

## ایمنی و اثربخشی واکسن روتاویروس در کودکان زیر پنج سال: مرور نظام مند و متآنالیز

عسگر آقایی هاشجین: استادیار، گروه مدیریت و خدمات بهداشتی درمانی، دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران  
مهدی صحرائی: دانشجوی دوره کارشناسی ارشد، گروه مدیریت و خدمات بهداشتی درمانی، دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران - نویسنده رابط: mehdisahraee@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۲/۲۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۵/۲۷

### چکیده

**زمینه و هدف:** روتاویروس شایع ترین علت بیماری اسهالی در کودکان سراسر جهان است. واکسیناسیون کودکان تاثیر بسیار مهمی در کاهش عفونت اسهالی دارد. مطالعه حاضر با هدف تعیین ایمنی و اثربخشی واکسن روتاویروس اجرا شده است.

**روش کار:** مطالعه به روش مرور نظام مند و متآنالیز انجام شده است. پایگاههای اطلاعاتی Iranmedex, Nirp, SID, Web of science, Scopus, CRD, Pubmed, Magiran, Cochrane, و موتور جستجوگر Google scholar بین سال های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۹ جستجو گردید. معیارهای ورود مطالعه، کودکان کمتر از ۵ سال، مداخلات با انواع واکسن Rotavirus vaccine در مقایسه با دارونما یا عدم استفاده از واکسن در نظر گرفته شد. تمام مطالعات مداخله‌ای، پس از ارزیابی کیفیت متدولوژی وارد مطالعه شدند. اثر نهایی کل با برآورد خطای استاندارد و نسبت از طریق متآنالیز با شیوهی مدل تصادفی برآورد گردید و سپس کارایی واکسن محاسبه شد. تورش انتشار مطالعات آن با آزمون‌های مربوط ارزیابی شد.

**نتایج:** با مرور سیستماتیک ۷۶۷ مقاله مرتبط جستجو شد. سپس با مطالعه متن کامل ۶۱ مقاله و غربال شدن ۱۸ مقاله بر اساس پیامدهای کاهش ویزیت، کاهش بستری در بیمارستان و مرگ شش مطالعه در نهایت انتخاب شدند.

برآورد اثربخشی کلی واکسن RQ با شاخص خطای استاندارد و RX با شاخص نسبت اثربخشی به ترتیب ۹۴٪ و ۷۹٪ و نسبت خطر در گروه مورد به شاهد (۴۱/۹۶-۲۳/۸۱) محاسبه شده است.

**نتیجه گیری:** یافته های این مطالعه، اثربخشی بالای این واکسن در کاهش اسهال روتاویروس را تایید کرد. در نتیجه بار اقتصادی قابل انتساب به این بیماری کاهش قابل توجهی خواهد داشت.

**واژگان کلیدی:** واکسن، روتاویروس، کودکان

### مقدمه

است (۳). بیماری روتاویروس علت رایج اسهال و عفونت است که تقریباً علت نیمی از موارد بستری در بیماران مبتلا به گاستروانتریت حاد و عامل مرگ سالانه ده ها هزار کودک زیر پنج سال در جهان می باشد (۶-۴). علیرغم پیشرفت‌های چند دهه اخیر، این بیماری بسیار مسری، تقریباً تمام کودکان را تا

بیماری‌های اسهالی با ۳۷٪ مرگ قابل انتساب بعد از پنومونی دومین عامل مرگ و میر در کودکان می باشد. (۱،۲) در کشورهای در حال توسعه مسئول بیش از ۳۳٪ از کل اسهال های منجر به بستری در اطفال زیر سه سال می باشد که با بیش از ۶۰۰۰۰۰ مرگ در سال در کل جهان همراه

روتاویروس در بهداشت عمومی و هزینه اثربخشی آن در آسیا و کشورهای با میزان بالای مرگ و میر کودکان هنوز مشخص نشده است (۱۹).

با توجه به اینکه در افق ۱۴۰۴ ایران باید کشور اول منطقه از لحاظ دسترسی به شاخص های بخش بهداشت و درمان، از جمله مرگ و میر کودکان باشد، یکی از اولویت های اصلی باید متمرکز بر شاخص هایی مانند مرگ و میر کودکان و هزینه در این بخش قرار گیرد. با توجه به این نکته ایران از ۲۴ کشور منطقه در جایگاه دهم قرار دارد و نسبت به میانگین کشورهای مورد بررسی ضعیف عمل نموده است (۲۰). در حال حاضر این واکسن جزء برنامه معمول حدود ۱۰۰ کشور دنیا از جمله کشورهای همسایه مانند افغانستان، ترکیه، عربستان می باشد و کارایی آن مورد تایید است (۱۱).

با توجه به مطالب ذکر شده و هزینه اثربخشی و کارایی قابل قبول واکسن روتاویروس در بسیاری از کشورها و نبود آن در برنامه ایمن سازی ایران، مطالعه حاضر در جهت تکمیل مطالعات قبلی با هدف تعیین ایمنی، اثربخشی واکسن روتاویروس، لزوم ارائه شواهد کافی در راستای پیامدهای واکسن روتاویروس از جمله کاهش بستری در بیمارستان و ویزیت بیماران با شاخص هایی متفاوت از مطالعات مشابه با روش مرور نظام مند و متآنالیز انجام شده است. نتایج این پژوهش به تصمیم گیرندگان، سیاستگذاران و برنامه ریزان سلامت ارائه می شود.

## روش کار

مطالعه به روش مرور نظام مند و متآنالیز انجام شده است که با استفاده از شواهد موجود جنبه های اثربخشی و ایمنی واکسن روتاویروس در پیشگیری از اسهال ناشی از روتاویروس کودکان زیر پنج سال را بررسی نموده است. جامعه پژوهش شامل کلیه مطالعات مرتبط با اثربخشی و ایمنی واکسن روتاویروس می باشد. نمونه پژوهش با توجه به معیارهای ورود به مطالعه شامل جمعیت کودکان زیر پنج سال،

سن پنج سالگی بدون در نظر گرفتن وضعیت اقتصادی اجتماعی مبتلا می کند و هزینه های پزشکی برای درمان این کودکان را افزایش می دهد که بیش از ۹۰٪ مرگ ناشی از این بیماری در کشورهای در حال توسعه رخ می دهد (۷۸). خطر روتاویروس شدید مرتبط با عفونت در کشورهای با درآمد پایین به علت فاکتورهایی از قبیل دسترسی محدود به تسهیلات مراقبت بهداشتی، سوء تغذیه، شروع عفونت در اوایل زندگی، ترکیب عفونت روتاویروس با دیگر پاتوژنها بالاتر می باشد. بیشترین شیوع عفونت روتاویروس در کودکان زیر سه سال می باشد. که حتی در جوامع با بالاترین شاخص های بهداشتی و دارای آب بهداشتی، پیشگیری از آن تقریباً غیرممکن است (۹). پیامدهای روتاویروس شامل اسهال، ویزیت سرپایی، بستری در بیمارستان و مرگ کودکان می باشد، که یکی از شاخص های مهم بهداشتی هر کشوری می باشد (۱۰، ۱۱).

