس ناشی از تزریق واکسن پنتاوالان در کودکان ۲ تا ۶ ماهه در مناطق تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در سال ۹۴



چکیده

زمینه: واکسن پنتاوالان از سال ۱۳۹۳ به برنامه واکسیناسیون اطفال ایران افزوده شد و تاکنون مطالعات کافی و قابل توجهی در زمینه عوارض زودرس آن در ایران انجام نشده است. لذا این مطالعه به منظور تعیین شیوع عوارض زودرس واکسن مورد اشاره که معمولاً طی یک هفته بعد از تزریق در کودکان رخ می‌دهند، صورت گرفت.

روش کار: این پژوهش توصیفی-مقطعی بر روی ۶۷۶ کودک واکسینه شده با واکسن پنتاوالان از خردادماه ۱۳۹۴ تا ۳۰ آذرماه ۱۳۹۴ در مناطق تحت پوشش دانشگاه شهید بهشتی در شهر تهران و شبکه بهداشت دماوند انجام شد. نمونه‌ها از هر دو جنس و در گروه سنی ۲-۶ ماه بودند. ابزار جمع‌آوری اطلاعات پرسشنامه‌ای بود که بعد از تکمیل مشخصات کودک و دریافت شماره تلفن تماس توسط مسئول واکسیناسیون به والدین کودک تحویل داده می‌شد تا پس از توجیه آنها طی یک هفته کلیه عوارض مشاهده شده در کودک را علامت‌گذاری نمایند و یک هفته بعد از تاریخ تزریق، به مرکز واکسیناسیون عودت دهند. داده‌ها با استفاده از روش آمار توصیفی در نرم افزار SPSS نسخه ۱۳ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: ۳۰ نفر از کودکان مورد بررسی از مرکز آبسرد، ۲۹۱ نفر از مرکز امام حسن، ۴۳ نفر از مرکز کادوس، ۱۹۰ نفر از مرکز خواجه نظام و ۱۲۲ نفر از مرکز بهداشت رودهن بودند. ۴۷/۶ درصد از کودکان مؤنث و ۵۲/۴ درصد مذکر بودند. ۹۷/۳ درصد از افراد مورد بررسی ایرانی، ۲/۵ درصد افغانی و ۱ نفر از سایر ملیت‌ها بودند. ۷۹ درصد از تزریق‌های واکسن در سمت چپ بدن کودکان انجام شده بودند. بیشترین عوارض مورد مشاهده به ترتیب شامل تب (۷۱/۲ درصد)، درد (۵۲/۵ درصد)، بی‌قراری (۱۷/۸ درصد) و اندوراسیون (۱۲/۳ درصد) بودند.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه تب شایع‌ترین علامت گزارش شده بعد از تزریق واکسن پنتاوالان بود که به طرز معنی‌داری شایع‌تر از این عارضه در واکسن سه‌گانه یا هیپاتیت B بود و لذا مراقبت کودکان از نظر تب بعد از تزریق، قابل توصیه موکد می‌باشد.

واژگان کلیدی: تب، واکسن پنتاوالان، واکسن سه‌گانه، واکسن هیپاتیت B

دکتر حاتمی حسین ۱
دکتر عرشی شهنام ۲
دکتر شفیعی گنجه طیبه ۳*
ساریخانی راحیل ۴

۱- استاد گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری و بهداشت عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲- دانشیار گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری و بهداشت عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳- پزشک عمومی، پژوهشگر
۴- کارشناس ارشد مامایی، پژوهشگر

* نشانی نویسنده مسئول:
دماوند- شبکه بهداشت و درمان

تلفن: ۰۲۱-۷۶۵۰۲۸۲۸

نشانی الکترونیکی:

