Journal of Marine Medicine
Spring 2024, Volume 6, Issue 1
Pages: 21-31
10.30491/6.1.21

Oral cholera vaccines: Current and future status

Abbas Hajizade [1*], Mohammad Reza Akbari [1*], Mohammad Ebrahim Minaei [1], Yousof Tarverdizadeh [1], Mohammad Javad Bagheri Pour [1], Shahin Farid Far [1], Shahram Nazarian [1], Mehdi Hossein Zade [1]

[1] *Biology Research Center, Faculty of Basic Sciences, Imam Hossain University, Tehran, Iran*

Received: 2 February 2023 **Accepted:** 5 September 2023

Abstract

Caused by the strains of Vibrio cholera, cholera continues to be one of the major health problemsall over the world. This disease is mainly caused by consuming contaminated water, vegetables and contaminated food such as seafood in people who live in poor health conditions or those who travel to endemic areas of the disease are affected the most. Studies in endemic areas have shown that newer generations of oral vaccines against the disease are safe, effective and protective. In areas at risk, in cojuction with other preventive measures, including improving water quality and improving public health, cholera vaccines should be available in order to prevent more frequency of the disease and its mortality. However, despite the availability of these vaccines for more than two decades, their use has not yet been optimized. Although, there are currently limitations in the oral vaccines against cholera, recent data suggest that these vaccines are safe and can be used even in difficult conditions and, also, are able to provide protection in different situations. Considering the future threats related to cholera disease, since the effectiveness and efficiency of oral cholera vaccines have been proven and efforts are being made to make newer vaccines, it is possible to control cholera disease in endemic areas as well as cholera epidemics with oral vaccines.

Keywords: *Vibrio cholerae*; Cholera; Oral vaccines; Herd immunity

[*]**Corresponding authors:** Abbas Hajizade, Mohammad Reza Akbari, **Email**: abbashajizade@ihu.ac.ir , m.akbari@gmail.com
Address: Biology Research Center, Faculty of Basic Sciences, Imam Hossain University, Tehran, Iran.

مجله طب دریا
دوره ۶، شماره ۱، بهار ۱۴۰۳
صفحات: ۳۱-۲۱
10.30491/6.1.21

واکسن‌های خوراکی وبا: وضعیت کنونی و آینده

عباس حاجی‌زاده [۱*]، محمدرضا اکبری [۱*]، محمد ابراهیم مینایی[۱]، یوسف تاروردی زاده [۱]، محمدجواد باقری‌پور[۱]، شاهین فریدفر [۱]، شهرام نظریان [۱]، مهدی حسین‌زاده [۱]

[۱] مرکز علم و فناوری زیست‌شناسی، دانشکده و پژوهشکده علوم پایه، دانشگاه جامع امام حسین (ع)، تهران، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۱۱/۱۳ **پذیرش مقاله:** ۱۴۰۲/۰۶/۱۴

چکیده

بیماری وبا توسط سویه‌های بیماری‌زای باکتری ویبریو کلرا ایجاد شده و همچنان به عنوان یکی از مشکلات و تهدیدات بزرگ بهداشت جهانی به حساب می‌آید. این بیماری عمدتا با مصرف آب آلوده، سبزیجات و غذای آلوده مانند غذاهای دریایی در افرادی که در شرایط بهداشتی نامناسب زندگی می‌کنند و یا افرادی که به مناطق اندمیک این بیماری سفر می‌کنند را درگیر می‌کند. بررسی‌های میدانی در مناطق اندمیک وبا نشان داده که نسل‌های جدیدتر واکسن‌های خوراکی علیه این بیماری ایمن و موثر بوده و هنگام استفاده در اپیدمی‌ها، نقش محافظتی آنها به اثبات رسیده است. در مناطق در معرض خطر، همگام با سایر اقدامات پیشگیرانه از جمله بهبود کیفیت آب و ارتقای بهداشت عمومی، واکسن‌های وبا باید در دسترس باشند تا از بروز بیشتر این بیماری و مرگ و میر ناشی از آن جلوگیری شود. با این حال، علیرغم در دسترس بودن این واکسن‌ها برای بیش از دو دهه، استفاده از آنها هنوز بهینه نشده است. اگرچه در حال حاضر محدودیت‌هایی در واکسن‌های خوراکی موجود علیه وبا وجود دارد، اما داده‌های اخیر نشان می‌دهد که این واکسن‌ها، بی‌خطر بوده و امکان استفاده از آنها حتی در شرایط دشوار نیز وجود دارد و قادر به ارائه حفاظت در شرایط مختلف می‌باشند. با توجه به تهدیدات آینده در ارتباط با بیماری وبا و از آنجا که اثربخشی و کارایی واکسن‌های خوراکی وبا به اثبات رسیده و تلاش برای ساختن واکسن‌های جدیدتر در حال انجام است، کنترل بیماری وبا در مناطق اندمیک و نیز اپیدمی‌های وبا با واکسن های خوراکی امکانپذیر است.

کلیدواژه‌ها: *ویبریوکلرا*، وبا، واکسن‌های خوراکی، ایمنی جمعی

*نویسندگان مسئول: **عباس حاجی‌زاده** و **محمدرضا اکبری**. پست الکترونیک: abbashajizade@ihu.ac.ir , m.akbari@gmail.com
آدرس: مرکز علم و فناوری زیست‌شناسی، دانشکده و پژوهشکده علوم پایه، دانشگاه جامع امام حسین (ع)، تهران، ایران.

مقدمه

کلمه وبا (کلرا) به معنی بیماری صفراوی است و از اصطلاح یونانی کول (Chole) یا صفرا مشتق شده است؛ واژه‌ای غیر اختصاصی که در قرن‌های گذشته برای بیماری‌های گوارشی مختلف مورد استفاده قرار می‌گرفته است. سابقه دقیق شیوع بیماری وبا در دوران باستان، به جز شواهدی از اندمیک بودن آن در مناطقی از هند، ناشناخته است. از نوشته‌های سانسکریت که یک ناخوشی (Illness) مشابه بیماری (Disease) را توضیح داده است، این طور بر می‌آید که وبا در شبه قاره هند، به ویژه در منطقه گنگ، در حدود ۵۰۰ سال پیش از میلاد مسیح، به شدت شایع بوده است (۱). به دلیل شدت بیماری و مرگ و میر بالای آن، وبا بسیار رعب‌انگیز بوده و برای جلوگیری از اثرات آن، مراسم مذهبی انجام می‌شده است (۲). در قرن ۱۷ میلادی، وبا به عنوان اسهال تابستانه‌ی شدید شناخته می‌شد (۳) و قبل از کشف عامل این بیماری در قرن نوزدهم، پزشکان به اشتباه فکر می‌کردند که وبا ازطریق هوا منتقل می‌شود و شیوع این بیماری را به آب و هوای بد نسبت می‌دادند (۴). در سال ۱۸۵۴ جان اسنو (۱۸۱۳–۱۸۵۸)، پزشک بریتانیایی، توضیح داد که شیوع وبا در لندن به دلیل آلودگی آب آشامیدنی توسط مدفوع انسانی بوده است. مصرف آب آلوده (آلودگی آب توسط مدفوع، دفع ناصحیح فاضلاب و نشت آن به آب آشامیدنی)، منابع آب حفاظت نشده مانند چاهها، دریاچه ها، استخرها، جوی‌ها و...، استحمام یا شستشوی لوازم آشپزخانه در آب آلوده، شستشوی سبزی و میوه ها با آب آلوده، غذاهای آلوده و انبار کردن غذاهایی همچون شیر، برنج پخته، تخم مرغ و ...، غذاهای دریایی ناپخته و خام مثل صدف، ماهی و ... می‌تواند عامل انتقال بیماری باشد (۵). بعدها در سال ۱۸۸۳، باکتریولوژیست آلمانی، رابرت کخ (۱۹۱۰–۱۹۴۳)، *ویبریو کلرا* را به عنوان عامل میکروبی وبا کشف کردند. لازم به ذکر است قبل از جان اسنو و رابرت کخ، ۱۸۵۴، فیلیپو پاتینی (۱۸۱۲–۱۸۸۳)، یک آناتومیست ایتالیایی، در اوایل دهه ۱۸۵۰ باکتری مولد وبا را شناسایی و جداسازی کرده بود اما نتایج کار او ناشناخته باقی مانده بود (۶). از آنجا که اگر این بیماری درمان نشود، در یک زمان کوتاه، بیمار آب بسیار زیادی از دست می‌دهد، به راحتی می‌تواند منجر به مرگ و میر سریع، به خصوص در جمعیت‌های بکر، که قبلا با بیماری مواجه نشده‌اند، گردد.

