

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

Roghieh Ramezankhani¹, Mohammad Reza Shirzadi¹, Azra Ramezankhani^{*2}, Faranak Gharachorloo¹

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

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

رقیه رمضانخانی^۱، دکتر محمدرضا شیرزادی^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 پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۳/۵

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۱/۲۶

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: در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور، ۱۴۴۹ نفر از ۹ شهرستان کشور وارد مطالعه شدند و به‌طور تصادفی به روش بلوک متوازن در دو گروه دریافت‌کننده 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 ۱/۸ درصد و در گروه PVRV ۰/۱ درصد بود (P < ۰/۰۵). نتایج مطالعه تفاوت معناداری را بین دو گروه دریافت‌کننده واکسن از نظر عوارض منتشر نشان نداد. در هیچ‌یک از گروه‌ها مواردی 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، PCECV، PVRV

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 تا ۶۰ 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 (۶، ۷).

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

در این مطالعه محدودیت اخلاقی وجود نداشت. این مطالعه از سوی کمیته کشوری هاری وزارت بهداشت با کد پ. ۹ ک - ۴۸/۱ و بادر نظر گرفتن راهنمای اخلاقی کار آزمایشی‌های بالینی تصویب شد. همچنین پروتکل مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT)، در وبسایت (www.irct.ir) با شماره ثبت 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 می‌شود و با بتا پروپیولاکتین 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، کپیر 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 در حداقل 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).

حجم نمونه: 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 نظر گرفتن خطای نوع اول ۵ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد برای هر گروه، 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 و کورسازی: 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

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 در داخل کشور کرده‌اند (۹، ۴).

در کشور 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 بتا پروپیولاکتین غیرفعال شده و در ویال‌های تک دوزی لیوفیلیزه همراه با ۵/۰ 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 شد که 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 فیروپلاست جوجه کشت می‌شود، گرفته شد. این واکسن با نام تجاری Rabipur عرضه می‌شود و در حال حاضر رایج‌ترین واکسن مورد استفاده در سراسر دنیا است (۴). مطالعه‌های متعددی در باره بررسی عوارض واکسن‌های ضد هاری در جمعیت‌ها و کشورهای مختلف انجام شده است. به‌طور مثال واکسن PCECV 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 (۱۷-۱۶، ۱۸). 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 در سال گذشته انتخاب شدند.

افراد شرکت‌کننده:

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 بود 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 آنفلوآنزا 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

جدول ۲: 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.

بیش از یک‌بار بود.

مقایسه بین دو گروه دریافت‌کننده واکسن نشان داد بین سن بیماران در گروه PVRV (۲۶/۸±۱۳/۱) و گروه PCECV (۲۷/۴±۱۳/۹) 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 معنادار نبود. 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 تفکیک شهرستان محل سکونت

شهرستان	گروه دریافت‌کننده واکسن		کل
	PVRV n=۷۰۲	PCECV n=۷۴۷*	
قائم شهر	۹۶ (۴۹/۵)	۹۸ (۵۰/۵)†	۱۹۴ (۱۰۰)
ساری	۱۰۲ (۵۰/۲)	۱۰۱ (۴۹/۸)	۲۰۳ (۱۰۰)
قم	۱۱ (۵۰/۰)	۱۱ (۵۰/۰)	۲۲ (۱۰۰)
گنبد	۹۹ (۵۰/۰)	۹۹ (۵۰/۰)	۱۹۸ (۱۰۰)
اققلا	۹۶ (۴۱/۰)	۱۳۸ (۵۹/۰)	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	۹۹ (۴۹/۵)	۱۰۱ (۵۰/۵)	۲۰۰ (۱۰۰)

* n: تعداد کل افراد در گروه

† اعداد خارج پراوتز تعداد، و داخل پراوتز درصد هستند

پزشک ثبت شد. همچنین به تمام افراد حیوان گزیده یک دفترچه و یک داماسنج 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 می‌شد. 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 می‌شد. 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 ۵ درصد در نظر گرفته شد.

یافته‌ها:

تعداد ۱۴۴۹ نفر با سن (۲۷/۱±۱۳/۶) در مطالعه شرکت کردند که این تعداد شامل ۱۱۷۰ (۸۱ درصد) مرد با سن (۲۶/۷±۱۳/۹) و ۲۷۹ (۱۹ درصد) زن با سن (۲۸/۸±۱۵/۷) بود. سن زنان بیش از مردان بود (۵ درصد < 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 شرکت‌کننده، تعداد ۲۰۵ نفر (۱۴ درصد) حیوان گزیدگی عمقی داشتند و در ۱۳۴۴ نفر (۸۶ درصد) حیوان گزیدگی سطحی مشاهده شد. همچنین تعداد گاز گرفتگی‌ها یا گزیدگی‌ها در ۸۲۳ نفر (۵۷ درصد) یک‌بار و در ۶۲۶ نفر (۴۳ درصد)

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)

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

متغیر	گروه پیشگیری	کل	P-Value
شدت گزیدگی	عمقی	۱۱۰ (۵۳/۷)*	۹۵ (۴۶/۳)
	سطحی	۶۳۷ (۵۱/۰)	۶۰۷ (۴۹/۰)
تعداد گزیدگی	یکبار	۴۲۰ (۰/۵۱)	۴۰۳ (۰/۴۹)
	بیش از یکبار	۳۲۷ (۵۲/۲)	۲۹۹ (۴۷/۸)

داشت، به طوری که در گروه دریافت کننده واکسن PCECV موارد خارش کمتر از گروه دیگر بود (۵ درصد $p <$). سایر عوارض یا در هیچ یک از گروه‌ها مشاهده نشد یا در صورت مشاهده تفاوت معناداری نداشتند. خون مردگی فقط در گروه دریافت کننده واکسن PCECV مشاهده شد.

