

ایمونوبیولوژی وبا

عبدالرضا اسماعیل زاده *

خلاصه:

اپیدمی‌های گسترده کلرا در سالهای ۱۸۰۰ و اوایل ۱۹۰۰ اتفاق افتاده است و بیبریو وبای کلاسیک در اوایل ۱۹۶۰ شیوع پیدا کرد در حالیکه بیوتیپ التور در سال ۱۹۰۵ کشف شد و در اواخر ۱۹۶۰ شیوع پیدا کرد و موجب بیماری همه گیر در آسیا، خاورمیانه و آفریقا گردید. کلرا در هندوستان، آسیای جنوب شرقی و افغانستان بصورت آندمیک در آمده است. از این مراکز، بیماری بوسیله راههای دریائی - تجاری و مهاجرت به نقاط دیگر منتقل می‌شود. انتقال بیماری بوسیله افرادی صورت می‌گیرد که در مرحله اول بیماری هستند و یا اصولاً بشکل خفیف بیماری مبتلا می‌باشند. تماس فرد به فرد و یا آب و غذای آلوده و بالاخره مگس آخرین مرحله انتقال را انجام می‌دهد. کنترل بیماری بستگی تام به آموزش و بهبود شرایط بهداشتی دارد. مخصوصاً مسایل بهداشتی در رابطه با آب و غذا در درجه اول اهمیت قرار دارند. افراد بیمار را باید از دیگران مجزا نمود، مدفوع آنان باید کاملاً ضد عفونی شود و موارد تماس آنان مورد پیگیری قرار گیرد. واکسیناسیون پی در پی بوسیله سوسپانسیون میکروبی غلیظ باکتری، DNA، نو ترکیب باکتریائی و عصاره لیپوپلی ساکاریدی باکتری موجب حفاظت کوتاه مدت و محدود (معمولاً ۶ ماه) می‌گردد.

ایمونیزاسیون در موارد مسافرت به کشورها و مناطق آندمیک جهت حفاظت کوتاه مدت توصیه می‌شود هر چند که مصرف واکسن وبا تحت شرایط خاص و با اجازه مراجع ذیصلاح صورت می‌گیرد. نظر به اهمیت بیماری وبا در این مقاله جنبه‌های ایمونوبیولوژی بیماری شامل بیولوژی باکتری مولد وبا، اساس مولکولی و خصوصیات آنتی ژنیک توکسین، مکانیسم عمل سم، پاتوژنز، ایمونیزاسیون و واکسنهای ضد وبا بحث می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: کلرا، ایمونوبیولوژی، پاتوژنز بیماری، خواص آنتی ژنیک، واکسنهای ضد وبا

مقدمه:

بر اساس شواهد تاریخی، هیچ حادثه‌ای هولناک‌تر از وبا نبوده است. هفت پاندمی بزرگ از سال ۱۸۱۷ اتفاق افتاده است و موجب مرگ و میر هزاران نفر در نقاط مختلف دنیا شده است. (۱۱) هفتمین پاندمی از سال ۱۹۶۱ در آسیا شروع گردیده و همچنان ادامه دارد، ولی این بار مولد بیماری ویبریولکله کلاسیک نبود بلکه ویبریولکله بیوتیپ التور بود که از آسیا به آفریقا، اروپا و اقیانوسیه گسترش یافت (۱۱) در سال ۱۹۹۱ یک پاندمی (جهانگیری) وبا از پرو آغاز شد و به بسیاری از کشورهای

اشخاص با کاهش اسیدیته معده (Hypochlorhydria) مقدار اورگانیزم به 10^3 تا 10^5 اورگانیزم کاهش می‌یابد (۱۱).

جنس ویبریوشامل ۳۴ گونه باسیل خمیده و ویبرگولی شکل است که در بیماریزایی انسان ۱۱ گونه ویبریو (جدول شماره ۱) دخالت دارند (۱۱) ویبریوکلا بر اساس طبیعت آنتی ژن دیواره سلولی O به دو گروه تقسیم می‌گردد. اعضاء گروه O1 بیماریهای اپیدمی را به وجود می‌آورند در حالیکه ارگانیزمهای غیر O1 (Non-o1) یا مسبب بیماریهای تک گیرند یا غیر بیماریزا هستند (۷) ویبریوکله سروواریان O1 (شکل ۱) از نظر بیوتیپ (تفاوتهای بیوشیمیائی) به دو نوع ویبرکلراکلاسیک والتور تقسیم می‌شود. از نظر سروتیپ (تفاوتهای آنتی ژنیک) نیز به زیر گروههای اوگاو، ایناباو و هیکوچیمما تقسیم می‌شوند. (۷ و ۱۰). این باکتری در $pH = 7-9$ بخوبی رشد کرده، نسبت به حرارت، اسیدها و خشکی بسیار حساس است. پاستوریزاسیون شیر و کله کردن آب، ویبریونهای موجود در آنها را از بین می‌برد. در آب معمولی تا مدت یکماه زنده می‌ماند ولی در آبهای راکد و آلوده که محتوای مواد معدنی باشند پس از ۲۴ ساعت کشته می‌شود. در روی میوه جات و سبزیجات تازه که در سرما و محیط مرطوب نگهداری شده باشند تا یک هفته زنده می‌ماند. این باکتری بی‌هوازی اختیاری است و در غیاب کامل هوا رشد نمی‌کند همچنین در پائین‌تر از ۱۶ درجه سانتی گراد و بالاتر از ۴۲ درجه سانتی گراد رشد نمی‌کند (۲).