بیماری وبا

وبا توسط باکتری *ویبریو کلرا* (*Vibrio cholerae*) ایجاد می‌شود و اپیدمی‌های ناشی از آن عمدتا توسط دو سروگروه O1 و O139 ایجاد می‌گردد. سروگروه O1 دارای دو بیوتایپ (El Tor و کلاسیک) است و هر دو بیوتایپ را می‌توان به سه سروتایپ اگاوا (Ogawa)، اینابا (Inaba) و هیکوجیما (Hikojima) تقسیم کرد. *ویبریو کلرای* O1 سروتایپ هیکوجیما یک شکل ناپایدار است و به ندرت در طبیعت دیده می‌شود.

به جز از سروگروپ‌هایی که باعث ایجاد اپیدمی می‌شوند، حدود ۲۰۰ سروگروپ دیگر از این باکتری وجود دارد که به طور کلی به عنوان *ویبریو کلرای* non-O1 non-O139 شناخته می‌شوند. این سروگروپ‌ها در محیط‌های آبی یافت شده و به ندرت بیماری ایجاد می‌کنند. این باکتری با نوشیدن آب آلوده، خوردن غذاهای دریایی نپخته (از جمله ماهی و صدف) و خوردن سبزی‌های آلوده (که با کود انسانی تغذیه می‌شوند) وارد بدن می‌شود. دز عفونی کنندگی این باکتری بسته به شرایط میزبان به خصوص اسیدیته دستگاه گوارش، $۱۰^{۳}$ تا $۱۰^{۸}$ عدد باکتری گزارش می‌شود (۷). پس از ورود باکتری به بدن انسان، این باکتری با نفوذ به لایه مخاطی و تکثیر سریع در آن، در روده کوچک کلونیزه می‌شود. باکتری در روده کوچک سم روده‌ای به نام سم وبا (کلراتوکسین، CT) تولید می‌کند که از پنج زیرواحد B که یک زیر واحد A را دربرگرفته‌اند، تشکیل می‌شود. زیرواحدهای B به گیرنده‌های گانگلیوزید GM1 در روده کوچک متصل و زیرواحد عملکردی A وارد سلول شده و آنزیم آدنیلات سیکلاز را فعال می‌کند. این فعال‌سازی باعث تحریک فرآیندهایی است که در نهایت منجر به خروج گسترده مایع از روده کوچک، غلبه بر ظرفیت جذب روده و باعث ایجاد اسهال آبکی شدید می‌شود (۸). برای درمان بیماری به دهیدراسیون سریع و در صورت شدید بودن بیماری به استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها نیاز است (۹). اگر درمان مناسب به موقع ارائه شود، مرگ و میر را می‌توان به کمتر از ۱ درصد کاهش داد. در افراد آسیب‌پذیر، میزان مرگ و میر تا ۵۰ درصد گزارش شده است (۱۰).

با توجه به میزان مرگ و میر بالای وبا، واژه "مرگامرگی" یا "مرض الموت" (بیماری مرگ) نیز در ایران برای این بیماری مورد استفاده قرار گرفته است. در طول قرن نوزدهم و بیستم، هفت پاندمی بزرگ وبا (که عمدتا از هند شروع شده‌اند) رخ داده است. شش پاندمی اول توسط بیوتیپ کلاسیک و پاندمی هفتم (۱۹۷۰–۱۹۶۱) توسط بیوتیپ ال‌تور ایجاد شده‌اند. هرچند که شیوع بیماری وبا کاهش یافته است با این حال هنوز هم یک بیماری مهم در کشورهای در حال توسعه می‌باشد (۱،۱۱).

در ایران در طی قرن‌های نوزدهم و بیستم میلادی (۱۲) به دلیل عدم وجود یک متولی متنفذ بهداشتی، شرایط بد بهداشت عمومی، کمبود جدی منابع آب آشامیدنی، همچنین به دلیل موقعیت جغرافیایی خاص این کشور و روابط نزدیک آن با هند و رفت و آمدهایی که در بین این دو کشور وجود داشته و نیز به دلیل مشترکات فرهنگی از جمله زیارت خانه خدا و عتبات عالیات، این بیماری از هند به کشور وارد می‌شده و در واقع ایران دروازه صدور این بیماری به روسیه و دیگر کشورهای اروپایی بوده است. در آغاز قرن بیست و یکم نیز شیوع بیماری وبا در تابستان ۲۰۰۵ در ایران رخ داد و از ۱۱۵۰ بیمار ۱۱ نفر بر اثر این بیماری جان خود را از دست دادند (۱۳،۱۴).

تاریخچه واکسن‌های وبا با تاکید بر واکسن‌های سلول کامل خوراکی (WC-OCV) (Whole Cell-Oral Cholera Vaccine)

کخ و همکارانش در دهه ۱۸۸۰ مشاهده کردند که افرادی که در هنگام یک اپیدمی به وبا مبتلا می‌شوند در طی همان اپیدمی دیگر به این بیماری دچار نمی‌شوند. این موضوع نشان می‌دهد که نوعی ایمنی طبیعی در آنها ایجاد شده است (۱۵). اولین واکسن وبا توسط Ferran در سال ۱۸۸۵ ساخته شد و در کمپین‌های واکسیناسیون در اسپانیا مورد استفاده قرار گرفت (۱۵،۱۶). چندین نوع واکسن تزریقی که از کل سلول باکتری تهیه شده نیز ساخته شده است، اما به دلیل اثربخشی کم و حفاظت کوتاه مدت، استفاده از آنها از سوی سازمان جهانی بهداشت توصیه نشده است (۱۰).

Sawtschenko و Sabolotny اولین OCV را در سال ۱۸۹۳ ساختند. این دو نفر به همراه دانشجویان‌شان باکتری‌های *ویبریو کلرایی* را که بر روی آگار رشد کرده و با حرارت کشته شده بودند را خوردند. آنها پس از چالش با باکتری به بیماری مبتلا نشدند، اما علیرغم این نتایج، عملی بودن ایمن‌سازی از راه دهان مورد تایید جامعه علمی آن زمان نبود (۲).

در دهه‌های ۱۹۲۰ و ۱۹۳۰، آزمایش‌های میدانی در هند برای استفاده از بیلی واکسن (Bilivaccine) صورت گرفت. این واکسن یک قرص حاوی ۷۰ میلیارد ارگانیسم خشک *ویبریو کلرا* بود که سه دوز از آن در سه روز متوالی تجویز می‌شد. در حالی که ثابت شده بود که بیلی واکسن، محافظت مناسبی را در برابر وبا تأمین می‌کند، آن را در مقایسه با واکسن تزریقی کمتر موثر می‌دانستند. علاوه بر این، "سختی ساخت و هزینه بالای تهیه واکسن‌های خوراکی" باعث شد که پلیتزر اینگونه اظهار نظر کند: "واکسیناسیون خوراکی وبا فایده‌ای ندارد" (۱۵). اما مطالعات بعدی نشان داد که تحریک سلول‌های ایمنی روده از طریق روش خوراکی پاسخ‌های آنتی‌بادی روده‌ای را ایجاد می‌کند که ممکن است منجر به محافظت در برابر عفونت‌های روده‌ای، از جمله وبا شوند (۱۷،۱۸). با افزایش شناخت سیستم ایمنی روده‌ای و بیماری وبا در دهه ۱۹۸۰ رویکرد واکسن‌های وبا از واکسن تزریقی به واکسن خوراکی تغییر کرد.