dr_ganje@yahoo.com

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۵/۳/۱۴

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۵/۵/۱۵

تاریخ دریافت مقاله: ۹۴/۱۱/۱۸



مقدمه

واکسن‌ها یکی از مداخلات بسیار مؤثر پزشکی هستند که معمولاً برای سلامت عموم مردم به ویژه کودکان استفاده می‌شوند. هر گونه نگرانی در مورد مؤثر و بی‌خطر بودن واکسن‌ها باید به طور جدی مورد بررسی قرار گیرد. اگر بدگمانی در مورد یک واکسن افزایش یابد، ممکن است پیامدهای خطرناکی برای سلامت همگانی ایجاد کرده و باعث اجتناب برخی از مردم از انجام واکسیناسیون شود. برای ارزیابی بی‌خطر بودن واکسن‌ها به ویژه در مورد واکسن‌های جدیدتر که به طور محدودتری استفاده شده‌اند و تجارب کمتری از آن‌ها وجود دارد گزارش عوارض جانبی آنها نقش مهمی دارد. واکسن پنتاوالان شامل واکسن‌های سه‌گانه، هپاتیت و هموفیلوس آنفلوانزای تایپ B می‌باشد. این واکسن از سال ۹۳ وارد برنامه واکسیناسیون کشوری اطفال در ایران شد. این واکسن به طور معمول در سنین ۲ و ۴ و ۶ ماهگی تجویز می‌شود. تاکنون هیچ واکسنی برای همه مردم ۱۰۰٪ مؤثر و بی‌خطر نبوده است. برخی افراد نسبت به آنتی‌ژن یا مواد دیگر موجود در واکسن، واکنش نشان می‌دهند که در مورد واکسن پنتاوالان نیز مواردی از واکنش‌های جانبی بعد از تزریق گزارش شده است.

هدف از نظام مراقبت عوارض ناخواسته ایمن‌سازی، تعیین میزان بروز هر یک از عوارض به دنبال واکسن‌های مختلف و شناسایی عوارض برای پیشگیری از بروز آن‌ها و به حداقل رساندن عواقب آنها می‌باشد. طبیعتاً آمادگی نظام بهداشتی کشور برای پاسخ‌دهی به موارد فوق می‌تواند در اسرع وقت نسبت به رفع نقائص و بهبود استانداردها کمک کرده و ضمن تأمین کیفیت واکسیناسیون و ایجاد ایمنی در کودکان اعتماد عمومی جامعه را نسبت به این مداخله ارزشمند جلب نماید. شناخت انواع مختلف عوارض ناخواسته کمک می‌کند تا پزشکان بتوانند به نحو صحیح بیماران خویش را راهنمایی نموده و در بسیاری از موارد، نگرانی آنان را برطرف نمایند. از طرفی گزارش موارد ملاحظه شده به مسئولین بهداشتی، در اصلاح فرآیندها و در نهایت ارتقاء سلامت جامعه کمک چشمگیری خواهد نمود، با توجه به این که تا به حال در کشور ایران و از جمله استان تهران مطالعه‌ای در مورد عوارض این واکسن انجام نشده بود، به بررسی برخی عوارض جانبی واکسیناسیون پنتاوالان پرداختیم.

روش کار

در این مطالعه توصیفی-مقطعی، تعداد ۶۷۶ کودک دو تا شش ماهه مراجعه‌کننده به پایگاه‌های بهداشتی-درمانی انتخاب شده در سطح شهر تهران و شهرستان دماوند جهت تزریق واکسن پنتاوالان بررسی شدند. پرسشنامه‌ای حاوی سؤالاتی در مورد سن کودک، سطح تحصیلات والدین، شماره تماس تلفنی، تاریخ تزریق و عوارض مورد نظر تهیه گردید. بعد از هماهنگی با معاونت امور بهداشتی دانشگاه شهید بهشتی، ۵ پایگاه بهداشتی-درمانی در نقاط مختلف شهر تهران و شهرستان دماوند انتخاب و با مراجعه به این مراکز، پرسشنامه جهت تحویل به والدین کودکان واکسینه شده در اختیار مسئول واکسیناسیون مرکز قرار گرفت. بعد از تحویل پرسشنامه‌ها و در نظر گرفتن حداقل یک هفته بعد از زمان تزریق، از والدین کودک درخواست شد تا درباره سؤالات مربوط به واکنش‌های جانبی کودک بعد از تزریق واکسن گزارش دهند. داده‌ها بعد از کدگذاری وارد کامپیوتر شده و در نرم افزار SPSS نسخه ۱۳ با استفاده از آمار توصیفی و آمار تحلیلی و با کمک آزمون‌های آماری فیشر و مجذور کای آنالیز شدند. در تمامی موارد P کمتر از پنج‌صدم معنادار تلقی گردید. جهت تعیین اعتبار علمی پرسشنامه از روایی محتوی استفاده شد و بدین منظور ضمن بررسی متون از نظرات اعضاء هیئت علمی گروه بهداشت نیز استفاده شد.