عوامل ویروالانس ویبریوکلا و گونه‌های دیگر

در آلودگی و عفونت با ویبریوکلا O1 هر چند اشکال بالینی خفیف با اسهال ساده و متوسط و همچنین بدون علامت بالینی تبییک همراه است ولی معمولاً

آمریکای جنوبی گسترش یافت (۷ و ۱۱) در سال ۱۹۹۲ اپیدمی جدیدی در هندوستان شروع گردید و سرعت در آسیا گسترش یافت عامل ایجاد این اپیدمی که برای اولین بار شناسائی می‌شد ویبریوکله O139 بنگال بود که متعلق به گروه Non-O1 می‌باشد (۱۱). در سال ۱۹۹۵ بیش از یک میلیون مورد ابتلا و ۱۰ هزار مرگ در آمریکا گزارش شده است. (۱۱) بیماری ویا در سال ۱۹۶۵ به قسمت پاکستان، افغانستان و ایران رسید (۲) هر ساله باسیل ویا خصوصاً در فصل تابستان در مناطق مختلف ایران سبب بروز بیماری و مرگ و میر افراد می‌شود. با آنکه بیماری ویا کاملاً شناخته شده است و در صورت استفاده به موقع از روشهای درمانی، درمانی ساده و مؤثر دارد ولی همچنان بی‌وقفه به صورت همه گیر و تک گیر گسترش می‌یابد و این در حالیست که حتی رعایت حداقل اصول بهداشتی نیز از بروز آن پیشگیری می‌نماید. نظر به جایگاه و اهمیت بیماری ویا در این مقاله جنبه‌های ایمونوبیولوژی بیماری ویا شامل: بیولوژی باکتری ویا، اساس مولکولی توکسین، مکانیزم عمل سم، پاتوژن بیماری، خواص آنتی ژنیک، ایمونیزاسیون و واکسنهای ضد ویا بحث می‌گردد.

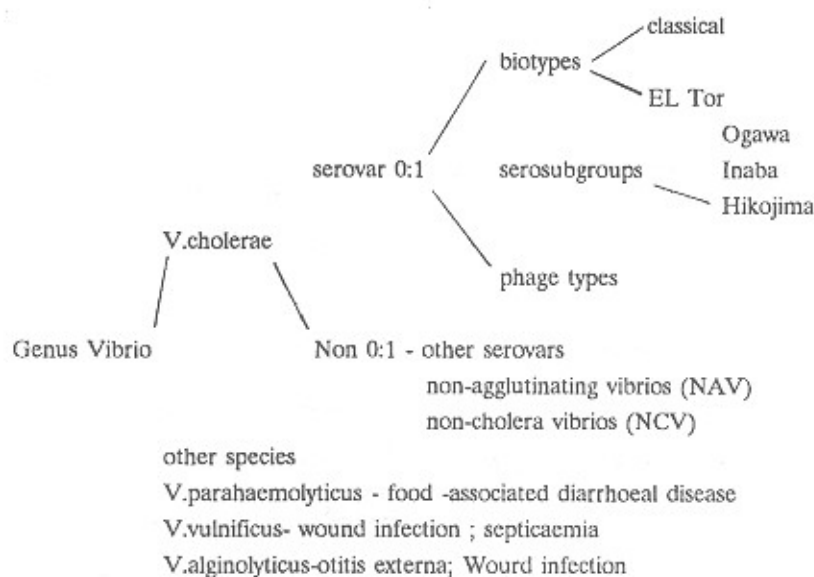
بیولوژی ویبریوکله:

ویبریوکلا، یک باسیل خمیده (Gamma-shaped)، گرم منفی، فاقد اسپور و کپسول، دارای فلاژل قطبی (polar) و اکسیداز مثبت است (۷ و ۱۱) گسترش این باکتری از طریق آب و غذای آلوده، مدفوع بیماران مبتلا به ویا و گاهی از طریق آب گودالهای آلوده، چاهها، رودخانه‌ها و دریاها امکان پذیر است. (۷ و ۱۱) انتقال مستقیم از فردی به فرد دیگر معمول نیست چراکه حدود 10^7 تا 10^8 اورگانیزم جهت ایجاد عفونت گاستروآنتریت و اسهال لازم است. (۷ و ۱۱) در

