Research on Medicine *Original Article*

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences Vol.40; No.1; 2016

Comparison of the local and systemic adverse effect of PCECV and PVRV vaccines "Randomized, double-blind study"

Roghieh Ramezankhani[1], Mohammad Reza Shirzadi[1], Azra Ramezankhani*[2], Faranak Gharachorloo[1]

1. Diseases Management Centre, Ministry of Health of Iran.
2. Research Institute for Endocrine Sciences, Prevention of Metabolic Disorders Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

(Received:: 2015/04/15 Accept:2016/05/25)

Abstract

Background: *The World Health Organization (WHO) has recommended the cell culture based rabies vaccines have no significant side effects. PVRV is a type of cell culture based vaccine, which is used for human rabies vaccination in Iran. Because PVRV is produced by a single source provider; other cell-culture derived vaccines, PCECV, has recently been used for vaccination.*

Methods: *In this double blind clinical trial study 1449 people bitten by animals (279 females) were recruited from 4 different cities of Iran and randomly assigned to receive PVRV and PCECV vaccine in 5-dose regimen. The local and systemic adverse reactions to both of two vaccines were reported by the patients and confirmed by a physician.*

Results: *The most common local adverse reaction in both groups was pain at the injection site (4%). Most of the reported systemic adverse reaction was headache (2.5%) and fever (1.9%) in PCECV and PVRV group, respectively. The percentage of subjects had itching after vaccination was fewer In PCECV group than PVRV group (0.1% vs. 1%) ($p<0.05$). There was no significant difference between two groups in systemic adverse reaction. None of the subjects hospitalized due to vaccination.*

Conclusion: *The result of the present study indicated that PCECV administered to people bitten by animals associated with fewer itching at the injection site. There was no significant difference between PCECV and PVRV vaccine considering local and systemic adverse reaction. Therefore, the PCECV vaccine can be administered instead of PVRV, when the country encounters serious challenges in PVRV vaccine supply.*

Key words: *Rabies, Vaccines, Clinical trial, PCECV, PVRV*

* *Corresponding Author: Azra Ramezankhani*
Email:: ma.ramezankhani@gmail.com

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

پژوهش در پزشکی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
مقاله پژوهشی
دور ۳۹، شماره ۱، ۱۳۹۵، صفحات ۱ تا ۷

مقایسه تأثیر واکسن‌های PCECV و PVRV در بروز عوارض موضعی و منتشر « کارآزمایی بالینی دو سو کور »

رقیه رمضانخانی[۱]، دکتر محمدرضاشیرزادی[۱]، دکتر عذرا رمضانخانی*[۲]، فرانک قراچورلو[۱]

۱- مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
۲- مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۱/۲۶ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۳/۵

چکیده

مقدمه: واکسن‌های تهیه شده به روش کشت سلولی جزو دسته واکسن‌های مورد تایید سازمان جهانی بهداشت هستند که عوارض ناچیزی دارند. واکسن مورد استفاده در ایران واکسن تهیه شده از کشت سلولی *PVRV* بوده است، ولی تک منبعی بودن آن خطری برای تأمین و تحویل به موقع آن به مناطق اندمیک بیماری محسوب می‌شود. بنابراین نوع دیگری از واکسن ضدهاری مورد تایید سازمان جهانی بهداشت به نام *PCECV* به تازگی استفاده می‌شود. هدف از مطالعه حاضر مقایسه عوارض موضعی و منتشر حاصل از دو نوع واکسن ذکر شده در جمعیت ایرانی است.

روش بررسی: دراین مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور، ۱۴۴۹ نفر از ۹ شهرستان کشور وارد مطالعه شدند و به‌طور تصادفی به روش بلوک متوازن در دو گروه دریافت کننده واکسن *PVRV* و *PCECV* قرار گرفتند. واکسن‌ها در پنج نوبت به افراد حیوان گزیده تزریق شدند. عوارض موضعی و منتشر بعد از استفاده از واکسن از سوی پزشک و فرد حیوان گزیده ثبت و با آزمون دقیق فیشر قضاوت آماری شد.

یافته‌ها: شایع‌ترین عارضه موضعی در هر دو گروه مربوط به درد در محل تزریق بود (۴ درصد). از بین عوارض منتشر بیشترین عارضه در گروه *PCECV*، سردرد (۲/۵ درصد) و در گروه *PVRV*، تب (۱/۹ درصد) بود. خارش در گروه *PCECV* ۰/۱ درصد و در گروه *PVRV* برابر یک‌درصدبود (۲ درصد $P<$). نتایج مطالعه‌تفاوت معناداری را بین دو گروه دریافت‌کننده واکسن از نظر عوارض منتشر نشان نداد. در هیچ‌یک از گروه‌ها موردی از بستری شدن در بیمارستان در اثر عوارض واکسن مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد واکسن *PCECV* از نظر بروز عوارض موضعی و منتشر تفاوت معناداری با واکسن *PVRV* نداشته و حتی نسبت به واکسن *PVRV* سبب خارش کمتری شده است. بنابراین در صورت مواجهه با مشکل تهیه واکسن *PVRV*، این واکسن (*PCECV*) به احتمال زیاد می‌تواند جایگزین مناسبی برای واکسن *PVRV* باشد.