افزایش دانش در زمینه سیستم ایمنی و تاثیر آن بر توسعه واکسن‌های وبا

مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان می‌دهد که پس از ابتلا به وبا، مصونیت اتفاق می‌افتد (۱۹). عفونت شدید به وبا که نیاز به درمان در یک مرکز مراقبت بهداشتی دارد، خطر عفونت بالینی بعدی را حدود ۹۰ درصد کاهش می‌دهد (۲۰). مطالعاتی که بر روی داوطلبان انجام شده است نیز این موضوع را تایید می‌کند. این مطالعات نشان داده است که عفونت اولیه با یکی از دو سروتیپ اینابا یا اگاوا بیوتیپ کلاسیک منجر به حفاظت ۱۰۰ درصدی در برابر چالش بعدی با *ویبریو کلرای* کلاسیک از هر دو سروتیپ می‌شود. با این حال، عفونت اولیه با یکی از دو سروتیپ اگاوا یا اینابا بیوتیپ El Tor باعث حفاظت تنها ۹۰ درصدی در برابر چالش بعدی با *ویبریو کلرای* El Tor یکی از دو سروتیپ (هم همولوگ و هم هترولوگ) می‌گردد (۲۱). اگر داوطلبانی که قبلا به وبا مبتلا شده بودند با همان سروتیپ قبلی دوباره چالش شوند، در یک سوم موارد همان سروتیپ را می‌توان از مدفوع داوطلبان جدا کرد. در بنگلادش، مطالعات نشان داد که عفونت با *ویبریو کلرای* El Tor سروتیپ اینابا باعث محافظت در برابر عفونت‌های بعدی با هر دو سروتیپ اگاوا یا اینابا می‌شود؛ در حالی که عفونت با *ویبریو کلرای* El Tor سروتیپ اگاوا باعث محافظت در برابر عفونت‌های بعدی با سروتیپ اینابا نمی‌شود. علاوه بر این، محافظت متقابل (Cross protection) بین *ویبریو کلرای* سروگروه O1 و O139 مشاهده نشده است (۲۲). این یافته‌ها بر روی این که کدام سویه‌ها در واکسن‌های وبا مورد استفاده قرار گیرند تأثیر می‌گذارد.

آنتی‌بادی‌های IgA ترشحی مخاطی علیه *ویبریو کلرا*، که عمدتا علیه لیپوپلی‌ساکارید (LPS) و سم وبا (CT) هستند، به مصونیت در برابر بیماری وبا کمک می‌کنند (۲۳). اگرچه اعتقاد بر این است که ایمنی ضد CT اهمیت کمتری نسبت به ایمنی ضد باکتری *ویبریو کلرا* دارد، احتمال دارد که آنها در جهت حفاظت در مقابل بیماری وبا به صورت هم افزا عمل کنند (۲۴). بررسی‌هایی که بر روی مدفوع داوطلبانی که بعد از ابتلا به وبا مجددا مورد چالش قرار می‌گیرند، انجام شده است، نشان از وجود یک ایمنی قوی ضد باکتریایی دارد که مانع از زنده ماندن و رشد *ویبریو کلرا* در روده می‌شود.

هیچ راهی برای اثبات محافظت در برابر بیماری وبا در انسان وجود ندارد. به همین ترتیب، هیچ مدل حیوانی قابل اعتمادی وجود ندارد که بتواند برای اندازه‌گیری یا پیش‌بینی قدرت یک واکسن خوراکی وبا در انسان مورد استفاده قرار گیرد. آنتی بادی IgA ترشحی روده‌ای احتمالا بهترین علامت پیش‌بینی کننده محافظت است، با این حال، اندازه‌گیری این آنتی‌بادی در آزمایش‌های بالینی عملی نیست. اگر آنتی‌ژن از راه خوراکی تجویز شود، آنتی‌بادی‌های Vibriocidal سرم به عنوان نماینده پاسخ ایمنی روده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرند (۲۵). از آنجایی که اگر فردی قبلا در معرض باکتری وبا قرار گیرد، پاسخ‌های ویبریوسیدال تا اندازه‌ای در وی برانگیخته می‌شود، برای ارزیابی میزان ایمن‌شدن در افرادی که ساکن مناطق اندمیک وبا هستند، تیترهای پایه بالاتر در نظر گرفته می‌شود (۲۶). بنابراین، پاسخ‌های ویبریوسیدال نمی‌توانند جهت پیش‌بینی سطح حفاظت ارائه شده توسط واکسن‌ها مورد استفاده قرار گیرند. به علت عدم وجود یک نشانگر قابل اطمینان جهت محافظت در برابر وبا، ارزیابی واکسن‌های جدید نیاز به کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده دارد.

واکسن‌های خوراکی کشته شده

در طی سه دهه گذشته، تلاش‌های قابل توجهی برای توسعه OCVهای ایمن و موثر انجام شده است. ۶ واکسن کشته شده سلول کامل در حال حاضر وجود درد که در جدول ۱ شرح داده شده است.

واکسن دوکورال (Dukoral)

واکسن دوکورال (Crucell، Leiden، هلند) اولین واکسن کشته شده سلول کامل علیه وبا بود که در سطح بین‌المللی در سال ۱۹۹۱ مجوز مصرف گرفت. این واکسن، در دهه ۱۹۸۰ در سوئد ساخته شد و شامل زیرواحد B کلراتوکسین (CTB) به همراه باکتری *ویبریو کلرای* سروگروه O1 (ترکیبی از بیوتیپ‌های کلاسیک و El Tor، شامل هر دو سروتیپ اوگاوا و اینابا) که با حرارت یا فرمالین کشته شده‌اند، می‌باشد. جهت جلوگیری از تخریب مولکول CTB، که در برابر اسید حساس است، این واکسن به همراه بافر سدیم بی‌کربنات مصرف می‌شود. در ابتدا زیرواحد B این واکسن از CT تولید شده توسط یک سویه وحشی بدست می‌آمد و ایمنی‌زایی (Immunogenicity) و بی‌خطر بودن (Safety) این واکسن در آزمایشاتی که بر روی بزرگسالان و کودکان سالم در نواحی اندمیک (۲۳) و غیراندمیک (۲۷, ۲۸) انجام گرفت، نشان داده شد. از سال ۱۹۹۱، CTB طبیعی با CTB نوترکیب (rCTB) جایگزین شد که تولید آن آسان‌تر و ارزان‌تر بود. مطالعات نشان داد که واکسن تولید شده توسط فن‌آوری DNA نوترکیب موجب پاسخ ایمنی و مشخصات ایمنی مشابهی با واکسن ابتدایی می‌شود (۲۹). مطالعه اثربخشی این واکسن در سطح جمعیت و در افراد ۱۵-۲ سال و زنان بالای ۱۵ سال در بنگلادش انجام شده است (۱۹, ۳۰). نتایج نشان داده است که اگرچه اثر محافظتی (Protective efficiency) در بزرگسالان و کودکان بالای ۵ سال، برای ۲ سال پایدار بود. اما این زمان برای کودکان ۲ تا ۵ ساله فقط ۶ ماه بود که نشان می‌داد دوزهای بیشتری در این گروه سنی باید مورد استفاده قرار گیرد. میزان اثربخشی در برابر وبای ناشی از بیوتیپ کلاسیک در مقایسه با بیوتیپ El Tor به طور قابل ملاحظه‌ای بالاتر است (۳۱).

با توجه به پایین بودن اثربخشی این واکسن در کودکان بنگلادشی در سن ۵-۲ سالگی، استفاده از ویتامین A و روی برای بهبود پاسخ ایمنی به واکسن انجام شد. مکمل روی، موجب افزایش ۴۳ درصدی تعداد کودکانی شد که بعد از دریافت دوز اول پاسخ ایمنی ویبریوسیدال در آنها دیده شد (۳۲). البته این که آیا افزایش پاسخ ایمنی متعاقب تجویز واکسن با مکمل روی به افزایش محافظت در مقابل بیماری وبا هم می‌انجامد یا خیر، هنوز بدون جواب باقی مانده است.