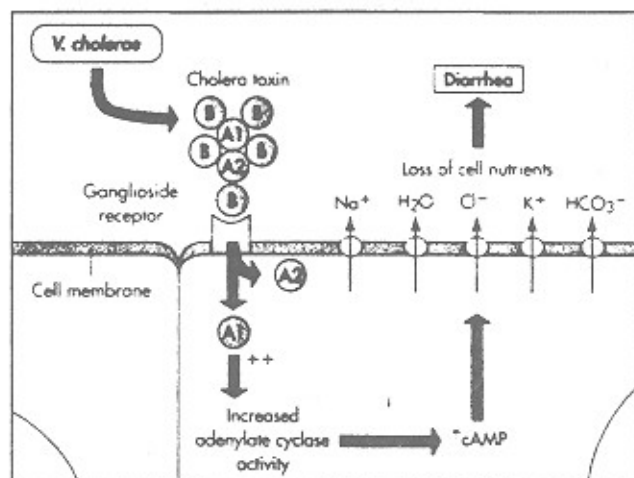
جدول شماره ۱: گونه بیماریزای ویبریو در انسان

SPECIES	SOURCE OF INFECTION	CLINICAL DISEASE
<i>V. cholerae</i> *	Water, food	Gastroenteritis
<i>V. parahaemolyticus</i>	Shellfish, seawater	Gastroenteritis, wound infection, bacteremia
<i>V. vulnificus</i>	Shellfish, seawater	Bacteremia, wound infection, cellulitis
<i>V. alginolyticus</i>	Seawater	Wound infection, external otitis
<i>V. hollisae</i>	Shellfish	Gastroenteritis, wound infection, bacteremia
<i>V. fluvialis</i>	Seafood	Gastroenteritis, wound infection, bacteremia
<i>V. damsela</i>	seawater	Wound infection
<i>V. furnissii</i>	Unknown	Gastroenteritis
<i>V. metchnikovii</i>	Unknown	Bacteremia
<i>V. cinicinnatensis</i>	Unknown	Bacteremia, meningitis
<i>V. carchariae</i>	Seawater	Wound (shark bite)

**V. mimicus* believed to be an atypical strain of *V. cholerae*, is included here.
Isolates rarely associated with human infection.



شکل شماره ۱: طبقه بندی ویبریوها



شکل شماره ۲: هیپراکتیوسیون توسط آنروتوکسین وبا

دست برود. (۲) کنترل ژنتیکی تولید توکسین وابسته به کروموزوم است (۱۱). از نظر ساختاری آنترتوکسین پروتئین است به وزن تقریبی ۸۴۰۰۰ که بنام کلراژن (A-5B) نیز نامیده می‌شود کلراژن در غیاب باکتری وبا به تنهایی قادر به تولید بیماری وبا می‌باشد (۱۱ و ۷ و ۲). ساختمان توکسین از دو زیر واحد A (Active) و B (Binding) تشکیل شده است. زیرا واحد B پروتئینی به وزن ۵۸۰۰۰ است که بصورت پنتامر است و به رسپتورهای گانگلوئیدی واقع در سطح آنترتوسیتها متصل می‌شود. هر کدام از مولکولهای منومر B وزن مولکولی در حدود ۱۱۶۰۰ دارند که در کنار هم زیر واحد پنتامر B را می‌سازند (۲، ۷). زیر واحد A خودش از دو زیر واحد A1 و A2 تشکیل شده است. A1 فعالیت توکسینی دارد و مسئول کلیه فعل و انفعالات بیولوژیکی آنترتوکسین و بیرون و باست. جزء A2 مسئول اتصال با جزء B است. پپتیدهای A1 و A2 بوسیله باندهای دی سولفیدی با هم ارتباط دارند که وزن مولکولی شان در حدود ۲۷۰۰۰ است که جزء A2 کوچک بوده و وزن مولکولی اش ۵۰۰۰ و جزء بزرگتر A1 دارای وزن مولکولی حدود ۲۲۰۰۰ است. گیرنده و سلول هدف برای سم وبا گانگلیوزیدهای (Gm1) روده است که در اثر سم، آنزیمها آدنیلالات فعال شده و میزان cAMP افزایش یافته و منجر به اسهال و دفع آب و الکترولیتها می‌گردد. (۱۱، ۷، ۱، ۲).