یافته‌ها

۳۰ نفر از کودکان مورد بررسی از مرکز آبسرد، ۲۹۱ نفر مرکز امام حسن، ۴۳ نفر مرکز کادوس، ۱۹۰ نفر مرکز خواجه نظام و ۱۲۲ نفر از مرکز بهداشت رودهن بودند. ۶/۴۷ درصد از کودکان مؤنث و ۴/۵۲ درصد مذکر بودند. ۳/۹۷ درصد از افراد مورد بررسی ایرانی، ۵/۲ درصد افغانی و ۱ نفر از سایر ملیت‌ها بودند. ۷۹ درصد از تزریق‌های واکسن در سمت چپ بدن کودکان انجام شده بودند. میانگین سن بارداری ۵/۳۸ هفته با انحراف معیار ۶/۱ و وزن تولد ۳۱۸۲/۸ گرم با انحراف معیار ۵/۴۴۴ گرم، سن مادر ۲۹ سال با انحراف معیار ۴/۵، سن پدر ۳۲/۹ سال با انحراف معیار ۴/۵ و تعداد فرزند ۶/۱ نفر با انحراف معیار ۷/۰ بود. ۲/۷۷ درصد از کودکان تغذیه انحصاری با شیر مادر داشتند. ۴/۲ درصد از مادران بی‌سواد بودند و ۴/۳۶ درصد تحصیلات دانشگاهی داشتند. ۲/۲ درصد از پدران بی‌سواد بودند و ۳۴ درصد تحصیلات

میزان معناداری در کودکانی که مادران با تحصیلات دانشگاهی داشتند، کمتر دیده می‌شد از بین عوارض مورد بررسی، فقط درد با تحصیلات پدران ارتباط داشت ($P < 0.001$) و به میزان معناداری در کودکانی که پدران با تحصیلات دانشگاهی داشتند، بیشتر دیده می‌شد. از بین عوارض مورد بررسی، هیچکدام با بیماری زمینه‌ای ارتباط نداشتند ($P = 0.135$).

بحث و نتیجه‌گیری

واکسن‌های ترکیبی از سال ۱۹۴۰ در جهان گسترش پیدا کردند و DTP یکی از این گونه واکسن‌ها می‌باشد. پوشش DTP در کودکان به ۸۰ درصد می‌رسد. در سراسر دنیا فواید زیادی برای واکسن‌های ترکیبی وجود

دانشگاهی داشتند. هرچند سابقه آلرژی در خانواده در ۷/۳ درصد از کودکان مثبت بود؛ سابقه آلرژی در خود فرد در ۹/۱ درصد از موارد وجود داشت که شامل موارد اکزما، آلرژی غذایی، آلرژی دارویی، آلرژی فصلی و سایر موارد بودند. به علاوه ۲۴ کودک (۶/۳ درصد) دچار بیماری زمینه‌ای بودند که شامل آنمی، فاویسم، ریفلاکس، هایپوتیروئیدی و ... می‌گردید. بیشترین عوارض مورد مشاهده (جدول ۱) به ترتیب شامل تب (۲/۷۱ درصد)، درد (۵/۵۲ درصد)، بی‌قراری (۸/۱۷ درصد) و اندوراسیون (۳/۱۲ درصد) بودند. جنسیت با هیچ یک از عوارض جانبی مورد بررسی ارتباط آماری معناداری را نشان نمی‌داد (جدول ۲). از بین عوارض مورد بررسی، فقط تب با تحصیلات مادران ارتباط داشت ($P < 0.001$) و به