مطالعاتی که پس از دریافت مجوز واکسن حاوی CTB نوترکیب انجام شده از ایمنی‌زایی و بی‌خطر بودن این واکسن، از جمله در افراد مبتلا به HIV حکایت دارد. یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده برای ارزیابی اثربخشی واکسن در افراد آلوده به HIV وجود ندارد. در شهر بیرا در کشور موزامبیک، که سروپری-والنس HIV در آن حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد می‌باشد، میزان اثربخشی واکسن با استفاده از طرح کنترل موردی علیه وبا در مراکز درمان وبا ۷۸ درصد و بعد از واکسیناسیون دسته جمعی در طی یک دوره شیوع وبا که به مدت ۵ ماه طول کشید، ۸۹ درصد برآورد شد (۳۳). بنابراین، این واکسن احتمالا در افرادی که مبتلا به HIV هستند، از ابتلا به وبا جلوگیری می‌کند.

واکسن دوکورال در برابر بیماری وبای ایجاد شده از سروگروه O139 یا سایر گونه‌های *ویبریو* محافظت نمی‌کند. همچنین در کودکان زیر دو سال نیز قادر به ایجاد حفاظت نیست. به علاوه به دلیل هزینه بالای تولید آن، مدت زمان محدود حفاظت و مسائل مربوط به لجستیک آن، این واکسن به طور معمول برای استفاده وسیع در سطح بهداشت عمومی مورد استفاده قرار نگرفته است.

واکسن سلول کامل کشته شده ORC-vax (یک ظرفیتی و دو ظرفیتی)

با توجه به نتایج مثبت واکسن دوکورال در بنگلادش، دانشمندان ویتنامی به فکر توسعه یک واکسن مشابه برای استفاده در ویتنام افتادند. پس از انتقال تکنولوژی توسط دانشمندان سوئدی، دانشمندان در موسسه ملی بهداشت و اپیدمیولوژی ملی ویتنام یک واکسن خوراکی کشته شده حاوی سلولهای *ویبریو کلرای* O1 بدون زیر واحد B تولید کردند. این واکسن در شهر Hue مورد کارآزمایی بالینی قرار گرفت. در طی شیوع وبای ناشی از *ویبریو کلرای* O1 El Tor Ogawa که طی ۸ تا ۱۰ ماه پس از واکسیناسیون اتفاق افتاد، کارایی واکسن در ۶۶ درصد افراد بالای ۱ سال به اثبات رسید. با این‌حال، هیچ گونه مخافظتی در کودکان زیر یک سال دیده نشد (۳۴). در سال ۱۹۹۲، پس از ظهور *ویبریو کلرای* O139 در هند و بنگلادش، این واکسن اصلاح شده و سلول‌های کشته شده *ویبریو کلرای* O139 نیز به آن وارد شد. نشان داده شد که این واکسن دو ظرفیتی در کودکان و بزرگسالان در ویتنام ایمنی زایی ایجاد کرده و بی‌خطر می‌باشد (۳۵) و ۳ تا ۵ سال پس از واکسیناسیون ۵۰ درصد محفاظت در برابر وبا را تأمین می‌کند (۳۶).

از سال ۱۹۹۷ این واکسن به طور گسترده‌ای در ویتنام استفاده می‌شود و بخشی از برنامه ملی گسترش ایمن‌سازی است که بر اساس آن واکسن به کودکان ۲ تا ۵ ساله ساکن مناطقی که ریسک ابتلا به وبا در آنها بالاست داده می‌شود. علاوه بر این، به هنگام شیوع وبا این واکسن به عنوان یک عامل پیشگیرانه مورد استفاده قرار می‌گیرد (۳۷). در طول شیوع بیماری وبا ۲۰۰۸-۲۰۰۷ در ویتنام، واکسن به ساکنان دو ناحیه در هانوی (پایتخت ویتنام) داده شد. کارایی محافظتی این واکسن در برابر وبا در این مطالعه ۷۶ درصد برآورد شد. این موضوع نشان می‌دهد که این واکسن حتی

پس از آغاز شیوع بیماری نیز نقش محافظتی دارد.

این واکسن مجوز تولید محلی دارد و توسط شرکت تولید واکسن و فراورده‌های زیستی VaBiotech (هانوی، ویتنام) به عنوان ORC-Vax تولید می‌شود و دارای مزیت‌های زیر است. از آنجایی که واکسن دو ظرفیتی حاوی سلول‌های کامل کشته شده از هر دو سروگروهO1 و O139 است می‌تواند علیه هر دو سروگروه ایمنی ایجاد کند. چون این واکسن فاقد rCTB می‌باشد، بافر خوراکی لازم ندارد و این امر باعث ساده‌تر شدن مصرف آن می‌شود. علاوه بر این، تکنولوژی تولید آن بسیار ساده است و می‌تواند به راحتی به تولید کنندگان واکسن دیگر کشورهای در حال توسعه منتقل شود. از آنجا که سازمان بهداشت جهانی (WHO)، آژانس تنظیم مقررات ملی ویتنام را به رسمیت نمی‌شناسد، بنابراین واکسن‌هایی که در ویتنام تولید می‌شوند، نمی‌توانند مجوز WHO را دریافت کنند. از آنجا که خرید واکسن توسط واحدهای سازمان ملل متحد مانند صندوق کودکان سازمان ملل (یونیسف) نیاز به مجوز WHO دارد، این واکسن برای تطابق با استانداردهای بین‌المللی اصلاح شد (۳۸) و تکنولوژی تولید آن در سال ۲۰۰۹ به شرکت Shantha Biotechnics (حیدرآباد، هند) منتقل شد.

واکسن دوظرفیتی سلول کامل اصلاح شده Shanchol / mORC-Vax (Modified mORC-Vax)

واکسن اصلاح شده در آزمایشات بررسی ایمنی‌زایی و بی‌خطر بودن در میان بزرگسالان ۴۰-۱۸ ساله در ویتنام مورد آزمایش قرار گرفت و مشخص شد که این واکسن بی‌خطر بوده و در دریافت-کنندگان واکسن، تیتر ویبریوسیدال بالایی علیه *ویبریو کلرا*های O1 و O139، به ترتیب ۹۱ و ۱۱ درصد، ایجاد می‌کند (۳۸). ممکن است افزایش کمتر از حد انتظار در تیتر ویبریوسیدال علیه سروگروه O139 به علت وجود تیترهای پایه بالاتر برای این سروگروه، تفاوت‌های متدولوژیکی در آزمایش مورد استفاده برای O139 یا به دلیل حضور پلی ساکاریدهای کپسولی در *ویبریو کلرای* O139 باشد که ممکن است با پاسخ ایمنی و تشخیص آنتی‌بادی‌های ویبریوسیدال سرم دخالت کند. در نهایت، در حالی که آنتی‌بادی‌های ویبریوسیدال به عنوان پیش‌بینی کننده محافظت در برابر *ویبریو کلرای* O1 مورد استفاده قرار گرفته است، کاربرد آنها در پیش‌بینی محافظت در برابر سروگروه O139 مورد بحث است (۳۸). این واکسن تحت آزمایشات فازهای II و III در کلکته، هند قرار گرفت (در ادامه به آن اشاره می‌شود) و در ماه فوریه ۲۰۰۹ به عنوان mORC-vax مجوز استفاده دریافت کرد.

برای بین‌المللی کردن واکسن دوظرفیتی جدید، آزمایشات بالینی در هند برای به دست آوردن مجوز از مراجع قانونی در هند، که توسط سازمان جهانی بهداشت به رسمیت شناخته می‌شوند، انجام شد. گرفتن مجوز در هند به واکسن این اجازه را می‌داد که توسط WHO ارزیابی شود. آزمایشات مرحله دوم در هند، ایمنی زا بودن و بی‌خطر بودن این واکسن را در میان بزرگسالان و کودکان تایید کرد و تیتر ویبریوسیدال سرمی را در ۵۳ درصد از بزرگسالان و ۸۰ درصد از کودکان نشان داد. همانند ویتنام، پاسخ‌های ایمنی کمتری نسبت به ویبریو کلرای O139 مشاهده شد. پس از انجام یک مطالعه بزرگ تصادفی در کلکته، هند، با یک جمعیت آزمایشی از ۷۷۴،۱۰۷ نفر با سن ۱ سال و بالاتر (۳۹, ۴۰) اثربخشی این واکسن پس از تجویز یک رژیم دوگانه به فاصله ۱۴ روز برآورد شد. نتایج نشان داد که در در همه گروه‌های سنی بالای ۲ سال ۶۷ درصد محافظت کنندگی ایجاد می‌شود که در ۶۵ درصد موارد تا ۵ سال پس از واکسیناسیون محافظت باقی می‌ماند.