مکانیسم عمل توکسین و پاتوژن وبا:

ویبریونهای وبا پس از استقرار در روده کوچک شروع به تکثیر، سنتز و ترشح آنترتوکسین می‌نمایند. (۱۱ و ۶). مجموعه کامل توکسین وبا به گیرنده‌های Gm-1 که بر روی غشاء واقعند از طریق زیر واحد B متصل می‌شود (۱ از شکل ۳) زیر واحد A1 از مولکول

شروع بیماری ناگهانی و با اسهال و استفراغ شدید همراه است. اسهال آبکی با حجم زیاد و تکرر فراوان که بسرعت شکل طبیعی مدفوع را از دست داده و بصورت مایع خاکستری شبیه به آب برنج (Rice water) در می‌آید. (۱۱ و ۱۰ و ۲) بیماری‌زایی این باکتری به دلیل آزاد شدن یک سم قوی از دسته آنترتوکسینهاست که منجر به افزایش فعالیت آدنیلالات سیکلاز شده (شکل ۲) و منجر به افزایش ترشح الکترولیتها و اسهال شدید می‌گردد (۱۱) علاوه بر توکسین فاکتورها و شاخصهای دیگری نیز در بیماری‌زایی ویبرکلره (جدول شماره ۲) و سایر گونه‌ها (جدول ۳) دخالت دارند که همراه با اثرات بیولوژیکی فاکتورهای ویروالانس بطور خلاصه در جداول فوق مشهود است (۱).

ژنهای مختلفی کنترل عوامل پاتوژن را در ویبرکلره بعهده دارند که ژنهای زیر از این دسته‌اند:

ژنهای ctxA و ctxB برای کنترل دو تا زیر واحد سم وبا.

ژن acf جهت فاکتور کولونیزاسیون.

ژن hap برای پروتئاز - هماگلوئیناسیون.

ژنهای zot و ace که در کنار ژنهای ناظم بیان ژنهای هر یک از فاکتورهای ویروالانس را کنترل می‌نماید (۱۱). در کنار سایر عوامل ویروالانس بیماری‌زایی اصلی باکتری وبا مربوط به اگزوتوکسین آن است (۶).

اساس مولکولی سم وبا:

توکسین کلرا که توسط ویبروکلره تولید می‌شود از آنجائی که در عبور آب و الکترولیتها از جدار روده و مخاط آن اختلال ایجاد می‌کند آنترتوکسین نامیده می‌شود.

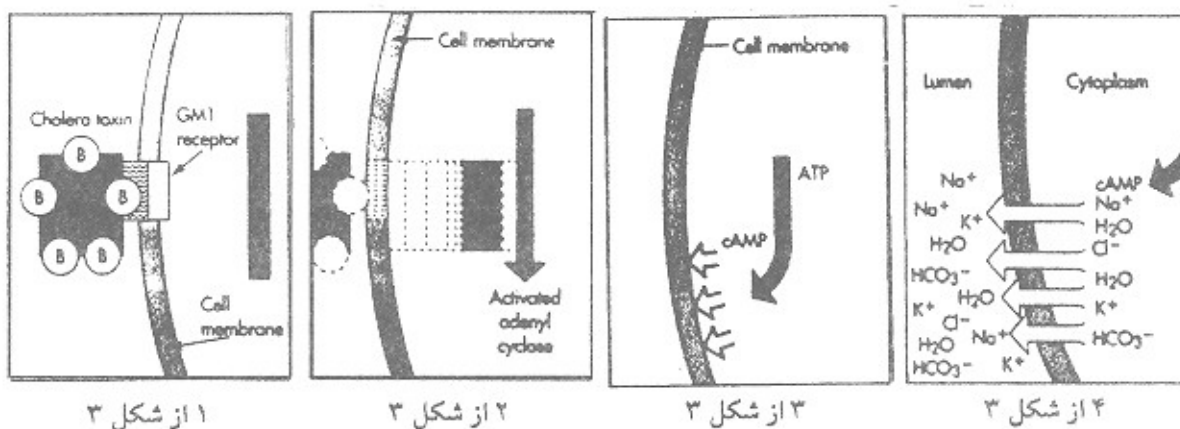
آنترتوکسین را به وسیله حرارت و فرمل می‌توان به توکسوئید تبدیل کرد بدون آنکه قدرت آنتی ژنیک آن از

جدول شماره ۲: فاکتورهای ویروالانس و بیروکلرا O₁ و O₁₃₉

VIRULENCE FACTOR	BIOLOGICAL EFFECT
Cholera toxin	Hypersecretion of electrolytes and water
Coregulated pilus	Adherence to mucosal cells
Accessory colonization factor	adhesin
Hemagglutination - protease (mucinase)	Releases bacteria from mucosal cells
Zona occludens	Exotoxin
Accessory cholera enterotoxin	Exotoxin
Flagellum	Motility
Siderophores	Iron sequestration