جدول ۲- توزیع فراوانی عوارض بر اساس جنسیت مورد بررسی

P Value	پسران	دختران	عارضه
۰/۱۳۱	٪۶۸/۶	٪۷۳/۹	تب
۰/۳۵۰	٪۶/۸	٪۸/۷	Red Spot
۰/۱۹۷	٪۰/۳	٪۱/۲	اولسر
۰/۱۹۴	٪۱۳/۸	٪۱۰/۶	اندوراسیون
۰/۱۷۰	٪۵۰	٪۵۵/۳	درد
۰/۶۰۷	٪۰/۳	٪۰/۱۶	خونریزی
۰/۷۶۵	٪۶/۸	٪۶/۲	خواب‌الودگی
۰/۲۲۷	-	٪۰/۱۶	آبسه
۰/۴۵۴	٪۱/۴	٪۲/۲	تهوع و استفراغ
۱/۰۰۰	٪۰/۱۶	٪۰/۱۶	خستگی
۱/۰۰۰	٪۰/۱۶	٪۰/۱۶	لرز
۰/۳۱۱	٪۱/۴	٪۲/۵	اسهال
۱/۰۰۰	٪۰/۳	٪۰/۳	تعریق
۰/۷۴۳	٪۱/۱	٪۱/۶	رینوره
۰/۲۲۷	-	٪۰/۱۶	خارش
۰/۴۷۶	-	٪۰/۳	سرفه
۰/۶۲۶	٪۰/۸	٪۰/۳	هایپرپنه
۰/۶۲۶	٪۰/۸	٪۰/۳	التهاب
۰/۴۱۱	٪۲/۸	٪۱/۹	گریه
۱/۰۰۰	٪۰/۸	٪۰/۹	گیجی
۱/۰۰۰	٪۰/۳	-	تشنج
۰/۴۳۹	٪۱۶/۷	٪۱۸/۹	بیقراری
۱/۰۰۰	٪۰/۱۶	٪۰/۱۶	تکرر
۱/۰۰۰	٪۰/۸	٪۰/۱۶	حجم کم ادرار

جدول ۱- توزیع فراوانی عوارض در کودکان مورد بررسی

درصد	فراوانی	عارضه
۷۱/۲	۴۸۱	تب
۷/۷	۵۲	Red Spot
۰/۷	۵	اولسر
۱۲/۳	۸۳	اندوراسیون
۵۲/۵	۳۵۵	درد
۰/۴	۳	خونریزی
۶/۵	۴۴	خواب‌الودگی
۰/۳	۲	آبسه
۱/۸	۱۲	تهوع و استفراغ
۰/۶	۴	خستگی
۰/۶	۴	لرز
۱/۹	۱۳	اسهال
۰/۳	۲	تعریق
۱/۳	۹	رینوره
۰/۳	۲	خارش
۰/۱	۱	سرفه
۰/۶	۴	هایپرپنه
۰/۶	۴	التهاب
۲/۴	۱۶	گریه
۰/۹	۶	گیجی
۰/۱	۱	تشنج
۱۷/۸	۱۲۰	بیقراری
۰/۶	۴	تکرر
۰/۷	۵	حجم کم ادرار



شدند. شایع‌ترین عارضه عمومی تب بود که در ۷۳٪ موارد ایجاد شده بود که از این نظر مشابه نتایج به دست آمده در مطالعه ما می‌باشد. شایع‌ترین عارضه موضعی درد محل تلقیح در ۶۳٪ موارد و در درجات بعد تورم اندام، اریتم و اندوراسیون بودند [۹] که نسبتاً با یافته‌های مطالعه ما مشابهت نشان می‌دهد.

مطالعه‌ای توسط Bar-On و همکاران در سال ۲۰۱۲ انجام شد که هدف این مطالعه مقایسه اثربخشی عوارض واکسن پنتاوالان (DTP-HBV-HIB) و واکسن‌های DTP-HBV و Hib به صورت جداگانه بود. محققین یک متا آنالیز از ۲۰ مطالعه با ۵۸۷۴ شرکت‌کننده برای یافتن نتایج انجام دادند و اعلام گردید که عوارض خفیف نظیر درد و قرمزی در کودکانی که واکسن ترکیبی دریافت کردند شایع‌تر بود [۷] که البته با مقایسه نتایج مطالعه ما با مطالعات پیشین در ایران بر روی واکسن‌های سه‌گانه نیز همین نتیجه به دست می‌آید.