در فوریه ۲۰۰۹ این واکسن در هند به عنوان شانکول (Shantha Biotechnics، حیدرآباد، هند) مجوز گرفت و WHO در ماه نوامبر سال ۲۰۱۱ آن را تایید کرد. مطالعات ایمنی زایی و ایمن‌بودن در بنگلادش انجام شد که نتایج مشابهی را در مقایسه با آنچه در کلکته دیده شد، به دست داد. در تمام گروه‌های سنی، پاسخ‌های آنتی بادی IgA علیه LPS باکتری *ویبریو کلرای* O1 Inaba در بین دریافت کنندگان واکسن تشخیص داده شد (۴۱).

توصیه کنونی برای تجویز این واکسن کشته شده دوظرفیتی یک رژیم دوگانه برای افراد ۱ سال به بالا است و نیازی به بافر خوراکی ندارد. در حال حاضر، تکرار واکسن هر ۲ سال یک بار توصیه می‌شود، اما داده هایی وجود دارد که نشان می‌دهد پس از ۵ سال پایش، حداقل در میان افراد ۵ سال و بالاتر، محافظت وجود دارد (۴۰).

سه مورد از مزایای اصلی این واکسن عبارتند از قیمت پایین آن، عدم نیاز به بافر، کاهش مشکلات لجستیکی مربوط به آن. همانطور که در کمپین‌های واکسیناسیون اخیر در بنگلادش، هند، هائیتی، سودان جنوبی، اتیوپی و گینه نشان داده شده است، این واکسن در کنترل OCV بسیار موثر می‌باشد (۴۲).

یوویکول Euvichol

یوویکول یک واکسن مایع خوراکی علیه وبا است که حاوی *ویبریو کلرا*های دو سروگروه O1 و O139 می‌باشد که توسط گرما یا فرمالین غیرفعال شده‌اند. این واکسن توسط شرکت EuBiologics کره و با همکاری موسسه بین المللی واکسن (IVI) توسعه داده شد. این واکسن شرایط WHO برای واکسن-های وبا را دارا می‌باشد. متعاقب تجویز یوویکول هیچ علامت غیر طبیعی مانند درد، ادم و یا بثورات در بدن ایجاد نمی‌شود و ایمن بودن و ایمنی‌زا بودن آن نیز طی آزمایشات مختلف به اثبات رسیده است (۴۳, ۴۴). این واکسن بدون هیچ بافری استفاده می‌شود و با قیمت ارزان عرضه می‌گردد. یوویکول از سال ۲۰۱۶ در سراسر

جهان عرضه می‌شود. هم اکنون این محصول در ظرف‌های پلاستیکی یکبار مصرف، که برای ذخیره‌سازی و حمل و نقل راحت‌تر است، عرضه می‌شود و Euvichol-Plus نام دارد. اخیرا یوویکول-پلاس نیز از سازمان بهداشت جهانی مجوز مصرف دریافت کرده است.

اوراوکس (Oravacs)

اوراوکس که توسط شرکت Shanghai United Cell Biotechnology (شانگهای، چین) ساخته می‌شود، تنها در چین و فیلیپین اجازه مصرف دارد. این واکسن به صورت کپسول عرضه می‌شود. محتویات آن عبارتند از زیرواحد B کلراتوکسین (CTB) (1mg) و 5×10^{10} باکتری کشته شده *ویبریو کلرای* O1. به لحاظ شیمیایی تقریبا با واکسن دوکورال یکسان است. مدل‌های حیوانی (۴۵) و اطلاعات بی‌خطر بودن و ایمنی‌زایی (۴۶) انجام شده و به زبان چینی موجود است، اما هیچ ارزیابی اثربخشی در حال حاضر در دسترس نیست.

واکسن کوبایی کشته شده *V. Cholerae* C7258

این واکسن کشته شده که توسط Finlay Institute کوبا ساخته شده است، به دلیل اینکه برای انتقال نیاز به زنجیره سرد ندارد، توجهات زیادی را به خود جلب کرده است. سویه استفاده شده در این واکسن، *ویبریو کلرای* O1 بیوتیپ El Tor سروتیپ اگاوا می‌باشد که با حرارت کشته می‌شود. سپس باکتری‌های کشته شده با استفاده از پلیمر روده‌ای LC به صورت میکروپارتیکل‌های حدود ۳ نانومتری در می‌آیند تا بتوانند بدون تخریب شدن از معده عبور کنند. نتایج آزمایشگاهی انجام شده بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که تیتر آنتی‌بادی ویبریوسیدال در سرم آنها بالا می‌رود (۴۷). به علاوه، آزمایشات حیوانی نشان می‌دهد که این واکسن بی‌خطر می‌باشد (۴۸). با این‌حال هنوز گزارشی از مطالعات انسانی در مورد این واکسن منتشر نشده است.

واکسن‌های زنده خوراکی وبا

علاوه بر واکسن‌های خوراکی کشته شده، واکسن‌های خوراکی زنده تخفیف حدت یافته نیز علیه وبا ساخته شده‌اند و در بعضی از کشورها مورد استفاده قرار می‌گیرند (جدول ۱). اگرچه هنوز هیچ کدام از این واکسن‌ها توسط WHO تایید نشده‌اند، اما اثربخشی و کارایی آن‌ها با انجام کارآزمایی‌های بالینی تایید شده است. سویه‌های مورد استفاده در این واکسن‌ها عمدتا با حذف عناصر ژنتیکی دخیل در ساختن کلرا توکسین ایجاد می‌شوند.

وکس‌کورا (Vaxchora)

وکس‌کورا که توسط شرکت PaxVax (امریکا) تولید می‌شود، اولین واکسن تایید شده توسط اداره غذا و داروی آمریکا (FDA) برای پیشگیری از وبا است. این واکسن برای ایمن‌سازی فعال در برابر بیماری وبا ناشی از باکتری *ویبریو کلرای* O1 اهمیت دارد و برای محافظت در برابر O139 یا دیگر سروگروه‌های غیر O1 ارائه نمی‌شود. این واکسن برای استفاده در افراد ۶۴-۱۸ ساله که به مناطق اندمیک وبا سفر می‌کنند، مورد استفاده قرار می‌گیرد.

وکس‌کورا تنها از طریق دهان تجویز می‌شود. یک دوز از آن باید حداقل ۱۰ روز قبل از قرار گرفتن در معرض وبا یا سفر به مناطق آندمیک مورد استفاده قرار گیرد. این واکسن به صورت دو بسته، یک بسته که شامل جزء فعال است و بسته دیگر که شامل بافر است، عرضه می‌شود. هر دو جزء باید به صورت یخزده (بین ۲۵- تا ۱۵- درجه سانتی‌گراد) ذخیره شوند. جزء فعال این واکسن حاوی CFU 2×10^{9} تا 4×10^{8} از باکتری *ویبریو کلرای* O1، بیوتیپ کلاسیک، سروتیپ اینابا سویه CVD 103-HgR است.

اثربخشی و اثرات جانبی ناشی از وکس‌کورا طی چندین مطالعه بالینی تصادفی و کنترل شده بررسی شده است (۴۹،۵۰). مطالعات نشان داده‌اند که این واکسن تا ۹۰ روز پس از واکسیناسیون در برابر وبا بسیار موثر است. هیچ مطالعه‌ای برای نشان‌دادن اثربخشی بعد از ۹۰ روز انجام نشده است. ارزیابی اثرات جانبی وکس‌کورا، شامل خستگی، سردرد، درد شکمی، تهوع / استفراغ، کمبود اشتها و اسهال، در ۱۰ روز، ۹۰ روز و شش ماه پس از واکسیناسیون نشان داد که در طول دوره مطالعه هیچ عوارض جانبی قابل توجهی در افراد ایجاد نمی‌شود (۵۱).