بیماری اسهال روتاویروس سالانه باعث ۱۱۱ میلیون مورد اسهال، ۲۵ میلیون ویزیت سرپایی، دو میلیون بستری در بیمارستان می شود و ۶۱۱ هزار کودک به علت اسهال شدید روتاویروس در جهان فوت می کنند. بر اساس آمار مرکز کنترل بیماریهای آمریکا، این ویروس در سال ۲۰۱۳ به تنهایی ۲۱۵ هزار مرگ از بیماریهای اسهالی در کودکان زیر پنج سال را به دنبال داشته است (۱۲، ۱۳). مطالعه ای در هند ۳۶-۳۸ و در چین ۴۸٪ موارد بستری در کودکان زیر دو سال را به علت روتاویروس گزارش نموده است (۱۴، ۱۵).

در مطالعه بار جهانی بیماری در سال ۲۰۱۵ برآورد شده است که در منطقه مدیترانه شرقی از ۱۰۳ هزار و ۶۹۹ مرگ کودک ناشی از اسهال، ۱۳ هزار و ۱۸۰ مورد ناشی از روتاویروس بوده است. برای هر بیمار هزینه بستری ۶۷/۵۹-۲۳۷/۶۸ و هزینه ویزیت سرپایی ۷/۲۰-۲۴/۰۹ دلار می باشد. نتیجه مطالعه ای در ایران نیز نشان می دهد که بیش از ۴۰٪ موارد بستری به علت گاستروانتریت حاد از نظر روتاویروس دارای آزمایش مثبت بوده اند (۱۸-۱۶). اما تاثیر واکسیناسیون

چک لیست استاندارد جداد (۲۲) برای تعیین کیفیت مطالعات مورد استفاده قرار گرفت.

روش تحلیل داده ها: هر یک از پیامدها و اطلاعات مربوط به مطالعه شامل کاهش بستری در بیمارستان و کاهش مرگ ناشی از واکسن های RQ و RX با استفاده از نرم افزار استتا و توجه به شاخص های نسبت اثربخشی و خطای استاندارد بصورت جداگانه در دو گروه RQ و RX متآنالیز شد. با وجود ناهمگونی از مدل تصادفی برای انجام متآنالیز استفاده شد و نتایج با نمودار انباشت ارائه داده شد. با توجه به تعداد محدود مقالات پایانی بدست آمده تحلیل حساسیت انجام نشده است و ارزیابی سوگرایی با استفاده از معیار های کاکرین انجام شد.

### نتایج

با توجه به نمودار ۲ نتایج جستجو بر اساس معیارهای ورود و خروج مقالات بر حسب عنوان و چکیده در مجموع ۷۶۷ مقاله بود. از این تعداد ۱۷۶ عنوان مرتبط با مطالعه بود، سپس مطالعات وارد نرم افزار اندنوت نسخه هشت شد و ابتدا ۵۳ مطالعات تکراری حذف شد. پس از حذف موارد تکراری ۱۲۳ مقاله باقی ماند که عناوین آنها به همراه چکیده مورد بررسی قرار گرفت و ۶۲ مقاله دیگر حذف شد. سپس متن کامل ۶۱ مقاله مطالعه شد و در نهایت ۱۸ مقاله به مرحله نهایی راه یافتند که بر اساس پیامدهای کاهش ویزیت، کاهش بستری در بیمارستان و مرگ شش مطالعه در نهایت انتخاب شد. پس از غربالگری، ارزیابی کیفیت شش مقاله انجام و تحلیل نهایی در دو گروه واکسن RQ و RX هر کدام با سه مقاله انجام شد و بقیه مطالعات به دلیل نداشتن معیارهای مورد نظر حذف شدند. مقالات از نظر عنوان و چکیده توسط دو نفر و به طور مستقل بررسی شدند تا از هرگونه پیش داوری در این زمینه پیشگیری شود.

نتایج ارزیابی کیفیت مقالات: کیفیت مقالات توسط دو نفر و به طور مستقل بررسی شده است. همه شش مقاله وارد شده به مطالعه از لحاظ معیارهای کاکرین بررسی که به طور کلی

گروه مداخله استفاده از واکسن روتاویروس، گروه مقایسه دارونما، عدم استفاده از واکسن و نوع مطالعات کارآزمایی بالینی انتخاب شد. همچنین معیارهای خروج شامل مطالعاتی که متن کامل آن در دسترس نبود، مقالات غیر از کارآزمایی، مطالعات موردی و مقالات غیر از زبان های انگلیسی و فارسی می باشند.

راهبرد جستجو: جستجو در پایگاه داده های Iranmedex, Nirp, SID, Web of science, Scopus, CRD, Pubmed, Magiran, Cochrane و موتور جستجوگر Google scholar انجام شده است.

به منظور جمع آوری اطلاعات پایگاه های اشاره شده با کلید واژه های مناسب حساسیت را با ترکیب کلید واژه های مختلف در جستجو بالا برده و همچنین از MeSH استفاده شد، این مطالعه تمام مطالعات کارآزمایی بالینی که از سال ۲۰۰۰ تا زمان حاضر (۲۰۱۹/۶/۵) انجام شده مورد بررسی قرار گرفت. جهت بررسی مطالعات از فرم طراحی شده برای استخراج داده ها (۲۱) استفاده شد. پس از مطالعه عنوان مقالات براساس معیارهای ورود شامل سال انجام مطالعه، استفاده از واکسن روتاویروس، کودکان زیر پنج سال، اثربخشی و ایمنی واکسن روتاویروس وارد مطالعه شده و یکسری از مقالات نامرتبط با معیارهای ورود از مطالعه کنار گذاشته شد و سپس خلاصه مقالات مطالعه شده و در این مرحله تعداد دیگری از مقالات کنار گذاشته شدند. از سوی دیگر با بررسی منابع مقالات یافت شده مقالات بیشتری جستجو شد. مقالات باقیمانده که بر اساس معیارهای ورود وارد مطالعات شدند از لحاظ کیفیت بر اساس چک لیست جداد نقد و بررسی شدند و برای کنترل کیفیت ۱۰٪ مطالعات توسط فرد دومی مورد ارزیابی مجدد قرار می گیرد. در این پژوهش از فرم استخراج داده ها برای مطالعات کارآزمایی بالینی استفاده شد.

برای انجام جستجو محدودیت زبانی تنها بر روی زبان فارسی و انگلیسی بنا شده است. پس از تهیه فهرستی از عناوین و خلاصه های مطالعات موجود در پایگاه های داده،

باشد که در ادامه هرکدام به صورت جداگانه بررسی شده است. بخش اول: نتایج متاآنالیز اثربخشی واکسن روتاویروس ۱-مرگ و میر: هیچ یک از مطالعات بررسی شده مرگ و میر را در اثر تزریق واکسن روتاویروس گزارش نکرده اند. دو گزارش از یک مطالعه بوده است که به علتی غیر از واکسن منتسب شده نتایج پیگیری را گزارش کرده اند.