جدول شماره ۳: فاکتورهای ویروالانس سایر گونه‌ها

ORGANISM	VIRULENCE FACTOR
V. parahaemolyticus	Cytotoxin, hemolysin, adhesin, mucinase
V. vulnificus	serum resistance, antiphagocytic polysaccharides, cytotoxins, collagenase, protease, siderophore
V. alginolyticus	Collagenase
V. hollisae	Heat-stable and heat-labile enterotoxin, hemolysin
V. damsela	Cytolysin



شکل شماره ۳: مکانیسم عمل سم وبا

و کولونیزه می‌گردد، سپس شروع به تولید سم می‌کند که با دفع بی رویه آب و الکترولیت‌های همراه است از مشخصات اسهال وبائی عدم آسیب دیدگی آنتروسیتهای روده، نبود خون (گلبول قرمز و سفید) در نمونه مدفوع (شکل ۴) است (۱۱). همچنین این نوع اسهال بر خلاف بعضی باکتریهای گرم منفی ایجاد کننده اسهال مثل شیگلا، سالمونلا و کمپیلوباکتر با تب همراه نیست (۷).

خواص آنتی ژنیک و سرواگلوتیناسیون باکتری وبا :

باسیل‌های جنس ویبریو که بیش از ۳۴ گونه‌اند همگی دارای فلاژل قطبی اند که جنس آن پروتئینی است (فلاژلین) و حساس به حرارت است (۱۱ و ۲) و در طبقه بندی از آن استفاده نمی‌شود. آنتی ژن دیگری که در باکتری ویبریو وجود دارد و مبنای دسته بندی ویبریونهاست آنتی ژن سوماتیک O است که از جنس پلی اوزید و پروتئین بوده و مقاوم به حرارت می‌باشد. بر اساس آنتی ژن O، ویبریونها را به ۸ گروه تقسیم می‌کنند. (۲) گروه یک از دو بیوتیپ تشکیل شده است یکی بیوتیپ ویبریوکلره و دیگری بیوتیپ التور. (۱۰) ژاپنی‌ها سرو واریان O1 را به سه زیرگروه اگاوا، اینابا و هیکو جیما که فرمول آنتی ژنیک آنها بترتیب عبارتند از: AC، AB، ABC تقسیم کردند. ویبریونهای که با آنتی سرم O گروه یک آگلوتینه نمی‌شوند؛ ویبریونهای غیر قابل آگلوتیناسیون (Non Agglutination vibrio) یا ویبریونهای غیر وبائی (Non cholera vibrio) می‌نامند. ویبریونهای وبا همچنین دارای آندوتوکسین (LPS) می‌باشد که در آن ۲ - کتو - ۲ دزاکسی اوکتانات (KDO) وجود ندارد و این مبنای تفاوت خانواده ویبریوناسیه با فامیل آنتریباکتریاسید است.

آنتی ژنهای سطحی باکتری در اثر کشت‌های مکرر بتدریج از بین می‌رود و شکل S به R تبدیل می‌شود. در

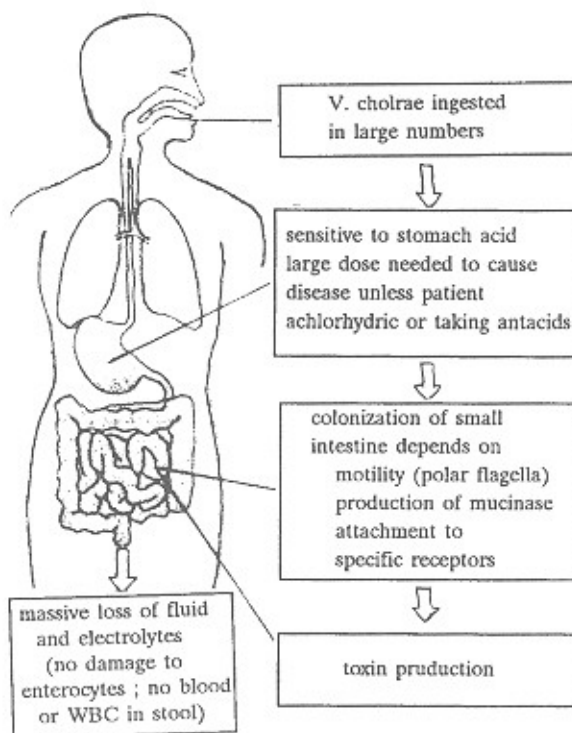
پروتئینی A داخل سلول شده و آنزیم آدنیلالات سیکلاز (۲ از شکل ۳) را فعال می‌کند. (۱۱).

اتصال سم به سلول اپی تلیال روده و نفوذ آن به درون سلول ۱۰ تا ۶۰ دقیقه طول می‌کشد ولی فعالیت سم در درون سلول سریع می‌باشد. جزء A1 دارای فعالیت ADP-ریبوزیل ترانسفرازی بوده و باعث تحریک انتقال ADP-ریبوز از NAD به پروتئین G می‌شود که کوآنزیم آن GTP است. این پروتئین در حضور سم وبا GTP را غیر فعال نمی‌کند و همچنان آنزیم آدنیلالات سیکلاز حلقوی فعال باقی می‌ماند (۲۷ و ۲).