کلراگارد (پرو-۱۵) (Choleragarde)

کلراگارد یا پرو-۱۵ یک واکسن زنده تخفیف حدت یافته علیه وبا است که از یک سویه باکتری *ویبریو کلرا* O1 بیوتایپ El Tor و سروتیپ اینابا با حذف عناصر ژنتیکی کلراتوکسین و با وارد کردن مجدد ژن سازنده زیر واحد B این توکسین (*ctxB*) در آن حاصل شده است (۵۲). در آزمایشات فیزیولوژیک فازهای I و II برای ایمنی‌زایی و بی‌خطری آن در گروه‌های سنی مختلف در آمریکا و بنگلادش مورد بررسی قرار گرفته و نشان داده شده است که در دوزهای CFU 1×10^{7} تا 1×10^{9} بی‌خطر بوده و ایمنی‌زایی مناسبی دارد (۵۳). نتایج مطالعات بر روی اثر بخشی و ایمن‌بودن این واکسن در مبتلایان به ایدز در تایلند نشان داد که این واکسن در این افراد ایمنی مناسب ایجاد کرده و مشکلی را برای آنها ایجاد نمی‌کند (۵۴).

واکسن کوبایی زنده *V. cholerae* 638

واکسن ۶۳۸ *Vibrio cholerae* (بیوتایپ El Tor، سروتیپ Ogawa) با حذف کل CT CTXΦ از *V. cholerae* 01 El Tor Ogawa strain C7258 ساخته شده است (۵۵). از آنجایی که هیچ مدل حیوانی برای وبا وجود ندارد، برای نشان دادن ایمن بودن و ایمنی‌زایی سویه ۶۳۸، در خلال سال‌های ۱۹۹۷

تا ۲۰۰۱، ۱۴ آزمایش بالینی در بزرگسالان سالم در کوبا انجام شد. هیچ واکنش ناخواسته‌ای در داوطلبان واکسینه شده با سویه ۶۳۸ مشاهده نشد. چهار نفر از ۴۲ داوطلب که واکسن را دریافت کرده بودند (حدود ۱۰ درصد) و یکی از ۱۴ نفر که پلاسبو را دریافت کردند (حدود ۷ درصد)، مدفوع شل داشتند. سویه واکسن از مدفوع ۳۷ نفر از ۴۲ داوطلب (۸۸ درصد از داوطلبان) قابل بازیافت بود. در ۸۲٪ -۷۱٪ از افرادی که CFU $۱۰^{۷}$ × ۴ تا $۱۰^{۹}$ × ۲ از *V. cholerae* 638 دریافت کردند، آنتی‌بادی ویبریوسیدال سرمی دیده شد و پاسخ‌های آنتی‌بادی IgA مخاطی ضد LPS اگاوا در ۸۵ تا ۱۰۰ درصد آنها مشاهده گردید.

جدول ۱. واکسنهای خوراکی سلول کامل کشته شده و تخفیف حدت یافته که مجوز بین المللی یا منطقه ای دارند و تجاری‌سازی شده‌اند.

ویژگی واکسن	جزء فعال	شرکت سازنده	ذخیره-سازی	سن تجویز	مجوز WHO	فرمولاسیون	دوز تجویز	کارایی	مدت زمان محافظت
دوکورال	*Vibrio Cholera*+ زیرواحد B کلرا توکسین	Crucell هلند	زنجیره سرد (+2 – +8 °C)	افراد بالای دو سال	دارد	مایع	افراد بالای شش سال دو دوز و افراد بین ۲ تا ۶ سال سه دوز به فاصله ۱ هفته		برای افراد بزرگتر از ۵ سال، ۲ سال و برای کودکان ۲ تا ۵ سال، ۶ ماه
شانکول	*V. cholerae* O1 and O139	Shantha Biotechnics هند	زنجیره سرد (۲ تا ۸ درجه سانتی-گراد)	افراد بالای یک سال	دارد	مایع	دو دوز به فاصله ۲ هفته برای تمامی گروه‌های سنی	۵۸٪	حداقل ۳ سال
یوویکول	*V. cholerae* O1 and O139	EuBiologics Co. کره جنوبی	زنجیره سرد (۲ تا ۸ درجه سانتی-گراد)	افراد بالای یک سال	دارد	مایع	دو دوز به فاصله ۲ هفته برای تمامی گروه‌های سنی	۵۸٪	حداقل ۳ سال
اوراوکس	*Vibrio Cholera*+ زیرواحد B کلرا توکسین	Shanghai United Cell Biotechnology چین	زنجیره سرد (۲ تا ۸ درجه سانتی-گراد)	افراد بالای یازده سال	ندارد	کپسول خوراکی	سه کپسول در روزهای اول، هفتم و بیست و هشتم (در هر روز یک کپسول)	۵۵٪	۶ ماه
وکس-کورا	باکتری *ویبریو کلرای* O1، بیوتیپ کلاسیک، سروتیپ اینابا	شرکت PaxVax امریکا	به صورت منجمد (۱۵- تا ۲۵- درجه سانتی-گراد)	افراد ۱۸-۶۴ ساله	ندارد	مایع	یک دوز از آن باید حداقل ۱۰ روز قبل از قرار گرفتن در معرض وبا یا سفر به مناطق آندمیک مورد استفاده قرار گیرد	۸۰ درصد	تا ۹۰ روز پس از واکسیناسیون
کلراگارد (پرو-۱۵)	باکتری *ویبریو کلرا* O1 بیوتایپ El Tor سروتیپ اینابا	CholeraGarde-Avant Immunotherapeutics, Inc. امریکا	زنجیره سرد (۲ تا ۸ درجه سانتی-گراد)	افراد بالای ۹ ماه	ندارد	مایع	یک دوز	۸۰ درصد	

ایمنی جمعی (محافظت غیر مستقیم) متعاقب مصون-سازی علیه وبا

ایمنی جمعی (Herd Immunity) (که اثر جمعی (Herd Effect) یا ایمنی جمعیتی (Population Immunity) نیز نامیده می‌شود) یک نوع محافظت غیرمستقیم در برابر بیماری‌های عفونی است. وقتی درصد زیادی از افراد یک جمعیت به یک عفونت متبلا شوند و سپس بهبود یابند، شیوع بیماری در افرادی که واکسن را دریافت نکرده‌اند نیز کاهش می‌یابد (۵۶).

علاوه بر فراهم نمودن مصون‌سازی مستقیم کسانی که واکسن دوکورال را دریافت کرده‌اند، این واکسن حفاظت غیرمستقیم را به افراد دیگر در جامعه اعطا می‌کند (۵۷). بررسی مجدد داده‌های یک ساله از مطالعه اثربخشی واکسن دوکورال در بنگلادش نشان داد که در مناطقی که بعضی از افراد واکسن وبا را دریافت کرده‌اند، در افراد واکسینه نشده آن منطقه نیز سطح بالایی از محافظت در برابر وبا دیده می‌شود (۵۸). یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد که افزایش استفاده از واکسن‌های وبا با ایجاد

محافظت مستقیم و غیرمستقیم برای افراد واکسینه شده و واکسینه نشده، تاثیر عمده ای بر ابتلا به این بیماری در محیط‌های اندمیک دارد. بر اساس این نتایج، یک مطالعه برای تأیید اینکه آیا ایمنی جمعی در جمعیت‌های دیگر نیز دیده می‌شود، انجام شد. هر دو اثر مستقیم و غیرمستقیم واکسن پس از واکسیناسیون خوراکی وبا در Zanzibar، یک مجمع الجزایر که در سواحل شرقی آفریقا واقع شده است و چندین شیوع بیماری وبا را تجربه کرده است، نشان داده شده است (۵۹). در این جمعیت که در معرض ریسک بالایی از وبا قرار دارد، متعاقب واکسیناسیون بعضی افراد علیه وبا، میزان ابتلا به بیماری‌های گوارشی در بین افرادی که واکسن را دریافت نکرده بودند نیز به میزان قابل توجهی کاهش یافت. همچنین در یک کارآزمایی بالینی که متعاقب تجویز واکسن شانکول در کلکته انجام شد، نشان داد که همانند واکسن دوکورال این واکسن هم می‌تواند تا ۳ سال پس از واکسیناسیون محافظت غیرمستقیم ایجاد کند (۶۰).