در مجموع بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه و مقایسه آنها با سایر مطالعات انجام شده در این زمینه چنین استنباط می‌شود که در حدود هفت نفر از هر ده کودک تحت تزریق واکسن پنتاوالان دچار حداقل یک عارضه جانبی ناشی از تزریق آن می‌گردد. در انتها پیشنهاد می‌شود باز هم مطالعات بیشتری در این زمینه جهت تأیید یافته‌های به دست آمده در این مطالعه با حجم نمونه بالاتر و در سایر مراکز کشور انجام گردند. با توجه به اینکه برخی از منابع معتبر منتشر شده در سال ۲۰۱۵ میزان عوارض موضعی و عمومی واکسن Hib به تنهایی را ۴٪ عنوان نموده ولی در یافته‌های ما در خصوص عوارض واکسن پنتاوالان و یافته‌های مطالعات مشابه در خصوص واکسن سه‌گانه، عوارض بسیار زیادتری را نشان می‌دهد؛ می‌توان چنین نتیجه‌گیری نمود که بیشتر این عوارض به علت بخش سه‌گانه واکسن پنتاوالان می‌باشد و با توجه به این که عارضه تب در کودکانی که سطح تحصیلات مادر بالاتر بوده است، کمتر گزارش شده است؛ می‌توان چنین نتیجه‌گیری نمود که این مادران در گزارش عوارض واکسن دقت بیشتری داشته‌اند و پاسخ‌های قابل اعتمادتری داده‌اند. در انتها با توجه به نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌شود واکنش بررسی‌های جانبی واکسن پنتاوالان در قالب مطالعاتی آینده‌نگر و از طریق بررسی فعال و حضوری کودک در زمان‌های مشخص توسط پزشک انجام گیرد. همچنین با توجه به شایع‌ترین واکنش جانبی مشاهده شده در این مطالعه که تب بوده است، مراقبت کودکان از نظر تب بعد از تزریق توسط مادران کودکان و انجام مطالعه قبل و بعد از واکسیناسیون، با حجم نمونه بیشتر با ارزیابی بالینی کودکان پیشنهاد می‌گردد.

دارد؛ برای مثال کاهش تعداد مراجعات و تزریقات و کم شدن ناراحتی بیمار، افزایش میزان پیشگیری و کاهش هزینه‌ها. البته عوارض متعددی نیز در این زمینه ذکر شده‌اند از جمله درد، قرمزی، تب، بی‌قراری، خواب‌آلودگی، کم‌اشتهایی، استفراغ، تحریک‌پذیری یا حساسیت، اسهال، گریه غیر معمول [۷]. علی‌رغم پوشش وسیع واکسیناسیون در ایران؛ با توجه به شروع واکسن پنتاوالان از آبان ماه ۱۳۹۳ تاکنون تحقیق مدونی به منظور بررسی عوارض واکسن پنتاوالان در کودکان ایرانی صورت نگرفته بود. لذا در این مطالعه به بررسی شیوع عوارض واکسن پنتاوالان پرداختیم و نتایج به دست آمده در این مطالعه نشان دادند که عوارض جانبی در بیش از ۷۰ درصد از کودکان تحت تزریق واکسن پنتاوالان مشاهده گردید که بیشترین عوارض مورد مشاهده به ترتیب شامل تب (۷۱/۲ درصد)، درد (۵۲/۵ درصد)، بی‌قراری (۱۷/۸ درصد) و اندوراسیون (۱۲/۳ درصد) بودند. جنسیت و بیماری زمینه‌ای رابطه‌ای با ایجاد عوارض نداشتند و سطح تحصیلات پایین مادر با تب و سطح تحصیلات بالای پدر با درد ناشی از تزریق واکسن ارتباط معناداری را نشان می‌دادند. در تحقیقی آینده‌نگر توسط زارعی و همکاران در سال ۱۳۸۵ روی ۳۳۷ کودک واکسینه شده در تعدادی از مراکز بهداشتی شهر تهران با واکسن سه‌گانه ساخت مؤسسه سرم‌سازی رازی ایران انجام شد و عوارض موضعی و عمومی به ترتیب در ۹۲٫۶ و ۶۵٫۳ درصد کودکان واکسینه شده مشاهده گردید. در آن بررسی درد شایع‌ترین عارضه موضعی بود که در ۸۶٫۹ درصد از کودکان مشاهده گردید که بیش از میزان تقریباً ۵۰ درصدی مورد مشاهده در مطالعه ما می‌باشد. بیشترین عوارض عمومی شامل تب ۴۸٫۴٪ کاهش اشتها (۲۴ درصد)، مشکلات گوارشی (۵٫۶٪) تهوع و استفراغ (۸ درصد) و کهیر یا اگزما (۲٫۷٪) بودند که طی یک هفته به تدریج کاهش یافت [۸]. البته در مطالعه ما هم میزان شیوع تب و هم درد محل تزریق به مراتب بیش از مطالعه مذکور به دست آمد که می‌تواند ناشی از تفاوت در نوع واکسن (سه‌گانه در برابر پنج‌گانه) مورد بررسی باشد.