۲-بررسی کاهش بستری در بیمارستان با استفاده از واکسن RQ: شاخص مشترک مطالعاتی که پیامد کاهش بستری در بیمارستان را بررسی نموده اند با استفاده از خطای استاندارد محاسبه شد. نمودار انباشت (۲) کارایی کاهش بستری در بیمارستان واکسن RQ را نشان می دهد. همانطور که در نمودار انباشت این پیامد دیده می شود اثربخشی کلی ۹۴٪ (با فاصله اطمینان ۹۵٪ / ۹۲-۰/۹۷) می باشد. با توجه به شاخص  $I^2=92$  داده ها هتروژن بوده و از مدل رندوم افکت در متاآنالیز استفاده شده است و  $p=0/000$  این اختلاف را معنی دار نشان می دهد.

۲-بررسی کاهش بستری در بیمارستان با استفاده از واکسن RX: شاخص مشترک مطالعاتی که پیامد کاهش بستری در بیمارستان را بررسی نموده اند با نسبت اثربخشی محاسبه شد. نمودار انباشت (۳) کارایی کاهش بستری در بیمارستان واکسن RX را نشان می دهد. در این نمودار اثربخشی واکسن در کاهش اسهال با میزان ۷۹٪ محاسبه شد که (با فاصله اطمینان ۹۵٪ / ۷۶-۰/۸۲) می باشد. با توجه به شاخص  $I^2=85/16$  داده ها هتروژن بوده و از مدل رندوم افکت در متاآنالیز استفاده شده است و با  $p=0/000$  این اختلاف معنی دار می باشد.

بخش دوم: نتایج ایمنی واکسن روتاویروس

#### عوارض واکسن RX

۱-عارضه تب: شاخص تب نسبت اثربخشی ناشی از تب ۱۴٪ و (با فاصله اطمینان ۹۵٪ / ۱۱-۰/۱۶) می باشد. نمودار فارست پلات نشان می دهد که تب ناچیز از جمله عوارض تزریق واکسن می باشد. با توجه به شاخص  $I^2=88/5$  داده ها هتروژن

کیفیت قابل قبولی داشتند. بر اساس معیارهای چک لیست جداد یک مطالعه امتیاز ۴، سه مطالعه امتیاز ۳، دو مطالعه امتیاز ۲ دریافت کردند. به دلیل کم بودن تعداد نتایج هیچ مطالعه ای به دلیل کم بودن کیفیت حذف نشد اما در جمع بندی و تفسیر نهایی به کیفیت آنها توجه شد.

با توجه به جدول ۱ خلاصه مطالعات نهایی آورده شده است. در یک مورد از این مطالعات در جستجوی اولیه فقط دسترسی به چکیده ممکن بود که شامل ۷۶۵ شرکت کننده بود که در مرحله به روزرسانی در پایان مطالعه متن کامل آن به دست آمده و پس از مطالعه متن کامل نتایج آن تجزیه و تحلیل گردید. سه مطالعه به استفاده از واکسن به صورت دو دوز خوراکی پرداخته است. سه مطالعه به استفاده از واکسن به صورت سه دوز تزریقی پرداخته است. مطالعات به طور کلی نتایج مختلفی را گزارش کرده اند و به بررسی پیامدها پرداخته اند. دوره پیگیری در سه مطالعه به صورت ۲۴ ماهه می باشد. این در حالی است که در یک مطالعه دوره پیگیری ۱۱، در یک مطالعه ۵/۵ ماه و در مطالعه دیگری ۱۲ ماه می باشد. لازم به ذکر است که تمام مطالعات انتخاب شده به صورت دوسوکور می باشد. در سه مطالعه نوع مداخله مورد استفاده RQ و در سه مطالعه دیگر RX می باشد.

آنالیز و سنتز داده ها: به دلیل ناهمگونی های موجود در مطالعات و پیامدهای اندازه گیری شده در مطالعات و ویژگی های جمعیت و مداخلات ارزیابی شده (شامل تفاوت در دوز استفاده از واکسن، تفاوت در زمان پیگیری مطالعه، تفاوت در تعداد نمونه های مورد بررسی، تفاوت در گروه های مداخله و مقایسه) در دو گروه متاآنالیز انجام شده است.

پیامدهای اصلی مورد مطالعه به دو بخش تقسیم می شود که شامل پیامد اثربخشی و ایمنی می باشد. پیامد اثربخشی در این زمینه شامل کارایی، مرگ و میر، کاهش بستری در بیمارستان، کاهش ویزیت بیمار. پیامد ایمنی شامل عارضه حالت تهوع ناشی از واکسن و سایر اثرات حاد جانبی می

و اولیه در برابر هر نوع اسهال ناشی از روتاویروس شدید و بستری شدن نوزادان در آمریکای لاتین بسیار کارآمد می باشد (۲۴). همچنین از نظر ایمنی زایی ناشی از واکسن برآورد شد که ۵۷-۷۰٪ در گروه واکسن و ۵۸-۷۶٪ در گروه پلاسبو ایمنی زایی ایجاد می شود. از نظر میزان کاهش عارضه اشتها، ۲۹-۳۳٪ نوزادانی که واکسن دریافت کرده اند و ۲۸-۳۵٪ گروه پلاسبو دچار کم اشتها می شدند. پژوهش صورت گرفته در سال ۲۰۱۱ توسط Kawamura در ژاپن نشان داد که میزان آنتی بادی ضد روتاویروس سرمی، یک ماه پس از تلقیح دوز دوم RX در گروه مورد آزمایش نوزادان ژاپنی موثر، قابل تحمل و ایمن بود. این پژوهش نشان داد که معرفی واکسیناسیون می تواند به کاهش بار بیماری کمک کند (۲۵). بعد از معرفی واکسیناسیون روتاویروس در فنلاند در سپتامبر ۲۰۰۹، RQ در برابر اسهال شدید کارا بوده و تا ۹۵٪ بستری در بیمارستان و ویزیت اورژانس را کاهش داده است. در سال ۲۰۱۱ مطالعه‌ای در چندین مرکز انجام شد و Dennehy نشان داد که RQ می تواند سطح بالایی از ایمنی بین دوزها (از اوایل ۱۴ روز پس از تلقیح اولین دوز) در برابر بستری در بیمارستان و ویزیت سرپایی داشته است (۲۶). این در حالی است که تا سال ۲۰۰۹ هیچ تجزیه و تحلیل داده‌ای در دسترس نبود تا مشخص شود که معرفی واکسن روتاویروس می تواند از ژنوتیپ های دیگر روتاویروس P و G، که تحت پوشش واکسن های فعلی قرار ندارند، پیشگیری کند.

در مطالعه حاضر در تحلیل کارایی کاهش بستری در بیمارستان واکسن RQ و RX، اثربخشی کلی واکسن ۹۴٪ و ۷۴٪ بدست آمد و اثربخشی بالای واکسن را نشان داد. برآورد جمعیتی نسبت خطر محاسبه شده در گروه مورد به شاهد (۲۳/۸۱-۴۱/۹۶) می باشد. در سال ۲۰۱۶ مطالعه Immergluck بررسی کرد که بطور کلی از بین ۳۳۹ کودک وارد شده به مطالعه ۲۷۳ (۸۱٪) نمونه مدفوع کافی داشته، ۹۸ مورد از نظر روتاویروس مثبت و ۱۷۵ مورد از نظر روتاویروس منفی ثبت شد (۲۹). کارایی واکسن در میان کودکان ۸ تا ۲۳

بوده و از مدل رندوم افکت در متآنالیز استفاده شده است که با  $p=0/003$  این اختلاف را معنی دار کرده است.