واژگان کلیدی: هاری، واکسن، کارآزمایی بالینی، *PVRV*، *PCECV*

مقدمه:

بیماری هاری با میزان مرگ و میر نزدیک به ۱۰۰ درصد، یکی از مشکلات عمده بهداشتی در بسیاری از کشورهای در حال توسعه است (۱). اگر چه واکسن‌های مؤثری برای پیشگیری پس از مواجهه در دسترس هستند، با این حال سالانه حدود ۵۰ تا۶۰ هزار مرگ ناشی از این بیماری در سراسر جهان گزارش می‌شود (۳-۱). از قدیم برای درمان و پیشگیری آسیب‌دیدگان حیوان گزیده، واکسن‌های مختلفی کشف و استفاده شده است. نخستین واکسن از سوی پاستور در سال ۱۸۸۵ میلادی کشف شد که در بافت عصبی کشت داده می‌شد، اما تولید این واکسن به دلیل ایجاد عوارض عصبی در برخی از افراد قطع شده است (۴). امروزه بنابر توصیه سازمان جهانی بهداشت، واکسن‌های تهیه شده به روش کشت سلولی در جنین تخم مرغ (PCECV) یا اردک (PDECV)، یا کشت در سلول‌های Vero موجود در کلیه نوعی میمون آفریقایی (PVRV) برای پیشگیری پس از مواجهه در کشورهای صنعتی استفاده می‌شود (۵). عوارض این واکسن‌ها بسیار ناچیز و نادر و در معدودی از افراد به صورت سرخی و تورم غدد لنفاوی مجاور و گاهی سردرد، سرگیجه، تهوع، دردهای عضلانی، خارش و کهیر است که با داروهای آنتی هیستامین و کورتون و اپی‌نفرین برطرف می‌شود (۷, ۶).

از آنجا که تجویز ایمونوگلوبولین و واکسیناسیون سریع و مراقبت زخم بلافاصله بعد از تماس به طور تقریبی ۱۰۰ درصد در پیشگیری بعد از مواجهه مؤثر واقع می‌شود (۴)، بنابراین دسترسی به موقع به واکسن‌های ضد هاری در مناطق اندمیک، از مهم‌ترین اقدام‌ها برای کاهش مرگ و میر ناشی از هاری است (۲). همچنین کیفیت بالا و مقرون به صرفه بودن واکسن‌ها نیز از مواردی است که باید از سوی سیاست‌گذاران بهداشتی کشورها بررسی شده و براساس نتایج

نویسنده مسئول: عذرا رمضانخانی
پست الکترونیکی: *ma.ramezankhani@gmail.com*

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

ارزیابی، مناسب‌ترین نوع واکسن‌های مورد نیاز مشخص شود (۸). برخی کشورها با شیوع بالای هاری مانند هند و چین، برای تسهیل دسترسی به واکسن‌ها و کاهش هزینه، اقدام به تولید واکسن درداخل کشور کرده‌اند (۹, ۴).

درکشور ایران نیز بیماری هاری از دیر باز وجود داشته است و در حال حاضر هم از تمام استان‌های کشور گزارش می‌شود، به‌طوری که هنوز یکی از معضلات بهداشتی است(۱۲-۱۰). واکسن مورد استفاده در ایران براساس مصوبه کمیته فنی، واکسن PVRV است که غیرفعال بوده و از کشت سویه WISTAR PM/WI 38-15083-3M هاری در سلول PVRV به دست می‌آید (۴) و با بتاپروپیولاکتن غیرفعال شده و در ویال‌های تک دزی لیوفیلیزه همراه با ۰/۵ سی سی حلال از شرکت مریو (Mérieux) فرانسه خریداری می‌شود. این واکسن طی سال‌های زیادی که در ایران مصرف شده، هیچ گونه عارضه یا واکنش سوئی نداشته است (۱۳)، ولی تک منبعی بودن آن خطری جدی برای تهیه به موقع و در اختیار قرار دادن آن در مناطق اندمیک کشور محسوب می‌شود. بنابراین پس از بحث و تبادل نظر در کمیته کشوری هاری مقرر شدکه علاوه بر این واکسن از سایر واکسن‌های تأیید شده سازمان جهانی بهداشت نیز استفاده شود. بدین ترتیب تصمیم بر استفاده از واکسن PCECV که در سلول‌های فیبروبلاست جوجه کشت می‌شود، گرفته شد. این واکسن با نام تجاری Rabipur عرضه می‌شود و در حال حاضر رایج‌ترین واکسن مورد استفاده در سراسر دنیا ست(۴). مطالعه‌های متعددی در باره بررسی عوارض واکسن‌های ضد هاری در جمعیت‌ها و کشورهای مختلف انجام شده است. به‌طور مثال واکسن PDECV که در سال ۱۹۵۰ کشف شد، در کشور آمریکا به مدت ۲۵ سال تا اوایل سال ۱۹۸۰ استفاده شد و در ارزیابی‌های انجام شده از این واکسن، در این مدت عوارض ناخواسته جدی یا واکنش‌های آنتی‌ژنیک گزارش نشد(۴). در مطالعه‌های دیگر عوارض واکسن‌های مختلف و پاسخ ایمنی واکسن‌ها با دوزهای مختلف و در جمعیت‌های مختلف مقایسه شده است (۱۸، ۱۷-۱۴). تاکنون در ایران مطالعه کشوری برای بررسی عوارض واکسن استفاده شده در پیشگیری از هاری انجام نشده است. با توجه به اینکه برای شروع استفاده از یک واکسن جدید در هر منطقه باید بررسی‌های لازم از نظر عوارض انجام شود، بنابراین این بررسی برای نخستین بار در ایران با هدف مقایسه عوارض موضعی و منتشر دو نوع واکسن PCECV و PVRV استفاده شده در پیشگیری بعد از مواجهه، انجام شد.

مواد و روش‌ها:

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دو سوکور بود که در مراکز بهداشتی ۹ شهرستان قائمشهر، ساری، گنبد، آق‌قلا، گرگان، کرمان، سیرجان، بم و قم به مدت یک سال (اواخر سال ۱۳۹۰ تا اواخر سال ۱۳۹۱) انجام شد. این مراکز پس از استعلام از اداره زئونوز مرکز مدیریت بیماری‌ها در وزارت بهداشت و براساس جمعیت تحت پوشش، تعداد مراکز بهداشتی، تعداد موارد حیوان گزیدگی و همچنین امکانات و میزان همکاری درسال گذشته انتخاب شدند.