فعالیت غیر قابل کنترل آنزیم در درون سلول موجب تجمع بیش از حد میزان cAMP می‌گردد (۳ از شکل ۳) cAMP موجب ترشح فعال Na^+ ، Cl^- ، K^+ ، H_2O ، HCO_3^- (۴ از شکل ۳) از سلول به درون لومن روده و اسهال وبائی می‌گردد. (۱۱ و ۳) از دست دادن آب و الکترولیتها منجر به اسیدوز و هیپوکالمی شده و نارسائی قلبی و کلیوی را در صورت عدم درمان به موقع و صحیح منجر خواهد شد (۷). جذب سدیم در روده به همراه گلوکز، اسید آمینه یا سوکروز (کو ترانسپورت) انجام می‌شود و سم وبا هیچ تاثیری بر این مسیر ندارد که مبنای مولکولی و فیزیولوژیکی درمان اسهال وبائی بوسیله تجویز خوراکی محلولهای قندی و نمکی است. از آنجائیکه که ظرفیت این کاربر محدود است برای جذب مازاد سدیم در لوله گوارشی کاربر دیگری وجود دارد که سدیم را بتهائی منتقل میکند و توکسین وبا این مسیر را مهار می‌کند (۲) بعد از ورود میکروب به مقدار کافی (۱۰^۷) از طریق گوارش، از آنجائیکه به اسید معده حساس است تعداد زیادی از باکتریها می‌میرند ولی در صورت اختلال در اسیدیته معده بیماری ایجاد می‌شود بدین ترتیب که باکتریها در روده کوچک بواسطه حرکت و تولید موسیناز (Mucinase) به گیرنده‌های اختصاصی خود متصل شده

از آن زمان تاکنون محققین زیادی در این زمینه کارهای بسیار بزرگی را انجام داده‌اند و واکسنهای بیشماری کشف شده است هر چند که هنوز برای بسیاری از بیماریهای اصلی و خطرناک هنوز واکسنی وجود ندارد که بیماریهای ایدز، سیفلیس، جذام، کاندیدیازیس، مالاریا، بیماری خواب، شاگاس؛ شیتوزومیازیس و هپاتیت C از آن جمله‌اند. ساخت و طراحی واکسن برای هر یک از بیماریهای فوق با مشکلات خاص مربوط به میکرواورگانیسمهای مولد این بیماریها از جمله تغییرات آنتی ژنیک در ارتباط است (۱۳).

ایمونیزاسیون مؤثرترین و ارزانترین راه محافظت از بیماریهای عفونی محسوب می‌شود (۸). واکسیناسیون مؤثرترین و معروفترین کاربرد دانش و اصول ایمونولوژی در سلامت بشر است و القای ایمنی اکتسابی و اختصاصی فرد در برابر عوامل عفونی است. هنر و شگرد واکسیناسیون ساخت و طراحی فراورده‌های آنتی ژنیک از



شکل شماره ۴: پاتوژن وبا

صورت ادامه کشت آنتی ژنهای R به P تبدیل خواهند شد. نوع S بیماریزا بوده و با آنتی سرم اختصاصی آگلوتینه می‌شود. نوع P شبیه به R است ولی فاقد پلی ساکارید سطحی است. اتوآگلوتیناسیون در اثر اضافه کردن آکریفلاوین در این اشکال دیده می‌شود. آگلوتینین و آنتی کروپروسیدال چند روز پس از ابتلا بیماری در سرم بیماران بوجود آمده و پس از یک تا دو هفته به حداکثر می‌رسد و در طول سه ماه کاهش می‌یابد و از این روش برای تشخیص آزمایشگاهی می‌توان استفاده کرد، بخصوص هنگامیکه افزایش تیتراژ آنتی کرها در دو نمونه سرم بفاصله ۷ تا ۱۰ روز مشاهده گردد. برای تشخیص نهائی و بیرون وبا، باید آزمایش آگلوتیناسیون نمونه، ابتدا از سرم پلی والان و پس از آن با آنتی سرمهای اختصاصی اینابا و اوگاو استفاده نمود. با اضافه کردن آنتی سرم اینابا یا اوگاو، آگلوتیناسیون و بی حرکت شدن اختصاصی و بیرونها دیده می‌شود با این کار در کنار تشخیص وبا، نوع آن نیز مشخص می‌شود. (۷، ۱۱، ۱۰، ۲)

ایمونیزاسیون و واکسنهای وبا:

بیماریهای عفونی همراه با سوء تغذیه هنوز هم علت اصلی مرگ و میر در دنیا بخصوص در کشورهای جهان سوم بشمار می‌آید اما در مورد کشورهای پیشرفته وضع بکلی عوض شده است اسناد پزشکی قرن هجدهم در بریتانیا بیانگر اینست که وبا، دیفتری، آبله، کزاز و تیفوئید علل اصلی مرگ و میر در این جوامع هستند این تغییرات بعلت اجراء برنامه‌های موفق ایمن سازی، ارتقاء سطح بهداشتی جوامع مرقی ایجاد شده است (۱۵، ۴). ماهیت سیستم ایمنی و خصوصیات اصلی پاسخهای ایمنی بر مبنای سه اصل اختصاصی بودن، خاطره ایمونولوژیک و تشخیص خودی از بیگانه (self-discrimination) استوار است. اولین جرقه‌های علمی واکسیناسیون توسط ادوارد جنر (jenner) در سال ۱۷۹۶ برداشته شد (۱۵)

عوامل پاتوژن است که دارای خصوصیات زیر است :

الف) مصرف آن بی خطر است.

ب) پاسخ مناسب، اختصاصی و مفید را در بدن القاء می‌کند.

ج) تهیه آن آسان و قیمت آن ارزان است (۱۳ و ۴) انواع مختلف واکسنها بصورت زنده ضعیف شده (Live attenuated)، کشته شده (Killed)، نو ترکیبی (Recombinant) و یا بصورت واکسنهای نسل جدید یا واکسنهای DNA (Plasmid DNA) موجودند (۸، ۶، ۹).

تولید اولین واکسن وبا در سال ۱۸۸۵ یعنی مقارن با کشف عامل مولد بیماری صورت گرفت. از آنجا که استفاده از این واکسن واکسنهای نامطلوبی ایجاد کرد، Haffkine واکسن دیگری را تولید کرد که به طور وسیعی در هندوستان مورد آزمایش قرار گرفت (۱) از آن زمان تاکنون کارهای زیادی صورت گرفته است و واکسنهای زیر از آن جمله‌اند.

انواع واکسنهای ضد وبا:

۱) واکسن تزریقی حاصل از سلولهای کشته شده (Whole cell killed parenteral vaccine).

این واکسن از ویبریکلرای کلاسیک تهیه شده ولی ایمنی مشابهی را در برابر بیوتیپ التور ایجاد می‌کند. این واکسن حاوی نسبت مساوی از سوسپانسیون استریل ویبریکلراتیپ اینابا و اوگاوا است به طوری که هر میلی لیتر از واکسن در مجموع دارای ۱۲ میلیارد باکتری است. باکتریها توسط حرارت کشته شده و در فنل نگهداری می‌شود. ایمن سازی اولیه شامل تزریق ۲ دوز از واکسن به صورت زیر جلدی است که به فاصله ۴-۶ هفته صورت می‌گیرد. مقدار واکسن در هر تزریق برای بالغین ۰/۵، برای کودکان ۰/۳، سال ۵-۱۰، سال ۰/۳ و برای کودکان ۱-۲ سال، ۰/۲

میلی لیتر است. تزریق بشکل عضلانی و یا زیر جلدی عمیق در ناحیه عضله دلتوئید و یا بخش قدامی خارجی ران انجام می‌شود مصرف این واکسن در مبتلایان به عفونتهای حاد، کودکان زیر یکسال، افراد حساس به واکسن وبا و در دوران بارداری منع شده است. واکسنهای موضعی، واکسنهای عمومی مثل سرد و تب، واکسنهای آنافیلاکتیک و علائم عصبی و مغزی (بندرت) از عوارض مصرف این نوع واکسنهاست. ایمنی زائی واکسن ۵۰ درصد و به مدت ۶ ماه است (۱۴، ۱۲، ۱۱).

۲) واکسن سلولی کامل وبا تهیه شده از زیر واحد B با تجویز خوراکی.

واکسن Oral B subunit whole cell cholera vaccine که به اختصار BSWC نامیده می‌شود، شامل زیر واحد خالص شده B است که از توکسین وبا استخراج شده است. بعلاوه دارای سروتاپیهای اینابا، اوگاوا و ویبریکلرای کلاسیک و بیوتیپ التور است که به وسیله حرارت یا فرمالین غیر فعال شده‌اند. واکسن به فرم مایع در ۳ دوز مصرف می‌شود، تجویز واکسن همراه محلول بافری بیکربنات سدیم و اسید سیتریک انجام می‌شود تا جلوی تخریب واکسن خصوصاً زیر واحد B که حساس به اسید معده است را بگیرد. بررسی‌های مقدماتی بیانگر اینست که واکسن قادر است بدون اثرات جانبی، ایمنی کاملی را ایجاد نماید. از طرفی تجویز واکسن می‌تواند باعث افزایش قابل توجهی در میزان آنتی بادی سرمی ضد ویبریو در ۸۹ درصد داوطلبان و بر ضد آنتی توکسین در تمامی آنها شود. استفاده از ۳ دوز واکسن کامل سلولی زیر واحد B بر روی تعدادی داوطلب در ایالات متحده در ۶۳ درصد افراد و استفاده از واکسن سلولهای کشته شده فقط در ۵۶ درصد افراد توانست در برابر سویه بیماریزای ویبریکلرا O1 و بیوتیپ التور پاسخ ایمنی را موجب گردد. استفاده از این واکسن ایمنی کوتاه مدت (۳ ماه) در