۲-عارضه اسهال: با توجه به شاخص مشترک نسبت اثربخشی مطالعات مشخص شده است که اثربخشی واکسن بسیار بالا بوده و از جمله عوارض تزریق واکسن با درصد ریسک پایینی اتفاق می افتد. از جمله این عوارض اسهال می باشد که با احتمال ۱۹٪ (با فاصله اطمینان ۰/۰۷-۰/۳۲) درصد گزارش شده است. با توجه به شاخص  $I^2=99/5$  داده ها هتروژن بوده و از رندوم افکت در متآنالیز استفاده شده است و با  $p=0/000$  این اختلاف معنی دار می باشد.

۳-عارضه تب: شاخص مشترک مطالعات نسبت اثربخشی می باشد. نسبت عارضه به طور کلی ۴۵٪ می باشد. (با فاصله اطمینان ۹۵٪ ۰/۳۳-۰/۵۷). با توجه به شاخص  $I^2=99/3$  داده ها هتروژن بوده و از مدل رندوم افکت استفاده شده است و  $p=0/000$  اختلاف را معنی دار کرده است که نشان دهنده واکنش بدن به این واکسن می باشد.

عوارض واکسن RQ: تنها مطالعه Vesikari عارضه تحریک پذیری را در گروه مداخله ۶/۴ و گروه شاهد ۶/۸، استفراغ در گروه مداخله ۱/۳ و گروه شاهد ۰/۸، اسهال در گروه مداخله ۲/۵ و در گروه شاهد ۲/۱، تب در گروه مداخله ۱/۷ و در گروه شاهد ۲٪ گزارش کرده است (۲۷). دو مطالعه Dennehy و Vesikari (۲۸) عارضه ای گزارش نکردند.

## بحث

این پژوهش نشان داد که بین کاهش بستری در بیمارستان و تلقیح واکسن روتاویروس ارتباط وجود دارد و هیچ گونه مرگی به دنبال این واکسن ها گزارش نشده است. در مطالعه Tregnaghi در سال ۲۰۱۱ با استفاده از واکسن روتاویروس نوع RX چنین نشان داده شد که این نوع از واکسن روتاویروس اثر کاهشی بسیار خوبی بر روی اسهال روتاویروس دارد (۲۳). مطالعه انجام شده توسط Salinas در سال ۲۰۰۵، نشان داد که دو دوز RX در محافظت متقابل

ایران در مورد مقرون به صرفه بودن واکسن‌ها در مورد هموفیلیوس آنفلوانزای نوع B، بیماری‌های پنوموکوکی، ویروس آنفلوانزا و سیاه سرفه وجود دارد. همه این مطالعات در معرفی این واکسن‌ها به برنامه ملی واکسیناسیون کمک کننده هستند.

در طیف وسیعی از تجزیه و تحلیل‌های حساسیت، یک برنامه ملی واکسیناسیون روتاویروس برای کاهش بار سلامتی و اقتصادی ناشی از اسهال روتاویروس ۶۰٪ پیش بینی شده است. واکسیناسیون در این زمینه بسیار مقرون به صرفه می‌باشد. نتایج مطالعات قبلی نشان داده است که تلقیح واکسن روتاویروس می‌تواند یک مداخله مقرون به صرفه برای ارتقاء بهداشت عمومی در کشورهای در حال توسعه باشد.

مطالعه Thomas نیز یافته‌های مطالعه حاضر را تایید کرد. آنها گزارش کردند که میزان اسهال حاد در شیرخواران بطور کلی بعد از معرفی واکسن ۱۵٪ و در ماه‌های اخیر واکسیناسیون گردش بالای روتاویروس تا ۴۱٪ کاهش یافته است. بر اساس نتایج این مطالعه در سه بخش ویزیت پزشک عمومی، اورژانس و بستری در بیمارستان از ۸۷ هزار و ۳۷۶ مورد اسهال حاد کودکان زیر پنج سال به علت روتاویروس در سال‌های ۲۰۱۳ و ۲۰۱۴ پیشگیری شده و ۱۲/۵ میلیون یورو در هزینه‌های مراقبت سلامت صرفه جویی شده است (۳۱).

رستمی در مطالعه خود طی بررسی مشابه به این نتیجه رسیدند در صورتی که وقوع بیماری ۱۰/۲ باشد، هزینه پیشگیری از هر دالی ۱۲ هزار و ۷۶۰ تا ۷ هزار و ۴۰۴ دلار برای واکسن روتاویروس می‌باشد، و با این فرض که اگر وقوع بیماری ۳۰٪ باشد این واکسن هزینه اثربخشی بالایی خواهد داشت، تعداد سال‌های زندگی بدست آمده نیز سه هزار و ۵۳۳ سال می‌باشد (۳۲).

Edwards در مطالعه خود در سال ۲۰۱۷ نشان داد با انجام واکسیناسیون از (۶۴٪) ۱۱۴ هزار و ۶۵۸ مورد مراقبت در خانه، (۷۰٪) ۳۴ هزار و ۵۷۱ مورد مراقبت‌های اولیه، (۴۵٪) ۷ هزار و ۳۸۱ مورد شدید و (۷۳٪) دو مورد مرگ مرتبط با بیماری

ماهه ۸۴٪ و بالای ۲۴ ماه ۸۲-۸۷٪ بود. این مطالعه اثبات کرد که واکسن روتاویروس محافظت خوبی در بستری شدن و مراقبت‌های اورژانسی ناشی از این بیماری در کودکان ایجاد می‌کند (۲۳).

در مطالعات سیستماتیک خوری و همکاران، میزان برآورد کلی بیماری روتاویروسی را ۴۲٪ گزارش نمودند. مطالعات گسترده در دنیا نشان داد که به طور تقریبی تمام کودکان تا پنج سالگی به این ویروس مبتلا می‌شوند که ۱۱۱ میلیون مورد آن در منزل درمان می‌شوند که با توجه به بار اقتصادی غیرمستقیم آن حائز اهمیت است (۳۰). جدیدترین آمار حاصل از مطالعه مروری انجام شده در ایران حاکی از مثبت بودن نمونه‌های اسهالی روتاویروس در بیشتر از ۴۰٪ موارد بستری در بیمارستانی ناشی از اسهال حاد بوده است (۱۶).