افرادشرکت‌کننده:

در این بررسی افراد حیوان گزیده با محدوده سنی پنج تا ۵۵ سال از هر دو جنس که تمایل به شرکت در مطالعه را داشتند وارد مطالعه شدند. این افراد به صورت تصادفی به دو گروه دریافت‌کننده واکسن PCECV و PVRV تخصیص داده شدند. شرایط ورود به مطالعه عبارت بود از: افراد پنج تا ۵۵ سال از هر دو جنس و تمایل فرد به شرکت در مطالعه. معیارهای خروج از مطالعه نیز عبارت بودند از: سابقه دریافت واکسن ضد هاری یا حیوان گزیدگی در گذشته، حاملگی، افراد شناخته شده HIV مثبت، دریافت خون در چند هفته اخیر، دریافت داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، دریافت کلروکین یا واکسن کشته شده در دو هفته اخیر، دریافت هرگونه واکسن زنده در سه هفته اخیر، داشتن علائم و نشانه‌هایی مانند آنفلوانزا هنگام مراجعه، داشتن تب بیش از ۳۸ درجه سانتیگراد هنگام مراجعه، وجود بیماری‌هایی مانند سرطان، دیابت، نارسایی کلیه و بیماری‌های رماتیسمی. قبل از ورود به مطالعه، از بیماران رضایت نامه آگاهانه اخذ شد. با توجه به اینکه هر دو واکسن مورد تأیید سازمان جهانی بهداشت است و در سراسر دنیا از این دو نوع واکسن برای پیشگیری پس از مواجهه استفاده می‌شود، بنابراین در این مطالعه محدودیت اخلاقی وجود نداشت. این مطالعه از سوی کمیته کشوری هاری وزارت بهداشت با کد پ. ۹ ک — ۴۸/۱ وبادرنظرگرفتن‌راهنمای اخلاقی کار آزمایی‌های بالینی تصویب شد. همچنین پروتکل مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT)، در وب‌سایت (www.irct.ir) با شماره IRCT2015102124470N1 ثبت شد.

واکسن‌ها و نحوه استفاده: در این مطالعه دو نوع واکسن تأیید شده از سوی سازمان جهانی بهداشت استفاده شد. نوع اول واکسن PVRV بود که این واکسن در محیط کشت سلول‌های کلیه نوعی میمون آفریقایی تهیه می شود و با بتاپروپیولاکتن غیرفعال شده در ویال‌های تک دوزی لیوفیلیزه از شرکت Mérieux در فرانسه با نام تجاری (Verorab®) خریداری می‌شود (Verorab®, Mérieux Institute, France). این واکسن به صورت عضلانی استفاده می‌شود. نوع دوم واکسن PCECV بود که در محیط کشت سلول‌های جوجه تهیه می‌شود. این واکسن از شرکت Novartis در کشور آلمان با نام تجاری (Rabipur®) خریداری شده و در ویال‌های تک دوزی به صورت عضلانی مطابق با دستورالعمل‌های کشوری استفاده می‌شود (Rabipur®, Novartis, Germany). هر یک از واکسن‌ها در گروه مورد نظر، در پنج نوبت و در روزهای صفر، ۳، ۷، ۱۴ و ۲۸ بعد از مواجهه در افراد حیوان گزیده‌ای که طبق تقسیم‌بندی سازمان جهانی بهداشت در گروه دوم (واکسیناسیون فوری) و سوم (واکسیناسیون فوری و استفاده از سرم ضد هاری) قرار می‌گیرند و شرایط ورود به مطالعه را داشتند، تجویز شد.

عوارض موضعی شامل: درد، قرمزی، ورم، خارش، آبسه، لنفادنوپاتی، خون‌مردگی و عوارض منتشر شامل: تب، تعریق، سردرد، سرگیجه، ضعف، کهیر و راش، تورم غدد لنفاوی، تنگی نفس، ورم حلق، درد مفاصل، درد عضلانی، دل درد، تهوع یا استفراغ، افت فشار خون، شوک، اختلال‌های حسی، گیلن باره، تشنج، انسفالوپاتی و نوریت عصب اپتیک بود. در صورتی که هر یک از عوارض موضعی یا سیستمیک درحداقل یکی از نوبت‌های تزریق واکسن‌ها ایجاد می‌شد، به‌عنوان بروز عارضه و در صورتی که علائم مذکور در هیچ نوبت از تزریق واکسن‌ها مشاهده نمی‌شد، به‌عنوان عدم بروز عارضه در نظر گرفته می‌شد (۱۷-۱۹, ۱۵).

حجم‌نمونه: براساس مطالعه‌های انجام شده که در باره مقایسه عوارض دو واکسن مورد نظر انجام شده است، نسبت تعدادی از عوارض در مصرف‌کنندگان PCECV حدود ۳/۲ درصد و در PVRV تقریباً ۱/۱ درصد گزارش شده است (۲۱, ۲۰, ۱۵). بنابراین حجم نمونه با در نظرگرفتن خطای نوع اول ۵ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد برای هرگروه، ۷۴۴ نفر محاسبه شد که به این تعداد، ۲۰ درصد با در نظر گرفتن احتمال ریزش نمونه‌ها اضافه شد و حجم نهایی نمونه‌ها در هر گروه ۹۰۰ نفر محاسبه شد، ولی پس از اتمام مدت مطالعه در نهایت تعداد ۱۴۴۹ نفر در مطالعه شرکت کردند که با حجم نمونه محاسبه شده اندکی تفاوت داشت، زیرا در مدت مشخص شده برای مطالعه موارد حیوان گزیده‌ای که شرایط ورود به مطالعه را داشته باشد به برخی از مراکز مراجعه نکردند.

تصادفی کردن وکورسازی: افراد مورد بررسی به روش تصادفی بلوک متوازن (Balanced Block Randomization) به دو گروه دریافت‌کننده PCECV (۹۰۰ نفر) و گروه دریافت‌کننده PVRV (۹۰۰ نفر) تقسیم شدند. اندازه بلوک‌ها چهارتایی بود که از سوی متخصص آمار لیست تصادفی‌سازی در اختیار فرد تزریق‌کننده واکسن در هر یک از مراکز بهداشتی قرار داده شد. با توجه به اینکه شکل واکسن‌ها متفاوت است، برای کورسازی، تجویز واکسن و بررسی عوارض از سوی افراد متفاوتی انجام شد. به این صورت که نوع واکسنی که از سوی هر فرد دریافت می‌شد از نظر پزشک ناظر مرکز که عوارض را در فرم مخصوص ثبت می‌کرد، پنهان ماند. همچنین افرادی که واکسن دریافت می‌کردند، نسبت به نوع واکسن دریافتی ناآگاه (کور) بودند. بنابر این روش دوسوکور (Double Blind) در این مطالعه اجرا شد.

