Archive of SID

ایمونوبیولوژی وبا

عبدالرضا اسماعیل زاده *

خلاصه :

اپیدمی‌های گسترده کلرا در سالهای ۱۸۰۰ و اوایل ۱۹۰۰ اتفاق افتاده است ویبریو 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 ـ 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 نوترکیب 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 ویبریوکلره کلاسیک نبود بلکه ویبریوکلره 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

* کارشناس ارشد ایمونولوژی، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان.

www.SID.ir

Archive of SID

آمریکای جنوبی گسترش یافت (۱۱و۷) در سال ۱۹۹۲ اپیدمی جدیدی در هندوستان شروع گردید و بسرعت در آسیا گسترش یافت عامل ایجاد این اپیدمی که برای اولین بار شناسائی می‌شد ویبریوکلره 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 وبا در سال ۱۹۶۵ به قسمت پاکستان، افغانستان و ایران رسید (۲) هر ساله باسیل وبا خصوصاً در فصل تابستان در مناطق مختلف ایران سبب بروز بیماری و مرگ و میر افراد می‌شود. با آنکه بیماری وبا کاملاً شناخته شده است و در صورت استفاده به موقع از روشهای درمانی، درمانی ساده و مؤثر دارد ولی همچنان بی وقفه 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 وبا در این مقاله جنبه‌های ایمونوبیولوژی بیماری وبا شامل: بیولوژی باکتری وبا، اساس مولکولی توکسین، مکانیسم عمل سم، پاتوژنز بیماری، خواص آنتی ژنیک، ایمونیزاسیون و واکسنهای ضد وبا بحث می‌گردد.

بیولوژی ویبریوکلره :

ویبریوکلرا، یک باسیل خمیده (Gamma-shaped)، گرم منفی، فاقد اسپور و کپسول، دارای فلاژل قطبی (polar) و اکسیداز مثبت است (۱۱و۷و۱۰) گسترش این باکتری از طریق آب و غذای آلوده، مدفوع بیماران مبتلا به وبا و گاهی از طریق آب گودالهای آلوده، چاهها، رودخانه‌ها و دریاها امکان‌پذیر است. (۱۱و۲) انتقال مستقیم از فردی به فرد دیگر معمول نیست چراکه حدود 10^7 تا 10^8 اورگانیسم جهت ایجاد عفونت گاستروآنتریت و اسهال لازم است.(۱۱و۷) در اشخاص با کاهش اسیدیته معده (Hypochlorhydria) مقدار اورگانیسم به 10^3 تا 10^5 اورگانیسم کاهش می‌یابد(۱۱).

جنس ویبریوشامل ۳۴ گونه باسیل خمیده و ویرگولی شکل است که در بیماریزائی انسان ۱۱ گونه ویبریو (جدول شماره ۱) دخالت دارند (۱۱) ویبریوکلرا بر اساس طبیعت آنتی ژن دیواره سلولی O به دو گروه تقسیم می‌گردد. اعضاء گروه O1 بیماریهای اپیدمی را به وجود می‌آورند در حالیکه ارگانیسمهای غیر O1 (Non-o1) یا مسبب بیماریهای تک گیرند یا غیر بیماریزا هستند (۷) ویبریوکلره سرووواریان 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 اوگاوا، اینابا و هیکوجیما تقسیم می‌شوند. (۷و۱۰). این باکتری در pH= ۷-۹ بخوبی رشد کرده، نسبت به حرارت ، اسیدها و خشکی بسیار حساس است. پاستوریزاسیون شیر و کلره‌کردن 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 بی هوازی 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 ویرولانس ویبریوکلرا و گونه‌های دیگر