در مطالعه شاکریان در سال ۱۳۹۳ خطر عوارض ۸۳/۰-۱/۱۶ متغیر بوده است و میزان کارایی واکسن با توجه به شدت بیماری ۵۰-۹۹/۵٪ می‌باشد و در نتیجه باعث پیشگیری از موارد حاد و غیرحاد روتاویروس در کودکان می‌شود و بار قابل انتساب به بیماری را کاهش می‌دهد (۱۲). جوانبخت در سال ۱۳۹۴ طی مطالعاتی مشابه نشان داد که می‌توان از کل ۱۳۸ هزار و ۱۶۱ دالی ناشی از اسهال روتاویروس از ابتلا به ۷۶ هزار و ۵۹۱ مورد آن با واکسن در ۱۰ سال آینده پیشگیری کرد. همچنین برآورد شده است کل هزینه واکسن در ۱۰ سال آینده ۴۹۹/۹۱ میلیون دلار می‌باشد و از ۶۱/۷۰ دلار هزینه ویزیت پزشک و بستری در بیمارستان نیز (از دیدگاه جامعه) پیشگیری می‌شود. هزینه هر دالی پیشگیری شده از دیدگاه دولت برای واکسن روتاویروس که هزینه اثربخشی بالایی دارد ۲ هزار و ۸۶۸ دلار خواهد بود (۱۶).

اگرچه واکسن روتاویروس پتانسیل ایمنی زایی موثر را دارد، اما نتایج مقرون به صرفه را باید به همراه مقایسه کننده‌های خاص هر کشور برای بهبود سلامتی کودکان تفسیر کرد. به عنوان مثال، مطالعات انجام شده و پر تعداد دیگری نیز در

سلامتی جسمی و کاهش فشار روحی را در پی خواهد داشت و همانطور که در این مطالعات مشخص شد که افزایش واکسیناسیون در بهبود سلامت کودکان و کاهش هزینه های درمان موثر بوده است و دارای تاثیرگذاری مهمی در سلامت اجتماعی خواهد بود که امیدواریم این مسئله مورد توجه مسئولان اقتصادی قرار بگیرد.

در مورد مفید بودن مطالعه حاضر در بخش نتایج و استفاده آن برای جامعه، یافته های آن می تواند مورد استفاده عموم مردم و مراکز بهداشتی درمانی و بیمارستان ها جهت ارائه خدمات بهتر به بیماران قرار گیرد. همچنین نتایج می تواند مورد استفاده سیاست گزاران در رابطه با تدوین سیاست های کلان مرتبط با ارتقاء کیفیت خدمات بهداشتی درمانی، همچنین در اختیار دفتر ارزیابی فناوری سلامت و مدیران معاونت سلامت وزارت بهداشت قرار گیرد. امید است چنین تحقیقاتی بتواند تاثیرات مفیدی در بخش های مختلف یک جامعه برای به دست آوردن نتایج بهتر مورد استفاده قرار گیرد و یافته ها از بخش تئوری و بررسی های تحقیقی به صورت عملی وارد جامعه شود. باشد تا آیندگان بتوانند به نحو احسن از این یافته در جهت ارتقاء سطح کیفیت زندگی و کاهش صدمات روانی و جسمانی خود استفاده کنند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از پایان نامه نویسنده دوم در مقطع کارشناسی ارشد رشته ارزیابی فناوری سلامت، دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی دانشگاه علوم پزشکی ایران با عنوان ارزیابی فناوری سلامت واکسیناسیون روتاویروس در کودکان زیر پنج سال در ایران، با کد طرح ۱۵۲۴۶ می باشد.

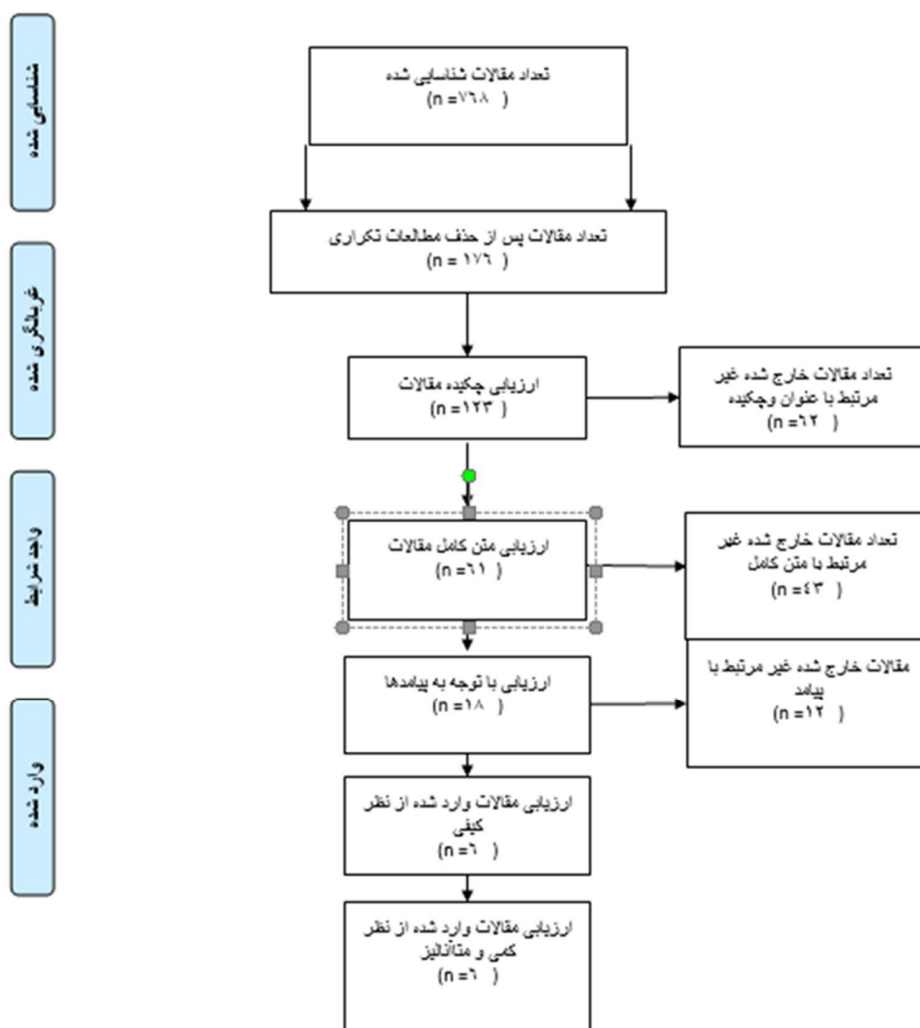
روتاویروس پیشگیری شده است. در این بررسی پیش بینی کردند واکسن در طول پنج سال ۷۲٪ هزینه های مرتبط با روتاویروس را کاهش می دهد و هزینه کارایی واکسن را تایید کردند (۳۳).

Koksal در سال ۲۰۱۷ طی مطالعه مشابه با مطالعه حاضر بیان داشتند که واکسیناسیون توانایی پیشگیری از ۲۱۰ هزار و ۹۹۴ مورد درمان اسهال در بیماران سرپایی و ۴۲ هزار و ۷۱۵ مورد بستری در بیمارستان را دارد. بار اقتصادی روتاویروس ۱۷/۹۰۹ دلار در هر سال می باشد (۱۱).