نحوه جمع‌آوری داده‌ها و پیگیری: بعد از مدت ۳۰ دقیقه از تجویز واکسن، عوارض جانبی موضعی و منتشر مربوط به دو نوع واکسن در هر پنج نوبت از سوی

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

پزشک ثبت شد. همچنین‌به تمام افراد حیوان گزیده یک دفترچه و یک دماسنج داده شد که تمامی عوارض جانبی موضعی و منتشر را که تا سه روز بعد از هر تزریق برای‌شان رخ می‌داد و همچنین تمام مراجعه‌های به درمانگاه‌ها یا اورژانس یا مصرف هر گونه دارو را در آن یادداشت کنند و در مراجعه بعدی همراه خود داشته باشند. موارد دارای عارضه به پزشک مرکز ارجاع می‌شدند و او با مصاحبه ،معاینه، مطالعه دفترچه و جمع‌بندی نهایی تمام عوارضی را که در مدت سه روز بعد از هر دوز برای فرد پیش آمده بود در فرم مربوطه با ذکر تاریخ و زمان بروز عارضه ثبت می‌کرد. در ضمن به‌دلیل اینکه بیمار در پنج نوبت برای دریافت واکسن به مرکز بهداشتی مراجعه می‌کرد، بنابراین دوباره از سوی پزشک از نظر بروز عوارض در دوره تزریق قبلی از او پرسش می شد. در صورتی که اطلاعات یا پرسشی بدون پاسخ در فرم وجود داشت، در پیگیری نهایی که دو هفته پس از تجویز آخرین دوز واکسن به‌صورت تلفنی انجام می‌شد اطلاعات تکمیلی نیز ثبت می شد. پس از تکمیل و جمع‌آوری فرم‌ها از ۹ شهرستان اطلاعات آنها در نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ وارد شد.

تحلیل داده‌ها:

در این بررسی برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون دو نمونه‌ای مستقل t و برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون مجذور خی و آزمون دقیق فیشر استفاده شد. سطح معناداری ۵درصد در نظر گرفته شد.

یافته‌ها:

تعداد ۱۴۴۹ نفر با سن (۱۳/۶±۲۷/۱) درمطالعه شرکت کردند که این تعداد شامل ۱۱۷۰ (۸۱ درصد) مرد با سن (۱۲/۹±۲۶/۷) و ۲۷۹ (۱۹ درصد) زن با سن (۱۵/۷±۲۸/۸) بود. سن زنان بیش از مردان بود (۵درصد>p). جدول ۱ توزیع افراد مورد مطالعه را بر حسب شهرستان محل سکونت نشان می‌دهد. بیشترین فراوانی افراد مربوط به شهرستان آق‌قلا و کمترین تعداد مربوط به گرگان بود. همچنین در تمام شهرستان‌های مورد مطالعه، فراوانی مردان بیش از زنان بود. شهرستان گنبد بیشترین درصد زنان (۲۶/۸ درصد) و قم کمترین درصد (۱/۹) را داشت.

جدول ۲ سن افراد شرکت‌کننده در مطالعه را به تفکیک هر شهرستان نشان می‌دهد. میانگین سن افراد در آق‌قلا کمترین مقدار و در شهرستان قم بیشترین مقدار را داشت. از کل افراد شرکت کننده، تعداد ۲۰۵ نفر (۱۴ درصد) حیوان گزیدگی عمقی داشتند و در۱۲۴۴ نفر (۸۶ درصد) حیوان گزیدگی سطحی مشاهده شد. همچنین تعداد گاز گرفتگی‌ها یا گزیدگی‌ها در۸۲۳ نفر (۵۷ درصد) یک‌بار و در۶۲۶ نفر (۴۳ درصد) بیش از یک‌بار بود.

جدول ۱: توزیع افراد مورد مطالعه برحسب جنس و به تفکیک شهرستان محل سکونت

شهرستان	جنس		کل
	مرد تعداد (درصد)	زن تعداد (درصد)	
قائم شهر	۱۵۹ (۸۲/۰)	۳۵ (۱۸/۰)	۱۹۴ (۱۰۰)
ساری	۱۶۵ (۸۱/۳)	۳۸ (۱۸/۷)	۲۰۳ (۱۰۰)
قم	۲۰ (۹۰/۹)	۲ (۱/۹)	۲۲ (۱۰۰)
گنبد	۱۴۵ (۷۳/۲)	۵۳ (۲۶/۸)	۱۹۸ (۱۰۰)
اققلا	۱۸۲ (۷۷/۸)	۵۲ (۲۲/۲)	۲۳۴ (۱۰۰)
گرگان	۱۹ (۹۵/۰)	۱ (۵/۰)	۲۰ (۱۰۰)
کرمان	۱۴۵ (۷۹/۷)	۳۷ (۲۰/۳)	۱۸۲ (۱۰۰)
سیرجان	۱۷۶ (۸۹/۸)	۲۰ (۱۰/۲)	۱۹۶ (۱۰۰)
بم	۱۵۹ (۷۹/۵)	۴۱ (۲۰/۵)	۲۰۰ (۱۰۰)