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

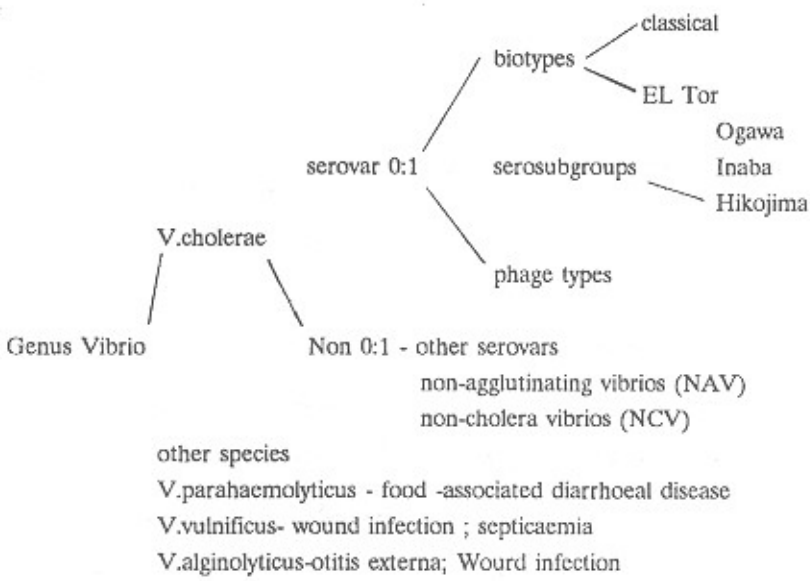
www.SID.ir

Archive of SID

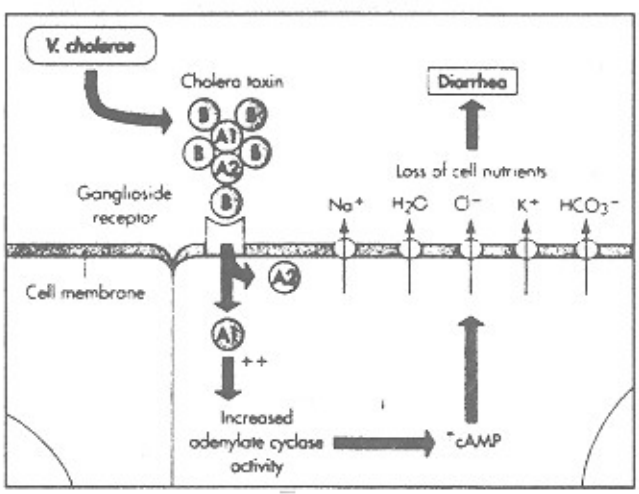
جدول شماره ۱: گونه بیماریزای ویبریو در انسان

SPECIES	SOURCE OF INFECTION	CLINICAL DISEASE
V. cholerae*	Water , food	Gastroenteritis
V. parahaemolyticus	Shellfish, seawater	Gastroenteritis, wound infection , bacteremia
V.vulnificus	Shellish, seawater	Bacteremia , wound infection , cellulitis
V.alginolyticus	Seawater	Wourd infection , external otitis
V.hollisae	Shellfish	Gastroenteritis , wourd infection , bacteremia
V.fluvialis	Seafood	Gastroenteritis , wourd infection , bacteremia
V.damsela	seawater	Wourd infection
V.furnissiit	Unknown	Gastroenteritis
V.metchnikoviit	Unknown	Bacteremia
V.cinicinnatiensist	Unknown	Bacteremia , meningitis
V.carcharioae	Seawater	Wound (shark bite)

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



شکل شماره ۱: طبقه بندی ویبریوها



شکل شماره ۲: هیپراکتیوسیون توسط آنتروتوکسین وبا

www.SID.ir

Archive of SID

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. (۱۱و۱۰و۲) بیماریزائی این باکتری به دلیل آزاد شدن یک سم قوی از دسته آنتروتوکسینهاست که منجر به افزایش فعالیت آدنیلات سیکلاز شده (شکل ۲) و منجر به افزایش ترشح الکترولیتها و اسهال شدید می‌گردد (۱۱) علاوه بر توکسین فاکتورها و شاخصهای دیگری نیز در بیماریزائی ویبرکلره (جدول شماره ۲) و سایر گونه‌ها (جدول ۳) دخالت دارند که همراه با اثرات بیولوژیکی فاکتورهای ویرولانس 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 ـ هماگلوتیناسیون.

ژنهای zot و αce که در کنار ژنهای ناظم بیان ژنهای هر یک از فاکتورهای ویرولانس را کنترل می‌نماید (۱۱).

در کنار سایر عوامل ویرولانس بیماریزائی اصلی باکتری وبا مربوط به اگزوتوکسین آن است (۶).

اساس مولکولی سم وبا:

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

آنتروتوکسین را به وسیله حرارت و فرمل می‌توان به توکسوئید تبدیل کرد بدون آنکه قدرت آنتی ژنیک آن از دست برود. (۲) کنترل ژنتیکی تولید توکسین وابسته به کروموزوم است (۱۱). از نظر ساختاری آنتروتوکسین پروتئین است به وزن تقریبی ۸۴۰۰۰ که بنام کلرا ژن (A-5B) نیز نامیده می‌شود کلراژن در غیاب باکتری وبا به تنهائی قادر به تولید بیماری وبا می‌باشد (۱۱و۷و۲). 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 گانگلوزیدی واقع در سطح آنتروسیتها 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 آنتروتوکسین ویبریون وباست. 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 آدنیلات فعال شده و میزان cAMP افزایش یافته و منجر به اسهال و دفع آب و الکترولیتها می‌گردد. (۲،۱،۷،۱۱).