### نتیجه گیری

این مطالعه ارتباط میزان پوشش واکسیناسیون را با اثربخشی به صورت مستقیم و معنی دار نشان داد. واکسیناسیون و کاهش عوارض ویروسی در سال های اخیر مورد توجه فراوانی قرار گرفته است. عوارض ویروسی با ابتلا به بیماری های دیگر از جمله بیماری های باکتریایی ارتباط دارد. در نتیجه توجه به این عامل مخرب مهم می باشد و به دنبال آن هزینه مرتبط با بیماری کاسته می شود.

با توجه به نتایج این مطالعه اثربخشی واکسن بیش از ۸۰٪ می باشد. همچنین در مطالعات بررسی شده عوارض جدی و خطرناکی دیده نشد. واکسن روتاویروس در حدود ۱۰۰ کشور دنیا مورد تایید قرار گرفته است و در حال حاضر این واکسن را در برنامه ایمن سازی همگانی خود قرار داده اند. نکته ای که باید مورد توجه قرار بگیرد ارائه راهکاری درست و منطقی به منظور ارتقاء هر چه بیشتر سطح کیفیت خدمات و به دنبال آن کاهش استرس در خانواده کودکان مبتلا می باشد. زیرا تغییر و ارتقاء در عملکرد کیفیت سیستم بهداشتی،

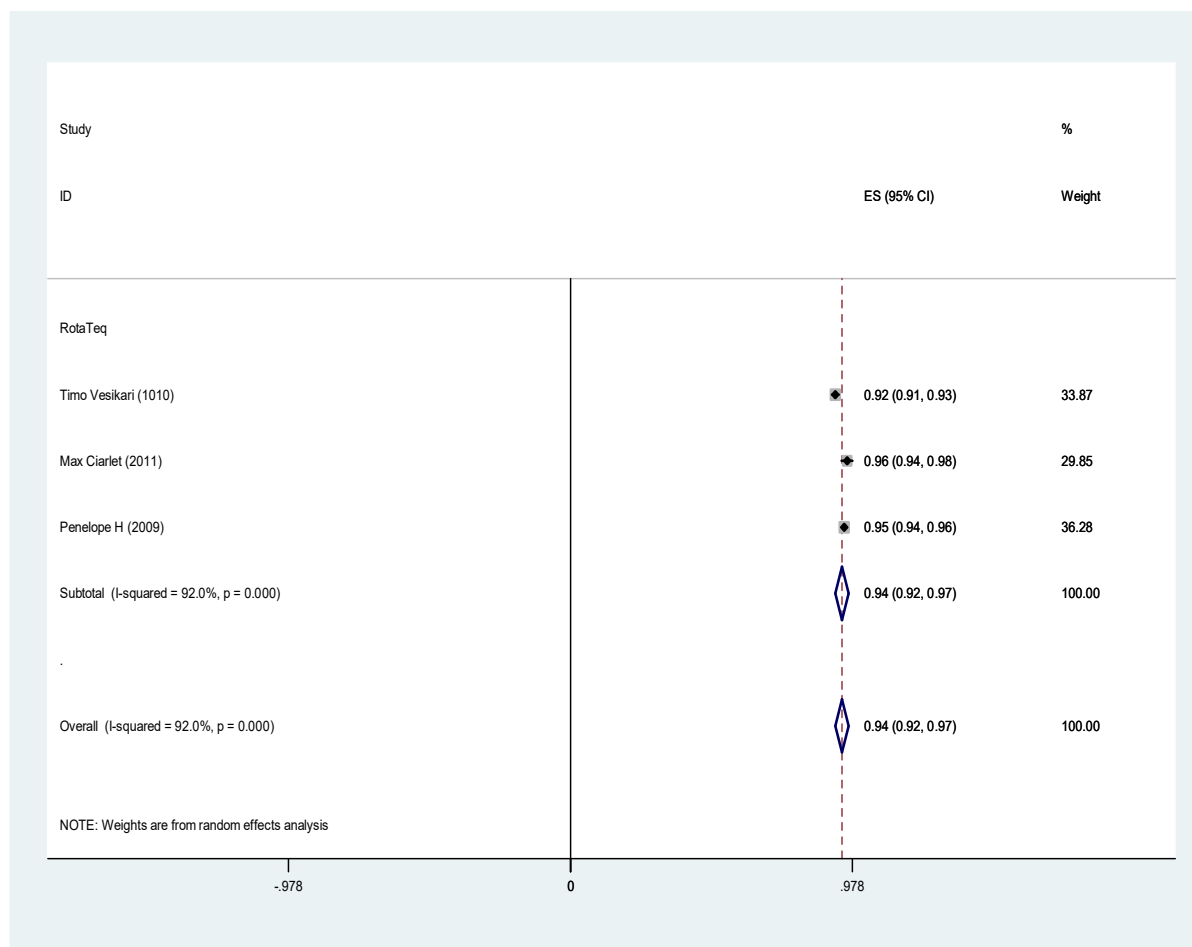


نمودار ۱- غربالگری مطالعات پژوهش ایمنی و اثربخشی واکسن روتاویروس در کودکان زیر پنج سال

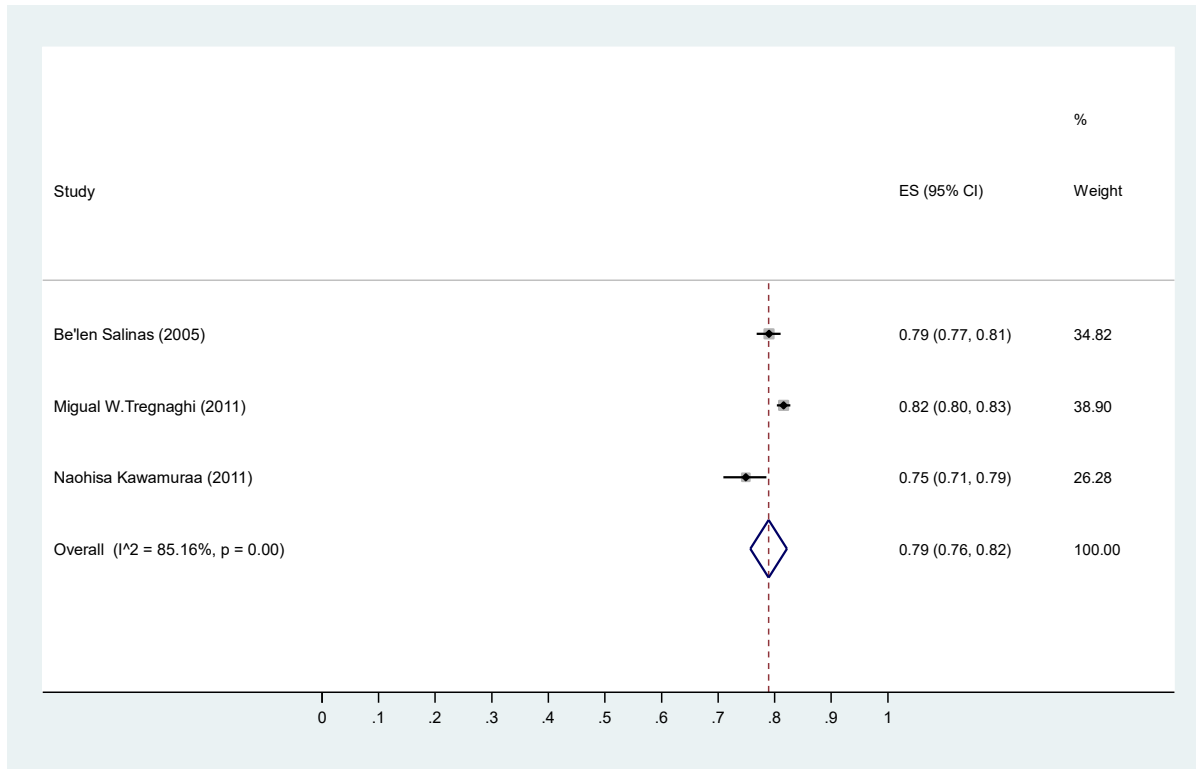


جدول ۱- خلاصه مقالات وارد شده در پژوهش ایمنی و اثربخشی واکسن روتاویروس در کودکان زیر پنج سال