جدول۲: سن افراد مورد بررسی بر حسب جنس و به تفکیک شهرستان محل سکونت

شهرستان	سن (سال)		کل
	مرد	زن	
قائم شهر	۲۸/۹ (۱۲/۲)	۳۰/۲ (۱۵/۷)	۲۹/۱ (۱۲/۹)
ساری	۲۷/۹ (۱۱/۱)	۳۳/۱ (۱۴/۳)	۲۸/۹ (۱۱/۹)
قم	۳۳/۱ (۱۳/۷)	۳۸/۰ (۱۲/۷)	۳۳/۵ (۱۳/۴)
گنبد	۲۵/۷ (۱۴/۵)	۲۸/۸ (۱۷/۷)	۲۶/۵ (۱۵/۴)
اققلا	۲۲/۵ (۱۴/۳)	۲۲/۴ (۱۶/۶)	۲۲/۵ (۱۴/۸)
گرگان	۲۷/۸ (۱۳/۶)	*۲۶	۲۷/۷ (۱۳/۳)
کرمان	۲۸/۱ (۱۲/۰)	۲۶/۲ (۱۳/۱)	۲۷/۷ (۱۲/۲)
سیرجان	۲۸/۱ (۱۱/۵)	۳۲/۶ (۱۶/۱)	۲۸/۵ (۱۲/۱)
بم	۲۵/۲ (۱۳/۲)	۳۱/۸ (۱۳/۲)	۲۶/۶ (۱۳/۵)

* در گرگان فقط یک مورد زن حیوان گزیده ۲۶ ساله در مطالعه شرکت کرده بود.

مقایسه بین دو گروه دریافت‌کننده واکسن نشان داد بین سن بیماران درگروه PVRV (۱۳/۱±۲۶/۸) وگروه PCECV (۱۳/۹±۲۷/۴) تفاوت معناداری وجود نداشت. در گروه PVRV تعداد ۱۴۸ نفر (۲۱/۱ درصد) زن بودند و در گروه PCECV تعداد ۱۳۱ نفر (۱۷/۵ درصد) از افراد زن بودند که این تفاوت نیز از نظر آماری معنادارنبود. در جدول شماره ۳ توزیع فراوانی افراد بر حسب شهرستان محل سکونت در دو گروه دریافت‌کننده واکسن نشان داده شده است. شهرستان قم (۱/۵ درصد) و گرگان (۱/۳ درصد) کمترین تعداد شرکت‌کننده را در بین دو گروه دریافت‌کننده واکسن داشتند. در شهرستان آق‌قلا تعداد افراد دریافت‌کننده واکسن PCECV بیش از گروه PVRV بود، ولی این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود.

نتایج مطالعه همچنین نشان داد که دو گروه دریافت‌کننده واکسن از نظر شدت گزیدگی یا تعداد گزیدگی تفاوت معنادار نداشتند (جدول ۴).

نتایج مطالعه در مورد محل گزش در جدول ۵ ارائه شده است. بیشترین محل گزش در هر دو گروه دریافت‌کننده واکسن در اندام‌های تحتانی و کمترین محل در سر و گردن بود. بین دو گروه دریافت‌کننده واکسن تفاوت معنادار آماری از نظر محل گزش وجود نداشت.

جدول ۳: توزیع فراوانی افرادمورد بررسی برحسب گروه‌های درمانی و به تفکیک‌شهرستان محل سکونت

	گروه دریافت‌کننده واکسن		کل
	PCECV n=۷۴۷*	PVRV n=۷۰۲	
قائم شهر	۹۸ (۵۰/۵)†	۹۶ (۴۹/۵)	۱۹۴ (۱۰۰)
ساری	۱۰۱ (۴۹/۸)	۱۰۲ (۵۰/۲)	۲۰۳ (۱۰۰)
قم	۱۱ (۵۰/۰)	۱۱ (۵۰/۰)	۲۲ (۱۰۰)
گنبد	۹۹ (۵۰/۰)	۹۹ (۵۰/۰)	۱۹۸ (۱۰۰)
اققلا	۱۳۸ (۵۹/۰)	۹۶ (۴۱/۰)	۲۳۴ (۱۰۰)
گرگان	۱۰ (۵۰/۰)	۱۰ (۵۰/۰)	۲۰ (۱۰۰)
کرمان	۹۱ (۵۰/۰)	۹۱ (۵۰/۰)	۱۸۲ (۱۰۰)
سیرجان	۹۸ (۵۰/۰)	۹۸ (۵۰/۰)	۱۹۶ (۱۰۰)
بم	۱۰۱ (۵۰/۵)	۹۹ (۴۹/۵)	۲۰۰ (۱۰۰)

*n: تعداد کل افراد در گروه

† اعداد خارج پرانتز تعداد، و داخل پرانتز درصد هستند

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

جدول ۴: توزیع فراوانی افراد مورد بررسی برحسب تعداد شدت گزیدگی و به تفکیک

متغیر		گروه پیشگیری PCECV n=۷۴۷	گروه پیشگیری PVRV n=۷۰۲	کل	P-Value
شدت گزیدگی	عمقی	۱۱۰ (۵۳/۷)*	۹۵ (۴۶/۳)	۲۰۵ (۱۰۰)	۰/۴۸
	سطحی	۶۳۷ (۵۱/۰)	۶۰۷ (۴۹/۰)	(۱۰۰) ۱۲۴۴	
تعداد گزیدگی	یکبار	۴۲۰ (۰/۵۱)	۴۰۳ (۰/۴۹)	۸۲۳ (۱۰۰)	۰/۷۴
	بیش از یکبار	۳۲۷ (۵۲/۲)	۲۹۹ (۴۷/۸)	۶۲۹ (۱۰۰)	

* اعداد خارج از پرانتز تعداد و اعداد داخل پرانتز درصد می باشند.