نتایج مطالعه تفاوت معناداری را بین دو گروه دریافت کننده 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 بروز عوارض به تفکیک گروه پیشگیری واکسن

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

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

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

جدول ۵: توزیع افراد مورد بررسی بر حسب محل گزش

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

* n: تعداد کل افراد در گروه

† اعداد خارج پرانتز تعداد، و داخل پرانتز درصد هستند

محل گزش تفاوت معنادار آماری نداشتند. مقایسه عوارض موضعی و منتشر در دو گروه دریافت کننده واکسن در جدول‌های ۶ و ۷ ارائه شده است. در بین عوارض موضعی تنها خارش بین دو گروه دریافت کننده واکسن تفاوت معناداری جدول شماره ۶- توزیع افراد مورد بررسی بر حسب بروز عوارض موضعی و به تفکیک

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

* n: تعداد کل افراد در گروه

† آزمون مجذور خی

‡ آزمون دقیق فیشر

* آزمون مجذور خی

† آزمون دقیق فیشر

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

بحث و نتیجه گیری:

تحقیق نشان داد که بیشترین عارضه موضعی در هر دو نوع واکسن مربوط به درد بود، به طوری که حدود ۴ درصد افراد بعد از تزریق واکسن‌ها در محل تزریق احساس درد داشتند. سایر عوارض موضعی در هر دو نوع واکسن در موارد خیلی کم (کمتر از ۱/۳ درصد) مشاهده شد و تعدادی از عوارض موضعی در هیچ یک از دو گروه دریافت کننده واکسن مشاهده نشد. از بین عوارض موضعی، تنها خارش بین دو گروه تفاوت معناداری داشت، به طوری که در گروه PCECV، درصد مشاهده شده ۰/۱ درصد و در گروه PVRV، درصد بود (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 دریافت کننده 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 مخدوش کنندگی این عوامل در مطالعه حاضر کنترل شده بود. مطالعه‌های متعددی در کشورهای مختلف برای مقایسه اثر بخشی و کارایی واکسن‌های ضد هاری از انواع

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. ایمنوژنیستی، کارایی 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، کارایی 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 تأیید 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 تیتراژ آنتی‌بادی 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.

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 تیتراژ آنتی‌بادی ضد هاری در افراد دریافت کننده واکسن ضد هاری 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 تیتراژ آنتی‌بادی سرم آن‌ها به‌طور متوسط پس از ۲۳ ماه از دریافت آخرین نوبت واکسن اندازه‌گیری شد. نتایج این مطالعه نشان داد که تیتراژ آنتی‌بادی سرم این افراد با سن و جنس و مدت زمان پس از دریافت واکسن ارتباطی نداشت. محققان پیشنهاد کردند که در صورت مواجهه بهتر است تیتراژ آنتی‌بادی ضد هاری سرم افراد حیوان 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 سال ۲۰۰۹ در چهار مرکز متفاوت در هندوستان برای مقایسه ایمنوژنیستی و عوارض جانبی واکسن‌های (PCECV, rabipur)، (PDEV, vxirab) و (PVRV, Verorab) انجام شد، افراد حیوان گزیده در گروه 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 درصد 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 ایمنوژنیستی قابل قبول در واکسن‌های ضد هاری مطالعه شده است. از آنجا که برای بیماران حیوان گزیده دسته دو و سه، در پنج نوبت واکسن ضد هاری 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 می‌کند (۲۳). به‌طور کلی مطالعه‌های مختلف کارآزمایی بالینی نشان داده‌اند که واکسن

منابع:

- World Health Organization. WHO Expert Consultation on Rabies. Second report. World Health Organization technical report series. 2013 (982): 1.
- Rupprecht CE, Kuzmin IV. Why we can prevent, control and possibly treat-but will not eradicate rabies. *Future Virol* 2015;10 (5): 517-35.
- 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 Immunol* 2011;18 (9): 1477-9.
- Wu X, Smith TG, Rupprecht CE. From brain passage to cell adaptation: the road of human rabies vaccine development. *Expert Rev Vaccines* 2011;10 (11): 1597-608.
- 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.
- Giesen A, Gniel D, Malerczyk C. 30 years of rabies vaccination with Rabipur: a summary of clinical data and global experience. *Expert Rev Vaccines* 2015;14 (3): 351-67.
- Nandi S, Kumar M. Development in immunoprophylaxis against rabies for animals and humans. *Avicenna J Med Biotechnol* 2010;2 (1): 3.
- Wunner WH, Jackson AC. Rabies: scientific basis of the disease and its management: Academic Press; 2010.
- 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 Immunol* 2010;17 (4): 688-90.
- Sabouri Ghannad M1, Roshanaei G, Roostampour F, Fallahi A. An epidemiologic study of animal bites in Ilam Province, Iran. *Arch Iran Med* 2012;15 (6): 356.
- Sheikholeslami NZ1, Rezaeian M, Salem Z. Epidemiology of animal bites in Rafsanjan, southeast of Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2009;15 (2): 455-7.
- Ghannad MS, Roshanaei G, Alikhani MY, Alijani P, Sardari MG. Animal Bites in Borujerd: An Overview of Animal Bites in Iran. *AJCM* 2014;1 (1).
- Simani S, Sharifian J, Shirzadi M, Fayaz A, Hoshmand B. National guidance

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 Vaccin*2006;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 Vaccin*2011;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 Immunother*2012;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 Vaccin*2008;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 purified vero cell rabies vaccine (PVRV, Verorab). *Vaccine*2009;28 (1): 148-51.
22. Shirzad H, Haghani Samani 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 Immunother*2013;9 (7): 1454-9.