نام نویسنده	سال چاپ	نوع مطالعه	شاخص اندازه گیری اثربخشی	تعداد جمعیت مطالعه	تعداد کودکان بیمار	گروه کنترل	مداخله گروه کنترل	کشور	کورسازی	تعداد دوز واکسن	همزمانی تزریق بادیگر واکسنها	دوره پیگیری	نوع واکسن
<b>Tregnaghi</b> (۲۳)	۲۰۱۱	کارآزمایی بالینی	کاهش بستری و ویزیت در بیمارستان، کاهش مرگ	۶۵۶۸	۴۳۷۶	۲۱۹۲	پلاسیبو	امریکای لاتین	دوسوکور	۲ دوز خوراکی	۰	۱۱ ماه	RX
<b>Salinas</b> (۲۴)	۲۰۰۵	کارآزمایی بالینی	کاهش بستری و ویزیت در بیمارستان، کاهش مرگ	۲۱۵۵	۱۶۱۸	۵۳۷	پلاسیبو	امریکای لاتین	دوسوکور	۲ دوز خوراکی	۰	۱۲ ماه	RX
<b>Kawamura</b> (۲۵)	۲۰۱۱	کارآزمایی بالینی	کاهش بستری و ویزیت در بیمارستان، کاهش مرگ	۷۶۵	۵۰۸	۲۵۷	پلاسیبو	ژاپن	دوسوکور	۲ دوز خوراکی	۰	۲۴ ماه	RX
<b>Dennehy</b> (۲۶)	۲۰۱۱	کارآزمایی بالینی	کاهش بستری و ویزیت در بیمارستان، کاهش مرگ	۷۰۰۰۰	۲۹۴۸۴	۶۶	پلاسیبو	مولتی ستر	دوسوکور	۳ دوز خوراکی	۰	۵/۵ ماه	RQ
<b>Vesikari</b> (۲۷)	۲۰۱۰	کارآزمایی بالینی	کاهش بستری و ویزیت در بیمارستان، کاهش مرگ	۵۷۱۴۱	۲۸۶۴۷	۸۴۹۴	پلاسیبو	اروپا	دوسوکور	۳ دوز خوراکی	۰	۲۴ ماه	RQ
<b>Ciarlet</b> (۲۸)	۲۰۰۹	کارآزمایی بالینی	کاهش بستری و ویزیت در بیمارستان، کاهش مرگ	۷۰۰۰۰	۱۳۱۲	۶۸۶۸۸	پلاسیبو	مولتی ستر	دوسوکور	۳ دوز خوراکی	۰	۲۴ ماه	RQ



نمودار ۲- آنالیز خطای استاندارد کاهش بستری در بیمارستان با استفاده از سه دوز واکسن RQ در پژوهش ایمنی و اثربخشی واکسن روتاویروس در کودکان زیر پنج سال



نمودار ۳- آنالیز نسبت اثربخشی کاهش بستری در بیمارستان با استفاده از دو دوز واکسن RX در پژوهش ایمنی و اثربخشی واکسن روتاویروس در کودکان زیر پنج سال

## References

1. Yeung KHT, Tate JE, Chan CC, Chan MC, Chan PK, Poon KH, et al. Rotavirus vaccine effectiveness in Hong Kong children. *Vaccine*. 2016;34(41):4935-42.
2. Cui S, Tobe RG, Mo X, Liu X, Xu L, Li S. Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination in China: Projected possibility of scale-up from the current domestic option. *BMC infectious diseases*. 2016;16(1):677.
3. Choi UY, Lee SY, Ma SH, Jang YT, Kim JY, Kim HM, et al. Epidemiological changes in rotavirus gastroenteritis in children under 5 years of age after the introduction of rotavirus vaccines in Korea. *European journal of pediatrics*. 2013;172(7):947-52.
4. Kirkwood CD, Ma L-F, Carey ME, Steele AD. The rotavirus vaccine development pipeline. *Vaccine*. 2019;37(50):7328-35.
5. Platts-Mills JA, Amour C, Gratz J, Nshama R, Walongo T, Mujaga B, et al. Impact of rotavirus vaccine introduction and postintroduction etiology of diarrhea requiring hospital admission in haydom, Tanzania, a Rural African setting. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(7):1144-51.
6. Al Awaidy ST, Gebremeskel BG, Al Obeidani I, Al Baqlani S, Haddadin W, O'Brien MA. Cost effectiveness of a pentavalent rotavirus vaccine in Oman. *BMC infectious diseases*. 2014;14(1):P. 334.
7. Santos VS, Marques DP, Martins-Filho PR, Cuevas LE, Gurgel RQ. Effectiveness of rotavirus vaccines against rotavirus infection and hospitalization in Latin America: systematic review and meta-analysis. *Infectious diseases of poverty*. 2016;5(1):P. 83.
8. Diez-Domingo J, Suriñach NL, Alcalde NM, Betegón L, LARGERON N, Trichard M. Burden of paediatric Rotavirus Gastroenteritis (RVGE) and potential benefits of a universal Rotavirus vaccination programme with a pentavalent vaccine in Spain. *BMC Public Health*. 2010;10(1):P. 469.
9. Tu HAT, Rozenbaum MH, de Boer PT, Noort AC, Postma MJ. An update of "Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in the Netherlands: the results of a Consensus Rotavirus Vaccine model". *BMC infectious diseases*. 2013;13(1):P. 54.
10. Assis AS, Valle DA, Antunes GR, Tibiriça SH, De Assis RMS, Leite JPG, et al. Rotavirus epidemiology before and after vaccine introduction. *Jornal de pediatria*. 2013;89(5):470-6.
11. Koksals T, Akelma AZ, Koksals AO, Kutukoglu I, Ozdemir O, Yuksel CN, et al. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Turkey. *Journal of microbiology, immunology and infection*. 2017;50(5):693-9.
12. Shakerian S, Lakeh MM, Esteghamati A, Zahraei M, Yaghoubi M. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination for under-five children in Iran. *Iranian journal of pediatrics*. 2015;25(4).
13. Constenla DO, Linhares AC, Rheingans RD, Antil LR, Waldman EA, Da Silva LJ. Economic impact of a rotavirus vaccine in Brazil. *Journal of health, population, and nutrition*. 2008;26(4):P. 388.
14. Bhandari N, Rongsen-Chandola T, Bavdekar A, John J, Antony K, Taneja S, et al. Efficacy of a monovalent human-bovine (116E) rotavirus vaccine in Indian children in the second year of life. *Vaccine*. 2014;32:A110-A6.
15. Wu D, Yen C, Yin Z-D, Li Y-X, Liu N, Liu Y-M, et al. The Public Health Burden of Rotavirus Disease in Children < 5 Years of Age and Considerations for Rotavirus Vaccine Introduction in China. *The Pediatric infectious disease journal*. 2016;35(12):e392.
16. Javanbakht M, Moradi-Lakeh M, Yaghoubi M, Esteghamati A, Ghanaie RM, Mahmoudi S, et al. Cost-effectiveness analysis of the introduction of rotavirus vaccine in Iran. *Vaccine*. 2015;33:A192-A200.
17. Moradi-Lakeh M, Shakerian S, Yaghoubi M, Esteghamati A, Shokraneh F, Baradaran H-R, et al. Rotavirus infection in children with acute gastroenteritis in Iran: A systematic review and meta-analysis. *International journal of preventive medicine*. 2014;5(10):P. 1213.
18. Rheingans RD, Antil L, Dreibelbis R, Podewils LJ, Bresee JS, Parashar UD. Economic costs of rotavirus gastroenteritis and cost-effectiveness of vaccination in