بیشترین محل گزش در هر دو گروه دریافت‌کننده واکسن اندام‌های تحتانی و کمترین مورد گزش در سر و گردن بود. نتایج نشان داد که دو گروه از نظر

جدول۵: توزیع افراد مورد بررسی بر حسب محل گزش

محل گزش	و به تفکیک گروه پیشگیری PCECV n=۷۴۷*	PVRV n=۷۰۲	P-Value
فقط سر وگردن	۹(۶۹/۲) †	۴(۳۰/۸)	۰/۲۰۵
فقط سینه و شکم	۸ (۴۷/۱)	۹ (۵۲/۹)	۰/۶۹۸
فقط ناحیه پشت	۱۲(۵۰)	۱۲(۵۰)	۰/۸۶۴
فقط اندام فوقانی	۲۵۳ (۵۰/۷)	۲۴۶ (۴۹/۳)	۰/۵۶۷
فقط اندام تحتانی	۴۳۸ (۵۲/۵)	۳۹۶ (۴۷/۵)	۰/۳۲۸
چند محل	۲۷ (۴۳/۵)	۳۵ (۵۶/۵)	۰/۱۸۷

*n: تعداد کل افراد در گروه

† اعدادخارج پرانتز تعداد، و داخل پرانتز درصد هستند

محل گزش تفاوت معنادار آماری نداشتند. مقایسه عوارض موضعی و منتشر در دو گروه دریافت‌کننده واکسن در جدول‌های ۶ و ۷ ارائه شده است. در بین عوارض موضعی تنها خارش بین دو گروه دریافت‌کننده واکسن تفاوت معناداری

جدول شماره ۶- توزیع افراد مورد بررسی‌بر حسب بروزعوارض موضعی و به تفکیک

نوع عارضه	گروه پیشگیری PCECV n=۷۴۷*	گروه پیشگیری PVRV n=۷۰۲	P-Value
درد	۲۸(۳/۸)	۲۷(۳/۹)	۰/۹†
قرمزی	۸(۱/۱)	۹(۱/۳)	۰/۷†
خارش	۱(۰/۱)	۷(۱/۰)	۰/۰۲ ‡
ورم	۲(۰/۳)	۴(۰/۶)	۰/۴ ‡
خون مردگی	۴(۰/۵)	۰(۰/۰)	۰/۱۲۱ ‡

*n: تعداد کل افراد در گروه

† آزمون مجذورخی

‡ آزمون دقیق فیشر

داشت، به‌طوری‌که در گروه دریافت‌کننده واکسن PCECV موارد خارش کمتر از گروه دیگر بود (۵ درصد>p). سایر عوارض یا در هیچ‌یک از گروه‌ها مشاهده نشد یا در صورت مشاهده تفاوت معناداری نداشتند. خون مردگی فقط در گروه دریافت‌کننده واکسن PCECV مشاهده شد.

نتایج مطالعه تفاوت معناداری را بین دوگروه دریافت‌کننده واکسن از نظر عوارض منتشر نشان نداد. یافته‌های مطالعه همچنین نشان داد که در تزریق واکسن PCECV تعداد ۷ نفر (۱/۶ درصد) تغییر واکسن و در تزریق واکسن PVRV تعداد ۴ نفر (۱ درصد) تغییر واکسن داشتند (۵ درصد>p).

جدول شماره ۷- توزیع افراد مورد بررسی برحسب بروزعوارض به تفکیک گروه پیشگیری واکسن

نوع عارضه	گروه دریافت‌کننده واکسن PCECV n=۷۴۷	گروه دریافت‌کننده واکسن PVRV n=۷۰۲	P-Value
سردرد	۱۶(۲/۵)	۸(۱/۴)	۰/۱*
تب	۱۰(۱/۶)	۱۱(۱/۹)	۰/۶*
ضعف	۱۱(۱/۷)	۵(۰/۸)	۰/۲*
درد عضلانی	۵(۰/۸)	۶(۱/۰)	۰/۶*
تهوع یا استفراغ	۷(۱/۱)	۴(۰/۷)	۰/۴*
سرگیجه	۶(۰/۹)	۵(۰/۸)	۰/۸*
تعریق	۴(۰/۶)	۳(۰/۵)	۱/۰۰†
دل درد	۳(۰/۵)	۴(۰/۷)	۰/۷†
کهیر و راش	۱(۰/۲)	۰(۰/۰)	۱/۰۰†
افت فشارخون	۱(۰/۲)	۰(۰/۰)	۱/۰۰†
درد مفاصل	۳(۰/۵)	۶(۱/۰)	۰/۳†

* آزمون مجذور خی

† آزمون دقیق فیشر

در هیچ‌یک از گروه‌ها موردی از بستری شدن در بیمارستان در اثر عوارض واکسن مشاهده نشد.

بحث و نتیجه‌گیری:

تحقیق نشان داد که بیشترین عارضه موضعی در هر دو نوع واکسن مربوط به درد بود، به‌طوری‌که حدود ۴ درصد افراد بعد از تزریق واکسن‌ها در محل تزریق احساس درد داشتند. سایر عوارض موضعی در هر دو نوع واکسن در موارد خیلی‌کم (کمتر از ۱/۳ درصد) مشاهده شد و تعدادی از عوارض موضعی در هیچ‌یک از دو گروه دریافت‌کننده واکسن مشاهده نشد. از بین عوارض موضعی، تنها خارش بین دو گروه تفاوت معناداری داشت، به‌طوری‌که در گروه PCECV، درصد مشاهده شده ۰/۱ درصد و در گروه PVRV، ۱ درصدبود (۵ درصد>p). از بین عوارض منتشر بیشترین عارضه (۲/۵ درصد) در گروه PCECV، سردرد و در گروه PVRV، تب (۱/۹ درصد) بود. دو گروه دریافت‌کننده واکسن در مطالعه حاضر از نظر میانگین سنی، درصد فراوانی زن و مرد در گروه‌ها، شدت گزیدگی و تعداد گزیدگی‌ها تفاوت معناداری نداشتند. به این ترتیب اثر مخدوش‌کنندگی این عوامل در مطالعه حاضر کنترل شده بود. مطالعه‌های متعددی در کشورهای مختلف برای مقایسه اثر بخشی و کارآیی واکسن‌های ضد هاری از انواع