کتابنامه:

- ۱ - اسفند پاری، ن، «ایمن سازی و واکسیناسیون»، انتشارات تیمورزاده، چاپ اول سال ۱۳۷۶، ص ۵۷-۶۱.
- ۲ - ادیب فر، پ «میکروبیشناسی پزشکی» چاپ بهمن، چاپ اول، سال ۱۳۶۷، ص ۵۲۷-۵۴۸.
- 3 - Abbas, A.K, Lichtman, A.H and Pober, J.S "Cellular and Molecular Immunology" 3rd ed W.B. Saunders company, 2000 ch: 15.
- 4 - Benjamini, E, Sunshine, G, Leskowitz, S. "Immunology A short course" 3rd ed, 1996 ch: 22.
- 5 - Hyde, R.M "Immunology" 3rd ed, Williams & Wilkins, 1995, ch: 7.
- 6 - Janeway, Charles "Immunobiology" 3rd ed, Churchill Livingstone, 1997, ch: 9 and 13.
- 7 - Jawetz, E, Levinson, W. "Microbiology & Immunology" 4th ed 1996, ch: 18.
- 8 - Johnson, A.G "High-yield Immunology" 1st ed, Lippincott Williams & Wilkins, 1999 PP 64-68.
- 9 - Kuby "Immunology" 4th ed, 2000 ch: 18.
- 10 - Mims, Playfair, Roitt, Wakelin, Williams "Medical Microbiology" Mosby, 1993 ch: 25, 36.
- 11 - Murray P.R, Rosenthal K.S, Kobayashi G.S and Pfaller M.A "Medical Microbiology" 3rd ed, Mosby, 1998 PP 156-157, 245-249.
- 12 - "Nelson Textbook of Pediatrics" 16th ed, 1996.
- 13 - Roitt, I, Brostoff, J, Male, D. "Immunology" fifth ed, Mosby 1998 ch: 19.
- 14 - Stites D.P, Terr A.I, Parslow T.G "Medical Immunology" 9th ed, Appleton & Lange, 1997 ch: 55 PP: 772-795.
- 15 - Todd, I, Reeves, G "Lecture notes on Immunology" 3rd ed, Blackwell Science, 1996, PP: 3-5.

برابر اسهال با عامل اشرشیاکلی را ایجاد می‌کند که بعثت تشابه آنتی ژنیک میان سم (LT) اشرشیاکلی آنترتوکسیژن و زیر واحد B توکسین وبا است. کاربرد این واکسن در بنگلادش ۸۵ درصد ایمنی به مدت ۶ ماه و ۵۰ درصد ایمنی به مدت ۳ سال ایجاد نموده است. از معایب این واکسن می‌توان به حفاظت زودگذر در کودکان، مشکل اجرای طرح واکسیناسیون در سه نوبت و قیمت بالای واکسن اشاره نمود (۱۳).

۳) واکسنهای زنده و تخفیف حدت یافته حاصل از نو ترکیبی (*Live attenuated DNA Recombinant*)
 DNA درجه‌های نوینی را در ایمونیزاسیون، با ظهور و پیشرفت مهندسی پزشکی، مهندسی ژنتیک و گسترش بیوتکنولوژی و تکنیکهای نو ترکیبی DNA گشوده است. با استفاده از این فن آوری می‌توان با کلون کردن ژن مولد فاکتور بیماریزائی و استفاده از این کلون در ایجاد موتانت‌های با مدت کمتر و غیر قابل برگشت به حالت اولیه، ویریولکرای O1 بیماریزا را تخفیف حدت داد فرمولاسیون مناسب برای تعداد زیادی از این نوع سویه‌ها انجام شده و امید میرود تا بزودی یک واکسن بسیار مؤثر، ایمن و با صرفه به صورت خوراکی بر علیه وبا تهیه و تولید شود (۱۲ و ۱۴).

حسن ختام اینکه واکسن وبا جزو واکسنهایی است که فقط در گروههای خاص مثل مسافران اجازه مصرف دارد و همه افراد در همه جای دنیا بصورت روتین اجازه مصرف ندارند و نیازمند کسب مجوزهای خاص از مراجع ذیصلاح است (۵، ۱۲، ۱۴).