- developing countries. *The Journal of infectious diseases*. 2009; 200(1):S16-S27.
19. Zaman K, Anh DD, Victor JC, Shin S, Yunus M, Dallas MJ, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2010;376(9741):615-23.
  20. Sefiddashti SE, Ghazanfari S. Ranking Islamic Republic of Iran's development vision countries in term of access to healthcare indicators. *Journal of Health Administration (JHA)*. 2014;17(58).
  21. Systematic Reviews, a Guide 2019 [updated Jun 20, 2019 8:50 AM. Available from: [https:// researchguides.ebling.library.wisc.edu/systematic-reviews](https://researchguides.ebling.library.wisc.edu/systematic-reviews).
  22. Goodman CS. Introduction to health technology assessment. The Lewin Group virginia, USA. 2004. P. 15.
  23. Tregnaghi MW, Abate HJ, Valencia A, Lopez P, Da Silveira TR, Rivera L, et al. Human rotavirus vaccine is highly efficacious when coadministered with routine expanded program of immunization vaccines including oral poliovirus vaccine in Latin America. *The Pediatric infectious disease journal*. 2011;30(6):e103-e8.
  24. Salinas B, Schael IP, Linhares AC, Palacios GMR, Guerrero ML, Yarzabal JP, et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: a randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005;24(9):807-16.
  25. Kawamura N, Tokoeda Y, Oshima M, Okahata H, Tsutsumi H, Van Doorn LJ, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of RIX4414 in Japanese infants during the first two years of life. *Vaccine*. 2011;29(37):6335-41.
  26. Dennehy PH, Vesikari T, Matson DO, Itzler RF, Dallas MJ, Goveia M, et al. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq®(RV5), between doses of a 3-dose series and with less than 3 doses (incomplete regimen). *Human vaccines*. 2011;7(5):563-8.
  27. Vesikari T, Itzler R, Karvonen A, Korhonen T, Van Damme P, Behre U, et al. RotaTeq®, a pentavalent rotavirus vaccine: efficacy and safety among infants in Europe. *Vaccine*. 2009;28(2):345-51.
  28. Ciarlet M, Schödel F. Development of a rotavirus vaccine: clinical safety, immunogenicity, and efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq®. *Vaccine*. 2009;27:G72-G81.
  29. Immergluck LC, Parker TC, Jain S, Laghaie E, Spandorfer P, Jerris RC, et al. Sustained effectiveness of monovalent and pentavalent rotavirus vaccines in children. *The Journal of pediatrics*. 2016;172:116-20. e1.
  30. Khoury H, Ogilvie I, El Khoury AC, Duan Y, Goetghebeur MM. Burden of rotavirus gastroenteritis in the Middle Eastern and North African pediatric population. *BMC infectious diseases*. 2011;11(1):P. 9.
  31. Thomas SL, Walker JL, Fenty J, Atkins KE, Elliot AJ, Hughes HE, et al. Impact of the national rotavirus vaccination programme on acute gastroenteritis in England and associated costs averted. *Vaccine*. 2017;35(4):680-6.
  32. Rostami S. efficacy and immiuny rotavirus vaccine in under five years children.systematic review and meta analyse. *JIMS*. 2014;32(303):1605-22.
  33. Edwards CH, De Blasio BF, Salamanca BV, Flem E. Re-evaluation of the cost-effectiveness and effects of childhood rotavirus vaccination in Norway. *PloS one*. 2017;12(8).

## Safety and Effectiveness of Rotavirus Vaccine in Children Under Five Years Old: A Systematic Review and Meta-Analysis

**Aghaei Hashjin A:** PhD. Assistant Professor, Department of Management and Health Services, Faculty of Management and Medical Information, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Sahraei M:** MSc. Students, Faculty of Management and Medical Information, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran—Corresponding Author: mehdisahraee@yahoo.com

Received: Mar 14, 2020

Accepted: Aug 17, 2020

### ABSTRACT

**Background and Aim:** Rotavirus is the most common cause of diarrhea in children worldwide. Vaccination of children has a very important effect in reducing diarrheal infection. This study was conducted to determine the safety and effectiveness of a rotavirus vaccine in children.

**Materials and Methods:** This study was a systematic review and meta-analysis, the data bases searched being Iranmedex, Nirp, SID, Web of science, Scopus, CRD, Pubmed, Magiran, Cochrane, and Google scholar search engine between 2000 and 2019. The inclusion criteria were children under 5 years of age, interventions with the rotavirus vaccines, Rota Teq or RV1 or RV5 or RRV or RRVT or Rotarix or RIX-4414, compared with placebo or no vaccine. All the intervention studies were, after evaluating the quality of the methodology, included in the study. The total final effect was estimated by estimating the standard error and the ratio through meta-analysis using a random model method, followed by calculating the vaccine effectiveness. The publication bias of the studies was evaluated using the relevant tests.

**Results:** A total of 767 related articles were searched by systematic review, followed by studying the full texts of 61 articles and screening 18 based on the consequences resulting from reduced visits, reduced hospitalizations and deaths, and selecting finally six studies. The overall efficiencies of the Rotateq vaccine and Rotarix were estimated, based on the standard error index and the efficacy ratio index, to be 94% and 79%, respectively, and the risk ratio (case group to the control group) was 23.81-41.96.

**Conclusion:** The findings of this study confirm the high effectiveness of the rotavirus vaccine in reducing rotavirus diarrhea. This means that the economic burden attributable to this disease will be significantly reduced.

**Keywords:** Vaccine, Rotavirus Vaccine, Children