تحقیقی دیگر توسط دانشجو و حاجی‌زاده تحت عنوان عوارض واکسن سه‌گانه در کودکان کمتر از شش سال با هدف بررسی عوارض واکسیناسیون انجام شد که در آن تحقیق، ۴۵۰ کودک زیر ۶ سال که جهت تزریق واکسن ثلاث به یکی از مراکز فرمانفرمانیان، بدر و قائم تهران مراجعه کرده بودند، وارد طرح شدند و دو تا هفت روز بعد از تزریق واکسن در مراجعه مجدد، والدین از نظر بروز عوارض عمومی و موضعی واکسن ثلاث در کودکان مورد پرسش قرار گرفتند. در این بررسی هیچ عارضه شدید و جدی مشاهده نشد و نتایج حاصله بدین قرار بود که ۸۲٫۴٪ از کودکان دارای عوارض عمومی و ۸۳ درصد دچار عوارض موضعی

مراجع

- 1- Nasser K, Sadrizadeh B, Malek-Afzali H, et al. Primary health care and immunization in Iran. *Public Health*. 1991; 105(3):229-38.
- 2- Smith PJ, Chu SY, Barker LE. Children who have received no vaccines: who are they and where do they live? *Pediatrics*. 2004; 114(1):187-95.
- 3- CDC. Guidelines for maintaining and managing the vaccine cold chain. *MMWR* 2003; 52: 42.
- 4- Merchant N, Waldrop J. The safety advantages of pentavalent vaccines. *Nurse Practitioner*. 2012; 37(4): 48-53.
- 5- Bar-On ES, Goldberg E, Hellmann S, Leibovici L. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenza B (HIB) (Review). 2012 The Cochrane Collaboration. John Wiley & Sons Pub.
- 6- Centers for Disease Control and Prevention. Haemophilus b conjugate vaccines for prevention of Haemophilus influenza type b disease among infants and children two months of age and older. Recommendations of the immunization practices advisory committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1991; 40(RR-1):1-7.
- 7- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for use of Haemophilus b conjugate vaccines and a combined diphtheria, tetanus, pertussis, and Haemophilus b vaccine. Recommendations of the advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1993;42(RR-13):1-15.
- 8- Centers for Disease Control and Prevention. Unlicensed use of combination of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine and diphtheria and tetanus toxoid and acellular pertussis vaccine for infants. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1998;47:787.
- 9- Briere EC, Rubin L, Moro PL. Prevention and control of Haemophilus influenzae type b disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2014;63(RR-1):1-14
- 10- Anderson EL, Decker MD, Englund JA, et al. Interchangeability of conjugated Haemophilus influenza type b vaccines in infants. *JAMA*. 1995;273:849-853.
- 11- Greenberg DP, Lieberman JM, Marcy SM, et al. Enhanced antibody responses in infants given different sequences of heterogeneous Haemophilus influenza type b conjugate vaccines. *J Pediatr*. 1995;126:206-211.
- 12- Bewley KM, Schwab JG, Ballanco GA, et al. Interchangeability of Haemophilus influenza type b vaccines in the primary series: evaluation of a two-dose mixed regimen. *Pediatrics*. 1996;98:898-904
- 13- Marshall GS. The vaccine hand book; A practical Guide for clinicians"; Lippincott Williams&Wikins:2004
- 14- Hope S, Lancaster MJ. *Community & Public Health Nursing*. Mosby. 6th edition. 2004.
- 15- Kroger AT, Pickering LK, Wharton M, Mawle A, Hinman AR, Orenstein WA. Immunization, In Mandell, Douglas and Benet-Principles and Practice of infectious Diseases-sixth Edition-2015. pp. 3516-53.
- 16- Weekly Epidemiological Report, WHO, Volume 1, Issue 40-October 2008.
- 17- Esteghamati A, Salal Amoli M, Abdoli Yaghini F. Adverse effects guideline. First Edition. Tehran. Iranian Ministry of Health. 1383; 24-7.
- 18- Esteghamati A, Salal Amoli M, Abdoli Yaghini F. Safe injections guideline. First Edition. Tehran. Iranian Ministry of Health. 1384;38-45.
- 19- Zarei S. Early adverse effects of triple vaccine in children aging from 4 to 6 years. *Payesh J*. 2007; 6(3): 273-83.
- 20- Daneshjoo K, Hajizadeh K. Adverse effects of triple vaccine in children less than 6 years in health care centers in Tehran. *Iran Pediatr J*. 2002; 12(4):14-20.