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

مختلف انجام شده است و هم‌اکنون نیز در جریان است. در کشور ما تاکنون مقایسه‌ای در مورد بروز عوارض موضعی و منتشر پس از تزریق واکسن ضد هاری با حجم نمونه بالا انجام نشده است، ولی مطالعه‌ای از سوی شیرزاد و همکاران در سال ۱۳۹۰ برای بررسی تیترآنتی‌بادی ضدهاری درافراد دریافت کننده واکسن ضدهاری در شهرستان شهرکرد انجام شد (۲۲). در مطالعه مذکور که به صورت گذشته‌نگر انجام شد، پرونده ۶۳ بیماری که طی چهار سال قبل از مطالعه واکسن دریافت کرده بودند، بررسی شد و تیترآنتی‌بادی سرم آن‌ها به‌طور متوسط پس از ۲۳ ماه از دریافت آخرین نوبت واکسن اندازه‌گیری شد. نتایج این مطالعه نشان داد که تیترآنتی بادی سرم این افراد با سن و جنس و مدت زمان پس از دریافت واکسن ارتباطی نداشت. محققان پیشنهاد کردند که درصورت مواجهه بهتراست تیترآنتی‌بادی ضدهاری سرم افرادحیوان گزیده چک شود و کسانی که میزان آنتی‌بادی آن‌ها زیر استاندارد جهانی است، دوز مجدد واکسن هاری دریافت کنند. در یک مطالعه کارآزمایی بالینی که در سال۲۰۰۹ در چهار مرکز متفاوت در هندوستان برای مقایسه ایمونوژنیسیتی و عوارض جانبی واکسن‌های(PCECV,rabipur)، (PDEV,vaxirab) و (PVRV,Verorab) انجام شد، افراد حیوان گزیده درگروه سنی ۵–۵۵ وارد مطالعه شدند. نتایج مطالعه نشان داد که بروز عوارض جانبی بعد از تزریق هر سه نوع واکسن بسیار ناچیز بوده و «درد در محل تزریق» شایع‌ترین عارضه جانبی موضعی بود، ولی تفاوت معناداری بین عوارض جانبی در هر سه گروه وجود نداشت (۲۱). در مطالعه دیگری که در کشور هند انجام شد، دو واکسن PCECV و PVRV برای پیشگیری قبل از مواجهه در کودکان ۱۳–۶ سال ارزیابی شدند. نتایج این مطالعه روی ۱۷۵ نفر کودک نشان داد که عوارض موضعی و منتشر پس از تزریق واکسن در کودکان در حد قابل قبول و ناچیز بود، به‌طوری که درد در محل تزریق تنها در ۲ تا ۱۲ دصد کودکان و تب در ۲ تا ۵ درصد مشاهده شد. نتایج مطالعه نشان داد که هر دو واکسن وقتی به صورت عضلانی قبل از مواجهه تزریق شوند، به خوبی از سوی کودکان تحمل می‌شوند و می‌تواند به‌عنوان پیشگیری قبل از مواجهه در مناطق اندمیک هاری استفاده شود. (۱۹). در دسته‌ای دیگر از مطالعه‌ها، میزان دوز مورد نیاز برای ایجاد ایمونوژنیسیتی قابل قبول در واکسن‌های ضد هاری مطالعه شده است. از آنجا که برای بیماران حیوان گزیده دسته دو و سه، در پنج نوبت واکسن ضدهاری تزریق می‌شود، مطالعه‌های مختلفی به بررسی اثربخشی چهار دوز مختلف پرداخته‌اند. بر این اساس در یک مطالعه کارآزمایی بالینی در کشور تایلند نشان داده شد که تزریق واکسن PCECV در نوبت چهارم به میزان کافی آنتی‌بادی تولید می کند (۲۳). به‌طور کلی مطالعه‌های‌مختلف کارآزمایی بالینی نشان داده‌اند که واکسن PCECV برای پیشگیری قبل از مواجهه در افراد به خوبی تحمل می‌شوند و عوارض جدی قابل گزارش در اثر دریافت این واکسن مشاهده نشده است (۲۴). واکسن PCECV در واقع همان واکسن تولید شده به روش کشت در سلول‌های جوجه است که نخستین بار در سال ۱۹۸۴ و در کشور آلمان مجوز استفاده گرفت و سپس در ۶۰ کشور دنیا استفاده شد. ایمونوژنیسیتی، کارآیی و ایمنی آن در مطالعه‌های مختلف انسانی و حیوانی در انواع مطالعه‌های کارآزمایی بالینی، قبل و بعد از مواجهه بررسی شده است. جمعیت‌های مورد مطالعه شامل کودکان و بزرگسالان بوده است. نتایج مطالعه‌های مختلف، کارآیی و ایمنی این واکسن را در ۳۰ سال گذشته تأیید می‌کند (۶). مطالعه حاضر نیز که واکسن PCECV را با واکسن رایج قبلی (PVRV) مقایسه کرد، یافته‌های مطالعه‌های پیشین را تایید می‌کند.

یکی از نقاط قوت مطالعه حاضر، استفاده از حجم نمونه بالا از مناطق مختلف اندمیک هاری در ایران بود. همچنین استفاده از نیروهای مجرب و آموزش دیده در مراکز بهداشتی و نظارت دقیق بر جمع‌آوری داده‌ها از نقاط قوت دیگر مطالعه است. از محدودیت‌های این مطالعه این است که فقط عوارض موضعی و منتشر واکسن‌ها بررسی شده و میزان تیترآنتی‌بادی به دلیل حجم نمونه و هزینه زیاد اندازه‌گیری نشده است. پیشنهاد می‌شود که در مطالعه‌های بعدی برای کاهش بار اقتصادی جهت تهیه واکسن‌ها، میزان دوز مورد نیاز برای ایجاد حد قابل قبول آنتی‌بادی‌ها ارزیابی شود تا از تجویز واکسن اضافی به افراد حیوان گزیده جلوگیری شود.

به‌طور کلی نتایج مطالعه حاضر که برای نخستین بار در ایران اجرا شده و در جمعیت‌ها و مکان‌های مختلفی از ایران به‌دست آمده است، نشان می‌دهد که واکسن PCECV از نظر بروز عوارض جانبی موضعی و منتشر تفاوت معناداری با واکسن PVRV نداشته و حتی نسبت به واکسن PVRV سبب خارش کمتری شده است. بنابراین در صورتی که با مشکل تهیه واکسن PVRV مواجه شویم، این واکسن (PCECV) می‌تواند جایگزین مناسبی برای واکسن PVRV شود یا در کنار واکسن PVRV برای مدیریت بیماری هاری استفاده شود.