نتیجه‌گیری

اثربخشی و کارایی واکسن‌های سلول کامل وبا به اثبات رسیده است. این واکسن‌های نسل اول که به صورت خوراکی تجویز می‌شوند ایمنی‌زایی بالایی داشته و محافظت مناسبی را در برابر این بیماری ایجاد می‌کنند. واکسن‌های کشته شده به آسانی تهیه می‌شوند و بعضی از آنها نیاز به هیچ‌گونه بافری جهت مصرف ندارند. به علاوه، بی‌خطری و اثربخشی آنها در کودکان، سالمندان، افراد دارای سیستم ایمنی ضعیف شده (مانند مبتلایان به ایدز) نیز به اثبات رسیده است. تنها مشکل این واکسن‌ها نیاز به تجویز بیش از یک دوز واکسن جهت ایجاد مصونیت در فرد است. واکسن‌های زنده تخفیف حدت یافته به موازات واکسن‌های کشته شده توسعه پیدا کرده‌اند و بعضی از آنها در بعضی از کشورها مجوز مصرف دریافت داشته‌اند. با این‌حال به دلیل مشکلاتی که برای همه واکسن‌های زنده وجود دارد، از جمله امکان بدست آوردن مجدد قدرت بیماری‌زایی، تا کنون هیچ واکسن زنده‌ای علیه وبا توسط WHO مورد تایید قرار نگرفته است. با این‌وجود، به دلیل اثربخشی بالاتر و نیز تجویز تنها یک دوز واکسن جهت مصون‌سازی، این واکسن‌ها از اهمیت بسیار زیادی برخوردار هستند. توصیه سازمان بهداشت جهانی در مورد استفاده از واکسن‌های خوراکی وبا انگیزه مهمی برای استفاده بیشتر از این واکسن‌ها در کنترل بیماری وبا در مناطق اندمیک و نیز اپیدمی‌های وبا است. در دسترس بودن یک واکسن خوراکی ایمن، موثر و مقرون به صرفه که بتواند در مناطق کم‌درآمد استفاده شود و در عین حال تلاش برای ساختن واکسن‌های جدیدتر که علاوه بر مشخصات مطلوب بالا، جهت مصون‌سازی نیاز به تنها یک دوز مصرف داشته باشند، در جلوگیری از وبا بسیار اهمیت دارد.

تشکر و قدردانی: از همه اساتیدی که در غنای مطالب حاضر یاری‌رسان بودند، نهایت تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Jutla A, Whitcombe E, Hasan N, Haley B, Akanda A, Huq A, et al. Environmental factors influencing epidemic cholera. Am J Trop Med Hyg 2013;89:597-607. doi:10.4269/ajtmh.12-0721
2. Jutla A, Khan R, Colwell R. Natural Disasters and Cholera Outbreaks: Current Understanding and Future Outlook. Curr Environ Health Rep 2017;4:99-107. doi:10.1007/s40572-017-0132-5
3. Kim JH, Mogasale V, Burgess C, Wierzba TF. Impact of oral cholera vaccines in cholera-endemic countries: A mathematical modeling study. Vaccine 2016;34:2113-20. doi:10.1016/j.vaccine.2016.03.004
4. Chowdhury FR, Nur Z, Hassan N, von Seidlein L, Dunachie S. Pandemics, pathogenicity and changing molecular epidemiology of cholera in the era of global warming. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2017;16:10. doi:10.1186/s12941-017-0185-1
5. Smith GD. Commentary: Behind the Broad Street pump: aetiology, epidemiology and prevention of cholera in mid-19th century Britain. International Journ of Epidemiology, 2002. 31(5): 920-932. doi:10.1093/ije/31.5.920
6. Bentivoglio M, Pacini a determined observer. Brain research bulletin, 1995. 38(2): 161-165. doi:10.1016/0361-9230(95)00083-Q
7. Charles RC, Hilaire IJ, Mayo-Smith LM, Teng JE, Jerome JG, Franke MF, et al. Immunogenicity of a killed bivalent (O1 and O139) whole cell oral cholera vaccine, Shanchol, in Haiti. PLoS Negl Trop Dis 2014; 8:e2828. doi:10.1371/journal.pntd.0002828
8. Sack DA, Sack RB, Nair GB, and Siddique AK. Cholera. Lancet, 2004. 363: 223-233. doi:10.1016/S0140-6736(03)15328-7
9. Organization WH. The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers (4th revision). 2005. Geneva: World Health Organization, 2010.
10. Organization WH. Cholera vaccines: WHO position paper. Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2010. 85(13): 117-128.

11. Saha A, Khan A, Salma U, Jahan N, Bhuiyan TR, Chowdhury F, et al. The oral cholera vaccine Shanchol when stored at elevated temperatures maintains the safety and immunogenicity profile in Bangladeshi participants. Vaccine 2016;34:1551-8. doi:10.1016/j.vaccine.2016.02.020
12. Nategh H. The socio-economic impact of cholera in Qajar. J the Faculty of Literature and Humanities, University of Tehran 1976. 1(2)
13. Azizi MH, Azizi F. History of Cholera Outbreaks in Iran during the 19th and 20th Centuries. Middle East J digestive diseases, 2010. 2(1): 51.
14. Ataei R, Tavana A, Ghorbani G. An analysis of recent cholera epidemic in Iran. J Mil Med, 2005. 7: 49-56.
15. Patel P, Puli S. Lyme disease: ecological and epidemiological factors influencing increased global transmission. J Prev Complement Med. 2024; 3(1): 41-49. doi: 10.22034/ncm.2023.418398.1135
16. Mukerjee S. Preliminary studies on the development of a live oral vaccine for anti-cholera immunization. Bulletin of the World Health Organization, 1963. 29(6): 753.
17. Chowdhury F, Mather AE, Begum YA, Asaduzzaman M, Baby N, Sharmin S, et al. Vibrio cholerae Serogroup O139: Isolation from Cholera patients and asymptomatic household family members in Bangladesh between 2013 and 2014. PLoS Negl Trop Dis 2015;9: e0004183. doi:10.1371/journal.pntd.0004183
18. Kanungo S, Desai SN, Nandy RK, Bhattacharya MK, Kim DR, Sinha A, et al. Flexibility of oral cholera vaccine dosing-a randomized controlled trial measuring immune responses following alternative vaccination schedules in a cholera hyper-endemic zone. PLoS Negl Trop Dis 2015;9:e0003574. doi:10.1371/journal.pntd.0003574
19. Baik YO, Choi SK, Kim JW, Yang JS, Kim IY, Kim CW, et al. Safety and immunogenicity assessment of an oral cholera vaccine through phase I clinical trial in Korea. J Korean Med Sci 2014;29:494-501. doi:10.3346/jkms.2014.29.4.494
20. Charles RC, Hilaire IJ, Mayo-Smith LM, Teng JE, Jerome JG, Franke MF, et al. Immunogenicity of a killed bivalent (O1 and O139) whole cell oral cholera vaccine, Shanchol, in Haiti. PLoS Negl Trop Dis 2014; 8:e2828. doi:10.1371/journal.pntd.0002828
21. Saha A, Khan A, Salma U, Jahan N, Bhuiyan TR, Chowdhury F, et al. The oral cholera vaccine Shanchol when stored at elevated temperatures maintains the safety and immunogenicity profile in Bangladeshi participants. Vaccine 2016;34:1551-8. doi:10.1016/j.vaccine.2016.02.020
22. Ali M, et al. Natural cholera infection-derived immunity in an endemic setting. J Infectious Diseases, 2011. 204(6): 912-918. doi:10.1093/infdis/jir416
23. Svennerholm AM, et al., Mucosal antitoxic and antibacterial immunity after cholera disease and after immunization with a combined B subunit-whole cell vaccine. J infectious diseases, 1984. 149(6): 884-993. doi:10.1093/infdis/149.6.884
24. Clemens J, et al. New-generation vaccines against cholera. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology, 2011. 8(12): 701. doi:10.1038/nrgastro.2011.174
25. Organization WH. Guidelines for the production and control of inactivated oral cholera vaccines. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2004.
26. Mahalanabis D, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the bivalent killed, whole-cell, oral cholera vaccine in adults and children in a cholera endemic area in Kolkata, India. PLoS One, 2008. 3(6): e2323. doi:10.1371/journal.pone.0002323
27. Jertborn M, Svennerholm AM, Holmgren J. Gut mucosal, salivary and serum antitoxic and antibacterial antibody responses in Swedes after oral immunization with B subunit-whole cell cholera vaccine. International Archives of Allergy and Immunology, 1984. 75(1): 38-43. doi:10.1159/000233587
28. Jertborn M, Svennerholm A, Holmgren J. Saliva, breast milk, and serum antibody responses as indirect measures of intestinal immunity after oral cholera vaccination or natural disease. J clinical microbiology, 1986. 24(2): 203-209. doi:10.1128/jcm.24.2.203-209.1986
29. Concha-Eastman A, et al. Safety and immunogenicity of oral killed whole cell recombinant B subunit cholera vaccine in Barranquilla, Colombia. 1995.
30. Van Loon F, et al. Field trial of inactivated oral cholera vaccines in Bangladesh: results from 5 years of follow-u Vaccine, 1996. 14(2): 162-166. doi:10.1016/0264-410X(95)00122-H
31. Chen WH, Cohen MB, Kirkpatrick BD, Brady RC, Galloway D, Gurwith M, et al. Single-dose Live Oral Cholera Vaccine CVD 103-HgR Protects Against Human Experimental Infection With Vibrio cholerae O1 El Tor. Clin Infect Dis 2016;62:1329-35. doi:10.1093/cid/ciw145
32. Albert MJ, et al. Supplementation with zinc, but not vitamin A, improves seroconversion to vibriocidal antibody in children given an oral cholera vaccine. The J infectious diseases, 2003. 187(6): 909-913. doi:10.1086/368132
33. Lucas ME, et al. Effectiveness of mass oral cholera vaccination in Beira, Mozambique. New England J Medicine, 2005. 352(8): 757-767. doi:10.1056/NEJMoa043323
34. Trach D, et al. Field trial of a locally produced, killed, oral cholera vaccine in Vietnam. The