مکانیسم عمل توکسین و پاتوژنز وبا:

ویبریونهای وبا پس از استقرار در روده کوچک شروع به تکثیر، سنتز و ترشح آنتروتوکسین می‌نمایند. (۱۱و۶).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

www.SID.ir

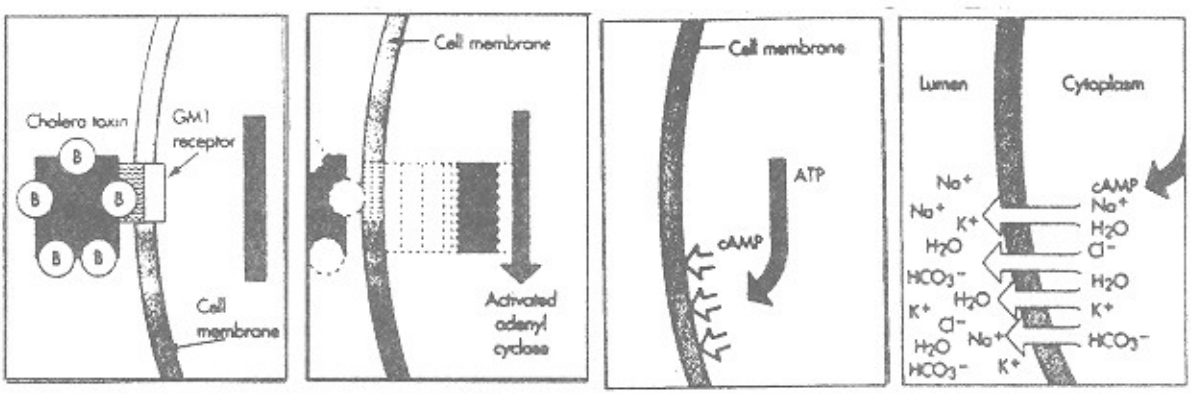
Archive of SID

جدول شماره ۲: فاکتورهای ویرولانس ویبریوکلرا O_1 و O_{139}

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

جدول شماره ۳: فاکتورهای ویرولانس سایر گونه‌ها

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



۱ از شکل ۳ ۲ از شکل ۳ ۳ از شکل ۳ ۴ از شکل ۳

شکل شماره ۳: مکانیسم عمل سم وبا

www.SID.ir

پروتئینی A داخل سلول شده و آنزیم آدنیلات 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 پروتین G می‌شود که کوآنزیم آن GTP است. این پروتئین در حضور سم وبا GTP را غیر فعال نمی‌کند و همچنان آنزیم آدنیلات سیکلاز حلقوی فعال باقی می‌ماند (۷و۲).

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، +6K-، H_2O ، Hco^-_3 (۴ از شکل ۳) از سلول به درون لومن روده و اسهال وبائی می‌گردد. (۱۱و۳) 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 بهمراه گلوکز، اسید آمینه یا سوکروز (کوترانسپورت) 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 بتنهائی منتقل میکند و توکسین وبا این مسیر را مهار می‌کند (۲) بعد از ورود میکروب به مقدار کافی (10^7) 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 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 سروآگلوتیناسیون 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 (۱۱و۲) 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 دوبیوتیپ تشکیل شده است یکی بیوتیپ ویبریوکلره و دیگری بیوتیپ التور. (۱۰) ژاپنی‌ها سرو واریان O1 را به سه زیر گروه اگاوا، اینابا و هیکوجیما که فرمول آنتی ژنیک آنها بترتیب عبارتند از: AC ، AB ، ABC تقسیم کردند. ویبریونهائی 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 ـ کتو ـ ۳ دزاکسی اوکتانات (KDO) وجود ندارد و این مبنای تفاوت خانواده ویبریوناسیه با فامیل آنتروباکتریاسید است.