تشکر و قدردانی:

بدین وسیله از تمام پزشکان و کارکنان مراکز بهداشتی شهرستان‌های مورد مطالعه که در اجرای این تحقیق صمیمانه همکاری کردند قدردانی می‌کنیم.

منابع:

1. World Health Organization. WHO Expert Consultation on Rabies. Second report. World Health Organization technical report series. 2013 (982): 1.
2. Rupprecht CE, Kuzmin IV. Why we can prevent, control and possibly treat-but will not eradicate-rabies. Future Virol2015;10 (5): 517-35.
3. Zhang X, Zhu Z, Wang C. Persistence of rabies antibody 5 years after postexposure prophylaxis with vero cell antirabies vaccine and antibody response to a single booster dose. Clin Vaccine Immunol2011;18 (9): 1477-9.
4. Wu X, Smith TG, Rupprecht CE. From brain passage to cell adaptation: the road of human rabies vaccine development. Expert Rev Vaccines2011;10 (11): 1597-608.
5. Recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs. WHO Expert Committee on Biological Standardization Fifty-sixth report Geneva, World Health Organization. 2007.
6. Giesen A, Gniel D, Malerczyk C. 30 years of rabies vaccination with Rabipur: a summary of clinical data and global experience. Expert Rev Vaccines2015;14 (3): 351-67.
7. Nandi S, Kumar M. Development in immunoprophylaxis against rabies for animals and humans. Avicenna J Med Biotechnol2010;2 (1): 3.
8. Wunner WH, Jackson AC. Rabies: scientific basis of the disease and its management: Academic Press; 2010.
9. Wang C, Zhang X, Song Q, Tang K. Promising rabies vaccine for postexposure prophylaxis in developing countries, a purified Vero cell vaccine produced in China. Clin Vaccine Immunol2010;17 (4): 688-90.
10. Sabouri Ghannad M1, Roshanaei G, Rostampour F, Fallahi A. An epidemiologic study of animal bites in Ilam Province, Iran. Arch Iran Med2012;15 (6): 356.
11. Sheikholeslami NZ1, Rezaeian M, Salem Z. Epidemiology of animal bites in Rafsanjan, southeast of Islamic Republic of Iran. East Mediterr Health J2009;15 (2): 455-7.
12. Ghannad MS, Roshanaei G, Alikhani MY, Alijani P, Sardari MG. Animal Bites in Borujerd: An Overview of Animal Bites in Iran. AJCMI2014;1 (1).
13. Simani S, SHarifian J, SHirzadi M, Fayaz A, Hoshmand B. National guidance

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

for fighting with Rabies. Tehran: Seda Publishing. 2004.
14. Madhusudana SN, Sanjay TV, Mahendra BJ, Sudarshan MK, Narayana DHA, Giri A, et al. Comparison of safety and immunogenicity of purified chick embryo cell rabies vaccine (PCECV) and purified vero cell rabies vaccine (PVRV) using the Thai Red Cross intradermal regimen at a dose of 0. 1 mL. Hum Vaccin2006;2 (5): 200-4.
15. Ambrozaitis A, Laiškonis A, Balčiuniene L, Banzhoff A, Malerczyk C. Rabies post-exposure prophylaxis vaccination with purified chick embryo cell vaccine (PCECV) and purified Vero cell rabies vaccine (PVRV) in a four-site intradermal schedule (4-0-2-0-1-1): an immunogenic, cost-effective and practical regimen. Vaccine 2006;24 (19): 4116-21.
16. Briggs DJ, Banzhoff A, Nicolay U, Sirikwin S, Dumavibhat B, Tongswas S, et al. Antibody response of patients after postexposure rabies vaccination with small intradermal doses of purified chick embryo cell vaccine or purified Vero cell rabies vaccine. Bull World Health Organ 2000;78 (5): 693-8.
17. Liu H, Huang G, Tang Q, Li J, Cao S, Fu C, et al. The immunogenicity and safety of vaccination with purified Vero cell rabies vaccine (PVRV) in China under a 2-1-1 regimen. Hum Vaccin2011;7 (2): 220-4.
18. Yu P, Huang Y, Zhang Y, Tang Q, Liang G. Production and evaluation of a chromatographically purified Vero cell rabies vaccine (PVRV) in China using microcarrier technology. Hum Vaccin Immunother2012;8 (9): 1230-5.
19. Shanbag P, Shah N, Kulkarni M, Juvekar M, Madhusudana SN, Vakil HB, et al. Protecting Indian schoolchildren against rabies: pre-exposure vaccination with purified chick embryo cell vaccine (PCECV) or purified verocell rabies vaccine (PVRV). Hum Vaccin2008;4 (5): 365-9
20. Warrell MJ, Riddell A, Yu L-M, Phipps J, Diggle L, Bourhy H, et al. A simplified 4-site economical intradermal post-exposure rabies vaccine regimen: a randomised controlled comparison with standard methods. PLoS Negl Trop Dis 2008 Apr 23;2 (4): e224.
21. Ashwathnarayana DH, Madhusudana SN, Sampath G, Sathpathy DM, Mankeshwar R, Ravish HHS, et al. A comparative study on the safety and immunogenicity of purified duck embryo cell vaccine (PDEV, Vaxirab) with purified chick embryo cell vaccine (PCEC, Rabipur) and purifed vero cell rabies vaccine (PVRV, Verorab). Vaccine2009;28 (1): 148-51.
22. Shirzad H, Haghanisamani M, Ganji F, Simani S, Khadivi R. The evaluation of anti-rabies antibody titer in vaccinated individuals in Shahrekord district. J Shahrekord Univ Med Sci. 2011; 13 (3): 84-86
23. Wasi C, Chaiprasithikul P, Auewarakul P, Puthavathana P, Thongcharoen P, Trishnananda M. The abbreviated 2-1-1 schedule of purified chick embryo cell rabies vaccination for rabies postexposure treatment. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1993;24 (3): 461-6.
24. Malerczyk C, Vakil HB, Bender W. Rabies pre-exposure vaccination of children with purified chick embryo cell vaccine (PCECV). Hum Vaccin Immunother2013;9 (7): 1454-9.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]