Lancet, 1997. 349(9047): 231-235. doi:10.1016/S0140-6736(96)06107-7
35. Trach DD, et al. Investigations into the safety and immunogenicity of a killed oral cholera vaccine developed in Viet Nam. Bulletin of the World Health Organization, 2002. 80: 2-8.
36. Thiem VD, et al. Long-term effectiveness against cholera of oral killed whole-cell vaccine produced in Vietnam. Vaccine, 2006. 24(20): 4297-4303. doi:10.1016/j.vaccine.2006.03.008
37. Khiem HB, et al. Mass psychogenic illness following oral cholera immunization in Ca Mau City, Vietnam. Vaccine, 2003. 21(31): 4527-4531. doi:10.1016/S0264-410X(03)00498-5
38. Anh DD, et al. Safety and immunogenicity of a reformulated Vietnamese bivalent killed, whole-cell, oral cholera vaccine in adults. Vaccine, 2007. 25(6): 1149-1155. doi:10.1016/j.vaccine.2006.09.049
39. Sur D, et al. Efficacy and safety of a modified killed-whole-cell oral cholera vaccine in India: an interim analysis of a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet, 2009. 374(9702): 1694-1702. doi:10.1016/S0140-6736(09)61297-6
40. Bhattacharya SK, et al. 5 year efficacy of a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine in Kolkata, India: a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet infectious diseases, 2013. 13(12): 1050-1056. doi:10.1016/S1473-3099(13)70273-1
41. Saha A, et al. Safety and immunogenicity study of a killed bivalent (O1 and O139) whole-cell oral cholera vaccine Shanchol, in Bangladeshi adults and children as young as 1 year of age. Vaccine, 2011. 29(46): 8285-8292. doi:10.1016/j.vaccine.2011.08.108
42. Martin S, et al. Post-licensure deployment of oral cholera vaccines: a systematic review. Bulletin of the World Health Organization, 2014. 92: 881-893. doi:10.2471/BLT.14.139949
43. Russo P, et al. A randomized, observer-blinded, equivalence trial comparing two variations of Euvichol®, a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine, in healthy adults and children in the Philippines. Vaccine, 2018. doi:10.1016/j.vaccine.2018.05.102
44. Desai SN, et al. A second affordable oral cholera vaccine: implications for the global vaccine stockpile. The Lancet Global Health, 2016. 4(4): e223-e224. doi:10.1016/S2214-109X(16)00037-1
45. Abolfathiniya A, Fasihi-ramandi M, Tabanejad Z. Investigation of Niosomes for use as brucellosis vaccine. Novel Clin Med 2023; 2(2): 75-81. doi: 10.22034/ncm.2023.383601.1072
46. Chen Q, Yu S, Wang Y. Community trial for safety and immunogenicity of oral-administered lyophilized rBS-WC cholera vaccine. Zhonghua yu fang yi xue za zhi Chinese J preventive medicine., 1996. 30(6): 330-333.
47. Esquisabel A, et al. A new oral vaccine candidate based on the microencapsulation by spray-drying of inactivated Vibrio cholerae. Vaccine, 2011. 29(34): 5758-5764. doi:10.1016/j.vaccine.2011.05.098
48. López Y, et al. Repeated dose toxicity study of Vibrio cholerae-loaded gastro-resistant microparticles. J microencapsulation, 2014. 31(1): 86-92. doi:10.3109/02652048.2013.808278
49. Chen WH, et al. Single-dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR protects against human experimental infection with Vibrio cholerae O1 El Tor. Clinical Infectious Diseases, 2016. 62(11): 1329-1335. doi:10.1093/cid/ciw145
50. Cabrera A, et al. Vaxchora: a single-dose oral cholera vaccine. Annals of Pharmacotherapy, 2017. 51(7): 584-589. doi:10.1177/1060028017698162
51. Mosley JF, et al. Vaxchora: the first FDA-approved cholera vaccination in the United States. Pharmacy and Therapeutics, 2017. 42(10): 638.
52. Kenner JR, et al. Peru-15, an improved live attenuated oral vaccine candidate for Vibrio cholerae O1. J Infectious Diseases, 1995. 172(4): 1126-1129. doi:10.1093/infdis/172.4.1126
53. Sack DA, et al. Evaluation of Peru-15, a new live oral vaccine for cholera, in volunteers. J Infectious Diseases, 1997. 176(1): 201-205. doi:10.1086/514025
54. Peru-15 (Choleragarde®), a live attenuated oral cholera vaccine,is safe and immunogenic in human immunodeficiency virus(HIV)-seropositive adults in Thailand
55. García L, et al. The vaccine candidate Vibrio cholerae 638 is protective against cholera in healthy volunteers. Infection and immunity, 2005. 73(5): 3018-3024. doi:10.1128/IAI.73.5.3018-3024.2005
56. Fine P, Eames K, Heymann DL. "Herd immunity": a rough guide. Clinical infectious diseases, 2011. 52(7): 911-916. doi:10.1093/cid/cir007
57. Ali M, et al. Herd immunity conferred by killed oral cholera vaccines in Bangladesh: a reanalysis. The Lancet, 2005. 366(9479): 44-49. doi:10.1016/S0140-6736(05)66550-6
58. Clemens JD, et al. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results of one year of follow-u J infectious diseases, 1988. 158(1): 60-69. doi:10.1093/infdis/158.1.60
59. Khatib AM, et al. Effectiveness of an oral cholera vaccine in Zanzibar: findings from a mass vaccination campaign and observational cohort study. The Lancet infectious diseases, 2012. 2(11): 837-844. doi:10.1016/S1473-3099(12)70196-2
60. Ali M, et al. Herd protection by a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine in the slums of Kolkata, India. Clinical infectious diseases, 2013. 56(8): 1123-1131. doi:10.1093/cid/cit009