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

www.SID.ir

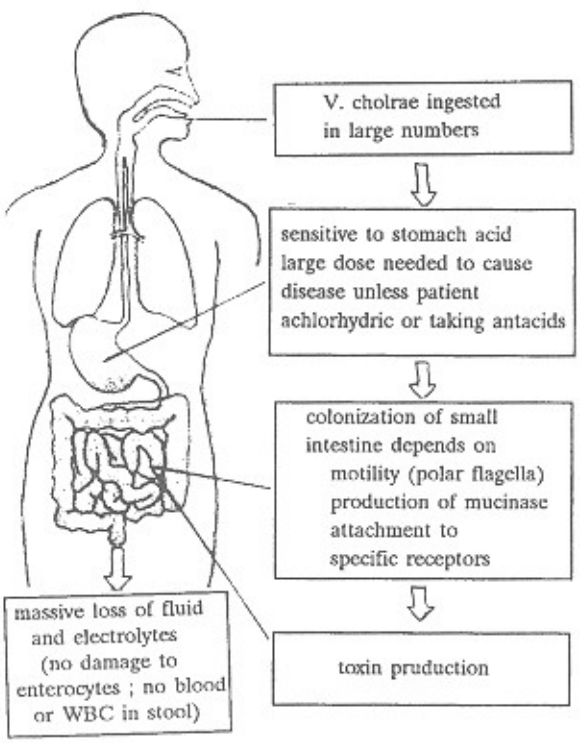
Archive of SID

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 اضافه‌کردن آکریفلاوین در این اشکال دیده می‌شود. اگلوتینین و آنتی کرویبروسیدال 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 تیتر آنتی کرها در دو نمونه سرم بفاصله ۷ تا ۱۰ روز مشاهده گردد. برای تشخیص نهائی ویبریون وبا، باید آزمایش آگلوتیناسیون نمونه، ابتدا از سرم پلی والان و پس از آن با آنتی سرمهای اختصاصی اینابا و اوگاوا استفاده نمود. با اضافه‌کردن آنتی سرم اینابایااوگاوا، آگلوتیناسیون و بی حرکت شدن اختصاصی ویبریونها دیده می‌شود با این کار در کنار تشخیص وبا، نوع آن نیز مشخص می‌شود. (۲،۱۰،۷،۱۱)

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 مترقی ایجاد شده است (۴،۱۵) 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) 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، سیفیلیس، جذام، کاندیدیازیس، مالاریا، بیماری خواب، شاگاس ؛ شیستوزومیازیس و هپاتیت Cاز 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: پاتوژنز وبا

www.SID.ir

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 (۱۳و۴) انواع مختلف واکسنها بصورت زنده ضعیف شده (Live attenuated)، کشته شده (Killed)، نوترکیبی (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 واکنشهای 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 ویبریوکلرای کلاسیک تهیه شده ولی ایمنی مشابهی را در برابر بیوتیپ التور ایجاد می‌کند. این واکسن حاوی نسبت مساوی از سوسپانسیون استریل ویبریوکلراتیپ اینابا واوگاوا 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 ۶ـ۴ هفته صورت می‌گیرد. مقدار واکسن در هر تزریق برای بالغین ۰/۵، برای کودکان ۱۰ـ۵، سال ۰/۳ و برای کودکان ۲ـ۱ 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. واکنشهای موضعی، واکنشهای عمومی مثل سردد و تب، واکنشهای آنافیلاکتیک و علایم عصبی و مغزی (بندرت) از عوارض مصرف این نوع واکسنهاست. ایمنی زائی واکسن ۵۰ درصد و به مدت ۶ ماه است (۱،۱۲،۱۴).

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

واکسن Oral B subunite 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 سروتایپهای اینابا، اوگاوا و ویبریوکلرای 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 واسید 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 ویبریوکلرا O1 و بیوتیپ التور پاسخ ایمنی را موجب گردد. استفاده از این واکسن ایمنی کوتاه مدت (۳ ماه) در

www.SID.ir

Archive of SID

برابر اسهال با عامل اشرشیاکلی را ایجاد می‌کند که بعلت تشابه آنتی ژنیک میان سم (LT) اشرشیاکلی آنتروتوکسیژن وزیر 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 نوترکیبی *(Live attenuated DNA Recombinant)* *DNA* دریچه‌های نوینی را در ایمونیزاسیون، با ظهور و پیشرفت مهندسی پزشکی ، مهندسی ژنتیک و گسترش بیوتکنولوژی و تکنیکهای نوترکیبی DNA گشوده است. با استفاده از این فن آوری می‌توان باکلون کردن ژن مولد فاکتور بیماریزائی و استفاده از این کلون در ایجاد موتانت‌های با مدت کمتر و غیر قابل برگشت به حالت اولیه، ویبریوکلرای O1 بیماریزا را تخفیف حدت داد فرمولاسیون مناسب برای تعداد زیادی از این نوع سویه‌ها انجام شده و امیدمیرود تا بزودی یک واکسن بسیار مؤثر، ایمن و با صرفه به صورت خوراکی بر علیه وبا تهیه و تولید شود (۱۲و۱).

حسن ختام اینکه واکسن وبا جزو واکسنهائی 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).

کتابنامه :

۱ ـ اسفند یاری، ن، «ایمن سازی و واکسیناسیون»، انتشارات تیمورزاده، چاپ اول سال ۱۳۷۶، ص ۶۱ـ۵۷.

۲ ـ ادیب فر، پ « میکروبشناسی پزشکی» چاپ بهمن، چاپ اول، سال ۱۳۶۷، ص ۵۴۸ـ۵۲۷.

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 ,1996ch: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" 4 th ed 1996, ch: 18.

8 - Johnson , A.G " High-yield Immunology" 1 st 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"16 th 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 sciencc,1996, PP:3-5.

www.SID.ir